

lionen bebrüteter Hühnereier, die jedes Jahr benötigt werden, entfällt.

Als Totimpfstoff werden vornehmlich Splitvakzine und Subunitvakzine angeboten. Eine Liste der aktuellen Impfstoffe wird regelmäßig auf der Internetseite des Paul-Ehrlich-Instituts (www.pei.de) veröffentlicht. Die Empfehlung für die Impfstoffzusammensetzung wird von der WHO zweimal jährlich, im Februar für die nördliche Hemisphäre und im September für die südliche Erdhalbkugel herausgegeben (www.who.int).

Ausbruchsmangement

Zur Krankheitsvorbeugung sollten die allgemeinen hygienischen Regeln (Händehygiene, Vermeiden von Anhusten und Anniesen) eingehalten werden. Besonders gefährdete, nicht geimpfte Personen wie z. B. Säuglinge, Immuninkompetente und chronisch Kranke sollten sich von erkrankten Personen fernhalten.

Meldepflicht

Meldepflichtig gemäß § 7 IfSG nach direktem Virusnachweis namentlich an das Gesundheitsamt.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Robert-Koch-Institut, FG 12 (Virale Infektionen), Nordufer 20, D-13353 Berlin, Tel.: 030/4547-2456/-2454, Fax: 030/4547-2605, E-Mail: schweigerb@rki.de

Web-Adressen

- Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e.V. (<http://www.dvv-ev.de>)
- Gesellschaft für Virologie e.V. (<http://www.g-f-v.org>).

Schlüsselliteratur

1. Klenk H-D, Rott R (1988) The molecular biology of influenza virus pathogenicity. *Adv Virus Research* 34:247–281
2. Palese P, Shaw ML. (2006) Orthomyxoviridae: The Viruses and Their Replication. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields Virology* 5th edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; pp 1647–1689.
3. Tidona CA, Darai G (eds) (2001) *The Springer Index of Viruses*. Springer Berlin, Heidelberg, New York
4. Wright PF, Neumann G, Kawaoka Y. (2007) Orthomyxoviruses. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields virology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; pp 1691–740.

Influenzavirus A/H1N1/2009 – ein Überblick vom Ausbruch bis zur Vakzination

PAUL SCHNITZLER

Einleitung

Influenzaepidemien und Influenzapandemien treten immer wieder auf, unterscheiden sich aber deutlich im Schweregrad der klinischen Symptome. Ein Beispiel hierfür ist der Ausbruch von Influenza A/H1N1/2009, der im April 2009 in Mexiko und Kalifornien beschrieben wurde und vermutlich schon einige Wochen zuvor aufgetreten war. Dieses Virus ist genetisch nicht näher mit der zirkulierenden saisonalen Influenza aber mit zirkulierenden Schweineviren verwandt. Der neue Virusstamm ist eine Reassortante zwischen zwei verschiedenen Virusstämmen, die bei Schweinen vorkommen, und kann nun auch von Mensch zu Mensch übertragen werden. Entsprechend den Leitlinien der WHO handelt es sich um ein pandemisches Virus, bis Juli 2010 wurden weltweit insgesamt ca. 18.000 Todesfälle gemeldet. Diese Pandemie ist im Vergleich zu den Pandemien im vorigen Jahrhundert vergleichsweise mild. Bei Influenzaviren wurden 16 verschiedene Hämagglutinine beschrieben, 6 davon wurden beim Menschen isoliert, 3 (H1, H2, H3) waren in den Pandemien im 20. Jahrhundert involviert.

Influenzaviren

Influenzaviren haben ein sehr breites Wirtsspektrum und infizieren neben dem Menschen auch Wasservögel, Hunde, Pferde, Schweine und zahlreiche andere

Tiere. Das Genom ist segmentiert und besteht aus negativsträngiger RNA, die für insgesamt 11 Proteine kodieren, z. B. für die Oberflächenglykoproteine Hämagglutinin und Neuraminidase. Die Viren werden entsprechend den 16 verschiedenen Hämagglutinin-Subtypen und 9 Neuraminidase-Subtypen klassifiziert. Die drei Polymeraseuntereinheiten PB1, PB2 und PA sind gemeinsam für die Replikation und Transkription der viralen RNA zuständig. Die Neuraminidase entfernt Sialinsäure von der Zelloberfläche und ermöglicht dadurch das Freisetzen der neu gebildeten Viren, Sialinsäure wiederum ist der Rezeptor für das Influenza-Hämagglutinin. Die hohe Mutationsrate der viralen RNA ermöglicht eine hohe Diversität, die durch Mutationen und immunologische Selektion vorangetrieben wird. Ähnlich wie bei HCV und HIV findet man durch die hohe Zahl der Mutationen viele Virusquasispezies.

Doppelinfectionen mit zwei verschiedenen Influenza-subtypen im gleichen Wirt kommen sehr selten vor, können aber zu einem Reassortment der Gensegmente und damit zu einer Neukombination des genetischen Materials führen. Diese Reassortanten bilden unter Umständen die Quelle für ein neues pandemisches Virus, und enthalten Typen von Hämagglutinin oder Neuraminidase, gegen die in der Bevölkerung keine Immunität besteht. Das plötzliche Auftreten eines neuen Hämagglutinins bei zirkulierenden humanpathogenen Viren nennt man Antigenshift. Schweine sind als Schmelzgefäße für den Genaustausch bei Influenzaviren prädestiniert, da sie für viele verschiedene Influenzaviren empfänglich sind. Unkomplizierte

Verläufe von Infektionen sind durch eine Tracheobronchitis gekennzeichnet, bei einer Infektion der Alveolen finden häufig bakterielle Superinfektionen statt, die sich als Pneumonie präsentieren. Komplikationen in extra-respiratorischen Kompartimenten sind durch Enzephalopathie und Myokarditis gekennzeichnet.

Pandemien

Pandemien entstehen, wenn neue Subtypen von Hämagglutinin oder Neuraminidase von humanen Influenzaviren durch Reassortment aufgenommen werden oder wenn ein aviäres Influenzavirus sich zur effizienten Transmission bei Menschen adaptiert. Schweine dienen hier als Schmelztiegel für Influenzaviren unterschiedlicher Herkunft. Die Mortalitätsrate der A/H1N1/2009 entspricht eher einer saisonalen Influenza. Bisher sind H1, H2, H3, H5, H7 und H9 beim Menschen beschrieben, die restlichen zehn Hämagglutinine könnten jedoch beim Menschen auch auftreten. Jede Pandemie mit einem Hämagglutinin-Serotyp, der im letzten Jahrhundert beim Menschen nicht aufgetreten war, dürfte sehr wahrscheinlich eine Pandemie mit hoher Komplikations- und Mortalitätsrate auslösen.

Die Weltgesundheitsorganisation hat 6 Phasen definiert, die bestimmte Vorbereitungen und Maßnahmen im Falle einer Pandemie enthalten. Die Phasen 1 bis 3 dienen der Vorbereitung auf eine bevorstehende Pandemie, die Phasen 4 und 5 sind Vorstufen einer Pandemie, die Phase 6 wird bei einer Ausbreitung eines neuen Influenzavirus über mehr als 2 Kontinente ausgerufen.

Im 20. Jahrhundert sind drei Pandemien aufgetreten, die Spanische Grippe von 1918/1919, die Asiatische Grippe von 1958 und die Hong Kong Grippe 1968. Bei der Spanischen Grippe sind ca. 50 Millionen Menschen ums Leben gekommen, die Mortalität war bei jungen Menschen ausgeprägt hoch, wobei die meisten Menschen an einer bakteriellen Pneumonie verstarben. Das Protein PB1-F2 hat hier wesentlich zur Pathogenität dieses Virus beigetragen. Bei der Asiatischen Grippe reassortierten ein humanes und ein aviäres Influenzavirus, dieser Pandemie fielen weltweit ca. 1,5 Millionen Menschen zum Opfer. Ebenfalls durch ein Reassortment eines humanen Influenzavirus mit einem aviären Influenzavirus entstand der H2N2-Subtyp bei der Hong Kong Pandemie. Diese Pandemie hatte ca. 1 Million Todesopfer zur Folge.

Influenza Virus A/H1N1/2009

Der Influenza A/H1N1/2009 Ausbruch begann in La Gloria in Mexiko, im Februar 2009. Im April begannen die zuständigen Gesundheitsbehörden, mit einer Untersuchung der stark gehäuften respiratorischen Erkrankungen und meldeten diesen Ausbruch an die WHO. Die Centers for Disease Control identifizierten im April 2009 in zwei unabhängigen Proben in Südka-

lifornien Influenza A/H1N1/2009. Ende April 2009 traten vermehrt Häufungen von Infektionen mit dem neuen Virus auf und eine starke internationale Ausbreitung war feststellbar. Seitens der WHO wurde die Pandemiestufe 4 ausgerufen, kurz später die Stufe 5. Die letztgenannte Stufe bedeutet eine Ausbreitung in mindestens zwei Ländern. In Mexiko und den USA sind große Kampagnen zur Aufklärung der Bevölkerung zu vorbeugenden Hygienemaßnahmen angelaufen. Ende Mai 2009 wurde die Mehrzahl der Fälle außerhalb von Mexiko und den USA durch Reisende aus diesen Ländern verbreitet und übertragen. Jedoch war der klinische Verlauf meistens mild. Am 11.6.2009 erklärte die WHO die Pandemiestufe 6, aufgrund der Ausbreitung auf andere Kontinente. Diese schnelle weltweite Ausbreitung übertraf die Geschwindigkeit der vorhergehenden Pandemien deutlich. Die Schweinegrippe 2009 hat sich innerhalb von 6 Wochen über die ganze Welt ausgebreitet.

Die meisten Fälle der Neuen Influenza waren mild, meistens assoziiert mit Fieber, bei einigen Patienten traten auch Durchfälle auf. Nur ein kleiner Teil der Patienten wurde hospitalisiert. Hospitalisierungen traten meist bei Patienten mit bestehenden Grunderkrankungen auf. Insgesamt betrachtet ist die Mortalitätsrate gering und vergleichbar mit der saisonalen Influenza. Das neue Virus hat die Speziesbarriere durchbrochen und kann sogar vom Mensch wieder auf Schweine übertragen werden. Daher sind weitere mögliche Reassortanten ein Grund zur Sorge.

Das Influenzavirus A/H1N1/2009 ist eine Reassortante zwischen einer Dreifachreassortante eines nordamerikanischen Schweineinfluenzavirus mit einem eurasischen Schweinevirus. Die Ausbreitung im Jahr 2009 ist in ► Abb. 1 dargestellt, beachtenswert ist der zweigipflige Verlauf. Der erste Gipfel liegt im Sommer der Nordhalbkugel und reflektiert das pandemische Geschehen. Die weltweite Ausbreitung mit kumulativen Todesfällen ist in ► Abb. 2 zu finden.

Es besteht allerdings nur eine geringe Kreuzreaktion zwischen den Antigenen der saisonalen Influenzastämme und der Neuen Influenza. Interessanterweise haben Kinder und junge Erwachsene keine oder nur in geringem Maß kreuzreagierende Antikörper gegen A/H1N1/2009, Personen über 60 Jahre besitzen jedoch kreuzreagierende Antikörper durch weit zurückliegende Infektionen mit H1N1-Viren vor 1950. Dadurch sind ältere Menschen teilweise immun gegen die Neue Influenza (► Abb. 3).

Zur Prävention und Therapie der Neuen Influenza stehen Virostatika und verschiedene Impfstoffe zur Verfügung. Jedoch ist der Vorrat an Medikamenten und Impfstoffen begrenzt. Adamantane und Neuraminidaseinhibitoren sind zur antiviralen Therapie gegen Influenza zugelassen. Adamantane blockieren den M2-Ionenkanal, sind aber bei A/H1N1/2009 nicht wirksam. Die Neuraminidase-Inhibitoren Oseltamivir

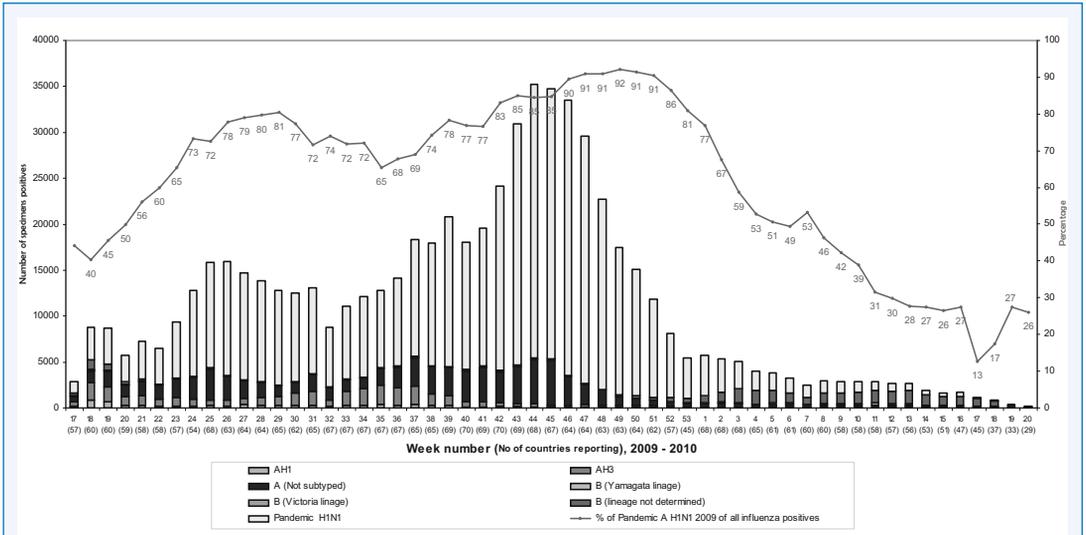


Abb. 1. Globale Ausbreitung von Influenza A/H1N1/2009 im Jahr 2009. (Quelle: FluNet, Global Influenza Surveillance Network; eine farbige Version der Abbildung finden Sie auf der beiliegenden CD und im Web unter www.springer.de/978-3-642-17157-4).

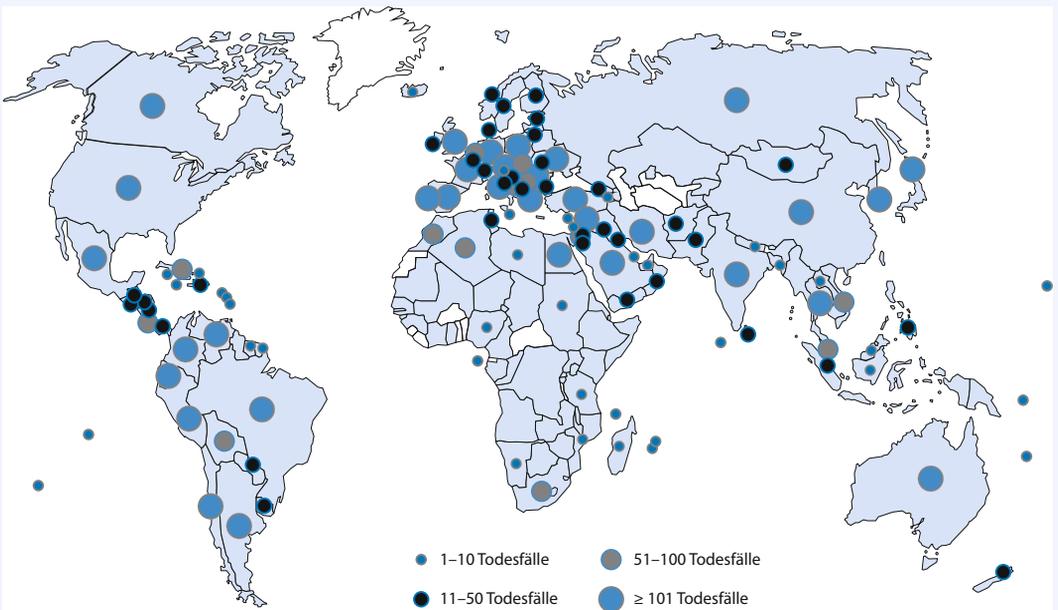


Abb. 2. Laborbestätigte Influenza-A/H1N1/2009-Fälle und Anzahl der Todesfälle (Quelle: WHO; Stand 04.07.2010; eine farbige Version der Abbildung finden Sie auf der beiliegenden CD und im Web unter www.springer.de/978-3-642-17157-4).

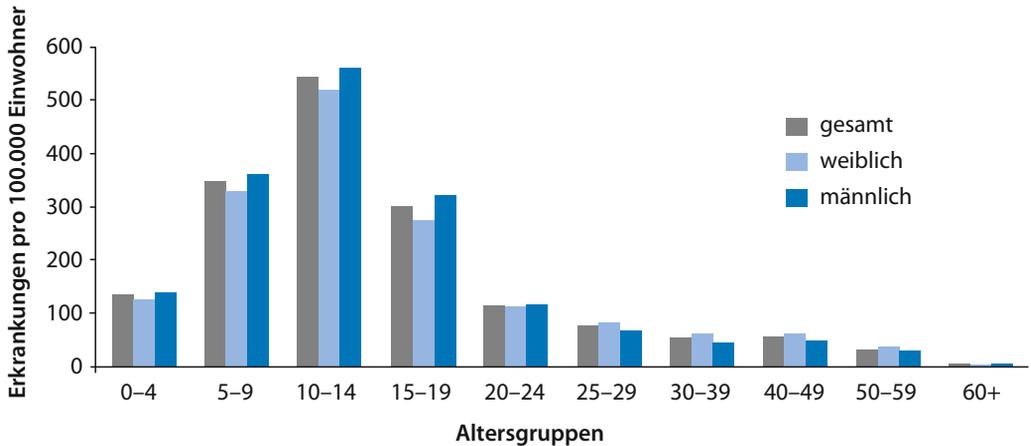


Abb. 3. Kumulierte Inzidenzen pro 100 000 Einwohner der gemeldeten Fälle Neuer Influenza in Deutschland nach Altersgruppen (Quelle: Robert-Koch-Institut, Stand: 23.11.2009)

und Zanamivir interferieren mit der Freisetzung von Viruspartikeln aus infizierten Zellen und hemmen somit die Ausbreitung der Viren im Organismus. Die Mehrzahl der saisonalen Influenzaviren ist gegen Neuraminidase-Inhibitoren resistent, bei A/H1N1/2009 wurden bisher nur sporadische Resistenzen berichtet. Die Mutation 274Y in der Neuraminidase ist maßgeblich an der Resistenz gegen Oseltamivir beteiligt, diese mutierten Stämme sind aber weiterhin empfindlich für Zanamivir.

Impfstoffe gegen Influenza werden jedes Jahr den aktuell zirkulierenden saisonalen Influenzaviren angepasst. Mehrere Firmen haben Vakzine gegen A/H1N1/2009 entwickelt. Die meisten Impfstoffe sind Spaltimpfstoffe, die virales Hämagglutinin enthalten, einige Impfstoffe enthalten auch Adjuvantien. Im Gegensatz hierzu wurde auch ein Ganzvirusimpfstoff eingesetzt, der ohne Zusatzstoffe wirksam ist. In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass zwei Wochen nach der ersten Impfung bereits eine hohe Schutzrate bei den Impfungen erreicht wurde, sodass eine Boosterimpfung nicht erforderlich ist.

Da der Impfstoffvorrat im Herbst 2009 nur für einen Teil der Bevölkerung zur Verfügung stand, wurde folgender Stufenplan von den Gesundheitsbehörden ausgearbeitet, der folgende Reihenfolge zur Durchführung der Impfung gegen A/H1N1/2009 empfahl:

1. medizinisches Personal
2. Kinder ab 6 Monaten
3. Schwangere
4. Personen zwischen 6 Monaten bis 24 Jahre
5. Personen zwischen 25 und 59 Jahren
6. Personen ab 60 Jahre

Diese Stufung reflektiert den dringend benötigten Schutz beim medizinischen Personal, um die medizi-

nische Versorgung der Bevölkerung zu gewährleisten. Da Kinder eine deutlich höhere Suszeptibilität als Erwachsene aufweisen, wurde ihnen Vorrang vor älteren Personen gewährt. Schwangere sollten ebenfalls bevorzugt geimpft werden, da bei ihnen eine hohe Rate an Komplikationen durch Infektion mit der Neuen Influenza berichtet wurde.

Am 10.8.2010 hat die WHO offiziell verkündet, dass die Phase 6 der aktuellen Pandemie beendet ist und sich die Welt in der postpandemischen Phase befindet. Das A/H1N1/2009 wird damit nicht automatisch verschwinden, sondern noch weiterhin zirkulieren. Ausbrüche außerhalb der üblichen Influenza-Saison sind mit diesem Virus allerdings nicht mehr zu erwarten. Während der Pandemie war dieses Virus im Vergleich zu anderen saisonalen Influenzaviren sehr stark vertreten, es ist aber zu erwarten, dass in Zukunft wieder verschiedene Influenza Subtypen nebeneinander zirkulieren.

Literatur

1. Clark TW, Pareek M, Hoschler K, Dillon H, Nicholson KG, Groth Net al (2009) Trial of 2009 influenza A (H1N1) monovalent MF59-adjuvanted vaccine. *N Engl J Med* 361:2424–2435
2. Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, Hanage WP, Van Kerkhove MD, Hollingsworth TD, Griffin J, Baggaley RF, Jenkins HE, Lyons EJ, Jombart T, Hinsley WR, Grassly NC, Balloux F, Ghani AC, Ferguson NM, Rambaut A, Pybus OG, Lopez-Gatell H, Alpuche-Aranda CM, Chapela IB, Zavala EP, Guevara DM, Checchi E, Garcia E, Hugonnet S, Roth C (2009) WHO Rapid Pandemic Assessment Collaboration. *Science* 324:1557–1561
3. Gatherer D (2009) The 2009 H1N1 influenza outbreak in its historical context. *J Clin Virol* 45:174–178
4. Garten RJ, Davis CT, Russell CA, Shu B, Lindstrom S, Balish A, Sessions WM, Xu X, Skepner E, Deyde V, Okomo-

- Adhiambo M, Gubareva L, Barnes J, Smith CB, Emery SL, Hillman MJ, Rivaller P, Smagala J, de Graaf M, Burke DF, Fouchier RA, Pappas C, Alpuche-Aranda CM, López-Gatell H, Olivera H, López I, Myers CA, Faix D, Blair PJ, Yu C, Keene KM, Dotson PD Jr, Boxrud D, Sambol AR, Abid SH, St George K, Bannerman T, Moore AL, Stringer DJ, Blevins P, Demmler-Harrison GJ, Ginsberg M, Kriner P, Waterman S, Smole S, Guevara HF, Belongia EA, Clark PA, Beatrice ST, Donis R, Katz J, Finelli L, Bridges CB, Shaw M, Jernigan DB, Uyeki TM, Smith DJ, Klimov AI, Cox NJ (2009). Antigenic and Genetic Characteristics of Swine-Origin 2009 A(H1N1) Influenza Viruses Circulating in Humans. *Science* 325(5937):197–201
5. Greenberg ME, Lai MH, Hartel GF, Wichems CH, Gittleman C, Bennet J et al (2009) Response to a monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine. *N Engl J Med* 361: 2405–2413
 6. Hurt AC, Ernest J, Deng YM, Iannello P, Besselaar TG, Birch C, Buchy P, Chittaganpitch M, Chiu SC, Dwyer D, Guigon A, Harrower B, Kei IP, Kok T, Lin C, McPhie K, Mohd A, Olveda R, Panayotou T, Rawlinson W, Scott L, Smith D, D'Souza H, Komadina N, Shaw R, Kelso A, Barr IG (2009). Emergence and spread of oseltamivir-resistant A(H1N1) influenza viruses in Oceania, South East Asia and South Africa. *Antiviral Res* 83: 90–93
 7. Neumann G, Noda T, Kawaoka Y (2009) Emergency and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. *Nature* 459:931–939
 8. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team, Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ, Gubareva LV, Xu X, Bridges CB, Uyeki TM, Dawood FS and Team (2009) *N Engl J Med* 360:2605–2615
 9. Peiris JSM, Poon LLM, Guan Y (2009) *J Clin Virol* 45:169–173
 10. Poland GA, Jacobson RM, Ovsyannikova IG (2009). Influenza virus resistance to antiviral agents: a plea for rational use. *Clin Infect Dis* 48:1254–1256
 11. Rambaut A, Pybus OG, Nelson MI, Viboud C, Taubenberger JK, Holmes EC (2008) *Nature* 45:615–620
 12. Smith GJD, Vijaykrishna D, Bahl J, Lycett SL, Worobey M, Pybus OG, Ma SK, Cheung CL, Raghwanji J, Bhatt S, Peiris JSM, Guan Y, Rambaut A (2009) Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic. *Nature* 459:1122–1126
 13. Wang TT, Palese P (2009). Unraveling the mystery of swine influenza virus. *Cell* 137: 983–985
 14. Webby RG, Swenson SL, Krauss SL, Gerrish PJ, Goyal SM, Webster RG (2000). Evolution of Swine H3N2 Influenza Viruses in the United States. *J Virol* 74:8243–8251
 15. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y (1992) Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev* 56:152–179
 16. Wichmann O, Stocker P, Poggensee G, Altmann D, Walter D, Hellenbrand W et al (2010) Pandemic influenza A(H1N1) 2009 breakthrough infections and estimates of vaccine effectiveness in Germany 2009–2010. *Euro Surveill* 2010:15

Inkoo-Virus

- ▶ Bunyaviren

Insektenstich

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

Intertrigo

- ▶ Trichosporon

Iodamoeba bütschlii

- ▶ Darmamöben, apathogen

Isospora belli

HORST ZAHNER

Erreger

Synonym(e)

Isospora hominis, *Lucetina belli*.

Erregerspezies

Isospora belli

Taxonomie

Stamm: Alveolata; Unterstamm: Apicomplexa; Klasse: Coccidea; Ordnung: Eimeriida; Familie: Eimeriidae; Gattung: *Isospora*

Historie

Die erste Beschreibung der Gattung erfolgte durch Virchow (1860). Als Parasit beim Menschen wurde *I. belli* erstmals 1915 gefunden.

Morphologie

Mit dem Stuhl ausgeschiedene Oozysten sind schlank-oval, durchschnittlich 30 x 19 µm groß, erscheinen an einem Pol etwas zugespitzt und enthalten eine kugelige Zygote. Nach Sporulation in der Außenwelt finden sich in der Oozyste 2 Sporozysten mit jeweils 4 Sporoziten.

Vermehrung

Nach oraler Aufnahme der sporulierten Oozysten dringen die Sporoziten in Epithelzellen des Dünndarms ein. Über wahrscheinlich 2 ungeschlechtliche (Merogonien) und eine geschlechtliche intrazelluläre Vermehrungen entstehen die Oozysten, die unter Zerstörung der Wirtszelle frei werden und mit den Fäzes

ausgeschieden werden. Die Präpatenz beträgt 7–9 Tage.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

I. belli ist hochpathogen für Immunsupprimierte, insbesondere HIV-Patienten. Bei Personen mit intaktem Immunsystem ist die Infektion selbstlimitierend und führt i. d. R. nur zu geringen Erscheinungen.

Erkrankung

Kokzidiose

Inkubationszeit

3–14 Tage nach oraler Aufnahme infektiöser Oozysten.

Leitsymptome

Krampfartige Leibschmerzen und profuser, unblutiger, übel riechender Durchfall.

Symptome

Bei Immunkompetenten kommt es in Abhängigkeit von der Infektionsdosis zu meist vorübergehender Erkrankung (Dauer 2–3 Wochen mit voranschreitender Besserung; die Infektion ist selbstlimitierend), gelegentlich auch zu länger anhaltender Diarrhoe und Malabsorption. Bei Immunsupprimierten führt die Infektion zu chronischem, oft periodischem, profusem, extrem übel riechendem Durchfall, Malabsorption, Steatorrhoe und Anorexie. Die Diarrhoe kann lebensbedrohlich sein.

Pathophysiologie

Jeder Entwicklungsschritt ist mit der Zerstörung der Wirtszellen verbunden. Bedingt durch die massive Parasitenvermehrung im Zuge der Merogonien sind mit der Oozystenproduktion (d. h. mit Beginn der Patenz) die ausgedehntesten Schäden verbunden. Gelegentlich kommt es zur Besiedlung der Gallengänge.

Immunantwort

Für *I. belli* liegen nur unzureichend Untersuchungen vor. Aus Studien an Kokzidien-infizierten Tieren ist bekannt, dass die Terminierung einer Erstinfektion in erster Linie über CD4-T-Zellen gesteuert wird, während ein Effekt auf Belastungsinfektionen von zytotoxischen T-Zellen vermittelt wird.

Differenzialdiagnose

Durchfälle anderer Genese, bei HIV-Patienten z. B. Befall mit Kryptosporidien u. a. Protozoen.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Stühle.

Diagnostische Verfahren

Nachweis der Oozysten z. B. im Flotationsverfahren

(gesättigte NaCl-, ZnCl₂-Lösung als Flotationsmedium) oder mittels SAFC-Verfahren.

Befund / Interpretation

Im Fall negativer Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass klinische Symptome schon vor dem Ende der Präpatenz auftreten können. Zur Verifizierung sollten die Stuhluntersuchungen während der nächsten 5–7 Tage weitergeführt werden.

Therapie

Therapeutische Verfahren

Als Verfahren der Wahl gilt die kombinierte Verabreichung von Trimethoprim und Sulfamethoxazol (z. B. 800/160 mg, 2 x tägl. über 10 Tage und länger). Bei HIV-Patienten ist eine Besserung über ordnungsgemäße HAART zu erwarten.

Epidemiologie

Verbreitung

Weltweit mit höheren Prävalenzen in warmen Klimazonen. Die Infektion ist selten bei Immunkompetenten, wird aber unter die so genannten Reiseerkrankungen gezählt. Bei unzureichenden Hygieneverhältnissen kommt es auch zu gehäuftem Auftreten in Kindertagesstätten und ähnlichen Einrichtungen. Bei HIV-Patienten liegt die Prävalenz weltweit bei 8–40 % mit ausgeprägten geografischen Unterschieden (relativ niedrige Werte in den USA gegenüber hohen Befallsraten in Südamerika).

Wirtsbereich / Reservoir

Ausschließlich der Mensch ist Wirt für *I. belli*.

Risikogruppen

Personen mit Immunsuppression, insbesondere HIV-Patienten; Kinder und ältere Personen in Betreuungseinrichtungen bei mangelhaftem Hygienestandard.

Transmission/Vektoren.

Die Infektion erfolgt direkt über die orale Aufnahme sporulierter Oozysten aus menschlichen Fäzes (Schmierinfektionen). Zur Kontamination von Nahrungsmitteln mit Oozysten können Fliegen, Schaben u. a. beitragen.

Prävention

Allgemeine hygienische Standards müssen eingehalten werden. Die Oozysten sporulieren innerhalb von 1–3 Tagen, wobei Wärme und Feuchtigkeit begünstigend wirken. Sie sind widerstandsfähige Stadien, die bei ausreichender Feuchtigkeit über Monate infektiös bleiben. Chemische Desinfektionsmaßnahmen sind nur erfolgreich bei Verwendung von Phenolderivaten als Wirkstoffe.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Referenzzentren gibt es nicht. Im Bedarfsfall sollten alle parasitologischen Einrichtungen Auskünfte geben können.

Schlüsselliteratur

1. Mehlhorn H (ed) (2007) Encyclopedic References of Parasitology, 3rd edn. Springer Heidelberg
2. Karanis P, Kourenti C, Smith H (2007) Waterborn transmission of protozoan parasites: a worldwide review of outbreaks and lessons learnt. *Water Health* 5:1–38

Isfahan-Virus

- ▶ Vesiculovirus

Issk-Kul-Virus

- ▶ Bunyaviren

Itaqui-Virus

- ▶ Bunyaviren

Ixodes ricinus

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

Jamestown-Canyon-Enzephalitis

- ▶ Bunyaviren

Jamestown-Canyon-Virus

- ▶ Bunyaviren

Japanische Enzephalitis (JE)

- ▶ Japanisches Enzephalitisvirus

Japanisches Enzephalitis-Virus

GÜNTHER SCHÖNRICH

Erreger

Erregerspezies

Japanisches Enzephalitis-Virus (JE-V)

Taxonomie

Das JE-V gehört zum Genus *Flavivirus* (Familie *Flaviviridae*). Ähnlich wie das serologisch eng verwandte *Murray-Valley-Enzephalitis-Virus*, *St.-Louis-Enzephalitis-Virus* und *West-Nil-Virus* ruft JE-V neurologische Erkrankungen beim Menschen hervor.

Historie

Im Jahre 1870 wurde die Japanische Enzephalitis erstmals beschrieben. Der Erreger konnte schließlich 1935 aus dem Gehirn eines verstorbenen Enzephalitisopfers in Tokio isoliert werden. Danach wurde JE-V in großen Teilen von Südostasien gefunden.

Morphologie

Das JE-V gleicht morphologisch dem *Gelbfieberevirus*.

Genom

Das Genom des JE-V besteht aus einzelsträngiger RNA mit einer Länge von 10.976 Basen (GenBank-Nr. M18370) und gleicht im Aufbau dem *Gelbfieberevirus*. Genetische Analysen lassen vermuten, dass JE-V ein relativ junges Virus darstellt, welches vor ca. 350 Jahren begonnen hat, sich von seinem vermutlich asiatischen Ursprungsvirus abzuspalten.

Vermehrung

Bevor das JE-V neuronales Gewebe befällt, vermehrt es sich zunächst an der Inokulationsstelle und in regi-

onalen Lymphknoten. Danach gelangt es in Leber, Niere, und Muskel. Insbesondere T-Zellen und mononukleäre Zellen des peripheren Bluts werden durch das Virus befallen. Auf welchem Weg der Erreger in das ZNS eindringt, ist größtenteils unklar.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Für die Neurovirulenz des JE-V ist das E-Protein verantwortlich. Bereits der Austausch einer Base im kritischen Bereich dieses viralen Glykoproteins kann zum Verlust der Fähigkeit führen, in das Nervengewebe einzuwandern. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass das Virus unreife Neuronen zerstört und damit die Enzephalitis erzeugt. Ähnlich wie das *St.-Louis-Enzephalitis-Virus* und das *West-Nil-Virus* zeigt JE-V bei älteren Personen (> 60 Jahre) eine größere Neigung zur Neuroinvasivität als bei jüngeren Erwachsenen. Es existieren vier, möglicherweise sogar fünf, Genotypen. Trotz der Nukleotidunterschiede bilden sie nur einen einzigen JE-V-Serotyp. Vermutlich sind sie durch die Anpassung des Virus auf Variationen innerhalb der Vektoren in verschiedenen geografischen Regionen entstanden. Die Relevanz dieser Sequenzunterschiede für die Erkrankung des Menschen ist jedoch unbekannt.

Erkrankung

Japanische Enzephalitis (JE)

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt ungefähr 5–15 Tage.

Symptome

Die meisten Infektionen verlaufen asymptomatisch. Unterschiedliche symptomatische Verlaufsformen der JE-Infektion sind möglich: milde ablaufende fiebrige Erkrankung, aseptische Meningitis oder akute Meningomyeloenzephalitis. Die Schätzungen über die Häufigkeit der akuten Meningomyeloenzephalitis schwanken je nach geografischer Region zwischen 1:20 Infektionen und 1:800 Infektionen. Die JE beginnt mit Fieber und Kopfschmerzen. Sehr rasch kommt es zu Bewusstseinsstrübung, Stupor und schließlich Koma. Enzephalitiden sind häufiger und schwerer bei Kindern und älteren Personen (> 60 Jahre). Bei Kindern treten häufig generalisierte Krampfanfälle auf. Etwa 25 % aller Enzephalitis-Patienten erholen sich, ohne dass neurologische Schäden zurückbleiben. Bis zu 25 % sterben relativ rasch. Die restlichen 50 % überleben mit unterschiedlichen Schweregraden von neurologischen und psychiatrischen Schäden.

Pathophysiologie

Mit bildgebenden Verfahren (CT, MRT) können nekrotische Gewebeschäden im Thalamus, den Basalganglien und in den tiefer gelegenen Kernen des ZNS nachgewiesen werden.

Immunantwort

In der akuten Phase der Infektion mit JE-V werden IgM-Antikörper gebildet, die im Serum und der Zerebrospinalflüssigkeit nachgewiesen werden können. Auch IgG-Antikörper werden später produziert, sind aber für sich betrachtet wegen der erheblichen Kreuzreaktivität mit anderen Flaviviren diagnostisch kaum verwertbar.

Differenzialdiagnose

Die Differenzialdiagnose der ZNS-Symptomatik umfasst viele andere virale Erreger. Häufig sind Enteroviren als Ursache anzuschuldigen. In Nordamerika sind das *West-Nil-Virus*, das *St.-Louis-Enzephalitis-Virus* und das *LaCrosse-Virus* wichtige durch Arthropoden übertragene Enzephalitis-Erreger. Auch an die seltene Herpesenzephalitis, die durch das Herpes-simplex-Virus hervorgerufen wird und spezifisch therapiert werden kann, muss gedacht werden. Epidemiologische Hinweise wie Jahreszeit und Wohnort in einem bekannten Endemiegebiet erleichtern die Diagnose einer Flavivirus-Enzephalitis.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Serum, Plasma, Liquor.

Diagnostische Verfahren

Serologische Testverfahren (IF, ELISA, KBR, HHT) stehen zur Verfügung. Der Nachweis von IgM-Antikörpern mittels ELISA-Verfahren in Serum oder Liquor ermöglicht die Diagnose einer akuten JE-V-Infektion. Die Virusisolierung aus dem Blut ist nur in der Frühphase der Infektion möglich. Ebenso kann mit Hilfe von RT-PCR-Verfahren versucht werden, das virale Genom in der frühen Phase der Symptomatik im Blut zu detektieren. Die Virusisolierung aus dem Liquor gelingt fast nie und ist mit einer sehr schlechten Prognose verbunden.

Befund / Interpretation

Die serologischen Testverfahren müssen wegen der erheblichen Kreuzreaktivität mit anderen Flaviviren, insbesondere dem *St.-Louis-Enzephalitis-Virus*, *Murray-Valley-Enzephalitis-Virus* und *West-Nil-Virus*, kritisch betrachtet werden. Gegen JE-V gerichtete IgM-Antikörper können im Liquor jedoch nur bei akuter Enzephalitis nachgewiesen werden. Dieser Befund erlaubt die Abgrenzung gegenüber früher abgelaufenen Infektionen mit anderen Flaviviren.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Wie bei allen anderen flaviviralen Enzephalitiden steht keine spezifische Therapie zur Verfügung. Es kommt nur eine supportive Behandlung in Frage, wie beispielsweise Dekubitusprophylaxe, Gabe von Antikonvulsiva, Prävention von Sekundärinfektionen, Monitoring des kardiorespiratorischen Systems und Bilanzierung des Flüssigkeitshaushaltes.

Epidemiologie

Verbreitung

Das JE-V ist in Süd-, Ost- und Südostasien verbreitet. Außerdem tritt es in Papua-Neuguinea, Nordaustralien und der Torres-Straße auf (► Abb. 1). Weltweit ist JE-V mit mehr als 50.000 berichteten Fällen (davon 15.000 mit tödlich) pro Jahr die häufigste arbovirale Ursache der Enzephalitis. Die tatsächliche Anzahl der Fälle ist sicherlich viel höher. JE-V ist verantwortlich für Enzephalitis-Epidemien unter Kindern in Indien, Korea, China, Südostasien und Indonesien. Aufgrund seiner weiten geografischen Verbreitung bedroht es ca. 2–3 Milliarden Menschen. Die Infektionen treten entsprechend der Aktivität ihrer Vektoren saisonal auf: später Sommer bis früher Herbst in gemäßigten Zonen (China, Korea und Japan) bzw. während der Regenzeit in tropischen und subtropischen Gebieten (z. B. Indien). In den letzten 2 Jahrzehnten hat die Inzidenz der Erkrankung in Japan, Korea und Taiwan abgenommen, während in Indien, Nepal, Burma, Vietnam und in den nördlichen Regionen Thailands vermehrt Epidemien aufgetreten sind. Die JE wütet hauptsächlich in ländlichen Gebieten und ist mit der Regenzeit und Bewässerungsmaßnahmen assoziiert. Serologische Studien zeigen, dass in Endemiegebieten fast alle Menschen bis zum frühen Erwachsenenalter mit dem Virus Kontakt gehabt haben. Während der JE-Saison kann der Anteil der virusinfizierten Moskitos in den Endemiegebieten größer als 1 % sein.

Wirtsbereich / Reservoir

JE-V vermehrt sich in Vögeln (hauptsächlich Wasservögel wie z. B. Reiher) und Schweinen, die als Haustiere gehalten werden, ohne dass diese erkranken. Bei ihnen tritt eine signifikante Virämie auf. Moskitos infizieren sich während einer Blutmahlzeit und vermehren das aufgenommene Virus in Speicheldrüse und Darmgewebe. Eine breite Palette anderer Tiere (z. B. Schlangen, Hunde, Fledermäuse) und der Mensch können infiziert werden, ohne eine signifikante Virämie zu entwickeln. Diese Fehlwirte sind deshalb für das Virus eine Sackgasse, da die Infektionskette unterbrochen wird. Auch Pferde können von dem Virus befallen werden und wie der Mensch an Enzephalitis erkranken. Aufgrund dieser Eigenschaften stellt JE-V nicht nur ein humanmedizinisches sondern auch ein veterinärmedizinisches Problem dar.



■ **Abb. 1.** Verbreitung des Japanischen Enzephalitis-Virus. Die Hochrisiko-Länder sind blau markiert.

Risikogruppen

Fälle von JE bei Reisen in Endemiegebiete kommen vor. Das Risiko hängt ab von Ort, Zeitpunkt und Dauer der Reise und kann bei Reisen in ländliche Gebiete Asiens während der JE-Saison bis zu 1:5.000 bei 4 Wochen Exposition betragen.

Transmission / Vektoren

An der Übertragung der Krankheit ist als ornithophiler Vektor *Culex tritaeniorhynchus* beteiligt. Da dieser Moskito in bewässerten Reisfeldern brütet, tritt JE hauptsächlich auf dem Land auf. Der Hauptvektor kann jedoch in Abhängigkeit von der geografischen Region variieren.

Prävention / Impfstoffe

Maßnahmen zur Vermeidung von Moskitostichen (lange Kleidung, Repellentien, Moskitonetze) sollten auf alle Fälle ergriffen werden. Die wichtigste Kontrolle der JE ist jedoch die umfassende Impfung von Menschen und Haustieren (insbesondere Hausschweinen).

In Japan (Biken) wurde eine formalinaktivierete Vakzine für den Menschen hergestellt, die auf der Vermehrung des Virus in Mäusegehirnen beruhte. Dieser Impfstoff verursacht allergische Nebenwirkungen (Urtikaria, angioneurotisches Ödem) bei 0,1–1% der Geimpften. Die WHO sieht deshalb mittlerweile den Gebrauch von Impfstoffen, die in Mäusegehirnen hergestellt werden, sehr kritisch. Seit 2005 wird der Impfstoff in Japan nicht mehr hergestellt. In China wird

eine attenuierte Lebendvakzine verwendet, die auf Zellkultur-Basis produziert wird, aber international wenig Akzeptanz gefunden hat. Kürzlich wurde ein inaktiverter Impfstoff, IC-51 (IXIARO, Novartis) entwickelt, für dessen Herstellung Viren in Vero-Zellen vermehrt werden. IC-51 enthält ein Adjuvans und wurde in den USA und Europa zugelassen. Es werden weitere Anstrengungen unternommen, sicherere und effektivere Impfstoffe herzustellen. Ein aussichtsreicher Kandidat ist derzeit eine rekombinante Lebendvakzine, die auf dem erfolgreichen 17D-Impfstoff gegen Gelbfieber basiert und immunogene Proteine des JE-V-Stamms SA 14-14-12 enthält. Sie wird zurzeit klinisch getestet.

Der Nutzen einer Impfung für Menschen, die in endemischen JE-V Gebieten leben, ist unbestreitbar. Dagegen sind Reisende in die betroffenen Länder im Allgemeinen weniger stark von Enzephalitis bedroht (jährlich nur 1:1.000.000 Asienreisenden), da meistens Städte besucht werden. Bei Reisen in ländliche Gebiete Asiens erhöht sich allerdings das Risiko erheblich. Bei längeren Outdoor-Aktivitäten in ländlichen Gebieten Asiens sollte daher auch bei kürzerer Verweildauer geimpft werden, zumal der jetzt verfügbare Impfstoff weniger Nebenwirkungen aufweist.

Ausbruchmanagement

Die Kontrolle von Ausbrüchen basiert neben Impfungen auf der Beseitigung von Moskito-Brutstätten und dem Vermeiden von Moskito-Expositionen durch gefährdete Personen.

Meldepflicht

Nach § 7 Abs. 2 des neuen Infektionsschutzgesetzes (IfSG) müssen Erreger, die nicht namentlich in § 7 IfSG aufgeführt sind, gemeldet werden, wenn Hinweise auf eine schwere Gefahr für die Allgemeinheit bestehen (bedrohliche örtliche und zeitliche Häufung von Infektionen). Diese Regelung schließt auch Erreger mit ein, die derzeit in Deutschland keine Gefahr darstellen (z. B. JE-V).

Weiterführende Informationen**Referenzzentren / Expertenlaboratorien**

- Nationales Referenzzentrum für tropische Infektionserreger, Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Bernhard-Nocht-Straße 74, 20359 Hamburg, Tel.: +49-40-42818-401 bzw. 400, E-Mail: MZD@bni-hamburg.de
- Nationales Referenzlabor für Japanisches Enzephalitis-Virus, Friedrich-Loeffler-Institut (FLI), Südufer 10, 17493 Greifswald-Insel Riems, Tel.: +49 383517-163, E-Mail: Martin.Groschup@fli.bund.de

Web-Adressen

- Robert-Koch-Institut (RKI): <http://www.rki.de/>
- Friedrich-Loeffler-Institut (Nationales Referenzlabor für Japanische Enzephalitis-Virus): <http://www.fli.bund.de/>
- Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin (Hinweise auf Tropen-Viruskrankheiten): <http://www.bni-hamburg.de/>
- Gesellschaft für Virologie: <http://www.g-f-v.org/>
- Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e.V.: <http://www.dvv-ev.de/>
- Centers for disease control and prevention (Informationen zu Japanische Enzephalitis-Virus): <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/jencephalitis/>
- Veterinary Public Health (Tierärztliche Hochschule Hannover): http://www.veterinary-public-health.de/home_d/aufgaben/zoosenosen/

- WHO World Health Organization (Aktuelles über Infektionskrankheiten, Empfehlungen und Programme der WHO): <http://www.who.int/>

Schlüsselliteratur

1. Gubler DJ, Kuno G, Markoff L (2007). Flaviviruses. In: Knipe DM, Howly PM (eds) Fields Virology (5th edition), Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, pp 1153–1252
2. Mackenzie JS, Gubler DJ, Petersen LR (2004) Emerging flaviviruses: the spread and resurgence of Japanese encephalitis, West Nile and dengue viruses. Nat Med 10:S98–S109
3. Schoub BD, Venter M (2009) Flaviviruses. In: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Pattison JR, Griffiths PD, Schoub BD, Mortimer P (eds) Principles and practice of clinical virology (6th edition), Chichester: John Wiley, pp 669–698.

Japanisches Fleckfieber

- ▶ Rickettsien

JC-Virus (JCV)

- ▶ Polyomaviren

Jigger

- ▶ Tunga penetrans

Junin-Virus

- ▶ Arenaviren

Kala-Azar

- ▶ Leishmanien

Kalabarschwellung

- ▶ Loa loa

Kälberflechte

- ▶ Trichophyton verrucosum

Kaposi-Sarkom

- ▶ Humane Immundefizienzviren (HIV)
- ▶ Humanes Herpesvirus 8 (HHV-8)

Kaposi-Sarkom-assoziiertes Herpesvirus (KSHV)

- ▶ Humanes Herpesvirus 8 (HHV-8)

Karies

- ▶ Aktinomyzeten mit fermentativem Kohlenhydratmetabolismus
- ▶ Bifidobakterien
- ▶ Prevotella

Kasokero-Virus

- ▶ Bunyaviren

Katayama-Krankheit

- ▶ Schistosomen

Katheterinfektion

- ▶ Burkholderia, Ralstonia
- ▶ Candida
- ▶ Corynebacterium, sonstige Spezies
- ▶ Enterobacter
- ▶ Enterokokken

- ▶ Flavobacterium
- ▶ Fusarium
- ▶ Malassezia
- ▶ Propionibakterien
- ▶ Serratia
- ▶ Staphylococcus (koagulasen negativ)
- ▶ Stenotrophomonas

Katzenkratzkrankheit

- ▶ Bartonella

Katzenspulwurm

- ▶ Toxocara

Kawasaki-Syndrom

- ▶ Coronavirus, humanpathogenes

Keratitis

- ▶ Adenoviren
- ▶ Amöben, frei lebende (Naeglerien, Acanthamoeben, Balamuthia, Amöben als Vehikel pathogener Mikroorganismen)
- ▶ Coxsackieviren
- ▶ Fusarium
- ▶ Herpes-simplex-Virus (HSV)
- ▶ Molluscum Contagiosum Virus (MCV)
- ▶ Mycobacterium leprae
- ▶ Onchocerca volvulus
- ▶ Scedosporium
- ▶ Scopulariopsis brevicaulis
- ▶ Stenotrophomonas
- ▶ Treponemen
- ▶ Trichophyton schoenleinii
- ▶ Varicella-zoster-Virus (VZV)

Keratokonjunktivitis

- ▶ Microsporidien

Keratokonjunktivitis epidemica

- ▶ Adenoviren

Keratokonjunktivitis, herpetische

- ▶ Herpes-simplex-Virus (HSV)

Keratolysis sulcata

- ▶ Micrococcus, Dermacoccus, Kocuria und Kytococcus

Kerion celsi

- ▶ Microsporum canis

Keuchhusten

- ▶ Bordetella

Khabarovsk-Virus

- ▶ Hantaviren

Kinderlähmung

- ▶ Polioviren

Kinderwurm

- ▶ Enterobius vermicularis

Kingella

MARDJAN ARVAND

Erreger

Synonym(e)

Früher *Moraxella kingae* bzw. *Moraxella kingii*.

Erregerspezies

K. kingae, *K. indologenes*, *K. denitrificans*, *K. oralis*

Taxonomie

Familie Neisseriaceae, Gattung Kingella. *K. kingae* wird der HACEK-Gruppe zugeordnet.

Historie

Von Henriksen und Bovre 1968 als *Moraxella kingii* beschrieben, 1976 als eigene Gattung abgetrennt und nach der amerikanischen Bakteriologin E. O. King benannt.

Morphologie

Gramnegative, kokkoide Stäbchen, häufig in Paaren

oder kurzen Ketten gelagert. Unbeweglich oder mit gleitender (taumelnder) Beweglichkeit.

Genom

Partielle Sequenz des 16S rRNA-Gens ist in GenBank unter der Accession-Nr. AY551999 verfügbar.

Vermehrung

Anspruchsvoller Erreger, Wachstum auf blut- oder eiweißhaltigen Nährböden unter mikroaerophilen bzw. anaeroben Bedingungen. Kolonien nach 48-stündiger Bebrütung klein, glatt oder mit Schwärmsaum.

Erkrankungen

Septische Arthritis, Osteomyelitis überwiegend bei Kindern unter 4 Jahren, Endokarditis und Sepsis, eitrige Infektionen des ZNS, Auge, etc.

Inkubationszeit

Unterschiedlich.

Leitsymptome

Fieber und Knochen- bzw. Gelenkschmerzen bei Osteomyelitis und septischer Arthritis. Neu aufgetretenes Herzgeräusch und Fieber bei Endokarditis.

Symptome

- ▶ Endokarditis, septische Arthritis, Osteomyelitis.

Pathophysiologie

Kingella ist Bestandteil der physiologischen Flora der Mundschleimhaut, wird i. d. R. hämatogen verbreitet und kann in der Folge Infektionen der Knochen und Gelenke, Herzklappen (Natur- und künstliche Klappen), Meningen und weiterer Organe hervorrufen.

Differenzialdiagnose

- ▶ Endokarditis, septische Arthritis, Osteomyelitis durch andere Erreger.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

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

Diagnostische Verfahren

Mikroskopie: Direkter Nachweis des Erregers im Grampräparat. Kultur stellt das Routineverfahren im mikrobiologischen Labor dar. *K. kingae* wächst auf Blut- oder Kochblut-, nicht aber auf McConkey-Agar und ist i. d. R. Katalase-negativ und Oxidase-positiv. Molekularbiologische Methoden zum Nachweis und zur Identifizierung der bakteriellen DNA (Nukleinsäureamplifikation, Sequenzierung) finden in besonderen Fällen Anwendung.

Befund / Interpretation

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

Therapie**Therapeutische Maßnahmen**

I. d. R. gute *In-vitro*-Empfindlichkeit gegen β -Laktamantibiotika, Makrolide, Tetracykline, Cotrimoxazol und Fluorochinolone. Zur empirischen Therapie einer schweren *Kingella*-Infektion werden Cephalosporine der 3. Generation (Ceftriaxon, Cefotaxim), z. T. in Kombination mit Aminoglykosiden empfohlen.

Resistenz

β -Laktamase produzierende Stämme wurden beschrieben.

Epidemiologie**Verbreitung**

Der Erreger kommt vermutlich weltweit vor.

Wirtsbereich / Reservoir

K. kingae und *K. oralis* sind Bestandteil der physiologischen Standortflora des oberen Respirationstrakts des Menschen.

Risikogruppen

Vor allem Säuglinge und Kleinkinder sind prädestiniert für Knochen- und Gelenkinfektionen durch *Kingella*. Ein erhöhtes Risiko für Endokarditis besteht bei Vorschädigung der Herzklappen, Trägern künstlicher und biologischer Herzklappen und Conduits, nach Shuntanlage sowie nach durchgemachter bakterieller Endokarditis.

Transmission / Vektoren

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

Prävention / Impfstoffe

Bei vorgeschädigten Herzklappen wird eine antibiotische Endokarditisprophylaxe bei chirurgischen bzw. zahnärztlichen Eingriffen empfohlen.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen**Web-Adressen**

- <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/abstract/peds.2004-2051v1>
- http://www.dgk.org/leitlinien/LL_Endokarditis_S2.pdf
- <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/ll/019-012.htm>

Schlüsselliteratur

1. von Grävenitz A, Zbinden R, Mutters R (2003) Actinoba-

cillus, Capnocytophaga, Eikenella, Kingella, Pasteurella, and other fastidious or rarely encountered gram-negative rods. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenoer FC, Tenover FC, Tenover HY (eds) Manual of Clinical Microbiology, 8th edn. ASM Press, Washington DC

2. Steinberg JP, Del Rio C (2005) Other gram-negative and Gram-variable bacilli. In: Mandell, Douglas and Bennett's (eds) Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th edn. Churchill Livingstone, New York
3. Yagupsky P (2004) *Kingella kingae*: from medical rarity to an emerging paediatric pathogen. Review. Lancet Infect Dis 4:358–367

Klebsiella

RAINER PODSCHUN

Erreger**Synonym(e)**

Klebsiella planticola = *Raoultella planticola*, *Klebsiella terrigena* = *Raoultella terrigena*, *Klebsiella ornithinolytica* = *Raoultella ornithinolytica*.

Erregerspezies

Klebsiella (*K.*) *pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. planticola*, *K. terrigena*, *K. ornithinolytica*

Subspezies: *K. pneumoniae ssp. pneumoniae*, *ssp. ozaenae*, *ssp. rhinoscleromatis*

Taxonomie

Familie: Enterobacteriaceae; Gattung: *Klebsiella*

Historie

Der Bazillus wurde 1883 erstmalig von dem Berliner Pathologen Karl Friedländer als Erreger einer schweren Pneumonie – der heute seltenen Friedländer-Pneumonie – beschrieben. 1885 wurde das „Friedländer-Bazillus“ von Trevisan nach dem deutschen Bakteriologen und Pathologen Edwin Klebs (1834–1913) benannt.

Morphologie

Gramnegative, kurze, plumpe Stäbchen.

Genom

Das Genom von *Klebsiella pneumoniae* wurde vom Genome Sequencing Center der Washington University (Saint Louis) vollständig sequenziert.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

- Fimbrien: Typ1-Pili (Mannose-sensitive Hämagglutinine) und Typ3-Pili (Mannose-resistente, klebsiellaartige Hämagglutinine) vermitteln die Adhärenz an Wirtszellen und -strukturen.
- Siderophore (Eisenkomplexbildner): Unter Eisenmangelbedingungen werden Enterobaktin und/oder Aerobaktin in das externe Milieu sezerniert und versorgen die Bakterienzelle mit Eisenionen.
- Serumresistenzigenschaften machen die Bakterien unempfindlich gegen die bakterizide Wirkung

von humanem Serum. Serumresistenz wird vermutlich durch Lipopolysaccharide, möglicherweise auch durch Kapselantigene vermittelt.

- Kapseln: Die Polysaccharidkapseln der Klebsiellen bewirken einen Schutz vor der Phagozytose durch polymorphkernige Granulozyten. Die serologisch unterscheidbaren 77 verschiedenen Kapselantigene wirken unterschiedlich stark virulenzfördernd. Besonders virulent sind Klebsiellen-Stämme mit den Kapseltypen K1 und K2.
- O-Antigene. Die O-Seitenketten der Lipopolysaccharide werden für Serumresistenzigenschaften der Bakterien verantwortlich gemacht. Die meisten klinischen Klebsiellen-Isolate gehören dem Serotyp O1 an.

Erkrankungen

Klebsiellen, hauptsächlich die humanmedizinisch bedeutsamste Art *K. pneumoniae*, verursachen vor allem nosokomiale Lokal- und Allgemeininfektionen: Harnwegsinfektionen, Pneumonien, Wundinfektionen, Septikämien, Infektionen bei Intensivpatienten. In der Pädiatrie stellen Klebsiellen-Infektionen insbesondere ein Problem auf Frühgeborenen- und Intensivstationen dar (Neugeborenensepsis, -meningitis). Außerhalb des Krankenhauses sind sie häufige Erreger schwerer Pneumonien bei resistenzgeschwächten Personen, vornehmlich bei Alkoholikern. Zwei äußerst seltene Sonderformen von Klebsiellen-Infektionen sind mit den Subspezies *ozaenae* bzw. *rhinoscleromatis* assoziierte chronisch-entzündliche Erkrankungen der Nasenschleimhaut – die Ozaena („Stinknase“) sowie das Rhinosklerom.

Synonym(e)

Nicht bekannt.

Inkubationszeit

Nicht bekannt.

Leitsymptome

Dem jeweiligen Krankheitsbild entsprechend.

Symptome

Dem jeweiligen Krankheitsbild entsprechend.

Pathophysiologie

Nicht bekannt.

Immunantwort

Phagozytose, Antikörperreaktionen.

Differentialdiagnose

Ausschluss anderer Infektionserreger.

Diagnostik

Diagnostische Verfahren

Mikroskopie: Gramnegative, kurze, plumpe Stäbchen; unbeweglich.

Kultur: Einfach, die Isolierung erfolgt meist auf lakto-sehaltigen Indikatornährböden. Die ausgeprägte Produktion von Polysaccharid-Kapseln führt zur Bildung charakteristischer großer, schleimiger Kolonien.

Biochemische Differenzierung: Klebsiellen bilden in der Regel Lysin-, aber keine Ornithindecaboxylase. Meist sind der Abbau von Citrat sowie die Bildung von Acetoin zu beobachten. Der fermentative Abbau unter Säurebildung erstreckt sich auf ein sehr breites Spektrum von Zuckern.

Serologie: Üblicherweise anhand von 77 bis heute bekannten Kapselantigenen mittels der Kapsel-Quellungsreaktion oder der Counter-Immunelektrophorese (CIE).

Befund / Interpretation

Erregernachweis ausschlaggebend.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Drittgenerations-Cephalosporine, Carbapeneme, Co-Trimoxazol, Aminoglykoside und Chinolone sind meist wirksam. Die Therapie sollte anhand des Antibiogramms erfolgen. Bei schweren systemischen Klebsiellen-Infektionen ist die Kombination eines β -Laktam-Antibiotikums mit einem Aminoglykosid (synergistische Wirkung) sinnvoll.

Resistenz

Klebsiellen zeigen eine natürliche Resistenz gegenüber Aminopenicillinen. Seit 1982 starke Ausbreitung multiresistenter Stämme, die Breitspektrum- β -Laktamasen (extended spectrum beta-lactamases, ESBL) produzieren (sog. ceftazidimresistente Stämme). In Europa ist ein starkes Nord-Süd-Gefälle von ESBL-Bildnern zu beobachten mit dem häufigsten Vorkommen in Mittelmeer-Anrainerstaaten, insbesondere auf Intensivstationen. Die Zunahme von Carbapenem-Resistenzen bei *K. pneumoniae* stellt eine neue, besorgniserregende Entwicklung dar.

Epidemiologie

Verbreitung

Weltweit.

Wirtsbereich / Reservoir

Klebsiellen sind in der Natur weit verbreitet und sind im Wasser, im Boden und auf Pflanzen zu finden. Bei Menschen und Tieren kommen sie als Saprophyten im Nasen-Rachen-Raum, vor allem aber im Darm vor.

Risikogruppen

Hauptrisikogruppe sind immunsupprimierte, vorwiegend hospitalisierte Patienten mit prädisponierenden Grunderkrankungen.

Transmission / Vektoren

Hauptsächliches Erregerreservoir für die Übertragung

von Klebsiellen sind der Gastrointestinaltrakt des Patienten und die Hände des Personals. Eine Übertragung erfolgt meist durch direkten Kontakt. Nach Aufnahme in das Krankenhaus steigt die Kolonisationsrate der Patienten, abhängig von der Dauer des Aufenthaltes, drastisch an. Die erhöhte nosokomiale Trägerrate scheint eher durch den Gebrauch von Antibiotika als durch Wirtsfaktoren bedingt zu sein. Direkte Übertragung und ein starkes Ausbreitungsvermögen von Klebsiellen führen häufig zu nosokomialen Ausbrüchen.

Prävention / Impfstoffe

Einhaltung der krankenhaushygienischen Standardverfahren, insbesondere der hygienischen Händedesinfektion.

Ausbruchmanagement

Bei Krankenhaus-Ausbrüchen ist eine epidemiologische Überwachung zur Eingrenzung des Ausbruchs sinnvoll, insbesondere bei epidemischen Krankenhausinfektionen durch multiresistente, ESBL-produzierende Stämme.

Meldepflicht

Aufzeichnungspflicht nach § 23 Abs. 1 Satz 1 IfSG bei Resistenz gegen Imipenem/Meropenem, Chinolon Gr. II, Amikacin, Cefotaxim, Piperacillin/Tazobactam, Cefotaxim oder analoge Testsubstanz.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- International: The International Escherichia and Klebsiella Reference Centre (WHO), Statens Serum Institute, Copenhagen, Denmark (SSI)
- Deutschland: Konsiliarlaboratorium für Klebsiellen, Institut für Infektionsmedizin, Universitätsklinikum SH, Campus Kiel

Web-Adressen

- Klebsiella-Genomsequenz: <http://genome.wustl.edu/genome.cgi?GENOME=Klebsiella%20pneumoniae&SECTION=assemblies>

Schlüsselliteratur

1. Holt JG, Krieg NR, Sneath PHA, Stalley JT, Williams ST (1993) *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*, 9th edn. Williams & Wilkins, Baltimore
2. Janda JM, Abbott SL (2005) *The enterobacteria*, 2nd edn. ASM Press, Washington
3. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH et al. (2007) *Manual of Clinical Microbiology*, 9th edn. ASM Press, Washington

Kleienflechte

- ▶ Malassezia

Kleiner Fuchsbandwurm

- ▶ Echinokokken

Kleiner Leberegel

- ▶ *Dicrocoelium dendriticum*

Kluyvera, Koserella (Yokenella), Leclercia, Leminorella, Moellerella

RAINER PODSCHUN

Erreger

Synonym(e)

Koserella trabulsii = *Yokenella regensburgi*.

Erregerspezies

Kluyvera ascorbata, *K. cryocrescens*, *K. georgiana*, *Koserella trabulsii* (syn. *Yokenella regensburgi*), *Leclercia adecarboxylata*, *Leminorella grimontii*, *L. richardii*, *L. species 3*, *Moellerella wisconsensis*

Taxonomie

Familie: Enterobacteriaceae; Gattungen: Kluyvera, Koserella (Yokenella), Leclercia, Leminorella, Moellerella

Nach der Regel 24b des International Code of Nomenclature of Bacteria hat die Bezeichnung Yokenella (japanische Beschreibung 1984) Vorrang vor dem Namen Koserella (Beschreibung des CDC, 1985).

Historie

Diese Gattungen wurden zwischen 1981 und 1986 aus einigen der bislang nicht klassifizierten Biogruppen von Enterobacteriaceen, den so genannten „enteric groups“ des Center of Disease Control (CDC) in Atlanta, etabliert.

Morphologie

Gramnegative, 2–4 µm lange Stäbchenbakterien.

Genom

Bei einigen Spezies wurde das Genom sequenziert, siehe auch www.ncbi.nlm.nih.gov.

Vermehrung

Fakultativ anaerobes Wachstum innerhalb von 24 Stunden.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Nicht bekannt.

Kleiderlaus

- ▶ Läuse

Erkrankungen

Bakterien dieser Gattungen werden äußerst selten in humanem Untersuchungsmaterial nachgewiesen. Ihre klinische Bedeutung ist unklar; bislang existieren nur wenige Fallbeschreibungen über eine Assoziation mit humanen Erkrankungen. Daher ist die Bedeutung eines Nachweises in Patientenmaterial schwer einzuschätzen. Stämme dieser Gruppe wurden überwiegend aus Stuhl, Urin, Wundabstrichen und Blutkulturen isoliert. Am häufigsten wurden bisher Stämme der Gattung *Kluyvera* aus klinischem Material isoliert. Die Rolle als Erreger von Diarrhoen wird insbesondere bei den Gattungen *Leminorella* und *Moellerella* diskutiert. Unlängst konnten *Leminorellen* mit überraschend großer Häufigkeit als Erreger nosokomialer Infektionen nachgewiesen werden.

Synonym(e)

Nicht bekannt.

Inkubationszeit

Nicht bekannt.

Leitsymptome

Dem jeweiligen Krankheitsbild entsprechend.

Symptome

Dem jeweiligen Krankheitsbild entsprechend.

Pathophysiologie

Nicht bekannt.

Immunantwort

Nicht bekannt.

Differentialdiagnose

Ausschluss anderer Infektionserreger.

Diagnostik

Diagnostische Verfahren

Mikroskopie: Gramnegative, 2–4 µm lange Stäbchenbakterien.

Kultur: Die Bakterien zeigen keine besonderen Wachstumsansprüche und lassen sich auf fast allen üblichen nicht selektiven Nährböden kultivieren. Zur Isolierung eignen sich laktosehaltige Selektivnährböden.

Biochemische Differenzierung: Bakterien dieser Gruppe verhalten sich biochemisch wie atypische Stämme der bekannteren Enterobacteriaceen-Gattungen. Danach könnten *Kluyvera sp.* phänotypisch als zitratpositiver *E. coli*, *Koserella sp.* als zitratpositive *Hafnia alvei*, *Leclercia sp.* als lysinnegativer *E. coli*, *Leminorella sp.* als phenylalanin- und ureasenegativer *Proteus*, und *Moellerella sp.* als phenylalaninnegative, laktosepositive *Providencia* betrachtet werden. Die Identifizierung durch automatisierte Systeme ist häufig nicht möglich.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Bislang wenig klinische Erfahrungen.

Resistenz

Einige Gattungen (*Koserella*, *Leminorella*) sind *in vitro* größtenteils resistent gegen Ampicillin sowie Erst- und Zweitgenerations-Cephalosporine. ESBL-(extended spectrum β -Lactamase-)Produktion wurde vereinzelt beobachtet. Enterobakterielle ESBL vom CTX-M-Typ entstammen wahrscheinlich chromosomalen Genen von *Kluyvera sp.*

Epidemiologie

Verbreitung

Vermutlich weite Verbreitung in der Umwelt. Bakterien dieser Gruppe wurden aus Wasser, Abwasser, Boden, Lebensmitteln und Insekten isoliert.

Wirtsbereich / Reservoir

Bakterien dieser Gruppe wurden aus Wasser, Abwasser, Boden, Lebensmitteln und Insekten isoliert.

Risikogruppen

Immunsupprimierte Patienten.

Transmission / Vektoren

Schmierinfektion, orale Aufnahme.

Prävention / Impfstoffe

Keine.

Ausbruchmanagement

Nicht erforderlich.

Meldepflicht

Entsprechend IfSG nur bei vermehrtem Auftreten im Rahmen nosokomialer Infektionen.

Weiterführende Informationen

Schlüsselliteratur

1. Holt JG, Krieg NR, Sneath PHA, Stalley JT, Williams ST (1993) *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*, 9th edn. Williams & Wilkins, Baltimore
2. Janda JM, Abbott SL (2005) *The enterobacteria*, 2nd edn. ASM Press, Washington
3. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH et al. (2007) *Manual of Clinical Microbiology*, 9th edn. ASM Press, Washington

Knötchenwurm

- ▶ Nematoden, seltene Arten

Kobuvirus

- ▶ Enteroviren 68-71 und andere Enteroviren

Kokzidioidomykose

- ▶ *Coccidioides immitis*

Kokzidiose

- ▶ *Isospora belli*

Kolitis

- ▶ *Campylobacter*
- ▶ *Chlamydia*
- ▶ Clostridien der Gasbrandgruppe
- ▶ *Clostridium difficile*
- ▶ Cytomegalievirus
- ▶ *Entamoeba histolytica*
- ▶ Yersinien

Kolitis, Antibiotika-assoziierte

- ▶ *Clostridium difficile*

Kolitis, hämorrhagische

- ▶ *Escherichia coli*

Kolitis, pseudomembranöse

- ▶ *Clostridium difficile*

Kolpitis

- ▶ *Candida*
- ▶ *Neisseria gonorrhoeae*
- ▶ *Trichomonas vaginalis*

Kondylome, spitze

- ▶ Humane Papillomviren (HPV)

Kongenitales CMV-Syndrom

- ▶ Cytomegalievirus

Konjunktivalpapillom

- ▶ Humane Papillomviren (HPV)

Konjunktivitis

- ▶ Adenoviren
- ▶ Affenpockenviren, humanpathogene
- ▶ Alphaviren
- ▶ Amöben, frei lebende (*Naeglerien*, *Acanthamoeben*, *Balamuthia*, Amöben als Vehikel pathogener Mikroorganismen)
- ▶ Aviäre Influenzaviren
- ▶ *Campylobacter*
- ▶ *Chlamydia*
- ▶ *Coccidioides immitis*
- ▶ Coxsackieviren
- ▶ Echoviren und Parechoviren
- ▶ Enteroviren 68-71 und andere Enteroviren
- ▶ *Francisella tularensis*
- ▶ Haarbalgmilben
- ▶ *Haemophilus aegyptius*
- ▶ Hantaviren
- ▶ Herpes-simplex-Virus (HSV)
- ▶ *Listeria monocytogenes*
- ▶ Masernvirus
- ▶ Mikrosporidien
- ▶ *Molluscum Contagiosum Virus (MCV)*
- ▶ *Moraxella catarrhalis*
- ▶ Myiasis-Erreger
- ▶ *Neisseria gonorrhoeae*
- ▶ *Neisseria meningitidis*
- ▶ *Pasteurella multocida*
- ▶ Rickettsien
- ▶ Rötelnvirus
- ▶ *Stenotrophomonas*
- ▶ *Streptococcus pneumoniae*
- ▶ *Trichophyton interdigitale*
- ▶ *Trypanosoma cruzi*

Konjunktivitis, akute hämorrhagische

- ▶ Coxsackieviren
- ▶ Enteroviren 68-71 und andere Entroviren

Konjunktivitis, eitrig

- ▶ *Haemophilus aegyptius*

Konjunktivitis, folliculäre

- ▶ Adenoviren
- ▶ *Chlamydia*

Köpfchenschimmel

- ▶ Mucorales

Kopflaus

- ▶ Läuse

Koreanisches Hämorrhagisches Fieber (KHF)

- ▶ Hantaviren

Körperlaus

- ▶ Läuse

Koutango-Virus

- ▶ Flaviviren, seltene humanpathogene

Krätze

- ▶ Krätzmilben (*Sarcoptes scabiei* und ähnliche)

Krätzmilben (*Sarcoptes scabiei* und ähnliche)

PATRICK SCHEID

Erreger

Synonym(e)

Acarus scabiei, *Sarcoptes scabiei scabiei*, itch mite.

Erregerspezies

Sarcoptes scabiei var. *hominis*

Taxonomie

Klasse: Arachnida; Ordnung: Astigmata; Familie: Sarcoptidae (Räudemilben);

Gattung: *Sarcoptes* (Grabmilben); Art: *Sarcoptes scabiei*

Historie

In der Enzyklopädie des Bischofs Isidor von Sevilla (um 570–636) ist die Krätze beschrieben, nicht aber die Krätzmilbe. Letztere benannte Hildegard von Bingen (1099–1179). Zwei Schüler von Francesco Redi (1626–1697), Bonomo und Cestoni, konnten die Krätzmilbe an Krätzkranken finden. Sie beschrieben und zeichneten den Parasiten in einem Brief an Redi vom 20. Juni 1687. 1758 wurde die Krätzmilbe als *Acarus scabiei* (▶ Synonyme) von Linné beschrieben. 1802 erfolgte die Zuordnung zur Gattung *Sarcoptes* durch Latreille. 1834–1835 folgte in Paris die nächste „Wiederentdeckung“ der Krätzmilbe (Raspail und Renucci). 1834 veröffentlichte Renucci seine Dissertation mit Abbildungen der Krätzmilben.

Morphologie

Krätzmilben besitzen eine halbkugelige Körperform. Die Milbenweibchen sind etwa $350 \times 280 \mu\text{m}$ groß, die Männchen ca. $240 \times 150 \mu\text{m}$. Krätzmilben sind nahezu farblos. Der weißelförmige Kopf ist mit einem Chelicerenpaar ausgerüstet, das eine schneidende Funktion beim Graben der Gänge ausübt. Die Eier sind ca. $0,17 \times 0,9 \text{ mm}$ groß. Aus den Eiern geschlüpfte Larven besitzen drei stummelförmige Beinpaare, alle darauf folgenden Entwicklungsstadien (Protonymphen; Tritonymphen) und die adulten Tiere sind durch vier stummelförmige Beinpaare gekennzeichnet. Beide hinteren Beinpaare überragen den Rand des gedrun-genen Körpers nicht. Charakteristisch sind die Haftscheiben an einigen Beinpaaren. Die restlichen Gliedmaßen laufen in Borsten aus.

Vermehrung

Die Milben leben in der Haut von Zellflüssigkeit, Lymphe und Epidermiszellen. Die adulten weiblichen Milben bohren nach der Befruchtung einen feinen, tunnelartigen, bis zu 2,5 cm langen Gang in die Hornschicht der Haut (Stratum corneum) und halten sich am Gangende, dem Milbenhügel, auf. Aus den dort täglich abgesetzten 2–4 Eiern entwickeln sich nach 2–4 Tagen sechsbeinige Larven und aus diesen nach 10–17 Tagen geschlechtsreife, achtbeinige Nymphen sowie die adulten Tiere. Die Männchen befinden sich an der Hautoberfläche und gehen nach der Kopulation zugrunde, die Weibchen werden dagegen ca. 4–8 Wochen alt. Die Befallsrate reicht von 10 Milben bis zu 2 Millionen Milben pro Mensch.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die Übertragung eines einzigen befruchteten Milbenweibchens reicht für eine klinische Infektion bereits aus. In der Regel finden sich bei Infizierten am ganzen Körper etwa 10–20 Milben. Bei der Scabies norvegica (*S. crustosa*), einer besonders ansteckenden Ausprägung, können bis zu 200 Milben auf einem Quadrat-zentimeter Haut auftreten.

Erkrankungen

1. Skabies

Synonym(e)

Krätze; Acarodermatitis; Acariasis; Borkenkrätze; Scabies norvegica, Scabies crustosa, norwegische Krätze, Krustenkrätze.

Inkubationszeit

Das Auftreten erster klinischer Symptome hängt von der Befallsstärke sowie der Wirtsreaktion ab. Zu subjektiven Reaktionen des Befallenen kommt es erst nach ausreichender Vermehrung der Parasiten, meist 3–4 Wochen nach Erstbefall. Infolge der Sensibilisierung setzt dann erst zunehmend Juckreiz ein. Bei einer Reinfektion beginnt die Ausprägung der Symptomatik bereits nach 25 Stunden.

Leitsymptome

Starker Juckreiz (Pruritus), Pyodermien, Ekzeme (juckende flächige Hautentzündungen).

Symptome

Prädilektionsstellen der Skabies sind Hautareale mit verhältnismäßig hoher Temperatur und dünner Hornschicht, z. B. Hände und Füße, Axillarregion. Die Primäreffloreszenzen bestehen aus kommaartigen, oft unregelmäßig gewundenen Milbengängen. Es kommt zu Papulovesikeln, Pusteln, Follikulitiden und zur Ekzemreaktion – verbunden mit einem starken Juckreiz, vor allem in der Bettwärme. Als Folge von Kratzeffekten kommt es zur Impetiginisierung und Krustenbildung. Bei schwerer Skabies wird oft ein flüchtiges ekzematoides Exanthem beobachtet. Bei vernachlässigten Krankheitsfällen bedecken dicke Hornmassen, Borkenauflagerungen und Keratosen ganze Körperpartien (*Scabies norvegica*). Die gesamte Haut kann Rötungen und Schuppungen aufweisen

Pathophysiologie

Die adulten weiblichen Milben graben an bestimmten Stellen des Körpers Gänge von bis zu 5 cm Länge, die durch Kotablagerungen dunkel erscheinen. Bevorzugte Stellen sind z. B. Handgelenke, Ellenbogen, Achseln, Finger, Fußkanten und die Genitalregion.

Immunantwort

Das Eindringen in die Haut führt zu einer immunologischen Auseinandersetzung zwischen Wirt und Parasit. Die Patienten sind auf Milbenkot, abgestorbene Milbenpartikel und Eier als Antigene sensibilisiert. Es kommt zunächst zu einer allergischen Reaktion vom Soforttyp, später zu einer zellvermittelten Spättyp-Reaktion. Das IgE kann bei den betreffenden Patienten erhöht sein. Das intakte Immunsystem dezimiert im Laufe der Zeit die Skabiespopulation maßgeblich (Spontanheilung möglich). Es entwickelt sich eine – zumindest partielle – protektive Immunität.

Differenzialdiagnose

Alle anderen pruriginösen Exantheme, ebenso Krankheiten wie Diabetes, Leukämien, Morbus Hodgkin und Lebererkrankungen mit starkem Juckreiz als dominantem Symptom. Ferner Lausbefall (► Läuse), Erntekrätze (verursacht durch Trombiculiden ► Ektoparasiten, sonstige) sowie Trugräude und Trugkrätze. Zur Abgrenzung der beiden letztgenannten Erkrankungen werden diese in der Folge skizziert (► Erkrankung 2).

2. Trugkrätze und Trugräude**Synonym(e)**

Pseudoskabies, Pseudokrätze.

Inkubationszeit

1–2 Tage, meist schon Stunden nach Kontakt.

Leitsymptome

Juckreiz.

Symptome

Die Symptome ähneln denen der Krätze. Die Sarcop-tes-Milben des Hundes (*Sarcoptes canis*), der Katze (*Notoedres cati*), des Kaninchens (*Cheyletiella sp.*) und die anderer Tiere können bei engem Kontakt durch Überwandern von adulten Milben auf den Menschen übertragen werden und graben sich dort in die Haut ein. Es entstehen meist kleine, juckende, hyperämische papulös-vesikuläre Ausschläge. Infolge des Juckreizes und Kratzens zeigen sich oft erhebliche Exkoriationen. Der Befall mit *Dermanyssus gallinae* (Rote Vogelmilbe) hinterlässt beim Menschen an den Stichstellen Bläschen mit mehr oder weniger starkem Juckreiz. Es entstehen Entzündungen, juckende papulöse Exantheme, die sich bis in tiefe Hautbezirke erstrecken. *Pneumonyssus simcola* (beim Rhesusaffen und beim Menschen) bildet an der Oberfläche der Lungen hirse-große Knoten mit kleinen Kavernen im Inneren, deren Wandungen in die Alveolen übergehen und zu Reizungen der Luftwege führen.

Differenzialdiagnose

Krätze.

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

Als Untersuchungsmaterial eignet sich das durch Präparation einer Hautläsion gewonnene Material (herauspräpariertes Material, z. B. mit Rasierklinge) bzw. Geschabsel.

Diagnostische Verfahren

Die Diagnose wird häufig klinisch gestellt. Die Krätze ist an den typischen Milbengängen makroskopisch oder mit dem Dermatoskop zu erkennen. Auch die Anwendung von Tusche oder Tinte zum Sichtbarmachen der kommaförmigen Gänge ist hilfreich. Gesichert wird die Diagnose durch den Erregernachweis. Hierbei sind Milben nach erfolgreicher Freilegung aus einem Milbengang (mittels Nadel, Kanülenspitze, Skalpell o. ä.) lichtmikroskopisch morphologisch zu determinieren. Der Zusatz von Kalilauge wird empfohlen. Weiterhin sind die Milben unter einem Dermatoskop erkennbar.

Befund / Interpretation

Obwohl die Diagnose häufig klinisch gestellt wird, ist der direkte Nachweis anzustreben. Ein Nachweis impliziert immer auch eine Behandlung sowie eine Mituntersuchung bzw. Mitbehandlung der Kontaktpersonen.

Therapie**Therapeutische Maßnahmen**

Die Therapie der Skabies zielt auf die Beseitigung des

Ektoparasiten, die Behandlung der sekundären Hauterscheinungen sowie die Unterbrechung der Infektionskette. Auch Familienmitglieder sind mitzuuntersuchen bzw. mitzubehandeln. Zur lokalen Therapie werden v. a. Cremes, Lotionen, Gels, Pudersprays und Emulsionen eingesetzt. Mittel zur Skabies-Bekämpfung (Antiscabiosa) sind Permethrin (Mittel der 1. Wahl), ferner lindanhaltige Präparate (wird jedoch wegen der Toxizität nicht mehr eingesetzt), Crotamiton und Sulfur praecipatum (Mittel 3. Wahl). Auch Allethrin mit dem Synergisten Piperonylbutoxid kommt als Antiskabiosum (z. B. als Spray) zum Einsatz, ist aber wegen zahlreicher Nebenwirkungen und Kontraindikationen keine gute Alternative. Teebaumöl sowie Neemöl wurden als alternative Mittel erfolgreich getestet. In einigen Fällen wurde auch Ivermectin zur systemischen, oralen Therapie der Skabies verwendet (Off-label-Indikation). Skabide (knotige Läsionen, die nach der Therapie verbleiben) können durch intraläsionale Kortikoidinjektionen behandelt werden. Bett- und Unterwäsche sind täglich zu wechseln und mindestens bei 60 °C zu waschen. Nicht waschbare Textilien und Gegenstände sind für zwei Wochen in Plastiksäcken zu lagern oder zu desinfizieren bzw. desinsektieren. Bei der Trugräude ist die Erkrankung ohne erneuten Kontakt selbstlimitierend, da die tier-spezifischen Milben zwar in die Haut eindringen und in die Bohrgänge Eier ablegen können, jedoch gewöhnlich nach wenigen Tagen absterben.

Resistenz

Resistenzen sind für Permethrin, Crotamiton, Ivermectin (und Lindan) beschrieben.

Epidemiologie

Verbreitung

Weltweit, v. a. in tropischen Ländern, sind ca. 300 Millionen Menschen an Skabies erkrankt. Säuglinge und jüngere Erwachsene sind häufiger befallen. Unter schlechten hygienischen und sozioökonomischen Verhältnissen kann die Krätze epidemieartig auftreten. Die Einschleppung über den Reiseverkehr ist jahreszeitlich nicht beschränkt. In Europa nördlich der Alpen ist jedoch die Ausbreitungsgefahr im Herbst und im Winter größer als zu anderen Jahreszeiten. Aufgrund des Auftretens in Krankenhäusern findet auch der Begriff „nosokomiale Skabies“ Verwendung.

Wirtsbereich / Reservoir

Sarcoptes scabiei var. *hominis* ist humanspezifisch. Verschiedene andere *Sarcoptes*-Arten der Säugetiere (insbes. Hunde) können auch den Menschen befallen (► Erkrankung 2), wobei der Krankheitsverlauf dann bei weniger ausgeprägter Symptomatik passager ist (Mensch als Fehlwirt). Kleinepidemien in Familien von Hundehaltern sind bekannt.

Risikogruppen

Beengte Wohnverhältnisse (crowding, overcrowding) und mangelhafte (Körper-, Kleider- und Bett-)Hygiene begünstigen die Ausbreitung von Krätzmilben. Kinder sind weltweit am häufigsten betroffen. *Scabies norvegica* wurde besonders in Gemeinschaftseinrichtungen wie z. B. Alten- und Pflegeheimen oder Wohnheimen nachgewiesen. Von der Borkenkrätze sind vor allem Patienten mit Störungen der Immunabwehr betroffen, so z. B. Patienten mit AIDS, Leukämie und bestimmten Tumorformen. Einem hohen Befallsrisiko sind grundsätzlich Betreuer und Pfleger infizierter Personen (insbes. polymorbider älterer Menschen in Pflegeeinrichtungen) ausgesetzt. Die Übertragung von Räude milben des Schweins (*Sarcoptes suis*) wird bei Schlachtern und Schweinezüchtern beobachtet. *S. bovis* wird gelegentlich vom Rind auf Melker übertragen.

Transmission / Vektoren

Krätzmilben werden durch direkten körperlichen (Haut-)Kontakt und sexuellen Kontakt übertragen, seltener über die gemeinsame Nutzung von Bettwäsche oder Kleidung. Die Mobilität der befruchteten Milbenweibchen wird durch Wärme gefördert, sodass z. B. Bettwärme die Übertragung begünstigt. Außerhalb der Haut sind die Krätzmilben nur ca. 2–3 Tage lebensfähig.

Prävention / Impfstoffe

Körperkontakt mit Infizierten ist zu vermeiden, ebenso die Mitbenutzung von Bettwäsche oder Kleidung. Persönliche Hygienemaßnahmen (Körper-, Kleidungs- und Betthygiene, Handschuhe tragen bei Kontakt) und Expositionsvermeidung stellen die Eckpfeiler der Prävention dar. Weitere Grundlagen der Prävention sind Information und Aufklärung gefährdeter Personengruppen.

Ausbruchsmangement

Ausschlaggebend für den Erfolg im Rahmen eines Ausbruchsmangements ist die Zusammenarbeit der betroffenen Einrichtungen mit den Gesundheitsbehörden. Zu Beginn des Ausbruchs ist eine konsequente Surveillance zur Erfassung der spezifischen Situation durchzuführen. Alle manifest Erkrankten sowie alle Kontaktpersonen sind zu untersuchen bzw. mitzubehandeln. Bei festgestelltem oder vermutetem Befall ist das Ermitteln der Infektionsquelle bzw. die Suche nach weiteren unerkannten Fällen ebenso notwendig wie die Isolierung betroffener Personen.

Meldepflicht

Das Gesetz zur Verhütung und Behandlung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz, IfSG) verlangt von Gemeinschaftseinrichtungen nach § 33 IfSG unter anderem bei Skabies besondere Maßnahmen. Nach § 34 (1) IfSG dürfen Beschäf-

tigte von Gemeinschaftseinrichtungen mit Skabies-Befund keine Tätigkeiten ausüben, bei denen sie Kontakt zu den Betreuten haben. Betreute mit Skabies-Befund dürfen die Räume der Gemeinschaftseinrichtung nicht benutzen und an den Veranstaltungen der Gemeinschaftseinrichtung nicht teilnehmen. Beschäftigte und Betreute mit Skabies-Befund bzw. deren Sorgerechtsinhaber haben nach § 34 (5) IfSG die Leitung der Gemeinschaftseinrichtung unverzüglich darüber zu informieren. Die Leitung einer Gemeinschaftseinrichtung hat nach § 34 (6) IfSG dem zuständigen Gesundheitsamt krankheits- und personenbezogene Angaben über den Tatbestand zu machen.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Alle parasitologischen sowie tropenmedizinischen Institutionen.

Web-Adressen

- Robert-Koch-Institut: http://www.rki.de/cln_160/nn_196658/DE/Content/InfAZ/K/Kraetzemilben/Kraetzemilben.html?__nnn=true

Schlüsselliteratur

1. Mehlhorn H (2007) Encyclopedia of Parasitology, 3rd edn. Springer-Verlag, Berlin
2. Mehlhorn H (2010) Ungeziefer im Krankenhaus und Pflegeheim. Krankenhaushygiene up2date 5, S 9–20

Kratzwürmer

- ▶ Acanthocephala

Kretafieber

- ▶ Coxiellen

Krim-Fieber

- ▶ Coxiellen

Krim-Kongo-Virus

- ▶ Bunyaviren

Krupp (Pseudokrupp)

- ▶ Coronavirus, humanpathogenes
- ▶ Influenza-Virus
- ▶ Masernvirus
- ▶ Parainfluenzaviren
- ▶ Respiratory Syncytial Virus

Kryoglobulinämie

- ▶ Hepatitis C Virus (HCV)

Kryptokokkose

- ▶ *Cryptococcus neoformans*

Kryptosporidien

PANAGIOTIS KARANIS

Erreger

Synonym(e)

Entfällt.

Erregerspezies

Derzeit sind bis zu 20 Erregerspezies bekannt, von denen vor allem *Cryptosporidium parvum* und *Cryptosporidium hominis* von humanpathogener Bedeutung sind. Die Bezeichnung *Cryptosporidium* leitet sich vom Griechischen *kryptos* („verborgen“) und „*sporos*“ („Saat“ oder „Aussäen“) ab.

Taxonomie

Stamm: Alveolata; Unterstamm: Apicomplexa; Klasse: Coccidea; Ordnung: Eimeriida; Familie: Eimeridae; Gattung: *Cryptosporidium*

Historie

Kryptosporidien wurden zum ersten Mal von Tyzzer im Jahre 1907 beschrieben. Er entdeckte *C. muris* in der Magenschleimhaut und *C. parvum* im Dünndarm von Labormäusen. Die Bedeutung der Kryptosporidien als Krankheitsverursacher beim Menschen wurde erst 1976 erkannt, als erstmals eine *Cryptosporidium*-Enteritis bei einem dreijährigen Kind und *Cryptosporidium*-Durchfälle bei einem immungeschwächten Patienten beschrieben wurden. Kryptosporidien sind weltweit verbreitet und ihre Wirtsspezifität ist gering. Sie sind bisher bei mehr als 40 Säugetierarten nachgewiesen worden. Heute werden nach der Wirtszugehörigkeit, nach der Größe der Oozysten und nach der Lokalisation im Wirtsgewebe mehrere Arten unterschieden. Als wichtigste humanpathogene Arten gelten *C. parvum* und *C. hominis*, obwohl auch über Infektionen mit anderen Spezies berichtet wurde. 1985 wurde erkannt, dass der Wasserweg bei der Übertragung eine bedeutende Rolle in der Epidemiologie spielt. Größere allgemeine Aufmerksamkeit erhielt der Parasit in den frühen 1990er Jahren, als in Milwaukee und Washington DC Ausbrüche der Krankheit Kryptosporidiose beobachtet wurden. Von der Epidemie in Milwaukee waren 400.000 Menschen betroffen.

Morphologie

Das zur Infektion führende Verbreitungsstadium des

Parasiten ist die Oozyste. Dieses sphärische Dauerstadium hat einen Durchmesser von etwa 4 bis 6 µm und ist von einer gegen Umwelteinflüsse widerstandsfähigen, derben Hülle umschlossen. Die Oozysten enthalten vier bogenförmige Sporozoiten.

Genom

Das komplette Genom von *Cryptosporidium* umfasst ca. 9 Millionen Basenpaare, verteilt auf 8 Chromosomen. Kryptosporidien besitzen nur ein degeneriertes Mitochondrium. Der Organismus gewinnt seine Energie durch Glykolyse, aber auch die Katalyse, Lagerung und Synthese von Polysacchariden sind Teil seines Nahrungsmetabolismus. Es wird vermutet, dass die besondere Lage des Parasiten „intrazellulär, aber extrazytoplasmatisch“ diesen effektiven Metabolismus ermöglicht und eine Energieaufnahme durch die Mikrovillimembran der Wirtszelle erfolgt. Phänotypisch ähneln die Arten der Gattung *Cryptosporidium* den Kokzidien, phylogenetisch scheinen sie jedoch eher mit den *Gregarinea* verwandt zu sein. Immunsupprimierte Menschen scheinen für eine Vielzahl von Spezies und Genotypen von *Cryptosporidium* empfänglich zu sein. Beim Menschen treten neben den beiden *C. parvum*-Genotypen (Genotyp 1 und Genotyp 2) auch *C. felis* und *C. meleagridis* auf. Es wurden bereits zahlreiche Genotypen der Gattung *Cryptosporidium* identifiziert, die auf Sequenzdaten einiger weniger Gene beruhen (z. B. kleine Untereinheiten der rRNA, das Gen für die Bildung von Actin sowie das 70-kDa-Heat-Shock-Protein). Hierbei ist zu berücksichtigen, dass ein Genotyp nicht mit einem Taxon gleichzusetzen ist.

Vermehrung

Der monoxene Entwicklungszyklus findet nach oraler Aufnahme der Oozysten und Freisetzung der Sporozoiten intrazellulär im Dünndarm statt. Im Duodenum heften sich nach Exzystierung die vier freigesetzten Sporozoiten an den Mikrovillisaum an und dringen in die Enterozyten (intrazellulär, aber extrazytoplasmatisch) ein. In der Zelle, außerhalb des Zytoplasmas, bildet sich eine parasitophore Vakuole (Typ-I-Meront) aus, in der es zu einer ersten Vermehrung des Parasiten kommt. Dieses Vermehrungsstadium wird als Schizogonie bezeichnet. Die aus dem Typ-I-Meronten entlassenen Merozoiten sind wiederum in der Lage, weitere Enterozyten zu befallen. Neben diesem asexuellen Vermehrungszyklus tritt eine sexuelle Vermehrung (Gamogonie) auf. Aus dem Meronten vom Typ II gehen ebenfalls Merozoiten hervor. Merozoiten des Typ-II-Meronten befallen wiederum Zellen des Darmepithels und einige davon differenzieren sich zu sexuellen Entwicklungsstadien, den Mikro- und den Makrogamonten. Aus den Mikrogamonten entwickeln sich je 16 Mikrogameten, aus dem Makrogamonten je ein Makrogamet. Durch Verschmelzung eines Mikrogameten mit einem Makrogameten kommt es zur

Ausbildung der Zygote, mit deren Entstehung schließlich die Sporogonie eingeleitet wird. Im Darm des Wirtes entsteht eine dünnwandige Oozyste, die zur Autoinfektion befähigt ist. Die mit den Fäzes ausgeschiedenen Oozysten sind von einer derberen Wand umhüllt und sie sporulieren erst im Freien.

Pathogenität / Virulenz

Hohe Pathogenität besteht bei immunkompromittierten oder geschwächten Personen. Die Virulenz ist unterschiedlich stark.

Erkrankung

Kryptosporidiose

Synonym(e)

Kryptosporidieninfektion, Kryptosporidien-Gastroenteritis, intestinale Kryptosporidiosis.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt 1 bis 12 Tage (im Mittel 7 Tage).

Leitsymptome

Malabsorptionssyndrom, Diarrhoen.

Symptome

Die Symptome treten nach einer Inkubationszeit von 2 bis 10 Tagen auf und dauern bis zu zwei Wochen, in seltenen Fällen bis zu mehreren Monaten an. Bei Immunkompetenten kann es zu verschiedenen Verlaufsformen kommen. Die Krankheit kann asymptomatisch oder mit akutem Durchfall bis hin zu einige Wochen andauerndem Durchfall verlaufen. Mehrmals täglich wässrige, schleimige Durchfälle, Nausea (Übelkeit), Anorexie (Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust), Magenkrämpfe, abdominale Schmerzen, Blähungen, Muskelschmerzen, Müdigkeit, Schwäche, Fieber und Schüttelfrost, Elektrolytverlust, Malabsorption. Nach Abklingen der Symptome bleiben die betroffenen Personen noch für einige Wochen infektiös. Patienten mit asymptomatischem Verlauf scheidet ebenfalls infektiöse Stadien aus.

Pathophysiologie

Es handelt sich um eine katarrhalische Enteritis mit Fusion und Atrophie von Darmzotten, Epithelverlust und Infiltration von Entzündungszellen in die Lamina propria. Bei Immunkompromittierten erfolgt häufig auch die Ausbreitung der Parasiten auf andere Organe bzw. Darmteile (z. B. Magen, Gallenblase, Pankreas, Uterus, Trachea, Lunge, Herz, etc.). Es kommt somit zu einer Generalisierung.

Histopathologisch werden mäßige bis massive Erytheme bei Infektionen mit *C. parvum* und *C. hominis* im distalen Duodenum beobachtet. Weiterhin treten reaktive Hyperämie mit vaskulärer Dilatation, Zottenkapillarkongestion, asexuelle und sexuelle Stadien ent-

haltende parasitophore Vakuolen im Darmepithel, Kryptenhyperplasie sowie partielle Villusatrophie auf.

Immunantwort

Eine Neuinfektion ist nach durchlaufener Krankheit bei Immunkompetenten nicht möglich. Während die Diarrhoen bei HIV-Patienten mit mehr als 200 CD4-Zellen/ μ l meist nach wenigen Tagen verschwinden, kann die Kryptosporidiose bei massivem Immundefekt (unter 50 CD4-Zellen/ μ l) durch Wasser- und Elektrolytverluste chronisch werden. Die chronische – nicht die akute – Kryptosporidiose zählt zu den AIDS-assoziierten Erkrankungen.

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch ist die Kryptosporidiosis von anderen Erkrankungen, verursacht durch *Isospora*, Mikrosporidien, *Giardia lamblia* und *Cyclospora cayentanensis*, zu unterscheiden. Enteritiden verursacht durch Bakterien, Viren sind abzugrenzen.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Frischer, unfixierter Stuhl; ggf. Dünndarmbiopsie.

Diagnostische Verfahren

Die Oozysten der Kryptosporidien (5–6 μ m) sind deutlich kleiner als die von *Cyclospora cayentanensis* (10–12 μ m) und die von *Isospora belli* (20–33 x 10–19 μ m). Der direkte Parasitennachweis aus dem Kot mittels Flotation und anschließender Hellfeld- oder Phasenkontrastmikroskopie ist mit dem Risiko eines falsch negativen Ergebnisses verbunden. In der modifizierten Ziehl-Neelsen-Technik heben sich die Kryptosporidien rot von dem ansonsten grünen Hintergrund ab. Die Färbung mittels Karbolfuchsin ist hinsichtlich Zeitaufwand und Genauigkeit anderen Färbetechniken überlegen.

Intrazelluläre Stadien in Biopsieschnitten der intestinalen Mukosa können mittels Hämatoxylin-Eosin-Färbung dargestellt werden. Damit lassen sich die 2–5 μ m großen intrazellulären Stadien als Ausstülpungen der Darmepithelzellen lichtmikroskopisch sichtbar machen.

Neben den Färbetechniken konnten noch eine Reihe immunologischer Antigennachweisverfahren (z. B. Enzymimmuntest, Immunfluoreszenz-Test) etabliert werden. Mit der kombinierten Anwendung von monoklonalen Antikörpern, welche mit Hüllantigenen der Oozysten reagieren, und dem Fluorogen 4',6'-Diamidino-2-phenyl-indol (DAPI), welches mit den Kernen von Sporozoiten interagiert, können die Parasiten fluoreszenzmikroskopisch detektiert werden. Die PCR (Polymerasekettenreaktion) ermöglicht den Nachweis von 80–90 Oozysten pro Gramm Kot und ist damit ein sehr sensitives Verfahren. Die molekularbiologischen Nachweisverfahren wie PCR und RT-PCR gelten als zuverlässig und zukunftsweisend, weil die Dar-

stellung von bestimmten DNA-Abschnitten die Genotypisierung der Parasiten definitiv ermöglicht. Bei der Anwendung der Reverse-transcription-PCR zum Nachweis von mRNA wurde das Gen des Hitzeschockproteins hsp 70 amplifiziert und ermöglichte den Nachweis von Einzeloozysten.

Befund / Interpretation

Mehrfache Stuhluntersuchungen sind unerlässlich. Bereits der positive Nachweis von wenigen Oozysten stellt eine Indikation zur Therapie dar.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Derzeit gibt es keine wirkungsvollen Medikamente oder Chemotherapeutika gegen Kryptosporidiose. Die Diarrhoe sollte zur Vermeidung der Dehydratation symptomatisch behandelt werden (Elektrolyt- und Flüssigkeitsersatz).

Im Fall der Kryptosporidiose bei AIDS-Patienten hat sich die klinische Situation durch den Einsatz der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) verbessert. Die Anzahl lebensbedrohlicher Kryptosporidiosen ist bei AIDS-Patienten mit Zugang zu HAART gesunken. Besonders die Gabe von Proteaseinhibitoren führte sekundär zu einer Verbesserung der durch *C. parvum* verursachten Symptome.

In klinischen Studien an Menschen konnte eine Reduktion der Oozystenauscheidung und ein Rückgang der Diarrhoe durch Nitazoxanid (Alinia®) erreicht werden. In Kombinationstherapien wurde Paromomycin häufig erfolgreich eingesetzt.

Resistenz

Keine Angaben.

Epidemiologie

C. parvum und *C. hominis* sind unter den Kryptosporidien die wichtigsten humanpathogenen Spezies. Infektionsquellen für den Menschen sind Personen und Tiere (v. a. Kälber), die die Parasiten ausscheiden. Die Übertragung der Oozysten erfolgt fäkal-oral über kontaminierte Lebensmittel oder Trinkwasser (die Oozysten von *C. parvum* sind in kühlem Wasser monatelang lebensfähig und gegen übliche Chlorkonzentrationen resistent).

Bei einer im Jahr 1993 in Milwaukee aufgetretenen Epidemie waren 430.000 Menschen erkrankt, 100 von ihnen verstarben. Die Infektion erfolgte über kontaminiertes Trinkwasser. Das Abwasser enthielt pro Liter bis zu 13.000 Oozysten, im Oberflächenwasser wurden bis zu 112 Oozysten pro Liter ermittelt. Die infektiöse Dosis für einen Menschen beträgt nur 30–100 Oozysten.

Verbreitung

Der Erreger ist weltweit verbreitet. Über Infektionen wurde von allen Kontinenten berichtet, wobei Patien-

ten jeden Alters betroffen waren. Die Kryptosporidiose ist die häufigste Ursache von persistierenden Diarrhoen bei unterernährten Kindern in Entwicklungsländern. Bei einem direkten Erregernachweis in Stuhlproben reichten die Prävalenzraten bis zu 31,8 % der Erkrankten in einer Studie aus Gabun. In Uganda zeigten 25 % von 1779 Kindern mit Diarrhoe eine Kryptosporidiose.

Risikogruppen

Immunsupprimierte Patienten (HIV/AIDS, nach Transplantation, nach Chemotherapie) und Kleinkinder. Die Diagnosestellung ist bei erstgenanntem Personenkreis von besonderer Bedeutung, da mit einem schwereren, verlängerten und möglicherweise extraintestinalen Krankheitsverlauf gerechnet werden kann. Zudem treten häufig Rezidive auf. Bei Immunkompetenten ist die Erkrankung in der Regel selbstlimitierend.

Prävention / Impfstoffe

Ein Impfstoff existiert derzeit nicht.

Meldepflicht

Nach Abschnitt 3 §§ 6 und 7 IfSG gehört die Kryptosporidiose zu den meldepflichtigen Krankheiten. Gemäß Biostoffverordnung und den Technischen Regeln für Biologische Arbeitsstoffe (TRBA 464) wird der Parasit in die Risikogruppe 2 eingestuft.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Offizielle Referenzzentren gibt es nicht. Fachlich kompetent sind alle parasitologischen und tropenmedizinischen Einrichtungen.

Web-Adressen

- Centers for Disease Control: <http://www.cdc.gov/crypto/>

Schlüsselliteratur

1. Garcia LS (2001) Diagnostic Medical Parasitology, 4th ed. ASM Press, Washington
2. Janitschke K et al (2001) Qualitätsstandards in der mikrobiologischen Diagnostik: Parasitosen. MiQ 4. Fischer-Verlag, Stuttgart
3. Karanis P, Kourenti C, Smith H (2007) Waterborne transmission of protozoan parasites: a worldwide review of outbreaks and lessons learnt. Review. J Wat Health 5:1–38
4. Plutzer J, Karanis P (2009) Genetic polymorphism in Cryptosporidium species: an update. Review. Vet Parasitol 165:187–199

Kryptosporidiose

- ▶ Kryptosporidien

Kuhpocken

- ▶ Pockenviren, zoonotische

Kuhpockenvirus

- ▶ Pockenviren, zoonotische

Kuru

- ▶ Prione

Kyasanur Forest Disease (KFD)

- ▶ Flaviviren, seltene humanpathogene

Kyasanur-Forest-Disease-Virus (KFD-V)

- ▶ Flaviviren, seltene humanpathogene

Labordiagnostik

- ▶ Mikrobiologische Labordiagnostik

LaCrosse-Enzephalitis

- ▶ Bunyaviren

LaCrosse-Virus

- ▶ Bunyaviren

Laguna-Negra-Virus

- ▶ Hantaviren

Lambliia intestinalis

- ▶ Giardia lamblia

Lambliasis

- ▶ Giardia lamblia

Langat-Virus

- ▶ Flaviviren, seltene humanpathogene

Lanzettegel

- ▶ Dicrocoelium dendriticum

Larva migrans

- ▶ Cestoden, seltene Arten

Larva migrans cutanae

- ▶ Hakenwürmer

Larva-migrans-Syndrom

- ▶ Nematoden, seltene Arten

Larva migrans visceralis

- ▶ Toxocara

Larynxpapillom

- ▶ Humane Papillomviren (HPV)

Lassafieber

- ▶ Lassa-Virus

Lassa-Virus (LAV)

HERBERT SCHMITZ

Erreger

Lassa-Virus

Synonym(e)

Lassa Virus = LAV.

Erregerspezies

Das LAV gehört zur Familie der Arenaviren.

Taxonomie

- ▶ Arenaviren

Historie

1969 wurde über virales hämorrhagisches Fieber bei Ordensschwwestern in dem Ort Lassa im Norden Nigerias berichtet. Der Erreger, das LAV, wurde wenig später in den USA aus Patientennmaterial isoliert. Der Nachweis des Virus im Nager *Mastomys natalensis* gelang 1972.

Morphologie

- ▶ Arenaviren

Genom

Das Genom des LAV unterscheidet sich von anderen Arenaviren um bis zu 20 % auf Nukleinsäureebene. Innerhalb der LAV Isolate bestehen Unterschiede bis zu 10 %. Zum Aufbau des LAV Genoms ▶ Arenaviren.

Vermehrung

- ▶ Arenaviren

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

In vivo können im Verlauf der LAV Infektion sehr

hohe Virustiter bis 10^8 /ml erreicht werden. Arenaviren mit geringen Replikationsraten scheinen weniger pathogen zu sein.

Gegen die verschiedenen LAV-Stämme (Sierra Leone, Elfenbeinküste, Nigeria) werden zum Teil typenspezifische Antikörper gebildet.

Antikörper-Prävalenzstudien sollte man also in Nigeria möglichst mit einem nigerianischen und in Liberia mit einem entsprechenden liberianischen Stamm durchführen.

Erkrankung

Lassafieber

Synonym(e)

Keine.

Inkubationszeit

1–2 Wochen (da in Afrika häufig von den Patienten das initiale Fieber nicht als Krankheitsbeginn gewertet wird, werden oft längere Inkubationszeiten genannt).

Leitsymptome

Hohes Fieber, Gerinnungsstörungen, erhöhte Leberwerte.

Symptome

Nach Ansteckung am Nager kommt es nach einer Inkubationszeit von ca. 1–2 Wochen es zu einem grippeartigen Krankheitsbild mit zunehmendem Fieber, Kopfschmerzen, Halsschmerzen, Muskelschmerzen, gastrointestinales Symptomen. Gegen Ende der ersten Krankheitswoche können sich Organmanifestationen (Hirn, Myokard, Niere, Lunge, Pankreas, Nebennieren) entwickeln. Oft bildet sich ein Ödem im Gesicht und in der Halsregion aus; auch kommt es zu Ateminsuffizienz durch eine Lungenbeteiligung. Fast immer besteht eine Hepatitis mit hohen Transaminasewerten, wobei schon früh die SGOT (AST) die SGPT (ALT) übertrifft. Auch die LDH ist frühzeitig als Ausdruck einer generellen Muskelbeteiligung (auch Myokard) erhöht. Beim Lassafieber oder beim Argentinischen Hämorrhagischen Fieber (AHF) kann eine ZNS-Symptomatik schon im Stadium der Organmanifestationen am 6. bis 10. Krankheitstag auftreten. Eine Enzephalitis kann aber auch noch später im Krankheitsverlauf vorkommen, wenn die anderen Symptome bereits weitgehend abgeklungen und die Viren aus der Blutbahn verschwunden sind. In schweren Fällen kann sich nach der ersten Krankheitswoche ein hämorrhagisches Fieber mit massiver Blutungsneigung (petechiale Blutungen in die Haut, Magen-, Darmblutungen) entwickeln. Diese ist beim AHF stärker ausgeprägt als beim Lassafieber. Durch hypovolämischen Schock und Herz-Kreislaufversagen kommt es bei ca. 10 % der Patienten mit Lassafieber und bei 20 % mit AHF zum Tode, wenn keine spezifische Therapie eingeleitet wird. Beim Lassafieber ist die Mortalität für Schwangere und Frucht besonders hoch. Häufige

Spätfolgen bei Lassa-Erkrankungen sind Innenohrschwerhörigkeit beidseits.

Pathophysiologie

Bei Infektionen des Menschen ist bislang nicht endgültig geklärt, wie es während des Lassafiebers zur hämorrhagischen Diathese kommt. Wir finden kurz vor Auftreten der Blutungen einen starken Anstieg proinflammatorischer Zytokine. Die Gerinnungsfaktoren der Leber und die Thrombozyten sind nur mäßig erniedrigt, auch kommt es zu keiner ausgedehnten intravaskulären Gerinnung. Große Mengen Virus werden in der Leber und im Blut Erkrankter gefunden. Die Viren können über viele Wochen im Urin ausgeschieden werden. Im Gegensatz zu dem verwandten *Mopeia-Virus* führt eine Infektion mit dem LAV durch die Infektion von dendritischen Zellen und Makrophagen zu einer Störung der akuten Zytokinbildung. Dies könnte erklären, warum sich bei schweren Krankheitsverläufen in den ersten 7–10 Krankheitstagen keine spezifische zelluläre und humorale Immunantwort entwickelt.

Immunantwort

Im Verlauf des Lassafiebers kommt es neben der humoralen Immunantwort auch zu einer ausgeprägten T-Zellantwort. Generell spielen für die Kontrolle der Arenavirus-Vermehrung $CD8^+$ -Zellen eine entscheidende Rolle, wie vor allem bei Studien am LCMV gezeigt werden konnte. Ähnlich wie beim LCMV sind auch beim LAV einige $CD4^+$ -Zellepitope stark stammenspezifisch, sodass möglicherweise keine Kreuzimmunität nach durchgemachter Infektion mit einem Stamm besteht.

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

Bei seroepidemiologischen Untersuchungen hat sich gezeigt, dass Menschen in West-Afrika besonders stark mit dem in ihrer Region vorkommenden Virus-Isolaten reagieren. Bei diesen Untersuchungen wurden ein Sierra-Leone-, ein Ivroy-Coast- und ein Nigeriastamm verwendet. Ohne Reinfektion fallen die Antikörpertiter relativ rasch nach einer Primärinfektion wieder auf nicht nachweisbare Werte ab.

Differenzialdiagnose

Lassa-Virus-Infektionen können in frühen Stadien als schwerer grippeartiger Infekt eventuell mit Lungenbeteiligung imponieren. Die Differenzialdiagnose hängt stark von der Vorgeschichte (Tropenaufenthalt?) ab. Alle viralen hämorrhagischen Fieber (Ebola, Marburg-, Krim-Kongo-, Rift-Tal-, Dengue-Fieber) können bei Verdacht auf ein Lassafieber mit in die Differenzialdiagnose einbezogen werden. Aber auch eine

fehldiagnostizierte Malaria kann mit Lassafieber verwechselt werden, da die Hämorrhagien zu Beginn der Erkrankung nicht vorhanden sind.

Diagnostik

► Diagnostik der Arenaviren. Meist sind die Aminotransferasen früh erhöht, ebenso die LDH. Frühzeitig besteht auch eine Thrombopenie.

Die genaue Abklärung kann nur im Labor mittels breit gefächerter PCR-Ansätze erfolgen. Hiermit kann meist schon nach wenigen Stunden ein Ergebnis erhalten werden.

Untersuchungsmaterial

Zitrat-Blut eignet sich sowohl für Antikörperbestimmung als auch für die RT-PCR und die Virusanzüchtung.

Diagnostische Verfahren

Lassa-Viren können aus dem Plasma/Serum akut Erkrankter gut in Gewebekultur auf Verozellen vermehrt werden. Die Infektiosität des Virus scheint im Blut sehr stabil zu sein, da häufig auch nach längeren Transportzeiten aus Afrika die Isolierung gelingt. Zur Identifizierung des Lassa-Virus stehen monoklonale Antikörper zur Verfügung. Innerhalb weniger Stunden lässt sich das Virus im Serum vom Patienten mit der RT-PCR nachweisen. Der RNA-Nachweis gelingt schon in den ersten Krankheitstagen. Zusätzlich zur PCR müssen aber auch immer Virusisolierungen angesetzt werden, da sich herausgestellt hat, dass immer wieder Virusvarianten gefunden werden, die nicht mit den bekannten Primern amplifiziert werden können. Die IgG- und IgM Antikörper sind mit der indirekten Immunfluoreszenz ca. 1 Woche nach Krankheitsbeginn nachweisbar. Ein reverser ELISA-Test zur Bestimmung von IgG- und IgM-Antikörpern hat sich als empfindlicher als die Immunfluoreszenz herausgestellt. Die Antikörper sind stark stammspezifisch, sodass mit mehreren Lassa-Virus-Antigenen getestet werden sollte. Dies gilt allerdings nicht für die Bestimmung virusspezifischer IgM- und IgG-Antikörper in akuten Krankheitsstadien.

Befund / Interpretation

Der positive PCR Nachweis beweist eine akute LAV-Infektion. Spezifische IgM-Antikörper sind ebenfalls für eine Woche bis Monate zurückliegende Infektion beweisend. Der Nachweis der IgM-Antikörper ist besonders bei den Spätsymptomen einer LAV-Infektion (Enzephalitis) hilfreich. Der Virusnachweis gelingt dann oft nicht mehr im Blut, sondern eventuell nur noch im Liquor.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Die Vermehrung des LAV kann beim Patienten mit Ribavirin (Rebetol®, Virazole® initial 30 mg/kg KG/

Tag) reduziert werden. Eine antivirale Therapie sollte möglichst frühzeitig eingeleitet werden; dann liegt die Mortalität nur noch bei 1 %.

Resistenz

► Arenaviren

Epidemiologie

Verbreitung

Das Vorkommen der LAV-Erkrankungen, ebenso die Antikörperprevalenz ist eng an die regionale Verbreitung der latent infizierten Nagetiere (*Mastomys natalensis*) gekoppelt. Die Tiere halten sich häufig in den Wohnungen der lokalen Bevölkerung auf, können aber auch in der freien Natur überleben. In Endemiegebieten weisen bis zu 30 % der untersuchten Menschen Antikörper gegen LAV auf. Wahrscheinlich entwickelt nur 2 % der infizierten lokalen Bevölkerung schwere Symptome. Re-Infektionen sind wohl häufig, gehen aber nicht mit einer klinischen Symptomatik einher.

Kontrolle: Meiden des Nagetierkontaktes. Medizinisches Personal sollte in Endemiegebieten Schutzmaßnahmen ergreifen (Mundschutz, Einmalhandschuhe, Chorbleiche).

Wirtsbereich / Reservoir

► Arenaviren

Risikogruppen

Bei Lassa-Viren besteht ein besonderes Risiko für Menschen, die in engem Kontakt zu den Nagetieren leben. Weiterhin besteht eine starke Exposition bei Krankenhauspersonal in West-Afrika.

Transmission / Vektoren

► Arenaviren. In epidemiologischen Studien konnten wir zeigen, dass beim Lassa-Virus der Kontakt der afrikanischen Bevölkerung mit dem Blut der Nager (Rattenzubereitung als Proteinquelle) ein besonderes Risiko darstellt.

Prävention / Impfstoffe

Ein wirksamer Impfschutz gegen das LAV ist für den Menschen bislang nicht vorhanden. Rekombinante Impfstoffe schützen Affen. Bei Vermeidung eines Kontaktes mit dem Blut und Urin von Nagetieren kann eine Infektion mit LAV weitgehend vermieden werden. Unter den schwierigen Krankenhaus-Bedingungen in Afrika scheint eine konsequente Benutzung von Einmal-Handschuhen und Mundschutz beim Umgang mit infizierten Personen schon einen guten Schutz vor Ansteckung zu bieten.

Ausbruchmanagement

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

Meldepflicht

Der Verdacht auf Lassafieber muss direkt an das Robert-Koch-Institut in Berlin gemeldet werden.

Weiterführende Informationen**Referenzzentren / Expertenlaboratorien**

- Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin

Web-Adressen

- www.bni-hamburg.de
- www.cdc.gov/ncidod/dvrd/spb/mnpages/dispages/lassaf.htm
- www.gesundes-reisen.de/hintergrund/krankheiten/Viren/lassa-fieber.htm

Schlüsselliteratur

▶ Arenaviren

1. Günther S, Burchard GD, Schmidt-Chanasit J (2010) Virale hämorrhagische Fieber. In: Löscher T, Burchard GD (Hrsg) Tropenmedizin in Klinik und Praxis, 4. Auflage. Thieme Verlag, Stuttgart, S 277–303
2. Schmitz H, Kohler B, et al (2002) Monitoring of clinical and laboratory data in two cases of imported Lassa fever. *Microbes Infect* 4(1):43–50

Late-onset-Sepsis

- ▶ *Streptococcus agalactiae*

Läuse

PATRICK SCHEID

Erreger

Menschenläuse

Synonym(e)

Für Filzlaus: Papillon d'amour; crab louse, Schamlaus; für Kleiderlaus: Körperlaus, *Pediculus humanus humanus* seu vestimentorum.

Erregerspezies

Pediculus humanus capitis (Kopflaus), *Pediculus humanus corporis* (Kleiderlaus), *Phthirus pubis* (Filzlaus); Läuse von anderen Säugetieren sind sehr selten am Menschen zu finden.

Taxonomie

Stamm: Arthropoda; Unterstamm: Tracheata; Klasse: Insecta; Unterklasse: Pterygota; Ordnung: Phthiraptera; Unterordnung: Anoplura; Familie: Pediculidae

Historie

Obwohl Aristoteles (384–322 v. Chr.) auch die Nissen beobachtet hatte, glaubte er, dass die Ektoparasiten aus Schweiß und Schmutz entstehen. Nissen wurden bereits an den Kopfhaaren von Mumien aus Ägypten gefunden. Körperungeziefer, wie z. B. Läuse wurde im Mittelalter als unvermeidbare und unbedeutende Erscheinung des täglichen Lebens angesehen. Im 30-jährigen Krieg starben zahlreiche Menschen an dem durch Läuse übertragenen Fleckfieber. Napoleon verlor auf seinem Rückzug zahlreiche Soldaten durch Infektionskrankheiten, die ebenfalls durch Läuse übertragen wurden. Der letzte große Fleckfieberausbruch war im Dezember 1943 in Neapel. Neuere sind aus Burundi (1996), Ruanda, DRC und Äthiopien gemeldet worden.

Morphologie

Die flügellosen (sekundär apterygoten), dorsoventral abgeflachten Läuse besitzen stechend-saugende Mundwerkzeuge. Charakteristisch sind die Klammerbeine mit ihren Klauen, mit denen sich die Läuse an Haaren bzw. Textilien festhalten können. Das eiförmige Abdomen lässt bis zu 10 Segmente erkennen. Die Männchen sind kleiner als die Weibchen (▶ Tab. 1). Beide Geschlechter saugen Blut. Vollgesogen erscheinen die normalerweise gelblich-bräunlichen Tiere wegen des durchschimmernden aufgenommenen Blutes rötlich gefärbt; ältere Blutreste im Darm scheinen schwarz durch. Die ca. 0,8–1 mm großen Eier (▶ Tab. 1)

▣ **Tab. 1. Morphologie und Biologie der Menschenläuse**

Ektoparasiten	Kleiderlaus	Kopflaus	Filzlaus
Adulte Tiere	Männchen: 2–3,8 mm Weibchen: 3,5–4,8 mm	Männchen: 2,1–3,3 mm Weibchen: 2,5–4 mm	Männchen: 0,8–1,5 mm Weibchen: 1–2 mm
Eier/Nissen	Länge ca. 0,8 mm Anzahl: ca. 300 pro Weibchen	Länge: ca. 0,8 mm Anzahl: 130 pro Weibchen	Länge: 0,6 mm Anzahl: 30 pro Weibchen
Entwicklungsdauer (Ei – Eiablage)	21–26 Tage	17–22 Tage	15–27 Tage
Lebensdauer der adulten Tiere	30–60 Tage	20–40 Tage	25–30 Tage

kleben mit einer wasserunlöslichen Substanz an den Haaren oder an der Kleidung.

Genom

Aufgrund molekulargenetischer Untersuchungen wurde bislang angenommen, dass sich die Kleiderlaus vor 70.000–30.000 Jahren von der Kopflaus differenziert haben könnte, als der Mensch (*Homo sapiens*) sein Fell verloren hat. Meist werden Kopf- und Kleiderlaus als verschiedene Unterarten einer Art geführt. Neuere Untersuchungen, z. B. mithilfe von Mikrosatelliten-DNA, geben Hinweise, dass Kopf- und Kleiderlaus verschiedene Spezies sind. Gut untersucht auf Genomebene sind die Proteinase der Menschenläuse.

Vermehrung

Weibliche Läuse werden ca. 20–40 Tage alt und legen artabhängig (► Tab. 1) bis zu 300 Eier, ca. 5–14 pro Tag. Die Larven schlüpfen nach wenigen Tagen aus den Nissen (Hüllen) und werden nach drei innerhalb von 2–3 Wochen durchlaufenen Nymphenstadien selbst wieder geschlechtsreif. Die Entwicklung ist von der Temperatur und der Luftfeuchtigkeit abhängig.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die meisten Krankheitssymptome beruhen auf Erregern, die von Läusen übertragen wurden oder infolge einer Sekundärinfektion in die Einstichwunde gelangt sind.

Erkrankung

Pediculosis (*P. capitis*, *P. pubis*), Pedikulose, Phthiriasis (auch *Ph. capitis*; *Ph. palpebrarum*)

Synonym(e)

Lausbefall.

Inkubationszeit

Bis zum Erscheinen der ersten Symptome nach dem Befall dauert es Stunden bis Tage.

Leitsymptome

Dermatitis, Pruritus, nässende Ekzeme.

Symptome

Die Kopflaus besiedelt den Menschen meist im Bereich der Kopfhaut sowie der Augenbrauen und Wimpern, die Filzlaus bevorzugt die Scham- und Achselhaare, die Wimpern und die Augenbrauen, seltener das Kopfhaar. Selbst eine Keratitis ist durch Filzlausbefall beschrieben. Die Kleiderlaus ist an den Nähten der Bekleidung zu finden. Die Stichstellen sind von einem anfangs hellroten, später bläulich verfärbten, ca. 1 mm Durchmesser erreichenden Hof umgeben. Juckreiz und Quaddelbildung sind weitere Symptome. Durch Kratzen (Exkoriationen und Krustenbildung) kommt es zu Ekzemen, Impetigo oder sogar eiternden Geschwüren und Furunkulosen mit Lymphdrüsen-schwellungen. An Stellen mit starkem Befall kann die

Haut blass-bläulich erscheinen („Taches bleues“). Hochgradiger Kopflausbefall kann zu einem Trichom (Weichselzopf) führen, einer Verkittung der Haare durch die Ausscheidungen der Läuse und Sekretionen aus nässenden Ekzemen.

Pathophysiologie

Die Symptome des Läusebefalls entstehen aus der Irritation der Haut sowie aus allergischen Reaktionen. Als Krankheitsüberträger spielen in unseren Breiten lediglich die Kleiderläuse eine Rolle.

Immunantwort

Die Immunreaktion des Menschen richtet sich gegen Speichelenzyme der Laus, die beim Blutsaugen in das Blut abgegeben werden. Diese Reaktion führt zu den Rötungen und zum Juckreiz.

Differenzialdiagnose

Stiche anderer Arthropoden sowie darauf folgende entzündliche, allergische Reaktionen oder Sekundärinfektionen.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Bei Verdacht auf Kopflausbefall wird das angefeuchtete Haar mithilfe eines „Nissenkamms“ systematisch nach Nissen, adulten Läusen und den Kotschnüren durchsucht. Bei Verdacht auf Kleiderlausbefall wird die Kleidung nach den gleichen Spuren abgesucht, insbesondere an den Nähten. Analog gilt dies auch für Filzläuse an deren bevorzugten Aufenthaltsorten.

Diagnostische Verfahren

Die makroskopische Untersuchung von Haaren bzw. Kleidungsgegenständen gibt oft bereits Hinweise auf einen Lausbefall. Zur Speziesdifferenzierung erfolgt die lichtmikroskopisch-morphologische Untersuchung mithilfe des Auflicht-Binokulars. Auch anhand der Nissenmorphologie können die verschiedenen Läuse determiniert werden (Anordnung der Öffnungen auf dem Eideckel = Aeropypen).

Befund / Interpretation

Die Artdifferenzierung ist essenziell, da nur die Kleiderlaus in bestimmten Gebieten Überträger gefährlicher Erreger ist. Kontaktpersonen sind ebenfalls zu untersuchen.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Tote Tiere und leere Eihüllen (Nissen) müssen mechanisch entfernt werden. Zur Läusebekämpfung eignet sich Permethrin; es wirkt pedikulizid sowie ovizid. Pyrethrum (nicht ovizid, daher oft Zusatzstoffe zugefügt), Allethrin, Bromophos, Cotrimoxazol oder Ivermectin (zur systemischen Behandlung) sind weitere beschriebene Therapeutika. Grundsätzlich ist eine

zweite Behandlung zum sicheren Abtöten aller Nissen notwendig. Shampoo-Präparate, Sprays und Gele mit sekundären Pflanzenstoffen sind auf dem Markt. Diese zeigen i. d. R. kaum Residualaktivität, einige Präparate überzeugen aber beim Einsatz gegen Kopfläuse. NEM-haltige Präparate wurden erfolgreich gegen Kopflausbefall getestet. Präparate mit niedrig viskosen synthetischen Ölen (Dimeticonlösung) ersticken die Entwicklungsstadien der Kopfläuse ohne Insektizideinsatz (entflammbar!). Temperaturen über 50 °C töten Läuse und Nissen innerhalb einer halben Stunde ab. Bei 90–100 °C (Kochen) werden sämtliche Stadien innerhalb einer Minute abgetötet. Bei Kopflausbefall bewirkt auch das (deutliche!) Schneiden der Haare eine Befallsreduktion bzw. Befallstilung.

Resistenz

Für sämtliche chemischen Pedikulizide sind Resistenzen bekannt (incl. Europa und USA). Oft ist ein Therapieversagen auf Fehler der Behandlung/Anwendung zurückzuführen.

Epidemiologie

Verbreitung

Die humanmedizinisch relevanten, weltweit und ganzjährig auftretenden Lausarten sind sehr wirtsspezifisch, d. h. sie sind ausschließlich am Menschen zu finden. In Europa sind Kopflaus-Prävalenzen von 1 bis über 20 % gemeldet. Kleiderläuse sind mit kühlerem Klima und niedrigem Hygienestandard assoziiert. Oft sind sie Begleiter von innerstaatlichen Zivilkonflikten und ökonomischer Instabilität. Ebenso treten die durch Läuse übertragenen Infektionskrankheiten besonders in Kriegs- und Hungerzeiten auf (Ausbrüche in Flüchtlingslagern). Im Gegensatz zu anderen blut-saugenden Arthropoden bleiben Läuse ständig bei ihrem Wirt, wo sie häufige kleine Blutmahlzeiten zu sich nehmen (stationäre Ektoparasiten).

Wirtsbereich / Reservoir

Einzige Wirtsspezies ist der Mensch.

Risikogruppen

Insbesondere Kinder (gemeinsames Übernachten), Bewohner von Gemeinschaftseinrichtungen, Personen mit niedrigem Hygienestandard, Flüchtlinge etc. gehören zu den Risikogruppen für einen Läusebefall. Mädchen sind öfter von Kopfläusen betroffen als Jungen; es gibt einen Häufigkeitssgipfel für 8- bis 12-Jährige. Kontaktpersonen müssen mituntersucht, jedoch nur bei nachgewiesenem Befall mitbehandelt werden.

Transmission / Vektoren

Die Übertragung der Läuse erfolgt von Mensch zu Mensch durch „Überwandern“ der Parasiten, z. B. von einem Kopf zum anderen oder auch über gemeinsam benutzte Kopfunterlagen, Decken, Kämme, Haarbürsten, Spielzeuge etc. Die Übertragung der Filzläuse er-

folgt durch engen Kontakt, meistens beim Geschlechtsverkehr.

Die an den von Kleidung bedeckten Körperteilen und in der Kleidung lebende Kleiderlaus kann verschiedene Infektionserreger (z. B. *Rickettsia prowazekii* durch Einkratzen von Läusekot; *Borrelia recurrentis* durch Zerquetschen der infizierten Laus; *Bartonella quintana* beim Stich der infizierten Laus; weiterhin *Yersinia pestis*, *Francisella tularensis*) übertragen. Auch *Acinetobacter baumannii* wird mit Kleiderläusen assoziiert.

Prävention / Impfstoffe

Körperhygiene, Kleiderreinigung und Läusemonitoring sind die Eckpfeiler der Prävention, vor allem in Gemeinschaftseinrichtungen. Die Betreuer und Erzieher sollten über Basiswissen zur Verhütung und Bekämpfung verfügen. Der Kontakt mit verlausten Personen ist zu vermeiden. Repellents bieten auch gegen Läuse Schutz.

Ausbruchmanagement

Die Maßnahmen bei Ausbrüchen (z. B. in Gemeinschaftseinrichtungen) sind prinzipiell die gleichen wie bei einem einzelnen Fall, jedoch sind sie in größerem Umfang und mit besonders zuverlässigen Kontrollmechanismen durchzuführen.

Zur völligen Tilgung von Lausbefall und zur Vorbeugung gegen Neuansteckung sind ergänzende artspezifische Maßnahmen, wie z. B. umfangreiche Reinigungsmaßnahmen notwendig. Bettwäsche ist bei mindestens 60 °C zu waschen. Kämme und Bürsten taucht man für ca. 30 s in heißes Wasser. Quarantäne für Kontaktgegenstände, Kälte- und Hitzeeinwirkung können als flankierende Maßnahmen dienen. So kann beispielsweise Bekleidung in einem verschließbaren Plastikbeutel für 4 Wochen (evtl. zusätzlich unter Kälteeinwirkung) belassen werden, um die Läuse und deren Larven auszuhungern. Kopfläuse überleben ohne Blutmahlzeit max. 3 Tage. Das Gesundheitsamt legt ggf. die artabhängigen Maßnahmen fest und unterstützt die betroffene Einrichtung bei deren Durchführung.

Meldepflicht

Wenn in Kindergärten, Schulen, Jugendwohnheimen oder ähnlichen in § 33 IfSG genannten Einrichtungen ein Läusebefall auftritt oder zu vermuten ist, muss dies von der Leitung der Einrichtung an das zuständige Gesundheitsamt gemeldet werden (§ 34 Abs. 6 IfSG). Eltern sind gem. § 34 Abs. 5 IfSG verpflichtet, den in Frage kommenden Gemeinschaftseinrichtungen Mitteilung über einen beobachteten Kopflausbefall, auch nach dessen Behandlung, zu machen.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Als fachlich qualifiziert anzusehen sind parasitologische Institutionen; ferner die Gesundheitsämter.

Web-Adressen

- Mittel zur Schädlingsbekämpfung: www.bvl.bund.de
- Identifikation/Diagnose: <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx>

Schlüsselliteratur

1. Garcia LS (2001) Diagnostic Medical Parasitology, 4th edn. ASM Press, Washington
2. Mehlhorn H (2010) Ungeziefer im Krankenhaus und Pflegeheim; Krankenhaushygiene update 5, S 9–20
3. Mehlhorn H, Eichenlaub D, Löscher T, Peters W (1995) Diagnostik und Therapie der Parasitosen des Menschen, 2. Aufl. Fischer-Verlag, Stuttgart

Läusefleckfieber, epidemisches

- ▶ Rickettsien

Läuserückfallfieber

- ▶ Borrelien

Lebensmittelintoxikation

- ▶ Bacillus-Arten (fakultativ bzw. opportunistisch pathogen)
- ▶ Clostridien der Gasbrand-Gruppe
- ▶ Clostridium botulinum
- ▶ Listeria monocytogenes
- ▶ Staphylococcus aureus

Leberabszess

- ▶ Bacteroides
- ▶ Balantidium coli
- ▶ Bilophila
- ▶ Edwardsiella
- ▶ Entamoeba histolytica
- ▶ Fusobacterium
- ▶ Legionella
- ▶ Salmonella
- ▶ Yersinien

Leberegel – Opisthorchis, Clonorchis

PANAGIOTIS KARANIS

Synonyme(e)

Chinesischer Darmegel, Clonorchis (Opisthorchis) sinensis.

Erregerspezies

Opisthorchis sinensis, *Opisthorchis viverrini*, *Opisthorchis felineus*

Taxonomie

Stamm: Plathelminthes; Klasse: Trematoda, Digenea;

Ordnung: Opisthorchiida/Opisthorchiformes; Familie: Opisthorchiidae; Gattung: Opisthorchis

Historie

1874 beobachtete McConnell *Opisthorchis sinensis* in der Gallenflüssigkeit eines chinesischen Zimmermanns in Kalkutta nach Autopsie und beschrieb den Wurm zum ersten Mal (1875). Der Wurm wurde von Cobbolt (1875) *Distoma sinense* genannt und von Blanchard in *O. sinensis* umbenannt. Weitere Fakten zum Lebenszyklus wurden von den Japanern Ijima (1887), Kobayashi (1910) und Mutto (1918) zusammengetragen. Der Name *Opisthorchis sinensis*, der auf Loos (1907) zurückgeht, besagt, dass die Hoden des zwitterigen Wurmes hinten liegen (griech. Opisthen = hinten; orchis = Hoden). *Clonorchis sinensis* bedeutet „zweigförmiger Hoden“.

Opisthorchis sinensis gehört zusammen mit *Opisthorchis viverrini* und *Opisthorchis felineus* zu den medizinisch wichtigsten Trematodenspezies aus der Familie der Opisthorchiidae. *O. viverrini* wurde erstmalig bei einer postmortalen Untersuchung zweier Gefangener in Nord-Thailand (Chiang Mai) entdeckt (Leiper 1911). Später berichtete Kerr (1916), dass 17 % der 230 untersuchten männlichen Gefangenen in Chiang Mai mit *O. felineus* infiziert waren. Promas (1927) beschrieb in Thailand *O. felineus* nach Autopsie eines 17-Jährigen und Bedier und Chesneau (1929) berichteten von *O.-viverrini*-Infektionen bei bestimmten Populationen der Provinzen Vientiane und Takhek in Thailand.

Morphologie

Die erwachsenen Egel der Art *Opisthorchis sinensis* sind abgeflacht. Die als Parasiten lebenden Würmer (Helminthen), die zu den Trematoden (Saugwürmern) gehören, sind 10–25 mm lang und 3–5 mm breit. Die Eier des chinesischen Leberegels haben eine Größe von 27–35 x 11–20 µm.

Vermehrung

Die Infektion beim Menschen erfolgt durch Metazerkarien nach Verzehr von nicht gekochtem oder nicht ausreichend aufbereitetem (gesalzenem oder geräuchertem) Fischfleisch. Nach der Aufnahme schlüpfen im Duodenum die Metazerkarien und gelangen durch die Papilla duodeni in den Gallen trakt. Die Metazerkarien reifen nach ca. einem Monat zu adulten Würmern heran. Sie sind flach, durchsichtig und Hermaphroditen, etwa 10–25 mm lang und 3–5 mm breit. Sie halten sich in kleinen und mittelkleinen Gallengängen auf. In den Gallengängen scheiden sie embryonierte, gedeckelte Eier ab (Ei mit Operculum), die danach via Darmpassage mit dem Stuhl abgesetzt werden und ins Wasser gelangen. Die Eier werden von geeigneten Schneckenspezies als Zwischenwirt aufgenommen. Aus den Eiern entstehen die Mirazidien, die weitere Entwicklungsstadien in der Schnecke durchmachen

(Sporozyste, Redie und Zerkarien). Die Zerkarien werden von den Schnecken in das Wasser abgesetzt. Nach kurzer Verweilperiode im Wasser – als freischwimmendes Stadium – kommen sie in Kontakt mit dem Fisch und heften sich an die Epidermis, penetrieren das Fischfleisch, entwickeln sich zu Metazerkarien und werden im Gewebe enzystiert. Der Zyklus beginnt von neuem nach oraler Aufnahme der Metazerkarien im rohen oder ungenügend gekochten Fleisch von Süßwasserfischen. Außer dem Menschen dienen auch Karnivoren als Reservoirwirte.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die Schwere der aus einer Infektion resultierenden Erkrankung hängt von der Anzahl der parasitierenden Würmer ab. Die Opisthorchiasis gilt als Risikofaktor für die Entstehung eines Cholangiokarzinoms.

Erkrankung

Opisthorchiasis

Synonym(e)

Clonorchiasis.

Inkubationszeit

Die Präpatenzzeit, die Zeit zwischen Infektion mit dem Erreger und dem Nachweis der Vermehrungsprodukte, beträgt 4 Wochen, jedoch erscheinen die Krankheitssymptome erst lange nach der Infektion (oft viele Jahre später).

Leitsymptome

Leber- und Gallengangsfunktionsstörungen.

Symptome

Variablen Fieber, hepato-cholangitische Symptome mit Hepatomegalie, Leukozytose, Schmerzen im Oberbauch und Durchfall treten auf. Während der akuten Phase sind abdominaler Schmerz, Übelkeit, Diarrhoe und Eosinophilie typische Symptome. Bei chronischen Infektionen können Cholangitis, Cholelithiasis und Pankreatitis auftreten. Die Komplikationen können zum tödlichen Ausgang führen.

Pathophysiologie

Zu den histopathologischen Veränderungen in den Gallengängen zählen eine Hyperplasie der Mukosa und eine periduktale Fibrose mit persistierender duktaler Dilatation. Die meisten pathologischen Manifestationen ergeben sich durch die Entzündung und die intermittierende Zerstörung der inneren Wand der Gallengänge.

Immunantwort

Die Immunodiagnostik spielt für den parasitologischen Nachweis keine Rolle, Antikörper lassen sich jedoch im Patienten nachweisen. Eine ausreichende Immunantwort gegen Leberegelbefall kann sich offenbar nicht entwickeln.

Differenzialdiagnose

Es muss zwischen akutem und chronischem Stadium unterschieden werden. Im akuten Stadium muss differenzialdiagnostisch an andere fieberhafte Erkrankungen und/oder andere Helminthosen (z. B. Paragonimiasis, Fasziole) gedacht werden. Im chronischen Stadium können die Symptome denen anderer Parasitosen (z. B. Amöbenleberabszess) oder anderer Organerkrankungen (z. B. Cholelithiasis) ähneln.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Unfixierter Stuhl, Gallen- und Duodenalsaft.

Diagnostische Verfahren

Der Nachweis der Eier erfolgt im aufkonzentrierten Stuhl (nach Formalin-Äther-Sedimentation) oder in Gallenflüssigkeit/Duodenalsaft. Auch histopathologisch können Eier und adulte Würmer nachgewiesen werden. Radiologische Befunde im CT, Ultraschall oder Cholangiogramm sind charakteristisch bei Infizierten in endemischen Regionen. Adulte Würmer von *O. sinensis* sind in mittelgroßen oder kleinen intrahepatischen, gelegentlich auch in extrahepatischen Gallengängen zu finden. Eine geringe Anzahl von Eiern kann unentdeckt bleiben. Molekulardiagnostische Verfahren zur Differentialdiagnose und zur Verbesserung der Diagnostik können hilfreich sein.

Befund / Interpretation

Der Nachweis der Wurmeier im Stuhl ist diagnostisch beweisend.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Die Opisthorchiasis kann medikamentös mit Praziquantel oder Albendazol behandelt werden. Die adulten Würmer können durch chirurgische Eingriffe entfernt werden.

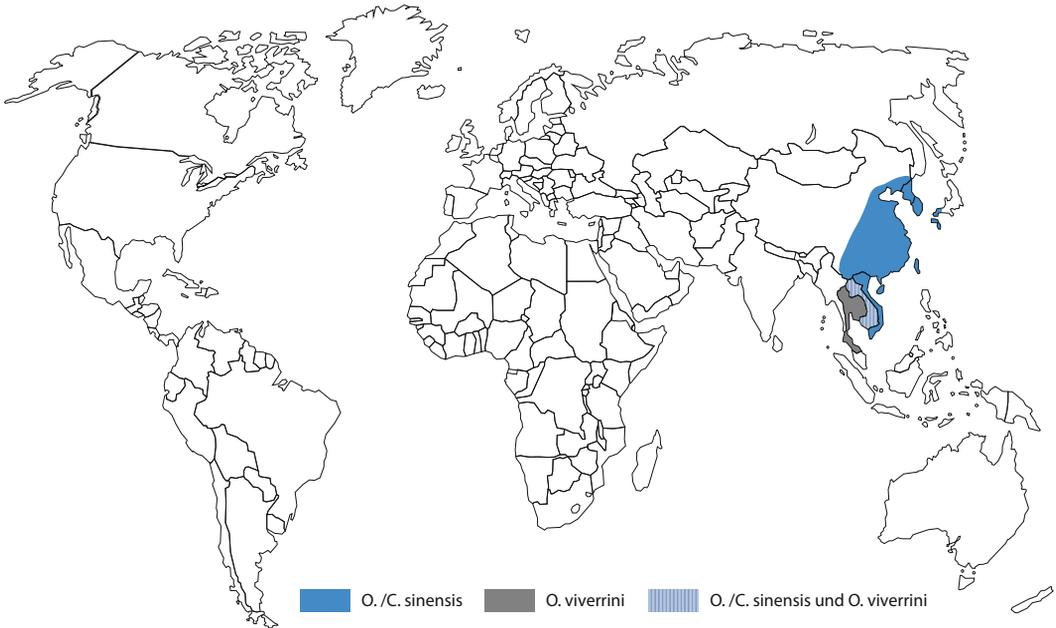
Resistenz

Ist nicht bekannt, wird aber zunehmend diskutiert

Epidemiologie

Verbreitung

Der chinesische Leberegel ist in Fluss- und Binnenseegebietern im asiatischen Raum verbreitet, vorwiegend in Thailand, China, Taiwan, Korea, Vietnam und Japan (► Abb. 1). Die Zahl der mit Opisthorchis spp. infizierten Personen wird mit 17 Millionen (*O. sinensis*: 7 Mio; *O. viverrini*: 9 Mio; *O. felineus*: 1,2 Mio) geschätzt. Etwa 350 Millionen Menschen sind infektionsgefährdet. Die Opisthorchiasis ist trotz ihrer geringen Bekanntheit weltweit die dritthäufigste Wurmerkrankung. Endemische Gebiete gibt es in Asien besonders in Korea, China, Taiwan und in Vietnam. Opisthorchiasis-Fälle wurden auch aus nicht endemischen



■ **Abb. 1.** Verbreitungsgebiet von *Opisthorchis sinensis* und *Opisthorchis viverrini*

Regionen (besonders aus den USA berichtet). Die Infektion betraf asiatische Immigranten und war durch den Import von nicht ausreichend aufbereiteten oder ungekochten Süßwasserfischen, die die Metazerkarien beherbergen, verursacht.

Wirtsbereich / Reservoir

Wasserschnecken und Süßwasserfische dienen als Zwischenwirte. Endwirte sind fischfressende Säugetiere und Menschen.

Risikogruppen

Ein Infektionsrisiko haben Menschen, die sich in den endemischen Gebieten von rohem oder unzureichend gekochtem oder gebratenem Fisch ernähren.

Transmission / Vektoren

Die Spezies *Opisthorchis felineus* und *O. viverrini* infizieren Katzen und Hunde als definitive Wirte. Die Übertragung erfolgt bei allen Opisthorchiasis-Erregern durch orale Aufnahme von Metazerkarien in roh oder in unzureichend vorbereiteten (geräucherten oder gesalzenen) Süßwasserfischen.

Prävention / Impfstoffe

Durch das vollständige Braten oder Kochen von Süßwasserfischen oder die Lagerung von Fischen im Tiefkühlfach für 5 Tage wird die Infektion vermieden.

Ausbruchsmangement

Präventionsmaßnahmen bestehen in der Elimination

bzw. dem Verzicht auf rohen oder nicht ausreichend gekochten Fisch. Bei infizierten Personen sollte die Eiausscheidung durch wiederholte Chemotherapie unterbunden werden. Weiterhin sind Gesundheitserziehung und Aufklärung wichtige Maßnahmen zur Eindämmung der Krankheit. Eine adäquate Entsorgung der Fäkalien muss gewährleistet sein, um die Kontamination der Gewässer und Fischteiche in den Verbreitungsgebieten zu reduzieren bzw. zu vermeiden.

Meldepflicht

Eine Meldepflicht besteht nicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Offizielle Referenzzentren existieren nicht. Alle parasitologischen und tropenmedizinischen Einrichtungen haben ausreichend Expertise.

Web-Adressen

- <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/html/clonorchiasis.htm>

Schlüsselliteratur

1. Hong ST (2003) Clonorchis sinensis. International Handbook of Foodborne Pathogens. In: Miliotis DM & Bier JW (eds), pp 581–592
2. Mahmoud AAF (1993) Tropical and Geographical Medicine, 2nd edn. Companion Handbook, McGraw-Hill, INC, Health Professions Division
3. Stitaya S (1998) Opisthorchiasis-Clonorchiasis. Encyclopedia of Immunology (2nd edn.): 1879–1881
4. Sithithaworn P, Haswell-Elkins M (2003) Epidemiology

- of *Opisthorchis viverrini*. Review. Acta Tropica 88:187–194
5. Upatham ES, Viyanant V (2003) *Opisthorchis viverrini* and *Opisthorchiasis*: a historical review and future perspective. Acta Tropica 88:171–176
 6. Wyckoff DE (1958) Studies on *Clonorchis sinensis*. III. The host-parasite relations in the rabbit and observations on the relative susceptibility of certain laboratory hosts. J Parasitol 44:461–466

Leberzellkarzinom

- ▶ Hepatitis B Virus (HBV)

Legionärskrankheit

- ▶ Legionella

Legionella

JOACHIM J. BUGERT

Erreger

Erregerspezies

Legionella ssp.: 48 *Legionella*-Spezies und 70 Serogruppen wurden bisher beschrieben. Davon gelten *L. bozemanii*, *L. dumoffii* und *L. micdadei* als mäßig humanpathogen und *L. anisa*, *L. ainhelensis*, *L. israelensis*, *L. birminghamensis*, *L. jordanis*, *L. oakridgensis*, *L. maceachernii*, *L. tusconensis*, *L. wadsworthii*, *L. feelei*, *L. gormanii*, *L. longbeachae* und *L. hackeliae* als selten humanpathogen. *L. pneumophila* (Serogruppen 1–14) ist mit einem Anteil von 90 % bei akuten Erkrankungen die wichtigste humanpathogene Spezies, wobei die Serogruppen 1, 4, und 6 am häufigsten nachgewiesen werden.

Taxonomie

Reich: Bacteria; Phylum: Proteobacteria; Klasse: Gamma Proteobacteria; Ordnung: Legionellales; Familie: Legionellaceae; Genus: *Legionella* (Brenner et al. 1979)

Historie

Legionellen wurden erstmals nach einer Epidemie unter Angehörigen der Pennsylvania American Legion während der Zweihundertjahrfeier der Vereinigten Staaten von Amerika 1976 in Philadelphia charakterisiert (221 Fälle, 34 mit letalem Ausgang). Legionellen wurden bei Erkrankten und im Klimakontrollsystem ihres Hotels nachgewiesen. Die Betroffenen entwickelten eine hoch kontagiöse und letale Form der Legionellose mit pneumonischen Infiltraten. Bei retrospektiven Untersuchungen wurde eine 1968 in Pontiac/USA aufgetretene fieberige, apneumonische Infektion bei 144 Personen (keine Todesfälle) nachträglich als

Legionellenerkrankung erkannt und als „Pontiac-Fieber“ bezeichnet. Es stellte sich zudem heraus, dass Legionellen bereits 1943 von Tatlock (1944) bei einem US-Soldaten mit respiratorischen Symptomen isoliert und als „rickettsienartige Organismen“ bezeichnet worden waren.

Morphologie

Legionellen sind schwach gramnegativ färbende, aerobe, fakultativ intrazelluläre, nicht sporenformende Bakterien mit monopolarer Begeißelung (Expression temperaturabhängig), die bei der primären Isolation L-Cystein und Eisen(III)-Ionen im Nährmedium benötigen. In der Umwelt bevorzugen frei lebende Legionellen deswegen die Gesellschaft autotropher Mikroorganismen, wie Eisen-Mangan-Bakterien oder existieren als intrazelluläre Parasiten frei lebender Amöben. Original-Isolate zeigen im Grampräparat kurze Stäbchen (Kokkobazillen) mit einer Größe von $0,3\text{--}0,9 \times 1,5\text{--}2 \mu\text{m}$. Legionellen ändern in Kultur auf BCYE α -Agar ihre Morphologie: Im Grampräparat finden sich pleomorphe Filamente mit Längen zwischen 2 und 20 μm . Legionellen in Kultur erscheinen als langsam wachsende, Gelatinase-, Urease- und Nitratase-negative, Oxidase- und Katalase-positive Nonfermenter.

Genom

Zirkuläre DNA von 3.397.754 bp Länge. Die komplette Genomsequenz von *Legionella pneumophila* subsp. *pneumophila* str. *Philadelphia 1* ist bei der GenBank unter der Zugangsnummer AE017354 deponiert.

Vermehrung

Legionellen vermehren sich in offenen Gewässern und Leitungswasser bei Temperaturen zwischen 30 und 50 °C. Die Vermehrung unter extremen Bedingungen in chloriertem Leitungswasser und Heißwasser wird vermutlich durch Endosymbiose mit frei lebenden Acantamoeben und Naeglerien (Rowbottom, 1985) und Überleben in deren Dauerformen (Amöbenzysten) ermöglicht. Im infizierten menschlichen Wirt vermehren sich Legionellen fakultativ intrazellulär in nicht aktivierten Makrophagen. Legionellen werden durch Pseudopodien-Phagozytose in die Fressvakuolen von nicht aktivierten Makrophagen internalisiert und überleben in nicht mit Lysosomen fusionierenden Vakuolen. In Kultur wachsen Legionellen aerob bei Raumtemperatur in BCYE α -Agar innerhalb von 2–7 Tagen als glatte graue konvexe Kolonien mit granulärer Feinstruktur (rau).

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Legionella-Infektionen werden in vier Krankheitskategorien unterteilt: 1. Subklinische Infektion, 2. Epidemische, nichtpneumonische Erkrankung (Pontiac-Fieber), 3. Pneumonie, 4. Extrapulmonale Entzündung. Legionellenpneumonie geht, besonders bei der

Entwicklung einer nekrotisierenden Alveolitis, mit einer Mortalität bis 80 % einher. Ein letaler Ausgang wird oft bei systemisch Immungeschwächten wie Alkoholikern und HIV-Erkrankten beobachtet. *Legionella pneumophila* benutzt ein Typ-IVB-Sekretionssystem, auch bekannt als Icm/Dot, um Exotoxine/Effektorproteine in die Wirtszelle zu injizieren. Exotoxine, wie beispielsweise Hämolyse und eine 39-kDa-Metalloprotease sind zytotoxisch in Zellkultur. Enzyme, wie legionellenspezifische Proteasen und Lipasen, spalten Surfactant, Zytotoxizität und proinflammatorische Aktivität scheinen bei der Pathogenese eine Rolle zu spielen. Achtzig Prozent der humanpathogenen Legionellenstämme kodieren β -Laktamasen. Die Antigenvariabilität der Legionellen zeigt sich im Vorhandensein multipler Serogruppen.

Erkrankungen

1. Pontiac-Fieber

Synonym(e)

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

A48 Other bacterial diseases, not elsewhere classified.

A48.2 Nonpneumonic Legionnaires' disease (Pontiac fever).

Inkubationszeit

1–2 Tage.

Leitsymptome

Husten, Schnupfen.

Symptome

Diese Form der Legionelleninfektion ist gekennzeichnet durch Selbstlimitierung und Abwesenheit von pneumonischen Infiltraten in der Lunge. Symptome sind Fieber, Malaise, Myalgien und Husten im Sinne eines nicht spezifischen Erkältungssyndroms. Pontiac-Fieber ist eine Form der Legionellose zwischen subklinischer Manifestation und Pneumonie.

Immunantwort

Humoral, Schutzwirkung unklar. Antikörper erscheinen erst in der zweiten Krankheitswoche postakut und verschwinden schnell. Keine Dauerimmunität.

Differenzialdiagnose

Andere Erkältungserkrankungen.

2. Legionellen-Pneumonie

Synonym(e)

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

A48 Other bacterial diseases, not elsewhere classified.

A48.1 Legionnaires' disease.

Inkubationszeit

2–14 Tage.

Leitsymptome

Interstitielle Pneumonie mit geringen bis ausgedehnten Verschattungen, meist einseitig, gleichzeitig Diarrhoe und Konfusion.

Symptome

Diese Manifestationsform der Legionellenerkrankung war die beim Originalausbruch in Philadelphia 1976 beobachtete und wurde deswegen als Legionärskrankheit bezeichnet. Die Erkrankung beginnt abrupt mit hohem Fieber, Malaise, Myalgie und Kopfschmerzen und unproduktivem Husten. Sputum zeigt keine spezifischen Erreger. Konfusion und Diarrhoe werden als Begleitsymptome beschrieben. Der unproduktive Husten zeigt eine atypische Pneumonie an, die von anderen atypischen pneumonischen Erkrankungen (Mykoplasmen/Chlamydien-, Virusinfektionen) differenziert werden muss.

Pathophysiologie

Beteiligung von Leber, Niere, Magen, Darm vermutlich durch Exotoxinwirkung. Metastatische Infektion führt zu Pleuraempyem, Perikarditis, Endokarditis, Pankreatitis, Pyelonephritis, Peritonitis, Zellulitis, Leberabszess, gastrointestinalen Abszessen und Infektionen von intravaskulären Prothesen. Nicht infektiöse Komplikationen sind Hautexantheme, Enzephalitis, Arthritis, akutes Nierenversagen und Myoglobinurie. In fatalen Fällen werden oft Lungenabszesse gesehen. Der Krankheitsverlauf ist protrahiert und die Abheilung langwierig.

Immunantwort

Humoral, Schutzwirkung unklar. Antikörper erscheinen erst in der zweiten Krankheitswoche postakut und verschwinden schnell. Keine Dauerimmunität.

Differenzialdiagnose

Atypische Pneumonie: virale Pneumonien, Mykoplasmen-, Chlamydienpneumonie.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Respiratorische Sekrete wie BAL, Bronchialsekret, Trachealsekret, Sputum, Lungenbiopsien, Pleuraflüssigkeit, Urin, Serum, Blutkulturen. Etwa 38 % der Patienten mit schwerer Pneumonie haben Legionella-positive Blutkulturen.

Diagnostische Verfahren

Indikation: Pneumonie, Verdacht auf Legionellose. Kultur (1 Woche), Antigennachweis (4 Stunden) und PCR (1 Tag) von Sputum und anderen respiratorischen Sekreten sowie Urin; Antikörper-Nachweis im Serum (1–5 Tage). Klassischer Nachweis durch Isolierung in Kultur: Buffered-Charcoal-Yeast-Extract-Agar mit Hefeextrakt, L-Cysteine, Eisen und α -Ketoglutarat (BCYE α -Agar). Zusatz von Aktivkohle reduziert

Superoxidradikale im Medium nach Lichtexposition. Wegen konkurrierender Atemwegskeime werden Kulturen mit Antibiotikazusatz eingesetzt. Alternativ kurzes Erhitzen des Inokulationsmaterials auf 60 °C. Antigen Schnelltest: Der ELISA-Antigennachweis aus dem Urin ist sensitiver als die Kultur. Der ELISA-Schnelltest hat eine Sensitivität von 95 % und eine Spezifität von 95 %. Der BINAX-now-legionella-Urinary-Antigen-Test ist ein Kassetten-Schnelltest zum Nachweis von Legionellen-Antigen aus 5 ml Urin. Die Antigen Schnelltests erkennen nur das Legionellen-Serovar 1 und sind deswegen für Screeninguntersuchungen nicht geeignet. Die Legionellen-PCR aus allen Untersuchungsmaterialien ist die sensitivste und spezifischste Untersuchungsmethode. Dokumentation einer Serokonversion: Die Serologie ist nur moderat sensitiv und spezifisch, Serum ist jedoch leicht zu gewinnen und milde oder asymptomatische Infektionen werden ebenfalls erkannt. IgG und IgM sollten immer als gepaarte Seren getestet werden. Das Konvaleszenzserum soll nicht früher als 6 Wochen nach der Infektion gewonnen werden. Der Antigen-Nachweis im Urin und die PCR aus respiratorischen Sekreten stellen bei Verdacht auf akute Legionelleninfektion die Diagnostik der Wahl dar.

Befund / Interpretation

Ergebnisse sind immer im Zusammenhang mit der Klinik zu beurteilen. Antibiogramm wenig richtungweisend wegen intrazellulärem Wachstum.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Erythromycin. Andere Makrolidantibiotika (Clarithromycin, Azithromycin), Trimethoprim-Sulfamethoxazol und Chinolone wurden erfolgreich eingesetzt. Zusatz von Rifampicin in schweren Fällen. Da T-Lymphozyten infizierte Makrophagen zur Abwehr von *Legionella pneumophila* als intrazellulärem Erreger aktivieren, ist Kortison relativ kontraindiziert.

Resistenz

Das Therapieversagen mit β -Laktam-Antibiotika, einschließlich Breitspektrum-Cephalosporinen, und Aminoglykosiden ist ein Hinweis für die Legionellen-diagnose.

Epidemiologie

Verbreitung

Legionellosen treten meist sporadisch, manchmal in kleinen Epidemien und häufiger in den Sommermonaten auf. In Deutschland gibt es seit 2001 (Meldepflicht IfSG) sero-/epidemiologische Daten zu Legionellenerkrankungen: Inzidenz ca. 6 Fälle pro 1 Million Einwohner. Vermutlich werden bis zu 4 % aller Pneumonien von Legionellen verursacht. Da nicht alle Legionellosen erkannt werden, insbesondere bei leichter Symptomatik, ist von einer hohen Untererfassung aus-

zugehen. Das Pontiac-Fieber ist vermutlich 10-mal häufiger als die Legionellenpneumonie.

Wirtsbereich / Reservoir

Umweltkeim, frei lebende Amöben, Mensch, Wasserversorgungsanlagen und Kühlsysteme. Legionellen findet man weltweit in niedriger Keimzahl in Erd- und Gewässerproben. Sie vermehren sich schlecht in kaltem Wasser. Mit Legionellen kontaminiertes Trinkwasser ist daher die Ausnahme. Legionellen leben in Endosymbiose mit frei lebenden Amöben und gelangen von kalten Oberflächengewässern in Warm- und Heißwassersysteme von menschlichen Wohneinrichtungen, die für sie ideale Wachstumstemperaturen zwischen 30 und bis 49 °C bieten und in denen sich bei hohen Keimzahlen symbiotische Gesellschaften und Biofilme ausbilden. Aus solchen Biofilmen ausgeschwemmte Legionellen stellen ein Infektionsrisiko für in kontaminierten Wohneinrichtungen lebende Menschen dar.

Risikogruppen

Bekannte Risikofaktoren sind fortgeschrittenes Alter, Nikotin- und Alkoholabusus, chronische Lungen- oder Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus oder die Therapie mit Immunsuppressiva (z. B. nach Transplantationen).

Transmission / Vektoren

Hauptsächlich aerogen durch Aerosole (bis zu 6 km), die an Wasserhähnen, in Duschen oder durch Luftbefeuchter entstehen. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist nicht bekannt. Die Übertragung durch frei lebende Amöben als Vektoren wird untersucht.

Prävention / Impfstoffe

Kein Impfstoff. Expositionsprophylaxe: Legionellen-Keimfreiheit im Wasserkreislauf (Klimaanlagen, Wasserversorgung) sensitiver Einrichtungen: Schulen, Unterkünfte, Arbeitsstätten, Krankenhäuser. Es gibt keine Untersuchungspflicht in der Trinkwasserverordnung und keinen Grenzwert für Legionellen. Dies ist vermutlich auf bestehende Unklarheiten über die infektionsrelevante Dosis zurückzuführen (1.000 KBE–1.000.000 KBE/l). Die Keimbelastung pro Liter Wasser wird in den Empfehlungen der DVGW (Regelwerk W 551 der Deutschen Vereinigung des Gas- und Wasserfachs DVGW) als „Kontamination“ bei 1.000–10.000 KBE/l, „hoch kontaminiert“ (10.000–100.000 KBE/l) und „extrem hoch kontaminiert“ (> 100.000 KBE/l) angegeben. Es wird empfohlen, kontaminierte Systeme zu sanieren oder bei geringer Keimbelastung regelmäßig zu untersuchen. Sanierung durch Wassererhitzung auf > 70 °C und ggf. Einsatz von Mikrobiziden.

Ausbruchmanagement

Schnelle Erkennung und Sanierung der Infektionsquelle.

Meldepflicht

Nach § 7 Abs. 1 IfSG ist der direkte oder indirekte Nachweis einer akuten Infektion durch *Legionella* sp. meldepflichtig. Zur Meldung verpflichtet ist der Leiter der Untersuchungsstelle, in der der Nachweis geführt wurde.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene des Universitätsklinikums der TU Dresden, Fiedlerstraße 42, 01307 Dresden: http://www.tu-dresden.de/medimmh/konsiliarlabor_legionellen.html

Web-Adressen

- European Working Group for Legionella Infections (EWGLI) <http://www.ewgli.org/>
- Regelwerk W 551 der Deutschen Vereinigung des Gas- und Wasserfachs DVGW: <http://www.dvgw.de/service/>

Schlüsselliteratur

1. Brenner DJ, Steigerwalt AG, McDade JE (1979) Classification of the Legionnaires' disease bacterium: *Legionella pneumophila*, genus novum, species nova of the family Legionellaceae, familia nova. *Annals of Internal Medicine* 90:656–658
2. Tatlock H (1944) A Rickettsia-like organism recovered from guinea pigs. *Proc Soc Exp Biol Med* 57:95–99

Leishmaniasis

- ▶ Leishmanien

Leishmanien

MARIJA STOJKOVIC, THOMAS JUNGHANSS

Erreger

Erregerspezies

L. donovani, *L. infantum*, *L. major*, *L. tropica*, *L. aethiopica* in der „alten“ Welt
L. chagasi, *L. mexicana*, *L. amazonensis*, *L. brasiliensis*, *L. panamensis*, *L. peruviana* in der „neuen“ Welt

Taxonomie

Ordnung: Trypanosomatida; Gattung: *Leishmania*

Historie

Kenntnisse von den Leishmaniasen hatten bereits die präkolumbianischen Inkas. Sie ließen für den Koka-Anbau im Tiefland östlich der Anden Gefangene arbeiten, da sie um die Gefahr der mukokutanen Leishmaniasis offensichtlich wussten.

Britische Ärzte im 19. Jahrhundert in Indien kannten die viszerale Leishmaniasis unter dem Namen Kala-Azar und Dumdung-Fieber. W. B. Leishman („Leishman's bodies“) und C. Donovan (*L. donovani*, Verursacher der viszeralen Leishmaniasis) publizierten unab-

hängig voneinander 1903 ihre Entdeckung des Erregers.

Die Leishmaniasis der alten Welt oder „Orientbeule“ war lange regional bekannt unter Namen wie „Delhi boil“, „Aleppo boil“. Der Erreger dieser Leishmaniasis wurde 1898 von dem Russen P. F. Borovsky beschrieben, die Entdeckung wird jedoch meist J. H. Wright (1903) zugesprochen, weil Borovsky's Publikation außerhalb Russlands anscheinend nicht bekannt war.

Die mukokutane Form der Leishmaniasis wurde erstmals 1909 von A. Carini und V. Paranhos in Brasilien beschrieben. Phlebotomen wurden bereits 1911 als Vektoren der Leishmaniasen vermutet, dies wurde jedoch erst 1941 bewiesen.

Morphologie

Die so genannte amastigote Form des Parasiten findet sich in Zellen des retikuloendothelialen Systems des vertebralen Wirtes. Sie ist rund oder oval, misst 2–6 µm im Durchmesser und besitzt kein herausragendes Flagellum. Neben dem Kern enthalten die Amastigoten den Kinetoplasten (mitochondriale DNA enthaltende längliche Struktur), diese färben sich in der Giemsa-Färbung tief an, was dem Organismus seine charakteristische Erscheinung gibt. Die so genannte promastigote Form findet sich in der Sandfliege und im Kulturmedium. Sie besitzt ein anteriores Flagellum.

Genom

Das Genom von *Leishmania major* ist sequenziert und wurde 2005 publiziert.

Vermehrung

Die amastigote Form wird von der weiblichen Sandfliege aus dem Blut oder Gewebe der Säugetierwirte aufgenommen, dort findet die Transformation in die infektiöse promastigote Form statt.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Nach der Inokulation durch Sandfliegen binden die promastigoten Formen an Makrophagen der Haut, werden opsoniert, in die Zelle aufgenommen und vermehren sich dort in Vakuolen. Die angeborene Resistenz beruht auf der Fähigkeit der Makrophagen, die intrazellulär gelegenen Leishmanien durch NO-Produktion abzutöten. Der Parasit hat jedoch die Fähigkeit entwickelt, durch spezifische Inhibition diese Gefahr abzuwenden und kann sich so intrazellulär vermehren.

Der Erkrankungsverlauf wird bestimmt durch den Grad der Suppression der zellulären Immunität gegenüber Leishmanien-Antigenen. Erworbene Immunität wird über Makrophagen und dendritische Zellen, die Leishmanien-Antigene an T-Lymphozyten präsentieren, eingeleitet. Es resultiert entweder eine wirksame zelluläre (TH1-Muster) oder eine ineffektive humorale Immunantwort (TH2-Muster). Die effektive TH1-Antwort führt zu einer Aktivierung der Makro-

phagen, während die TH2-Antwort die Makrophagen bzgl. ihrer Fähigkeit, Leishmanien abzutöten, inhibiert. Die zelluläre Immunantwort des Wirtes bestimmt die Ausprägung der Erkrankung (klinisch – subklinisch, viszeral – kutan – mukokutan etc.).

Pathogenität und Virulenz unterscheiden sich vor allem bei den Erregern der kutanen und mukokutanen Leishmaniasen. Hervorzuheben ist unter den altweltlichen Arten *L. major*. Dieser Erreger ist unter den kutanen Leishmaniasen besonders virulent und für die meisten Nekrosen verantwortlich. Unter den neuweltlichen ist *L. brasiliensis* besonders virulent, metastasiert auf dem Blutweg und kann noch nach Jahren Nekrosen und schwere Gewebszerstörungen an von der Inokulationsstelle entfernten Orten (z. B. Nasenknorpel) hervorrufen.

Die viszerale Leishmaniasis ist eine Erkrankung, die in erster Linie das retikuloendotheliale System betrifft. Durch zirkulierende parasitierte Makrophagen disseminiert die Infektion und etabliert sich in erster Linie im Knochenmark, sowie in Milz und Leber.

Erkrankungen

1. Viszerale Leishmaniasis (VL)

Synonym(e)

Kala-Azar.

Inkubationszeit

Wochen bis Monate (mit einer maximalen Streubreite von 10 Tagen bis 2 Jahre).

Leitsymptome

Fieber.

Symptome

Subklinische Verläufe und Spontanheilungen sind bei *Leishmania-infantum*-Infektionen (Mittelmeerraum) und bei *Leishmania-chagasi*-Infektionen (Südamerika) häufiger als klinisch manifeste Erkrankungen. *Leishmania-donovani*-Infektionen verlaufen dagegen meist klinisch und weisen eine hohe Mortalität auf.

Der Erkrankungsbeginn ist schleichend oder abrupt. Die Erkrankungsscheinungen bei Diagnosestellung hängen von der Laufzeit ab. Sie bestehen meist aus Fieber, abdominellen Beschwerden im Zusammenhang mit einer Hepato- und Splenomegalie und Kachexie. Das Fieber kann intermittierend, remittierend mit 2 Fieberspitzen im Tagesverlauf oder kontinuierlich sein. Bei fortgeschrittener viszeraler Leishmaniasis sind sekundäre bakterielle Infektionen häufig. Tödliche Verläufe sind meist durch Pneumonie, Sepsis, Tuberkulose, Dysenterie oder Masern bedingt und können auch aus der schweren Malnutrition, Anämie oder hämorrhagischen Komplikationen resultieren.

Bei krankheitsbedingter (HIV) oder iatrogenen Immunsuppression kann die viszerale Leishmaniasis erst Jahre nach Exposition auftreten. Im Rahmen von

AIDS ist bei sehr niedriger CD4-Zellzahl ein atypischer Krankheitsverlauf häufig.

Laborveränderungen der VL beinhalten Anämie, Leukopenie und/oder Thrombopenie (bzw. Panzytopenie) und Hypergammaglobulinämie.

Nach erfolgreicher Behandlung einer durch *L. donovani* verursachten VL kann es zu einem nodulären oder hypopigmentiert-fleckförmigen Hautausschlag kommen, der so genannten dermalen Post-Kala-Azar-Leishmaniasis.

Differenzialdiagnose

Malaria, Typhus abdominalis, Miliartuberkulose, Leukämien und Lymphome.

2. Kutane Leishmaniasis (CL)

Synonym(e)

Orientbeule, Delhi-Beule, Aleppo-Beule.

Inkubationszeit

Tage bis Monate.

Leitsymptome

Nicht schmerzhaftes, nicht abheilendes, bzw. größer werdendes Hautulkus.

Symptome

Das Ulkus befindet sich aus offensichtlichen Gründen (Stich der Sandfliege) meist an unbedeckten Körperstellen. Die „typischen“ Ulzera sind singulär oder multipel, umschrieben, flachbasig, schmerzlos und besitzen einen Randwall. Sie entwickeln sich innerhalb von Wochen aus Papeln. Die Spontanheilung innerhalb von Monaten ist die Regel.

Differenzialdiagnose

Hautgeschwüre anderer Ursachen (z. B. bakteriell, maligne).

3. Mukokutane Leishmaniasis (MCL)

Synonym(e)

Uta, Espundia.

Inkubationszeit

Tage bis Monate.

Leitsymptome

Nicht schmerzhaftes, nicht abheilendes, bzw. größer werdende Ulzera an Haut und Schleimhäuten.

Symptome

Hier ist die Besonderheit, dass Läsionen entfernt von der Inokulationsstelle auftreten, einschließlich der Schleimhäute im Nasenrachenraum.

Differenzialdiagnose

Sarkoidose, Syphilis.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Blut, Knochenmark, Milz-, Lebergewebe (VL), Gewebe aus dem Randbereich von Ulzera (CL, MCL).

Diagnostische Verfahren

Viszerale Leishmaniose

Serologie: Enzym-linked Immunosorbent Assays (ELISA), immunchromatographischer „dipstick“-Test auf der Basis des rekombinanten rk39-Antigens, Immunfluoreszenzantikörpertest (IFAT), Direkter Agglutinationstest (DAT). Die Sensitivität der Serologie beträgt > 90 %. Bei HIV-infizierten Personen können bei klinisch manifester VL in Abhängigkeit vom HIV-Stadium keine Antikörper mehr nachweisbar sein. Nur ca. 50 % der HIV-infizierten Patienten mit VL weisen in der serologischen Routine-Diagnostik positive Resultate auf.

Die Problematik der serologischen Diagnostik der VL liegt in der Spezifität der zur Verfügung stehenden Testsysteme und in der Tatsache, dass asymptomatisch Infizierte und Therapierte über lange Zeit positive serologische Resultate aufweisen (serologische Narbe).

Direkter Parasitennachweis: Der direkte Parasitennachweis wird geführt aus:

- Aspirat der Milz, der Leber oder des Knochenmarks: Färbung der Ausstriche mit Giemsa-, Wright- oder Leishman-Farbstoff (Sensitivität: Milz > 95 %, Leber oder Knochenmark 70–85 %),
- venösem Blut: fluoreszenzmikroskopischer Nachweis der Leishmanien in der Buffy-Coat-Schicht (Sensitivität bis 70 %; das Immundefizit von AIDS-Patienten hat zur Folge, dass periphere Monozyten mit höherer Wahrscheinlichkeit als bei Immunkompetenten parasitiert sind. Es sind deshalb besonders hohe Sensitivitäten zu erwarten),
- Inokulation von Biopsat in geeignetes Nährmedium und Kultivierung. Mikroskopisch sichtbare bewegliche Promastigotenzellen sind bei positiven Kulturen innerhalb von 2 Wochen zu erwarten. Durch den Kultivierungsschritt kann die Sensitivität weiter erhöht werden.

PCR-basierte Diagnostik: Die PCR-basierte Diagnostik ist prinzipiell den konventionellen Techniken, Mikroskopie und Kultur, in Geschwindigkeit, Sensitivität und Spezifität überlegen. Abhängig vom Labor, der Herkunft der Proben, der Probenverarbeitung, der Wahl der PCR-Primer variieren Sensitivität und Spezifität der verschiedenen Protokolle jedoch stark. Bisher ist nur das Protokoll des Walter Reed Army Instituts offiziell zugelassen (durch das College of American Pathology). Insgesamt betrachtet, ist daher bei den heute fast ausschließlich zur Verfügung stehenden „In-house“-Protokollen Vorsicht in der Bewertung der Resultate geboten. Eine Standardisierung und Optimierung der Leishmanien-PCR-Diagnostik ist dringend erforderlich.

Diagnostik zur Erfassung des Erkrankungsmaßes: Blutbild, plasmatische Gerinnung, Leberwerte, Eiweißelektrophorese, Ultraschall des Abdomens. Bei fortgeschrittenem, kompliziertem Verlauf: Diagnostik sekundärer bakterieller Infekte (Pneumonie, Tuberkulose, Dysenterie).

Der Leishmanin-Hauttest ist bei Patienten mit akuter viszeraler Leishmaniose negativ und spielt keine Rolle in der Diagnostik der VL.

Kutane und mukokutane Leishmaniosen

Serologie: Die Sensitivität ist insbesondere bei der kutanen Leishmaniose gering.

Direkter Parasitennachweis: Entnahme aus dem Wundrand durch Biopsie oder Aspiration. Färbung, Kultur wie oben.

Speziesdifferenzierung: Die Speziesdifferenzierung mithilfe der DNA-Hybridisierung ist bei den amerikanischen Leishmaniosen wichtig, um das Risiko bzgl. einer mukösen Verlaufsform zu beurteilen.

Intrakutantest (Leishmanintest): Der Test beruht auf der verzögerten Hypersensitivitätsreaktion und ist bei der kutanen und mukokutanen Leishmaniose ab dem Krusten- bzw. ulzerativen Stadium bei über 90 % der Patienten positiv. Die Spezifität beträgt um 95 %.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Viszerale Leishmaniose

- Liposomales Amphotericin B (AmBisome®): Gehört zu der Gruppe der lipidassoziierten Amphotericine. Diese werden von Makrophagen aufgenommen, die damit Amphotericin B direkt an den Ort der Infektion bringen. Es werden sehr hohe Spiegel in Leber und Milz erzielt. Ihre Toxizität ist im Vergleich zu Amphotericin B geringer. Legt man Wirksamkeit und das Nebenwirkungsprofil als Kriterien zu Grunde, ist das liposomale Amphotericin B derzeit das beste Medikament zur Behandlung der VL. Ein Problem ist der Preis.
- Miltefosin: Mit diesem Medikament, das ursprünglich zur Krebsbehandlung entwickelt wurde, steht die erste oral einnehmbare Substanz zur Behandlung der VL, CL und MCL zur Verfügung.
- Fünfwertige Antimone (Natrium Stibogluconat [Pentostam®] enthält 100 mg SbV/ml, Meglumin Antimoniat [Glucantime®] enthält 85 mg SbV/ml). Die Toxizität ist mit der kumulativen SbV-Dosis assoziiert. Myalgien, Arthralgien, Übelkeit, abdominale Symptomatik (möglicherweise hinweisend auf eine Pankreatitis), Hepatitis, Kopfschmerzen, reversible periphere Neuropathie, Reizleitungsstörungen am Herzen.
- Paromomycin: Diese Substanz wurde zunächst zur lokalen Therapie der CL-kutanen Leishmaniose eingesetzt und steht jetzt für die parenterale Behandlung der VL zur Verfügung, ist bisher jedoch nur in Indien zur VL-Therapie registriert.

- Orales Amphotericin B: die vielversprechende orale Form des Amphotericin B wird derzeit in Phase-I-Studien getestet.

HIV-Patienten: Liposomales Amphotericin B hat eine initial hohe Heilungsrate (100 %) im Vergleich zu Antimonpräparaten (50 %), dennoch kommen auch hier Rezidive vor. Es werden Rezidivprophylaxen verabreicht.

Kutane und mukokutane Leishmaniasen

Befinden sich die Läsionen der altweltlichen kutanen Leishmaniasis an kosmetisch nicht störenden Stellen, wird abgewartet, da die Spontanheilung ohnehin in aller Regel innerhalb von Monaten eintritt. Schwieriger ist die Entscheidung bei den neuweltlichen Haut-Leishmaniasen, da mukös verlaufende Formen in jedem Fall therapiert werden müssen.

Resistenz

Fünfwertige Antimone: In Indien hat die Resistenz gegenüber dieser Medikamentengruppe einen Grad erreicht, der den Einsatz nicht mehr erlaubt. Kombinationstherapien zur Verhinderung des Auftretens von Resistenzen werden derzeit in Phase-III- bzw. -IV-Studien geprüft.

Epidemiologie

Verbreitung

Die jährliche Inzidenz der CL beträgt um 1 Million Fälle, die der VL ca. 500.000 Fälle (davon ca. 50 % in Indien, hiervon wiederum 90 % im Staat Bihar). Die Zahlen sind steigend aufgrund von Waldrodung (Brasilien), Bewässerungsprojekten und Verstärkung (Mittlerer Osten) sowie Zusammenbruch der Infrastruktur (Afghanistan) (► Abb. 1 und Abb. 2).

- Kutane Leishmaniasen (Alte Welt): Asien, vorderer Orient, Ostafrika, Mittelmeerraum, Mittel- und Südamerika;
- Kutane und mukokutane Leishmaniasen (Neue Welt): Mittel- und Südamerika;
- Viszerale Leishmaniasis: indischer Subkontinent, Pakistan, Nepal, Zentral- und SW-Asien, China, Nord- und subsaharisches Afrika, naher und mittlerer Osten, Mittelmeerländer und Mittel- und Südamerika

Wirtsbereich / Reservoir

Leishmaniasen sind gewöhnlich Zoonosen. Reservoirwirte sind wild oder peridomestisch lebende Karnivoren (z. B. Hunde), Nagetiere und auch der Mensch.

Risikogruppen

Als Risikogruppen gelten die Bevölkerung in Endemiegebieten und Reisende nach Aufenthalt in Endemiegebieten, ausländische Mitbürger, Migrationsarbeiter, Asylsuchende, Flüchtlinge aus Endemiegebieten (Migranten) sowie HIV-infizierte Personen (opportunistische Infektion).

Transmission / Vektoren

Die Transmission erfolgt durch Sandfliegen als Zoonose (z. B. Hund, kleine Nager) oder in Indien und Afrika von Mensch zu Mensch, was für die Entwicklung von Resistenzen eine wichtige Rolle spielt. Die direkte Übertragung von Mensch zu Mensch (z. B. über Blutprodukte) ist selten.

Prävention / Impfstoffe

Es stehen keine Impfstoffe zur Verfügung. Eine Chemoprophylaxe gibt es nicht. Zum Schutz vor tagaktiven Vektoren sind Repellentien und Kleidung nützlich. Vor nachtaktiven Vektoren schützt man sich mit Insektizid-(Permethrin-)imprägnierten Moskitonetzen.

Ausbruchmanagement

Diese Strategien konzentrieren sich auf die Kontrolle der regional bedeutsamen Reservoirwirte (z. B. Hunde) und der Vektoren (Einsatz von Insektiziden, Beseitigung von Brutstätten), sowie die aktive Fallsuche und -behandlung.

Meldepflicht

Nicht meldepflichtig nach dem Infektionsschutzgesetz.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

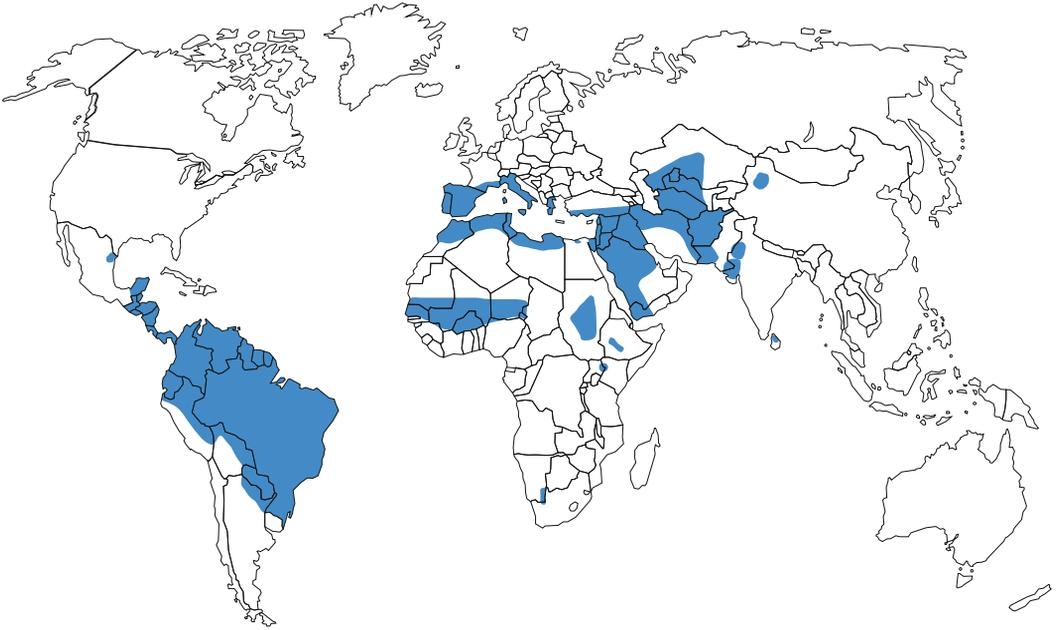
- Melde- und Referenzstelle für Deutschland: Institut für Tropenmedizin Berlin (Frau Prof. G. Harms-Zwingerberger), www.charite/tropenmedizin.de
- Alle tropenmedizinischen Einrichtungen sind Ansprechpartner für die Diagnostik und Therapie (Adressenliste der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit, s.u.)

Web-Adressen

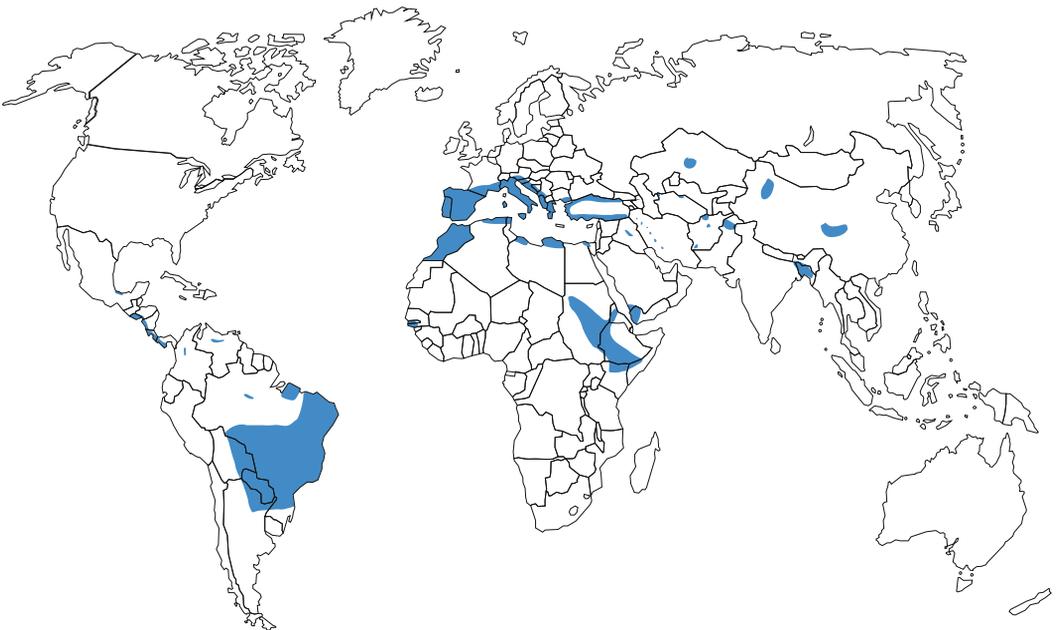
- Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG) e.V.: <http://www.dtg.org/120.html>
- WHO Tropical Disease Research Programme: www.who.int/tdr/

Schlüsselliteratur

1. Alan J Magill (2010) Leishmaniasis In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Hrsg) Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill, Livingstone, Elsevier: Philadelphia: pp 3463–3480
2. AWMF Diagnostik und Therapie der viszeralen Leishmaniasis (Kala-Azar) 2/2006; Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG), www.uni-duesseldorf.de/awmf/II/042-004.htm
3. den Boer ML, Alvar J, Davidson RN, Ritmeijer K, Balasegaram M (2009) Expert Opin. Emerging Drugs 14 (3):395–410
4. Bryceson ADM (2000) Leishmaniasis. In: Ledingham JGG, Warrell DA (Hrsg) Concise Oxford Textbook of Medicine. Oxford University Press: Oxford, pp 1769–1774
5. Guerin PL, Olliaro P, Sundar S, Boelaert M, Croft SL, Desjeux P, Wasunna MK, Bryceson ADM (2002) Visceral



■ **Abb. 1.** Vorkommen der kutanen Leishmaniose in der alten und neuen Welt (Quelle: World Health Organization, 2003)



■ **Abb. 2.** Vorkommen der viszeralen Leishmaniose in der alten und neuen Welt (Quelle: World Health Organization)

- leishmaniasis current status of control, diagnosis, and treatment, and a proposed research and development agenda. *Lancet Infect Dis* 2:494–501
6. Lang WL, Löscher T (Hrsg) (2010) *Tropenmedizin in Klinik und Praxis*, 4. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
 7. Reithinger R, Dujardin JC (2007) Molecular diagnosis of leishmaniasis: current status and future applications. *JCM* 45:21–25

Lepra

- ▶ *Mycobacterium leprae*

Leptocimex boueti

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

Leptospiren

LOTHAR ZÖLLER, HOLGER SCHOLZ

Erreger

Erregerspezies

Leptospira icterohaemorrhagiae, *L. canicola*, *L. pomona*, *L. tarassovi*, *L. grippityphosa*, *L. bataviae*, *L. hardjo*, *L. sejroe*, *L. bratislava*, *L. alexanderi*, *L. alstonii*, *L. borgpetersenii*, *L. inadai*, *L. interrogans sensu stricto*, *L. fainei*, *L. kirschneri*, *L. licerasiae*, *L. noguchi*, *L. santarosai*, *L. terpstae*, *L. weilii*, *L. wolffii*, *L. biflexa sensu stricto*, *L. meyeri*, *L. yanagawae*, *L. kmetyi*, *L. vanthielii*, *L. wolbachii*

Taxonomie

Ordnung: Spirochaetales; Familie: Leptospiraceae; Genus: *Leptospira* (weitere Genera: *Leptonema*, *Turneria*).

Gegenwärtig besteht das Genus *Leptospira* aus der Typspezies *Leptospira interrogans sensu stricto* (Stimson 1907, Wenyon 1926, Approved Lists 1980), sowie aus 16 weiteren valide publizierten Arten. Eine taxonomische Übersicht findet sich unter der Internetadresse: <http://www.bacterio.cict.fr/l/leptospira.htm>.

Die Differenzierung von Leptospiren erfolgte bisher hauptsächlich serologisch. Seit der Einführung molekularbiologischer Methoden zur Artdifferenzierung, wie der DNA-DNA-Hybridisierung und der Sequenzierung des 16S-rRNA-Gens, ist die Taxonomie jedoch stark im Wandel begriffen. Aus diesem Grund existieren gegenwärtig nebeneinander zwei Einteilungsschemata (serologisch und molekularbiologisch), die nicht vollständig kongruent, aber jeweils für sich betrachtet, durchaus berechtigt sind. Nach der 1989 eingeführten molekularbiologisch orientierten Nomenklatur kann ein Serovar verschiedenen Arten (Genomospezies) angehören (z. B. Stämme des Serovars *grippityphosa* der Art *L. interrogans* oder *L. kirschneri*) Aus der Bestimmung des Serovars kann demnach nicht sicher die Artzugehörigkeit abgeleitet werden. Innerhalb einer Art können zudem sowohl pathogene als auch apathogene Serovare vertreten sein.

Serologische Einteilung: Vor 1989 wurden aufgrund unterschiedlicher physiologischer Eigenschaften die Spezies *L. interrogans sensu lato* und *L. biflexa sensu lato* unterschieden. Der *L.-interrogans-sensu-lato-*

Komplex umfasst alle pathogenen Arten, während dem *L.-biflexa-sensu-lato*-Komplex alle saprophytär lebenden, apathogenen Arten angehören. Unterschiede in den antigenen Eigenschaften von Oberflächenproteinen führen zu einer weiteren Unterteilung in Serovare. Immunologisch verwandte Serovare werden zu Serogruppen zusammengefasst. Von *L. biflexa* sind mehr als 60, von *L. interrogans* mehr als 260 verschiedene Serovare, zusammengefasst in 24 Serogruppen, bekannt. Eine Auflistung wichtiger Serovare mit epidemiologischer Relevanz in Europa ist in ▶ Tab. 1 dargestellt.

■ **Tab. 1. Leptospira-Serovare mit epidemiologischer Relevanz in Europa.**

Serovar	Haus-/Nutztier-Reservoir	Wildtier-Reservoir
<i>L. icterohaemorrhagiae</i>	Hund, Schwein, Pferd, Rind	Ratte, Maus, Fuchs
<i>L. canicola</i>	Hund, Schwein, Rind, Katze, Pferd	Ratte, Wühlmaus
<i>L. pomona</i> , <i>L. tarassovi</i>	Schwein, Rind, Ziege, Hund, Katze, Pferd, Schaf	Fuchs, Hirsch, Maus, Wühlmaus, Kaninchen
<i>L. grippityphosa</i>	Rind, Ziege, Schaf, Schwein, Hund, Katze	Wühlmaus, Ratte, Fuchs, Bisamratte, Kaninchen
<i>L. bataviae</i>	Hund, Katze, Rind	Maus, Ratte, Wühlmaus
<i>L. hardjo</i>	Rind	
<i>L. sejroe</i>		Maus, Ratte
<i>L. bratislava</i>		Igel

Genotypische Einteilung: Auf der Basis von DNA-DNA-Hybridisierungen, Sequenzanalysen der 16S-rRNA-Gene und der Entschlüsselung der Erbinformation verschiedener Leptospiren-Arten wurden bis dato 16 verschiedene Arten beschrieben.

Im Jahr 2007 entschied das „Subcommittee on the taxonomy of Leptospiraceae“, den früheren Genomospezies 1, 3, 4, und 5 Speziesstatus zu geben. Die Familie Leptospiraceae besteht demnach zur Zeit aus 13 pathogenen Arten: *L. alexanderi*, *L. alstonii* (genomospecies 1), *L. borgpetersenii*, *L. inadai*, *L. interrogans sensu stricto*, *L. fainei*, *L. kirschneri*, *L. licerasiae*, *L. noguchi*, *L. santarosai*, *L. terpstae* (genomospecies 3),

L. weilii, und *L. wolffii* sowie aus den apathogenen Arten: *L. biflexa sensu stricto*, *L. meyeri*, *L. yanagawae* (genomospecies 5), *L. kmetyi*, *L. vanthieli* (genomospecies 4), und *L. wolbachii*.

L. parva wurde als *Turneriella parva* und *L. illini* als *Leptonema illini* reklassifiziert.

Obwohl 1989 die genotypische Klassifizierung die serologische Einteilung abgelöst hat, und letztere streng genommen damit ihre Gültigkeit verlor, hat die Einteilung von Leptospiren in Serogruppen und Serovare auch weiterhin ihre Berechtigung.

Das eigenständige klinische Bild der Leptospirosen, der Bezug zu typischen Hauptwirten und insbesondere die Spezifität der Immunantwort sind serovarbezogen.

Historie

Die Erkrankung wurde erstmals durch Hofer im Jahr 1852 beim Tier (Hund) beschrieben und erhielt den Namen Hundetyphus. Wegen ihres Auftretens anlässlich einer Hundausstellung in Stuttgart wurde sie als Stuttgarter Hundeseuche bekannt. Erst 34 Jahre später (1886) beschrieb Weil die humane Form der infektiösen Gelbsucht (*Icterus infectiosus*) als nosologische Entität (Morbus Weil). Erst 1914 wurde der Erreger entdeckt, als es Inada und Mitarbeitern gelang, Spirochäten im Blut von Patienten mit infektiöser Gelbsucht nachzuweisen.

Nahezu zeitgleich gelang es deutschen Forschergruppen, den Erreger aus der Leber von Meerschweinchen nach Inokulation mit Blut von Patienten mit Morbus Weil zu isolieren. Im Jahre 1917 wurde der Erreger durch Noguchi dem neuen Genus *Leptospira* zugeordnet.

Morphologie

Alle Spirochaeten besitzen eine einheitliche und einzigartige Zellmorphologie. Es handelt sich um sehr bewegliche, schraubenförmig gewundene Bakterien mit schwach gramnegativem Färbverhalten, die sich aufgrund ihres geringen Durchmessers und der Zellwandstruktur am besten mittels Dunkelfeldmikroskopie darstellen lassen. Charakteristisch für Spirochäten ist das Vorhandensein von zwei periplasmatischen Flagellen, von denen jeweils eine an jedem Ende verankert ist und frei in der Zellmitte endet.

Leptospiren besitzen einen geringen Durchmesser von 0,1 µm und eine Länge von 6–24 µm. Die Zahl der helikalen Windungen beträgt mehr als 18. Als Besonderheit sind die terminalen Zellenden der meisten *Leptospira*-Arten im fixierten Zustand typischerweise hakenförmig aufgebogen („Kleiderbügel“).

Genom

Das Genom der bisher sequenzierten *Leptospira*-Arten besteht aus 2 Chromosomen mit insgesamt ca. 3,8 bis 4,4 MBp. *L. biflexa* besitzt ein zusätzliches Replikon von ca. 75 Kbp. Die in Genbanken hinterlegten

und veröffentlichten Nukleotid- und Aminosäuresequenzen von *Leptospira* spp. sind auf folgender Internetseite abrufbar: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>.

Vermehrung

Leptospiren wachsen in Temperaturbereichen zwischen 11 °C und 42 °C (Optimum 28–30 °C). Sie bevorzugen feuchtes alkalisches Milieu bis pH 8,4 und sterben unter sauren Bedingungen (< pH 6,5) sowie bei Austrocknung ab. Es handelt sich um aerobe oder mikroaerophile Organismen, die über Cytochrome Sauerstoff als terminalen Elektronenakzeptor benutzen. Ihr natürliches Habitat sind Oberflächengewässer und feuchtes Erdreich.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Virulente Leptospiren werden durch die unspezifische Immunabwehr nicht erkannt und vermehren sich im Organismus zu einer kritischen Konzentration, bei der es zu Gewebsläsionen kommt. Betroffen ist in erster Linie das Gefäßendothel, dessen Schädigung zu Plasmaextravasation und Blutungen führt. Pathogenitätsfaktor ist diesbezüglich das Glykolipoprotein der Leptospiren, dessen Aktivität auf ungewöhnlich langkettigen Fettsäuren beruht. Keine Toxizität besitzt hingegen das LPS.

Erkrankung

Leptospirose

Synonym(e)

Morbus Weil, Schlammfieber, Sumpffieber, Reisfeldfieber, Rohrzuckerfieber, Feldfieber, Canicola-Fieber, Stuttgarter Hundeseuche, Erntefieber.

Inkubationszeit

Die Generationszeit der Leptospiren beträgt im Wirtsorganismus 6–8 Stunden. Vor Einsetzen der Immunantwort findet ein ständiges exponentielles Wachstum statt. Die Inkubationszeit der Erkrankung beträgt gewöhnlich 5–14 Tage.

Leitsymptome

Fieber, Meningitis, Meningoenzephalitis, Hepatitis, Ikterus, Blutungen, Nephritis, Nierenversagen, Myokarditis.

Symptome

Manifestationen und Schweregrad der Leptospirose können stark variieren. Die Bezeichnung M. Weil ist für die schwere Leptospirose gebräuchlich, die durch Ikterus, Azotämie, Hämorrhagien, Anämie und Bewusstseinstörung gekennzeichnet ist. Im Gegensatz zur benignen anikterischen Leptospirose handelt es sich beim M. Weil um eine dramatische, lebensbedrohliche Erkrankung. Die meisten Leptospirose-Fälle verlaufen allerdings als akute, benigne, anikterische und selbstlimitierende Erkrankungen. Gewöhnlich ist der Verlauf biphasisch, mit einer initialen septikämischen

schen Phase und einer zweiten Phase, in der die Organmanifestationen im Vordergrund stehen. Beide Phasen dauern ca. 1 Woche. Das Krankheitsbild beginnt in der Regel plötzlich mit Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Fieber, Muskelschmerzen, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen. Eine meningale Reizung kann bereits die frühe Invasion des ZNS durch Leptospiren anzeigen. Sehr charakteristisch ist die Suffusion der Konjunktiven, die man in 80–85 % der Fälle findet. Selten sind Splenomegalie, Hepatomegalie, Lymphadenopathie oder ein Exanthem. In der zweiten Phase der Erkrankung manifestieren ca. 50 % aller Patienten Symptome einer ZNS-Beteiligung, wobei allerdings nur die Hälfte davon das Vollbild einer Meningitis entwickelt. Selten findet man hingegen Symptome einer Enzephalitis, Myelitis, Radikulitis, ein Guillain-Barré-Syndrom oder periphere Nervenläsionen. Auch die Hirnnerven können betroffen sein. Gelegentlich findet man Zeichen einer Myokarditis und Arrhythmien. Die schwere Verlaufsform (M. Weil) ist gekennzeichnet durch ausgeprägteres und länger anhaltendes Fieber in der zweiten Erkrankungsphase. Das klinische Bild wird durch die o. a. Organsymptome dominiert, wobei Todesfälle in der Regel auf das Nierenversagen oder die Hämorrhagien, weniger auf die hepatische Beteiligung zurückzuführen sind. Die Letalität des M. Weil beträgt heute ca. 5 %. Die schwere Verlaufsform der Leptospirose ist vor allem mit den Serovaren der Serogruppe icterohaemorrhagiae (vor allem Serovare copenhageni und icterohaemorrhagiae) sowie den Serovaren australis, autumnalis, bataviae und anderen assoziiert. Nach überstandener Infektion kann es zu Spätfolgen wie chronischer Müdigkeit, Kopfschmerzen, Lähmungserscheinungen, Depressionen oder Augensymptomen kommen.

Pathophysiologie

Die klinischen Manifestationen gehen in erster Linie auf die Schädigung des Gefäßendothels zurück. Alle Organe können betroffen sein. Die stärksten Blutungen treten in Organen auf, in denen die Gefäße stark gedehnt werden (Lunge, Perikard). In der Niere kommt es zur interstitiellen Nephritis. Tubuläre, glomeruläre und vaskuläre Läsionen führen zur Urämie und Oligurie/Anurie. Die vaskuläre Schädigung der hepatischen Kapillaren führt zum Ikterus. Die begleitende Thrombozytopenie verstärkt die Blutungsneigung. Die Mikroorganismen siedeln sich im Lumen der renalen Tubuli an, wo sie sich vermehren und in den Urin ausgeschieden werden. Tiere können Leptospiren intermittierend oder permanent über Monate, Jahre oder sogar lebenslang ausscheiden. Menschen scheiden Leptospiren nur für kurze Zeit aus. In der Regel ist der Urin zum Zeitpunkt der klinischen Ausheilung leptospirenfrei.

Immunantwort

Die Epitope der Seitenketten des LPS sind die prädo-

minanten Antigene bei der Entwicklung einer Immunität. Sie stimulieren die Bildung von IgM-Antikörpern, die serovarspezifische LPS-Antigene erkennen. Die Erreger werden durch IgM opsoniert und anschließend phagozytiert. Eine überstandene Infektion hinterlässt eine homologe, serovarspezifische Immunität. Das Ausmaß der Kreuzimmunität zwischen Stämmen hängt von ihrem serologischen Verwandtschaftsgrad ab. Kreuzimmunität besteht hauptsächlich zwischen Angehörigen der gleichen Serogruppe, unabhängig von der Genospezies-Zugehörigkeit.

Differenzialdiagnose

Die Leptospirose kann diagnostisch leicht übersehen werden, da ihre Symptome relativ unspezifisch sind. Insbesondere in Endemiegebieten ist bei fieberhaften Erkrankungen an die Leptospirose zu denken. Die Differenzialdiagnosen umfassen bei milden Verlaufsformen die Influenza, das Q-Fieber, die virale Meningitis oder die akute Glomerulonephritis, bei schweren Verläufen die akute Hepatitis, das Gelbfieber (in Endemiegebieten), das Dengue-Fieber, die Hantavirus-Infektion, andere virale hämorrhagische Fieber, die bakterielle Sepsis oder die Malaria.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Mikroskopie: EDTA-Blut, Liquor, Urin.

Kultur: Geeignete Untersuchungsmaterialien sind in der ersten Krankheitswoche Heparin-Blut, in der zweiten Liquor, Urin oder Organmaterial.

Serologie: Vollblut ohne Zusätze.

Nukleinsäureamplifikationstests (NAT): Urin, Blut, Liquor.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopie: Blut, Liquor oder Urin können nach Zentrifugation direkt im Dunkelfeldmikroskop oder nach Fluoreszenzanfärbung mithilfe spezifischer Antikörper mikroskopiert werden. Leptospiren lassen sich in diesen Untersuchungsmaterialien aber nur während der ersten 10 Krankheitstage nachweisen. Die Sensitivität des mikroskopischen Direktnachweises ist gering. Wegen der Notwendigkeit einer frühen Diagnosestellung sollte aber nicht darauf verzichtet werden.

Kultur: Leptospiren lassen sich auf halbfesten komplexen Medien mit Serumzusatz anzüchten. Sie haben eine lange Generationszeit, dementsprechend werden sie in der Regel erst nach 1-bis 2-wöchiger Bebrütung in der Kultur nachweisbar. Bisweilen sind sogar Beobachtungszeiten von bis zu 4 Monaten erforderlich. Die Identifizierung der Isolate erfolgt anhand der Morphologie, der Wachstumeigenschaften sowie der Agglutination mit spezifischen Antiseren. Die Speziesidentifizierung kann mittels DNA-Hybridisierung mit artspezifischen Sonden, Pulsfeldgelelektrophorese oder PCR erfolgen.

Serologische Verfahren: Die Mikroagglutinations-Reaktion (MAR) ist das Referenzverfahren für den Antikörpernachweis gegen Leptospiren und gilt als hochsensitiv und spezifisch. Lebende Kulturen verschiedener Serovare werden dabei mit Verdünnungen des Patientenserums inkubiert und die Agglutination mikroskopisch beurteilt. Es sind immer die lokal relevanten Serovare als Testantigene zu berücksichtigen. Wegen der Kreuzreaktion zwischen den Serovaren ist die MAR nur genusspezifisch. Allerdings kann eine prädominante Reaktion mit einem der getesteten Serovare einen Hinweis auf den ätiologisch relevanten Serovar geben. Die mittels Agglutinationstest nachweisbaren Antikörper richten sich hauptsächlich gegen das LPS der Leptospiren. Auch in der Komplementbindungsreaktion (KBR) werden genusspezifische Antikörper gegen Leptospiren nachgewiesen. Die KBR wird früher positiv, und die Titer fallen rascher ab als bei der MAR. Der Enzymimmuntest (ELISA) verwendet ein breit reaktives genusspezifisches Antigen. Er ist sehr sensitiv, doch ist durch Kreuzreaktionen mit falsch-positiven Ergebnissen zu rechnen (Spezifität ca. 98 %). In Gebieten, wo die Leptospirose nur selten auftritt, ist der positive Vorhersagewert des ELISA gering. Positive Befunde sollten daher mittels MAR bestätigt werden. Der auf Objektträgern als Schnelltest durchgeführte Direkte Agglutinationstest mit *L.-biflexa*-Antigen besitzt nur geringe Sensitivität und Spezifität.

Nukleinsäureamplifikationstests: Die PCR erlaubt spezialisierten Laboratorien den raschen und direkten Nachweis von Leptospiren aus Untersuchungsmaterialien. Zum Nachweis von *L. interrogans* und *L. kirschneri* aus humanem Material kann die von der WHO vorgeschlagene konventionelle PCR verwendet werden (Internetadresse: whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_CDS_CSR_EPH_2002.23.pdf). In den letzten Jahren sind auch eine Reihe von Echtzeit-PCR-Verfahren beschrieben worden, die teilweise als fertige Kits kommerziell erhältlich sind.

Befund / Interpretation

Zwischen dem 6. und 10. Krankheitstag treten im Serum spezifische Antikörper auf. Der Titer erreicht in der 3. bis 5. Woche sein Maximum. Die Antikörpernachweise bleiben nach abgelaufener Infektion für Monate bis Jahre positiv und erlauben auch die retrospektive Diagnose. Eine positive Serologie bedeutet also nicht bereits eine frische Infektion. Beweisend für eine akute Infektion ist aber eine Serokonversion oder ein mindestens vierfacher Titeranstieg im Krankheitsverlauf. Ein positiver IgM-Nachweis im ELISA weist ebenfalls auf eine frische oder kurz zurückliegende Infektion hin. Es sollte aber berücksichtigt werden, dass auch IgM-Antikörper über Monate bis Jahre persistieren können. Der molekularbiologische Nachweis von Leptospiren im Untersuchungsmaterial ist diagnostisch beweisend.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Leptospiren sind *in vitro* gegen zahlreiche Antibiotika sensibel. Die Behandlung der Leptospirose erfolgt mit Penicillin G i.v. in hoher Dosierung. Bei milden Verlaufsformen genügt die intramuskuläre Applikation. Alternativ kommen Amoxycillin oder Doxycyclin in Betracht. Drittgenerations-Cephalosporine und Chinolone sind offenbar ebenfalls wirksam. Die antibiotische Therapie sollte nach Möglichkeit im frühesten Erkrankungsstadium begonnen werden (innerhalb der ersten fünf Krankheitstage), da sie später auf den Ausgang nur noch begrenzten Einfluss hat.

Resistenz

Leptospiren sind *in vitro* gegen alle gängigen Antibiotika mit Ausnahme von Chloramphenicol und Rifampicin sensibel. Resistenzen wurden bisher nicht berichtet.

Epidemiologie

Verbreitung

Die Leptospirose kommt weltweit sowohl in ländlichen als auch in urbanen Regionen vor. Die Verbreitung der Serovare unterliegt geografischen Unterschieden. Ausbrüche entstehen durch Exposition gegenüber kontaminiertem Fluss-, See- oder Kanalwasser, oft nach Naturkatastrophen (Überflutungen). Ein größerer Ausbruch mit über 250 Erkrankungsfällen ereignete sich 1995 in Nicaragua und wurde zunächst für ein virusbedingtes hämorrhagisches Fieber gehalten. Aufgrund der in Deutschland bestehenden Meldepflicht wurden zwischen 1995 und 2009 jährlich zwischen 25 und 166 Erkrankungsfälle an Leptospirose gemeldet. Damit lag die Inzidenz bundesweit bei bis zu 0,2 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner. Die Leptospirose ist in Deutschland eine saisonale Erkrankung mit Häufungen im Sommer und Frühherbst. Die Erkrankung kann aber besonders bei Urlaubern, die aus tropischen Regionen zurückkehren, zu jeder Jahreszeit auftreten.

Wirtsbereich / Reservoir

Die Leptospirose ist eine Zoonose. Der natürliche Wirtsbereich humanpathogener Leptospiren umfasst über 160 Arten von Nagetieren sowie anderen freilebenden oder domestizierten Tieren. In Naturherden können bis zu 50 % der Tiere einer Wirtspopulation infiziert sein. In den Reservoirwirten wird eine persistierende, in der Regel asymptomatische, renal-tubuläre Infektion induziert, die in einer lang anhaltenden Leptospiurie (z. B. Ratten lebenslang, Hunde bis zu sechs Monate) resultiert. Bei Haus- und Nutztieren wurden allerdings auch symptomatische Infektionen beschrieben, die in einigen Ländern sogar ein ernst zu nehmendes veterinärmedizinisches Problem darstellen. Die Serovare sind mit bevorzugten Hauptwirten assoziiert (► Tab. 1), wobei aber immer auch eine Reihe

anderer Tiere infiziert werden können, die dann in der Regel einen kürzer dauernden Carrier-Status entwickeln.

Risikogruppen

Als Risikogruppen gelten Personen mit vermehrter beruflicher Exposition gegenüber potenziell kontaminiertem Wasser, z. B. Reisfeldarbeiter, Zuckerrohrplantagenarbeiter, Bauern, Kanalarbeiter, Bergleute, Viehzüchter, Fischzüchter, Schlachthofarbeiter und Soldaten. Ein erhöhtes Infektionsrisiko haben darüber hinaus Camper, Sportler und Badende durch Freizeitaktivitäten an natürlichen Gewässern.

Transmission / Vektoren

Leptospiren werden mit dem Urin ausgeschieden und können im Wasser oder in feuchter Erde bis zu 3 Monate überleben. Die Übertragung erfolgt durch Kontakt verletzter Haut oder der unverletzten Schleimhaut mit infektiösem Urin oder indirekt mit Urin kontaminiertem Wasser oder kontaminierter Erde. Eine direkte Übertragung von Mensch zu Mensch ist sehr selten.

Prävention / Impfstoffe

Haus- und Nutztiere können mit einer inaktivierten Ganzkeim-Vakzine immunisiert werden. Im Impfstoff müssen allerdings die lokal endemischen Serovare enthalten sein. Der Impfstoff schützt vor Erkrankung, aber nicht sicher vor renaler Ausscheidung der Erreger. In manchen Ländern wird die Schutzimpfung gegen spezifische Serovare auch bei beruflich exponierten Personen durchgeführt. Die Gabe von Doxycyclin vor oder während einer Exposition kann die Erkrankung verhindern. In bestimmten Situationen, z. B. bei humanitären Einsätzen in tropischen Überschwemmungsgebieten, kann es daher ratsam sein, für eine ggf. erforderliche Malariaprophylaxe Doxycyclin einzusetzen, da damit gleichzeitig eine Leptospiren-Infektion verhütet wird.

Ausbruchmanagement

Im Vordergrund der Infektionsprävention steht die Expositionsvermeidung, z. B. durch Aufklärung von Risikopersonen, Tragen adäquater Schutzkleidung bei beruflicher Exposition (Handschuhe, Gummistiefel), frühzeitiger Erkennung kontaminierter Gewässer, Nagerbekämpfung in menschlichen Behausungen, Isolierung infizierter Haustiere, Kontaktvermeidung mit potenziellen Reservoirwirten usw.

Meldepflicht

Der diagnostische Nachweis von Leptospiren im Zusammenhang mit einer akuten Infektion ist in Deutschland gem. § 7 Infektionsschutzgesetz meldepflichtig.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Speziallaboratorium für Leptospirose am Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Herr Dr. Karsten Nöckler, Diedersdorfer Weg 1, 12277 Berlin; E-Mail: karsten.noeckler@bfr.bund.de

Referenzzentren im europäischen Ausland

- FAO/WHO Collaborating Centre for the Epidemiology of Leptospirosis, Laboratoire des Leptospores, Institute Pasteur, 28 rue du Dr. Roux, 75724 Paris cedex 15, FRANCE. Dr. G. Baranton, Tel.: +33 1 45 68 83 37; Fax: +33 1 40 61 30 01, E-Mail: gbaran@pasteur.fr
- *Leptospira* Reference Unit (LRU), Department of Microbiology and Immunology, County Hospital, Hereford HR1 2ERT, Tel: 01432 277707, Fax: 01432 351396, Email: leptospira.lru@hhr.nhs.uk

Web-Adressen

- TheLeptospirosisInformationCenter: <http://leptospirosis.org>

Schlüsselliteratur

1. Faine S (1998) Leptospirosis. In: Collier L, Balows A, Sussmann M (Hrsg) Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections, vol 3, 9th edn. Arnold, London, pp 849–870
2. Faine S (1998) *Leptospira*. In: Collier L, Balows A, Sussmann M (Hrsg) Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections, vol 3, 9th edn. Arnold, London, pp 1287–1304
3. World Health Organization (2003) Human Leptospirosis: Guidance for diagnosis, surveillance and control. Als Download-Dokument auf der WHO-Website verfügbar.

Leptospira spp.

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

Leptospirose

- ▶ Leptospiren

Leptotrichia

HEINRICH K. GEISS, ARNE C. RODLOFF

Erreger

Erregerspezies

Leptotrichia buccalis, *L. goodfellowii*, *L. hofstadii*, *L. shahii*, *L. trevisanii*, *L. wadei*

Taxonomie

Phylum: Fusobacteria; Familie: Fusobacteriaceae; Genus: Leptotrichia

Historie

Filamentöse Organismen wurden zum ersten Mal in

mikroskopischen Präparaten von Zahnbelägen von A. van Leeuwenhoek vor über 300 Jahren beschrieben. 1853 nannte Robin solche filamentösen Formen *Leptothrix buccalis*, 1879 wurden sie von Trevisan mit dem Gattungsnamen *Leptotrichia* belegt. Wherry und Oliver kultivierten 1916 erstmals diese Bakterien und nannten sie *Leptothrix innominata*, bis 1939 Thjøtta, Hartmann und Bøe die erste adäquate Beschreibung der Art *Leptotrichia buccalis* publizierten. *Leptotrichia* wurde 1969 als 3. Gattung neben *Bacteroides* spp. und *Fusobacterium* spp. der Familie der *Bacteroidaceae* zugeordnet, unterscheidet sich aber von den beiden anderen (bzw. vier anderen nach Aufteilung von *Bacteroides* spp. in *Bacteroides* spp. sensu stricto, *Porphyromonas* spp. und *Prevotella* spp.) aufgrund seiner Fähigkeit lediglich Laktat als Fermentationsprodukt zu produzieren. Dies führte zum Vorschlag, *Leptotrichia* mit den Gattungen *Fusobacterium* und *Sneathia* der neu zu gründenden Familie der *Fusobacteriaceae* zuzuordnen. Neben *L. buccalis* wurde 1995 mit *L. sanguinegens* eine zweite *Leptotrichia*-Spezies beschrieben, die aber 2001 zur neuen Gattung *Sneathia* umklassifiziert wurde. 2004 wurden vier neue aus dem Gingival- bzw. Periodontalraum isolierte *Leptotrichia*-Arten beschrieben, sodass die Gattung *Leptotrichia* derzeit sechs humanpathogene Arten umfasst. Die aus der Amnionflüssigkeit bei einem septischen Abort isolierte Art *L. amnionii* wird wahrscheinlich ebenfalls der Gattung *Sneathia* zugeordnet werden.

Morphologie

Leptotrichia spp. sind gramnegative, anaerob bis aerotolerante, nicht sporenbildende, unbewegliche Stäbchenbakterien mit einer sehr variablen Größe von 0,8–1,5 × 5–15 µm mit zugespitzten bis leicht abgerundeten Enden. Sie können auch paarweise oder in kurzen Ketten vorkommen. Aufgrund der Morphologie kann *Leptotrichia* leicht mit Fusobakterien verwechselt werden; *Leptotrichia* haben aber meist deutlich dickere, nicht so typisch fusiforme Zellen.

Genom

GenBank/EMBL/DDJB Accession-Nummer der 16S rDNA-Sequenzen für *L. hofstadii* ist AY029823, *L. shahii* AY 029806, *L. wadei* AY 029802, *L. goodfellowii* AY029807, *L. trevisanii* AF206305, *L. buccalis* L37788.

Vermehrung

Eine Vermehrung von *Leptotrichia* spp. findet unter anaeroben Bedingungen statt. Aerotolerante Stämme kommen vor. *In vitro* bietet ein Gasmisch aus 80 % N₂, 15 % CO₂ und 5 % H₂ eine hinreichende Atmosphäre. Aufgrund der begrenzten Energieausbeute der anaeroben Glykolyse ist die Generationszeit z. B. gegenüber *Enterobacteriaceae* verlängert.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Bislang liegen keine systematischen Untersuchungen

zu Pathogenitäts- und Virulenzfaktoren von *Leptotrichia* spp. vor. Außer Zellwandlipopolysacchariden mit Endotoxineigenschaften sind nur bestimmte Outer-membrane-Proteine mit Adhäsineigenschaften beschrieben

Erkrankungen

Leptotrichia spp. werden selten in Zusammenhang mit Infektionen beim Menschen isoliert. Es sind bislang vor allem Septikämien bei neutropenischen Patienten mit Mukositis, aber auch einige Fälle mit Endokarditis in der Literatur beschrieben. *L. buccalis* sowie die vier in den letzten Jahren beschriebenen Arten sind primär von Bedeutung bei der Ausbildung von Zahnplaque und könnten aufgrund ihrer stark saccharolytischen Aktivität auch bei der Kariogenese eine Rolle spielen.

Inkubationszeit

Unspezifisch.

Symptome

Unspezifisch.

Pathophysiologie

Bacteroides spp. sind eiterbildende Erreger.

Immunantwort

Unbekannt.

Differenzialdiagnose

Andere eiterbildende Infektionen.

Diagnostik

Diagnostische Verfahren

Die Anzucht und Isolierung aus menschlichem Material erfolgt unter strikt anaeroben Bedingungen. Feste Kulturmedien sollten für gute Wachstumsergebnisse bluthaltig (Kaninchen, Pferd, Schaf) und mit Hämmin und Vitamin K1 supplementiert sein (Brucella-Agar, Columbia-Agar, Schädler-Agar). Je nach Art bilden sich nach 2-bis 6-tägiger Bebrütung unter strikt anaeroben Bedingungen und 37 °C 0,5–3 mm große Kolonien mit einem leicht säuerlichen Geruch. *L. buccalis* kann mit kommerziellen miniaturisierten Testsystemen identifiziert werden, während für die übrigen Arten zur Spezies-Identifizierung bislang ausschließlich molekularbiologische Verfahren beschrieben sind.

Befund / Interpretation

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

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Es können β-Laktam-/β-Laktamase-Inhibitor-Kom-

binationen, Carbapeneme oder Metronidazol therapeutisch eingesetzt werden.

Resistenz

Vereinzelte sind β -Laktamasen nachgewiesen worden. Es besteht primäre Resistenz gegenüber Aminoglykosiden und Makroliden.

Epidemiologie

Verbreitung

Ubiquitär?

Wirtsbereich / Reservoir

Der natürliche Standort von *Leptotrichia* spp. ist der menschliche Oropharynx sowie der Urogenitaltrakt gesunder junger Frauen. Der Nachweis gelang ebenfalls aus dem Mund von Hunden und Meerschweinchen. Die primäre Quelle von *L. buccalis* ist die Zahnplaque, wobei mit zunehmendem Alter der Plaque ihr Anteil von 0,1 % in den ersten Tagen auf über 2 % bei 14 Tage alten Zahnbelägen ansteigt

Risikogruppen

Neutropene Patienten?

Transmission / Vektoren

Unbekannt.

Prävention / Impfstoffe

Keine.

Ausbruchmanagement

Nicht relevant.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

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

Schlüsselliteratur

1. Eribe ERK, Paster BJ, Caugant DA, Dewhirst FE, Stromberg VK, Lacy GH, Olsen I (2004) Genetic diversity of *Leptotrichia*. *Int J Syst Evol Microbiol* 54:583–592
2. Hofstad T (1991) The genus *Leptotrichia*. In: Balows A, Trüper HG, Dworkin M, Harder W, Schleifer KH (Hrsg) *The Prokaryotes*, 2. Aufl. Springer-Verlag, New York, Berlin, Heidelberg
3. Weinberger M, Wu T, Rubin M, Gill VJ, Pizzo PA (1991) *Leptotrichia buccalis* bacteremia in patients with cancer: Report of four cases and review. *Rev Infec Dis* 13:201–206

Leptotrombidium spp.

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

Lernierre'sche Erkrankung

- ▶ Fusobacterium

Lichen ruber planus

- ▶ Hepatitis C Virus (HCV)

Limaxamöben

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

Linguatula

- ▶ Pentastomiden

Listeria monocytogenes

TANIA M. WELZEL, KARL RAAB, HERBERT HOF

Erreger

Erregerspezies

Listeria monocytogenes

Taxonomie

Familie: Lactobacillus-Bacillus-Brochotrix-Gruppe;
Gattung: Listeria

Historie

Murray et al. isolierten 1924 Listerien aus dem Blut infizierter Kaninchen, die eine deutliche Monozytenvermehrung im Blutbild aufwiesen. Nyfeldt fand solche Bakterien auch bei Menschen mit Mononukleose. Seinen Namen erhielt die Gattung 1940 zu Ehren von Lord Lister, dem Vater der Antiseptik. Seeliger klärte 1952 die Ätiologie der Granulomatosis infantiseptica, der konnatalen Listeriose, auf.

Morphologie

L. monocytogenes ist ein grampositives, bewegliches, aerobes oder fakultativ anaerobes, nicht sporenbildendes Stäbchen von meist kurzer Länge. Je nach Umgebungstemperatur ist unbegeißelt ($\sim 37^\circ\text{C}$) oder peritrich begeißelt ($20\text{--}25^\circ\text{C}$).

Genom

2001 wurde die erste vollständige Sequenz eines *L. monocytogenes*-Strains vorgestellt. Zugehörige Proteinsequenzen sowie weitere Nukleinsäure-/Proteinsequenzen finden sich unter <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.

Vermehrung

Die Vermehrung erfolgt durch binäre Zweiteilung inner- und außerhalb von Wirtszellen. Im menschlichen Organismus vermehren sich Listerien meist extrazellulär. Innerhalb der Wirtszelle dauert die Zellteilung etwa 1 Stunde. Listerien sind sehr widerstandsfähig gegen äußere Einflüsse (Salzgehalt, pH-Wert) und in der Lage, sich in einem Temperaturbereich zwischen 4 und 45 °C zu vermehren (Optimum: 30–37 °C).

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Von den Listerienarten gilt, mit Ausnahme der sehr seltenen Art *L. ivanovii*, nur die Art *L. monocytogenes* als menschenpathogen. Die Gene, die für die Virulenz-assoziierten Proteine PI-PLC, LLO, Mpl, ActA und PC-PLC kodieren, befinden sich in einem 9,6 kb Genkluster. Unmittelbar darunter ist das Regulatorgen *prfA* lokalisiert. Außerhalb des Clusters befinden sich die Virulenzgene *inlA*, *inlB* und *iap*. Die Invasionsproteine *InlA* und *InlB* ermöglichen es *L. monocytogenes*, aktiv in die Wirtszellen einzudringen. Das Listerien-Hämolyysin (Listeriolysin O, LLO) löst anschließend die Phagozytenvakuole auf und das Bakterium kann sich im Zytoplasma vermehren. Das Oberflächenprotein ActA bewirkt über Aktinpolymerisation die Beweglichkeit in der Zelle sowie die Invasionsmöglichkeit neuer Zellen, ohne dass das Bakterium das Zytoplasma verlassen muss. Aufgrund dieses fakultativ intrazellulären Vorkommens können sich Listerien erfolgreich der humoralen Abwehr (Antikörper, Komplement, Granulozyten) sowie schlecht zellgängiger Antibiotika entziehen. Allerdings werden an der Oberfläche der infizierten menschlichen Zellen Teile bakterieller Proteine präsentiert, die eine zytotoxische T-Zell-Reaktion hervorrufen. Beteiligt ist dabei u. a. Interleukin-18, welches sogar in Abwesenheit von Interferon-gamma Makrophagen zur Sekretion des Tumornekrosefaktors (TNF) und Stickoxid (NO) stimulieren. Infolge der T-Zell-Aktivierung kommt es zu einer entzündlichen Granulombildung mit kompletter Beseitigung der Bakterien. Die Pathogenität von *L. monocytogenes* gilt bei immunkompetenten Menschen als gering. Bei T-Zell-Defekten und Neutropenie ist die Mortalitätsrate jedoch hoch. Mit 30 % hat die Listeriose die höchste Mortalitätsrate aller lebensmittelbedingten Erkrankungen. 98 % aller dokumentierten Listeriose-Fälle wurden von *L. monocytogenes* des Serogruppen 1/2a, 1/2b und 4b hervorgerufen. Bei Epidemien wurde am häufigsten der Serotyp 4b nachgewiesen.

Erkrankungen

1. Lokale Listeriosen

Inkubationszeit

Je nach Lokalisation und Erregerkonzentration Stunden bis wenige Tage.

Leitsymptome

Zerviko-glanduläre Form: Lymphknotenschwellungen im Hals- und Rachenbereich; okuläre Form: eitrig-eitrige Konjunktivitis; dermale Form: eitrig-eitrige Pusteln, Lymphangitis.

Symptome

Zerviko-glanduläre Form: Engegefühl, Rötung und Schmerzen im Halsbereich; okuläre Form: Rötung, Brennen und Verklebungen im Bereich der Augenbindehaut; dermale Form: eitrig-eitrige Pusteln.

Pathophysiologie

Bei den okulären und dermalen Formen handelt es sich um Schmierinfektionen, z. B. durch Kontakt mit erkrankten Tieren oder kontaminierten Tierprodukten. Bei der zerviko-glandulären Form ist eine Lebensmittelinfektion ursächlich. Die Erreger dringen über kleine Läsionen der Haut oder Schleimhäute ein. Es kommt zu einer lokalen, eitrig granulomatösen Entzündung unter Beteiligung lokaler Lymphknoten.

Immunantwort

Im Gegensatz zu den systemischen Listeriosen liegt meist eine intakte Immunabwehr vor.

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch muss insbesondere an lokale Infektionen anderer Eiter bildender Bakterien gedacht werden.

2. Systemische Listeriosen

Inkubationszeit

Nach Aufnahme kontaminierter Nahrungsmittel kann die Inkubationszeit zwischen einem Tag und drei Monaten variieren. Sie liegt im Schnitt bei 3 Wochen.

Leitsymptome

Sehr unterschiedlich je nach Manifestationsform (Sepsis, Meningitis, Enzephalitis, sonstige Fokalinfektionen, Schwangerenlisteriose, Gastroenteritiden).

Symptome

Septische Form: Fieber, Splenomegalie, Hypotonie, Schock. Meningitische Form: Fieber, Kopfschmerzen, Bewusstseinsveränderungen, Nackensteifigkeit. Enzephalitis: Gangstörung, Bewusstseinsstörung, neurologische Ausfälle.

Sonstige fokale Formen: abhängig vom Fokus. Es können praktisch sämtliche inneren Organe betroffen sein. Schwangerenlisteriose: Fieber, Myalgien, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe; Gastroenteritiden: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe.

Pathophysiologie

Listerien können im Magen-Darmtrakt in seltenen Fällen eine Gastroenteritis hervorrufen. Nach Aufnahme in die mesenterialen Lymphknoten können Liste-

rien über die Blutbahn zu den einzelnen Organen gelangen. Hier können Granulome (Listeriome) entstehen, seltener diffuse Eiterungen und Abszesse.

Die Schwangerenlisteriose (meist im dritten Trimenon) verläuft meist mild und uncharakteristisch und wird daher oft nur durch Zufall (positive Blutkultur) diagnostiziert. Auch die Meningitis verläuft meist subakut. Die Letalität schwankt jedoch zwischen 12 % und 43 %. An der Listeriensepsis versterben bis zu 30 % der Betroffenen.

Immunantwort

Patienten mit systemischer Listeriose weisen häufig eine Immunschwäche im Bereich des T-Zellsystems auf. Dabei reicht die Immunität nicht aus, die Infektion auf Eintrittspforte und lokale Lymphknoten zu beschränken.

Differenzialdiagnose

Die Schwangerschaftslisterienosen werden wohl am häufigsten als grippale Infekte, Harnwegsinfekte oder Gastroenteritiden verkannt. Bei Gastroenteritiden ist vor allem an Salmonellen, *Campylobacter*, Shigellen, ferner an *Cryptosporidium*, enterohämorrhagische *E. coli* (O157), Yersinien, Vibrionen und *Cyclospora* zu denken. Bei der Meningitis kommen differenzialdiagnostisch vor allem *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, ferner *E. coli*, *Klebsiella* spp. sowie *Pseudomonas aeruginosa* in Betracht.

3. Granulomatosis infantiseptica

Synonym(e)

Transplazentare Listerieninfektion.

Inkubationszeit

Die Erkrankung beginnt unmittelbar nach Übertritt der Erreger aus dem mütterlichen ins kindliche Blut.

Leitsymptome

Fehlgeburt, Totgeburt, Frühgeburt.

Symptome

Bei Überleben: Papeln und Ulzerationen im Schlund und Haut, Konjunktivitis, Meningitis, Pneumonie, Hepatitis.

Pathophysiologie

Die Überwindung der Plazentarschranke erfolgt, wie wahrscheinlich bei den anderen Körperschranken (Intestinalschranke, Blut-Hirn-Schranke), durch Interaktion des bakteriellen Internalins mit dem menschlichen Rezeptor E-Cadherin. Über den fetalen Blutweg verteilt sich das Bakterium und ruft in den verschiedenen Organen des Fötus multiple, teils eitrige, teils granulomatöse Infektionsherde hervor. Bei der Geburt können Ulzerationen oder Papeln auf Haut und Schleimhäuten nachgewiesen werden. Häufig

sind auch Konjunktivitis und Meningoenzephalitis. Meist kommt es zu Fehl- oder Totgeburten. Die Letalität ist sehr hoch.

Bei der Kontamination des Geburtskanals mit *L. monocytogenes* kann es unmittelbar nach der Geburt zur Meningitis des Neugeborenen kommen (perinatale Listeriose; Letalität: 22 %). Setzt die Meningitis wenige Tage nach der Geburt ein (postnatale Listeriose), ist eine Infektion aus der Umgebung wahrscheinlicher.

Immunantwort

Föten und Neugeborene haben physiologischerweise noch kein ausgereiftes Immunsystem und ein mangelhaftes Phagozytosesystem und sind dadurch anfällig.

Differenzialdiagnose

Bei Frühsepsis oder Meningitis im Neugeborenenalter sind differenzialdiagnostisch vor allem Infektionen mit B-Streptokokken, *E. coli*, Enterokokken, *Staphylococcus aureus* oder *Candida albicans*, später auch zusätzlich *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* oder *Proteus* spp. auszuschließen.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Je nach Lokalisation des Krankheitsprozesses sind als Untersuchungsmaterial geeignet: Liquor, Blut, Fruchtwasser, Mekonium, Eiter, Plazenta, Lochien, Menstrualblut, Stuhl, Urin oder Gewebeproben (Lymphknoten, Knochenmark).

Diagnostische Verfahren

Mikroskopie: Im Präparat finden sich typischerweise kurze, grampositive Stäbchen, die sehr kurz (kokkoid), aber auch sehr lang (filamentös) sein können. Verwechslungsgefahr besteht u. a. mit B-Streptokokken, Pneumokokken, und Corynebakterien, bei Gramvariabilität auch mit *Haemophilus* spp.

Anreicherung: Zur Selektion aus einer Mischflora kann eine Kälteanreicherung bei ca. 4 °C durchgeführt werden, die allerdings ca. 6 Wochen dauern kann.

Kultur und Biochemie: Die Listerienanzucht erfolgt (ca. 36 h) bei 37 °C aerob u. a. auf Blutagar. Dort bilden Listerien weißliche Kolonien, die (meist) von kleinen β -Hämolysehöfen umgeben sind. Neben Blutagar werden auch spezielle Listerienagars verwendet. Die Bestimmung der Gattung und Art erfolgt biochemisch mit der „Bunten Reihe“. Bakterien der Gattung *Listeria* sind üblicherweise Katalase-positiv, Oxidase- und indolnegativ und können Äskulin, nicht aber Harnstoff hydrolysieren.

Die Listerienarten unterscheiden sich u. a. in der Säurebildung aus L-Rhamnose, D-Xylose und alpha-methyl-D-Mannosid.

Beweglichkeit: bei 20–25 °C.

Hämolyisin: Im CAMP-Test kann die Hämolyysinbildung von *L. monocytogenes* verifiziert und eine Diffe-

renzung zu anderen Listerienarten vorgenommen werden.

Antigenbestimmung: Aufgrund von zellulären (O-) und Geißel (H-)Antigenen werden Listerien in mindestens 12 (bis 15) Serotypen eingeteilt. Die meisten menschlichen Erkrankungen durch *L. monocytogenes* werden durch die Serotypen 1/2a, 1/2b und 4b hervorgerufen. Deren Nachweis allein sichert aber aufgrund der Antigengemeinschaft mit anderen Listerienarten nicht die Diagnose *L. monocytogenes*.

Antikörperbestimmung (Serologie): Obwohl Antikörper im Verlauf von Listerieninfektionen auftreten, werden diese in der Routine selten bestimmt. Gründe sind zum einen die Antigengemeinschaft mit Epitopen anderer Bakterien sowie der Umstand, dass viele der Patienten aufgrund ihrer Grunderkrankung keine Immunantwort aufbauen können.

Weitere Typisierungsmethoden: Von den phänotypischen Typisierungs- und Subtypisierungsmethoden werden bei Listerien auch die Phagentypisierung, die Multilocus Enzyme Electrophoresis (MLEE) und die Esterase-Typisierung verwendet.

Eine höhere Diskriminationsschärfe haben genetische Subtypisierungsmethoden wie Gensonden, PCR, PFGE, Ribotyping, RAPD, AFLP, PCR-RFLP, REP-PCR und MLST.

Befund / Interpretation

Da Listerien bei 5–30 % aller Menschen kommensalisch vorkommen, ist der Nachweis aus nichtsterilem Material wenig aussagekräftig. Aufgrund des morphologischen Bildes kann es zu Verwechslungen mit B-Streptokokken, Pneumokokken, Corynebakterien, *Erysipelothrix rhusiopathiae* und Enterokokken kommen. Die Antigenbestimmung führt nur in 60 % der Fälle zur korrekten Typisierung.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Therapie der Wahl ist Amoxicillin (in Kombination mit einem Aminoglykosid). In zweiter Linie (z. B. bei Penicillinallergie) wird Cotrimoxazol empfohlen, ferner ist eine Therapie mit Makroliden oder Vancomycin möglich. Die Ausheilung kann durch die zusätzliche Gabe von Rifampicin gefördert werden.

Resistenz

Listerien sind *in vitro* gegen fast alle üblichen Antibiotika empfindlich, mit Ausnahme von Fosfomycin, Drittgenerations-Cephalosporinen, Aztreonam, Mecillinam und älteren Quinolonen. Einer Resistenzbestimmung kann lediglich entnommen werden, ob bei den empfohlenen Antibiotika wider Erwarten eine Resistenz auftritt.

Epidemiologie

Verbreitung

L. monocytogenes kommt kommensalisch u. a. im

Darm bei ca. 5–30 % aller Menschen vor. Trotz dieser häufigen Exposition ist die Listeriose selten. In Deutschland liegt die Prävalenz bei etwa 2,5 Fällen pro 1 Million Einwohner. Die meldepflichtige konnatale Listeriose tritt pro Jahr 10- bis 20-mal auf. In den USA erkranken pro Jahr ca. 2.500 Menschen schwer an einer Listeriose, etwa 500 von ihnen sterben daran.

Wirtsbereich / Reservoir

Die Listeriose ist in seltenen Fällen eine Anthropozoonose. Reservoir sind dabei zum Beispiel Haustiere und Wildtiere. Aber auch bis zu 30 % aller Menschen weisen eine Besiedlung mit pathogenen *L. monocytogenes*-Stämmen auf. Primär findet man Listerien als ubiquitäre Keime auch im Boden (geophil), von dort wird es Übertragen auf Salat, Salami und geräucherten Lachs.

Risikogruppen

Besonders gefährdet sind aufgrund von Störungen in der zellulären Immunität, Krebskranke, Transplantierte sowie Patienten mit Leberzirrhose und Patienten unter Kortisontherapie oder Therapie mit anderen immunsuppressiven Medikamenten. Auch Föten und Neugeborene gehören zu den Risikogruppen, da ihr Immunsystem noch nicht ausgereift ist. Bei älteren Patienten (über 50 Jahren) ist *L. monocytogenes* nach *Streptococcus pneumoniae* die häufigste Meningitisursache. Als Risikofaktor gilt ferner das Vorliegen einer anaziden Gastritis, bei der die Erreger nicht durch die Magensäure abgetötet werden. Zu den Risikogruppen gehören auch alle Berufsgruppen, die mit Tieren zu tun haben, z. B. Tierärzte, Landwirte und Metzger.

Transmission / Vektoren

Die Übertragung der Listerien erfolgt vor allem durch Aufnahme kontaminierter Tierprodukte (Milch, Käse, Wurst, Meeresfrüchte) und durch Umgang mit infizierten Tieren. Darüber hinaus ist auch eine Übertragung durch Staub, kontaminierte Erde und pflanzliche Nahrungsmittel (Salate, Pilze) möglich. Bis zu 80 % der genannten Lebensmittel sind kontaminiert, meist jedoch nur im geringen Maße, sodass es bei immunologisch Gesunden nicht zu einer Erkrankung kommt. In der Lebensmittelindustrie vieler europäischer Länder gelten 100 CFU von *L. monocytogenes* pro Gramm Lebensmittel als Grenzwert; ab > 1000 CFU muss mit dem Auftreten einer Listeriose gerechnet werden. Bei infizierten Schwangeren kann der Fötus intrauterin über den Blutweg und über das Fruchtwasser, perinatal über den Geburtskanal infiziert werden.

Eine Übertragung über infizierte Tiere betrifft v. a. beruflich exponierte Personen (Veterinäre, Landwirte und Metzger).

Prävention / Impfstoffe

Lebensmittel sollten nach Möglichkeit vor dem Verzehr erhitzt, Milch zumindest pasteurisiert werden.

Eine Kreuzkontamination von Lebensmitteln im Kühlschrank ist möglich. Berufliche exponierte Personen sollten Handschuhe verwenden. Hochrisikopatienten (Organtransplantierte, AIDS-Patienten) sind durch die *Pneumocystis jirovecii*- (früher: *P. carinii*) Prophylaxe mit Sulfamethoxol-Trimethoprim geschützt. Listerienimpfstoffe gibt es bisher nicht.

Ausbruchsmangement

Kleinere Listerien-Epidemien, die ihren Ausgang von Lebensmitteln nahmen (Milch, Milchprodukte, Salami, geräucherter Lachs), wurden beschrieben. Das Management richtet sich dabei nach den Bestimmungen des Infektionsschutzgesetzes: Mikrobiell bedingte Lebensmittelvergiftungen, die bei zwei oder mehr Personen auftreten und bei denen ein epidemiologischer Zusammenhang vermutet wird, sind dem Gesundheitsamt zu melden. Ebenso jeder Fall, bei dem eine im Lebensmittelbereich beschäftigte Person betroffen ist. Das Gesundheitsamt trifft die weiteren Maßnahmen.

Meldepflicht

Für den Erreger *L. monocytogenes* besteht nach § 7 (1) IfSG eine Meldepflicht nur für den direkten Nachweis aus Blut, Liquor oder anderen normalerweise sterilen Substraten sowie aus Abstrichen von Neugeborenen.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Prof. F. Allerberger, AGIS Wien, Spargelfeldstrasse 191, Wien

Web-Adressen

- Centers for Disease Control and Prevention: http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/listeriosis_g.htm
- Robert-Koch-Institut, Berlin: http://www.rki.de/nn_225576/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber__Mbl__Listeriose.html

Schlüsselliteratur

1. Dongyou Liu (2006) Identification, subtyping and virulence determination of *Listeria monocytogenes*. J Med Microb 55:645–659
2. Hof H (2004) An update on the medical management of listeriosis. Expert Opin Pharmacother 5:1728–1735
3. Posfay-Barbe KM, Wald ER (2004) Listeriosis. Ped Rev 25:151–156

Listeriose

- ▶ *Listeria monocytogenes*

Liver-Fluke-disease

- ▶ Leberegel - Opisthorchis, Clonorchis

Loa loa

ACHIM HÖRAUF

Erreger

Synonym(e)

Wanderfilarie, *Filaria oculi*, *Microfilaria diurna*, „West African eye worm“.

Erregerspezies

Loa loa

Taxonomie

Klasse: Nematoda; Ordnung: Spirurida; Familie: Onchocercidae

Historie

Der erste Nachweis wurde 1770 durch Mongin geführt, der in St. Domingo einen Wurm aus dem Auge einer Sklavin afrikanischen Ursprungs extrahierte. In Afrika erfolgte der erste Fund nur wenig später durch Guyon (1777) in Angola. Die wichtigsten Erkenntnisse über die Biologie der Wanderfilarie und ihrer Überträger stammen jedoch erst aus der Zeit von 1953 bis 1963, als britische Forscher die Ergebnisse ihrer Untersuchungen aus Nigeria und Westkamerun publizierten.

Morphologie

Fadenförmige, weißliche Rundwürmer. Körperlänge und Durchmesser: Weibchen 50–70 mm und 0,5 mm, Männchen 28–35 mm und 0,4 mm. Die Weibchen gebären pro Tag 10.000–20.000 so genannte Mikrofilarien, die von einer Scheide (ursprüngliche Eihülle) umgeben sind. Diese sind 285 (280–330) µm lang und haben einen Durchmesser von 6–8 µm.

Genom

Derzeit ist keine Genomanalyse in Planung, daher gibt es keine genauen Größenangaben. Es ist aber anzunehmen, dass sich das Genom von *L. loa* nicht wesentlich in der Größe von dem von *Brugia malayi* unterscheidet.

Vermehrung

L. loa weist wie alle Filarien einen zweiwirtigen Entwicklungszyklus auf: Aufnahme der im Blut zirkulierenden Mikrofilarien durch die tagaktiven Bremsen (Tabaniden) der Gattung Chrysops (*C. dimidiata*, *C. silacea*) → Heranwachsen der Mikrofilarien unter zwei Häutungen zu Infektionslarven im Insekt → Auswanderung über die Mundwerkzeuge beim Stechakt der Mangrovenfliege → Eindringen in die von der Fliege hervorgerufene Verletzung in die Haut des Menschen → Entwicklung zu adulten Wanderfilarien innerhalb von ca. 5 Monaten → Gebären von Mikrofilarien durch die weiblichen Würmer. Die Entwicklung zum geschlechtsreifen Wurm dauert mindestens 6 Monate bis

4 Jahre (Präpatenz!), die Lebensdauer der Weibchen wird mit bis zu 17 Jahren – mit abnehmender Mikrofilarienproduktion – angegeben.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die Pathogenität wird hauptsächlich durch das adulte Stadium hervorgerufen. Die adulten Würmer wandern v. a. subkutan und können Entzündungen hervorrufen, insbesondere bei Wanderungen im Augenbereich (► unten).

Im Gegensatz zu anderen humanpathogenen Filarien (*Wuchereria bancrofti*, *B. malayi* und *B. timori*, *Onchocerca volvulus*) beherbergt *L. loa* keine Wolbachia-Endobakterien. Die Entzündungsantworten sind somit nicht durch bakterielle Moleküle mit verursacht. Die Infektion ist nicht notwendigerweise mit Krankheitserscheinungen verbunden. Ähnlich wie bei lymphatischen Filariosen und Onchozerkose (s. dort) können hohe Wurmlasten mit niedrigen Antikörpertitern bzw. Immunsuppression durch regulatorische T-Zellen einhergehen.

Erkrankungen

1. Kalabarschwellung

Synonym(e)

Kamerunschwellung (veraltet).

Inkubationszeit

Bis zum Auftreten adulter Würmer, d. h. mehrere Monate.

Leitsymptome

Ödeme.

Symptome

Typische Symptome sind bis zu 10 cm große Ödeme, die stets mit Juckreiz, Rötung, Hitze- und Spannungsgefühl und gelegentlich auch mit Schmerzen verbunden sind. Die Schwellungen sitzen meist an den Unterarmen, am Rumpf oder im Gesicht. Weitere Beschwerden sind prickelnde und juckende Hautreizungen, die sich durch unter der Haut wandernde Filarien erklären lassen. Für den Patienten besonders irritierend ist es, wenn der Wurm, verbunden mit Brennen, Juckreiz und Tränenfluss durch die Konjunktiva des Auges wandert.

Pathophysiologie/ Immunantwort

Es scheint sich um eine allergische Reaktion auf Ausscheidungen und Körperstoffe der adulten Filarien zu handeln.

Differenzialdiagnose

Orbitalphlegmone, periorbitales Ödem aufgrund von Insektenstichen. Gewöhnlich reichen klinische Zeichen wie rezidivierende Kalabarschwellungen bei Patienten aus Endemiegebieten zur Erkennung eines Befalls mit *L. loa* aus. Eine gesicherte Diagnose ist aber

nur durch den Parasitennachweis wie z. B. der wandernden Makrofilarie im Auge oder der Mikrofilarien im peripheren Blut möglich.

2. Enzephalitis

Inkubationszeit

Jahre (nur bei hohen Mikrofilarienlasten).

Leitsymptome

Enzephalitis.

Symptome

Die Enzephalitis-Syndrome sind unspezifisch (Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, Depression).

Pathophysiologie

Bei hoher Mikrofilarienlast (> 8000 MF/ml Blut) treten Mikrofilarien auch im Liquor cerebrospinalis auf. Dabei kann es durch den normalen Turnover (Absterben) in seltenen Fällen zu einer Enzephalitis kommen. Häufiger und epidemiologisch problematisch ist aber die medikamenteninduzierte Enzephalitis durch Behandlung ko-endemischer Onchozerkose v. a. im Rahmen der Massentherapie mit Ivermectin.

Immunantwort

Starke Eosinophilenantwort im Liquor mit Freisetzung pro-inflammatorischer Mediatoren durch das plötzliche Auftreten von großen Antigenmengen nach Ivermectintherapie.

Differenzialdiagnose

Enzephalitiden anderer Genese. Hinweisgebend ist die Herkunft aus einem Endemiegebiet, vorangegangene Filarientherapie sowie laborchemisch eine starke Eosinophilie im Liquor neben dem Nachweis von Mikrofilarien.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Eine gesicherte Diagnose ist nur durch den Parasitennachweis wie z. B. die wandernde Makrofilarie im Auge oder Mikrofilarien im peripheren Blut möglich. Abgesehen von den seltenen Ereignissen, dass eine wandernde Makrofilarie rechtzeitig extirpiert werden kann (Verweildauer im Auge oft weniger als eine Stunde), ist daher der Nachweis der Mikrofilarien im Blut mittels Mikroskopie oder neuerdings auch PCR für die Diagnose entscheidend. Anti-koaguliertes Blut (bei PCR nicht heparinisiert, sondern EDTA-Blut!) ist deshalb auch das Material der Wahl. Da die Mikrofilarien an den Stechrhythmus der Überträger angepasst sind, ist die Mikrofilarienlast im Blut um die Mittagszeit am höchsten. Insbesondere bei niedrigeren Parasitenlasten (< 100 MF/ml) kann der Nachweis bei Blutentnahme außerhalb dieser Zeit falsch negativ sein.

Zur Anreicherung der Mikrofilarien eignen sich 3 Verfahren (genaue Beschreibung ► Brugia):

- Mikrohämatokritverfahren,
- Anreicherung durch Lyse von Erythrozyten,
- Anreicherung durch Filter.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopische Diagnostik:

- Nativpräparat mit Zitratblut: eine einfache Nachweismöglichkeit. Mikrofilarien sind durch ihre Beweglichkeit schon bei schwacher Vergrößerung als ca. 170–250 µm lange Rundwürmer zu erkennen; keine Speziesdiagnostik möglich.
- Dicker Tropfen; Methode ► Malaria.

Die Delafield'sche Färbung anstelle der Giemsa-Färbung erlaubt oft eine bessere Visualisierung der Kerne im Schwanzbereich der Mikrofilarien, was für die Differenzialdiagnose wichtig ist. Die Mikrofilarien sind 280–330 µm lang, 6–8,5 µm breit, gescheidet, mit einer bis zum Schwanzende reichenden Kernreihe. Abzugrenzen sind Mikrofilarien von *W. bancrofti* sowie *Mansonella perstans* (letztere sind kleiner). Eine Differenzierung zu Mikrofilarien von *Brugia* ssp. ist wegen der nicht überlappenden Endemiegebiete i. d. R. nicht nötig.

PCR: Eine nested PCR ist beschrieben, die bei 68 % der amikrofilariämischen Patienten noch ein positives Signal ergibt und somit eine verbesserte Diagnose erlaubt. Ob dies evtl. präpatente Patienten sind, bei denen schon klinische Zeichen bestehen können, wurde nicht untersucht.

Serologische Diagnostik: Mittels Immunfluoreszenztest (IFT; Gefrierschnitte von adulten Filarien als Antigen, es können auch tierische Filarien verwendet werden) oder ELISA.

Befund / Interpretation

Das klinische Bild in Zusammenhang mit der Herkunft des Patienten lässt eine Verdachtsdiagnose zu. Beweisend für die Infektion ist der Nachweis von Mikrofilarien im peripheren Blut bzw. eine PCR, welche die Speziesdifferenzierung leistet.

Die Resultate beider serologischer Verfahren sind filarien-, jedoch nicht artspezifisch und somit nicht geeignet zur Abgrenzung von Infektionen mit anderen Filarien. Sie sind jedoch v. a. bei Tropenrückkehrern mit entsprechendem Verdacht zum Screening geeignet.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Zur Behandlung der Loiasis war für lange Zeit Diäthylcarbamazin (DEC) das Mittel der Wahl. DEC tötet Mikrofilarien zuverlässig, zu 40–80 % auch adulte Würmer. Es darf aber nicht gegeben werden, wenn eine Onchozerkose, die in den Endemiegebieten häufig ko-endemisch ist, vorliegt (irreversible Augenschä-

den!). Außerdem kann es sowohl bei DEC wie auch bei dem nur mikrofilarienzid wirkenden Ivermectin zu einer Enzephalopathie mit Aphasie, Inkontinenz und extrapyramidalen Symptomen bis hin zum Tod kommen, insbesondere ab Mikrofilariendichten von mehr als 8000 MF/ml Blut. Durch vorherige Gabe von Albendazol (2 × 200 mg für 3 Wochen) können die MF-Lasten ohne Enzephalopathie gesenkt werden.

Es existieren unterschiedliche Dosierungsschemata, folgendes Schema ist empfohlen:

Bei Werten unter 1000 MF/ml: DEC; 1 mg/kg an Tag 1, 3 mg/kg an Tag 2, 6 mg/kg an Tag 3, und 9 mg/kg an den Tagen 4–21. Eine einschleichende Therapie wird unbedingt empfohlen! Ferner ist häufig eine begleitende Behandlung mit Kortikosteroiden angezeigt, um die Nebenwirkungen wie Fieber, Pruritus und Exanthem zu dämpfen.

Bei Werten zwischen 1000 und 8000 MF/ml werden 150 µg/kg Ivermectin als Einzeldosis vor dem DEC gegeben, ab Werten > 8000 MF/ml vorher zusätzlich Albendazol für 3 Wochen.

Da *L. loa* keine *Wolbachia*-Endobakterien besitzt, ist hier das bei anderen humanen Filariosen hoch wirksame Doxycyclin nicht anwendbar.

Wandernde Adultwürmer unter der Bindehaut des Auges können operativ entfernt werden.

Epidemiologie

Verbreitung

Vorkommen ausschließlich in Zentralafrika und dort vorwiegend in zentralen Waldgebieten (Benin bis Angola, im Bereich der großen Flüsse Kongo, Niger u. a.). Die Zahl der Wurmträger wird auf 25 Millionen Menschen geschätzt (► Abb. 1).

Wirtsbereich / Reservoir

Außer beim Menschen kommt *L. loa* bei verschiedenen Affenarten vor, unter denen besonders der Mandrill häufig (bis zu 90 %) infiziert gefunden wird. Die bei Affen parasitierende Wanderfilarie weist jedoch eine nocturne Periodizität auf und wird von nachtaktiven zoophilen Chrysops-Arten übertragen, was eine Übertragung auf den Menschen eher unwahrscheinlich macht.

Risikogruppen

Aufgrund der epidemiologischen Besonderheiten sind vor allem die in den Endemiegebieten Zentral-Afrikas wohnenden und arbeitenden Menschen dem Risiko einer Loa-Infektion ausgesetzt. Für Tropenreisende scheint das Infektionsrisiko für eine Loa-Infektion etwas höher zu sein als für Onchozerkose oder Wuchereria-Infektionen (s. dort).

Transmission / Vektoren

Eine Übertragung auf den Menschen ist nur durch den Stich einer tagaktiven anthropophilen Mangrovenfliege (z. B. *C. dimidiata*, *C. silacea*) möglich.



■ **Abb. 1.** Verbreitungsgebiet der Loiasis

Prävention / Impfstoffe

Obwohl eine Chemoprophylaxe durch DEC wirksam zu sein scheint, ist die Anwendung über einen länger andauernden Zeitraum problematisch und wird daher kaum praktiziert. Da außerdem eine effiziente Bekämpfung des Überträgers bisher nicht realisierbar ist, muss sich die individuelle Prophylaxe auf die Anwendung von Repellentien und das Tragen schützender heller Kleidung beschränken.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Das Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin in Hamburg ist Nationales Referenzzentrum für alle tropischen Erreger; als fachlich qualifiziert anzusehen sind aber sämtliche parasitologischen und tropenmedizinischen Institutionen.

Web-Adressen

- CDC-Center for Disease Control and Prevention: <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/Filariasis.htm>
- WHO-World Health Organization: <http://www.who.int/topics/filariasis/en/>

Schlüsselliteratur

1. Löscher T, Burchard G (Hrsg) (2010) Tropenmedizin in Klinik und Praxis. 4. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York
2. Lucius R, Loos-Frank B (2008) Biologie von Parasiten. 552 pages. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York.

3. Thomson MC, Obsomer V, Kamgno J, Gardon J, Wanji S, Takougang I, Enyong P, Remme JH, Molyneux DH, Bousinesq M (2004) Mapping the distribution of *Loa loa* in Cameroon in support of the African Programme for Onchocerciasis Control. *Filaria J* 3:7
4. Toure FS, Mavoungou E, Deloron P and Egwang TG (1999) Comparative analysis of 2 diagnostic methods of human loiasis: IgG4 serology and nested PCR. *Bull Soc Pathol Exot* 92:167–170
5. WHO Model Prescribing Information (1995) Drugs used in parasitic diseases. 2nd Ed. World Health Organization, Geneva; kann unter der Website <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2922e/> kostenlos heruntergeladen werden!

Lobärpneumonie

- ▶ *Streptococcus pneumoniae*

Louping-ill-Virus

- ▶ Flaviviren, seltene humanpathogene

Lucilia spp.

- ▶ Myiasis-Erreger

Lues

- ▶ Treponemen

Lungenabszess

- ▶ Bacteroides
- ▶ Legionella
- ▶ Nocardia
- ▶ Pasteurella multocida
- ▶ Prevotella
- ▶ Selenomonas

Lungenegel

- ▶ Paragonimus

Lungenempyem

- ▶ Bacteroides

Lungenmilzbrand

- ▶ Bacillus anthracis

Lungenpest

- ▶ Yersinien

Lungenwurm

- ▶ Paragonimus

Lyme-Borreliose

- ▶ Borrelien

Lymphadenitis, granulomatöse

- ▶ Corynebacterium, sonstige Spezies

Lymphadenitis, inguinale

- ▶ Haemophilus ducreyi

Lymphadenitis, Lymphknotenschwellung

- ▶ Adenoviren
- ▶ Bartonella
- ▶ Blastomyces dermatitidis
- ▶ Brugia
- ▶ Burkholderia, Ralstonia
- ▶ Corynebacterium, sonstige Spezies

- ▶ Cytomegalievirus
- ▶ Echoviren und Parechoviren
- ▶ Ektoparasiten, sonstige (Stechmücken, Trombiculiden, Flöhe, Wanzen, Zecken)
- ▶ Epstein-Barr-Virus
- ▶ Francisella tularensis
- ▶ Haemophilus ducreyi
- ▶ Histoplasma capsulatum
- ▶ Humane Immundefizienzviren (HIV)
- ▶ Humanes Herpesvirus 8 (HHV-8)
- ▶ Listeria monocytogenes
- ▶ Mycobacterium leprae
- ▶ Mykobakterien, nichttuberkulöse (NTM)
- ▶ Onchocerca volvulus
- ▶ Paragonimus
- ▶ Parvoviren
- ▶ Pasteurella multocida
- ▶ Pockenviren, zoonotische
- ▶ Rickettsien
- ▶ Rötelnvirus
- ▶ Sarcocystis
- ▶ Toxoplasma gondii
- ▶ Treponemen
- ▶ Trichophyton equinum
- ▶ Trichophyton erinacei
- ▶ Trichophyton megninii
- ▶ Trichophyton tonsurans
- ▶ Trichophyton verrucosum
- ▶ Trichophyton violaceum
- ▶ Wuchereria
- ▶ Yersinien

Lymphadenitis, mykobakterielle

- ▶ Mykobakterien, nichttuberkulöse (NTM)

Lymphadenopathie

- ▶ Chlamydia
- ▶ Cytomegalievirus
- ▶ Humane T-lymphotrope Viren (HTLV)
- ▶ Penicillium marneffeii
- ▶ Pockenviren, zoonotische
- ▶ Rickettsien
- ▶ Schistosomen
- ▶ Trypanosoma cruzi

Lymphadenopathie, zervikale

- ▶ Humanes Herpesvirus 6 (HHV-6)

Lymphangitis

- ▶ Brugia
- ▶ Burkholderia, Ralstonia

- ▶ *Listeria monocytogenes*
- ▶ *Pasteurella multocida*
- ▶ Pockenviren, zoonotische
- ▶ *Sporothrix schenckii*
- ▶ *Tunga penetrans*
- ▶ *Wuchereria*

Lymphangitis, noduläre

- ▶ *Sporothrix schenckii*

Lymphödem

- ▶ *Brugia*
- ▶ *Wuchereria*

Lymphogranuloma venereum (LGV)

- ▶ *Chlamydia*

Lymphozytäres Choriomeningitis-Virus (LCMV)

- ▶ Arenaviren

Lyssavirus

CHRISTOPH SPRINGFELD

Erreger

Synonym(e)

Tollwutvirus, Rabiesvirus.

Erregerspezies

Innerhalb des Genus *Lyssavirus* werden sieben Genotypen unterschieden.

Das klassische Rabiesvirus (Genotyp 1) ist fast weltweit verbreitet. Das Lagos-Bat-Virus (Genotyp 2) und das Duvenhage-Virus (Genotyp 4) wurden aus Fledermäusen in Afrika isoliert, das Mokola-Virus (Genotyp 3) vor allem aus kleinen Säugetieren in Afrika. In europäischen Fledermäusen kommen das European-Bat-Lyssavirus 1 und 2 vor (Genotyp 5 und 6), in australischen Fledermäusen das Australian-Bat-Lyssavirus (Genotyp 7).

In den letzten Jahren wurden noch aus Fledermäusen in verschiedenen asiatischen Regionen das Aravan-Virus, Khujand-Virus, Irkut-Virus und West-Caucasian-Bat-Virus isoliert, die noch nicht den Genotypen zugeordnet worden sind. Auch das Shimoni-Bat-Virus, das aus einer Fledermaus in Kenia isoliert wurde, ist noch nicht näher klassifiziert.

Taxonomie

Ordnung Mononegavirales, Familie Rhabdoviridae, Genus *Lyssavirus*

Historie

Berichte über Tollwuterkrankungen finden sich schon in den ältesten menschlichen Schriften, z. B. in Mesopotamien, Ägypten, China und Griechenland. Celsus beschrieb bereits im ersten Jahrhundert nach Christus die Übertragung auf den Menschen durch Tierbisse und das Symptom der Hydrophobie. Louis Pasteur entwickelte den ersten Tollwut-Impfstoff, den er 1885 erstmals einem Menschen, dem neunjährigen Joseph Meister, der von einem tollwütigen Hund gebissen worden war, verabreichte.

Obwohl es mittlerweile Impfstoffe gegen das Tollwutvirus gibt, stellt die Tollwut in vielen Ländern, vor allem in Afrika und Asien, immer noch ein großes Problem dar. Nach Angaben der WHO sterben pro Jahr mehr als 55.000 Menschen an Tollwut, vor allem in Asien und Afrika. Viele der Opfer sind jünger als 15 Jahre.

Morphologie

Das Virion ist behüllt und weist die für Rhabdoviren typische Form einer Pistolenkugel auf. Das helikale Ribonukleokapsid besteht aus der viralen RNA, die vom Nukleokapsidprotein umhüllt wird, und ist mit dem Phosphoprotein sowie der viralen Polymerase assoziiert. Die Lipidmembran enthält das Glykoprotein, das elektronenmikroskopisch sichtbare Vorwölbungen auf der Virushülle bildet. Das Matrixprotein ist auf der Innenseite der Membran angeordnet.

Genom

Das Rabiesvirus-Genom besteht aus einem 11932 Nukleotide langen einzelsträngigen RNA-Molekül mit negativer Orientierung (GenBank accession number NC_001542). Es kodiert für fünf Gene in der Reihenfolge N (Nukleokapsid), P (Phosphoprotein), M (Matrixprotein), G (Glykoprotein) und L (large protein, RNA-abhängige RNA-Polymerase).

Vermehrung

Das Rabiesvirus kann in vielen verschiedenen Zelltypen vermehrt werden, unter anderem in murinen Neuroblastomzellen oder in „Baby-Hamster-Kidney“- (BHK-21-)Zellen. Das Virus bindet zunächst an Rezeptoren auf den Zielzellen und wird dann per Endozytose in die Endosomen aufgenommen. Als ein Rezeptorkandidat auf Zellen neuronalen Ursprungs gilt der nikotinische Acetylcholinrezeptor; da das Virus jedoch auch andere Zelltypen infiziert, muss es zusätzliche alternative Rezeptoren geben. Durch Fusion der viralen Membran mit der Membran des Endosoms gelangt das Nukleokapsid in das Zytoplasma. Dort werden für jedes Gen eine mRNA transkribiert und die viralen Proteine translatiert. Die virale negativ-Strang-

RNA wird über ein positiv-Strang-Intermediat repliziert und enkapsidiert. Schließlich werden die Virionen zusammengesetzt („assembly“) und über die Zellmembran freigesetzt („budding“).

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die überwiegende Mehrheit der humanen Tollwutfälle wird vom klassischen Rabiesvirus verursacht. Für das Mokola-Virus, Duvenhage-Virus, European-Bat-Lyssavirus 1 und 2 und das Australian-Bat-Lyssavirus sind Einzelfälle tödlicher humaner Infektionen beschrieben.

Zwischen den Mitgliedern des Genus Lyssavirus besteht eine serologische Kreuzreaktivität, auf deren Basis auch ursprünglich die Zuordnung zu diesem Genus erfolgte. Es gibt jedoch Hinweise, dass die aktuellen Tollwutimpfstoffe nicht vollständig gegen alle Lyssaviren, insbesondere das Mokola-Virus und das West-Caucasian-Bat-Virus, schützen.

Erkrankung

Tollwut

Synonym(e)

Rabies.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt meistens ein bis zwei Monate. Es sind jedoch auch Fälle mit einer Inkubationszeit von weniger als einer Woche und bis hin zu mehreren Jahren beschrieben worden.

Leitsymptome

Hydrophobie, Krämpfe, Lähmungen.

Symptome

Die Tollwuterkrankung kann in die drei Phasen, Prodromalstadium, akute neurologische Phase und Koma unterteilt werden. Im zwei bis zehn Tage dauernden Prodromalstadium treten unspezifische Symptome wie Unwohlsein, Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit und Erbrechen auf. Typisch für die Tollwut sind Gefühlsstörungen um die Bisswunde herum, z. B. Juckreiz, Taubheitsgefühl oder Parästhesien. In der akuten neurologischen Phase treten vermehrte Ängstlichkeit und delirante Phasen auf. Es kann zu Verhaltensstörungen wie vermehrter Aggressivität, aber auch zu starker Depression kommen. Weitere mögliche Symptome sind Krampfanfälle, Halluzinationen und Hyperventilation. In dieser Phase tritt auch das seit Jahrtausenden beschriebene, für die Tollwut typische Symptom der Hydrophobie auf. Die Patienten reagieren auf Wasser mit starker Angst und Krämpfen. Möglicherweise ist die Hydrophobie durch eine pathologische Verstärkung der Atemwegs-Schutzreflexe bedingt. Im Verlauf kommt es zu einer zunehmenden Verschlechterung des Allgemeinzustandes, bis der Patient schließlich ins Koma fällt und nach einigen Tagen verstirbt.

Dieser typische Verlauf wird als „enzephalitische Form“ oder „rasende Wut“ (englisch „furious rabies“) bezeichnet. Bei etwa 20 % der Patienten tritt jedoch die paralytische Form oder „stille Wut“ auf, die sich hauptsächlich in fortschreitenden Lähmungen äußert, die oft an der gebissenen Extremität beginnen. Auch diese Form der Erkrankung führt schließlich zu Koma und Tod.

Pathophysiologie

Das Tollwutvirus wird meistens durch den Biss eines infizierten Tieres übertragen. Das Virus kann zunächst lokal in Muskelzellen replizieren und von dort aus in periphere Nervenzellen gelangen oder im verletzten Gewebe direkt Neurone infizieren. In den Neuronen wird es durch retrograden Transport mit einer Geschwindigkeit von 50–100 mm pro Tag in Richtung des Zentralnervensystems transportiert, wo es schließlich zu einer Enzephalitis führt. Das Virus breitet sich anschließend vom ZNS aus zentrifugal über Nervenfasern wieder in andere Organe aus. Wichtig für die Weiterverbreitung des Virus sind die Speicheldrüsen, in denen oft hohe Virustiter nachgewiesen werden können. Das Virus kann im Endstadium der Krankheit aber auch z. B. in Hautbiopsien nachgewiesen werden.

Immunantwort

Die Infektion mit Lyssaviren führt zur Ausbildung einer humoralen und zellulären Immunantwort, die aber nicht in der Lage ist, das Virus zu eliminieren, so dass die Infektion tödlich verläuft. Durch eine Impfung können neutralisierende Antikörper induziert werden, die sich gegen das virale Glykoprotein richten.

Differenzialdiagnose

Andere virale Enzephalitiden, unter anderem Herpesenzephalitis. Der Verlauf der paralytischen Form kann dem Guillain-Barré-Syndrom ähneln.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Speichel, Tränenflüssigkeit, Liquor, Nackenhautbiopsien, Serum, ZNS-Gewebe (*post mortem*).

Diagnostische Verfahren

Die RT-PCR kann zum Nachweis viraler RNA in den o. g. Untersuchungsmaterialien verwendet werden. Das Virus kann außerdem in Zellkultur angezüchtet werden. Virales Antigen kann per Immunfluoreszenztest nachgewiesen werden. *Post mortem* können histologisch im ZNS-Gewebe die typischen als „Negri-Körperchen“ bekannten zytoplasmatischen Einschlüsse gefunden werden. Die Serologie ist normalerweise nicht zur Diagnose der Erkrankung geeignet, kann jedoch zum Nachweis eines Impftiters verwendet werden.

Befund / Interpretation

Der Nachweis einer Tollwutinfektion beim Menschen kann schwierig sein, sodass negative Testergebnisse die Erkrankung nicht sicher ausschließen. Bei manchen Patienten gelingt die Diagnose erst *post mortem* durch die histologische oder immunhistochemische Untersuchung von Gehirnmateriale.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Die Erkrankung an Tollwut verläuft fast immer letal, wenn die Erkrankung ausgebrochen ist. Daher ist die Postexpositionsprophylaxe, die, wenn sie vor Symptombeginn verabreicht wird, mit großer Zuverlässigkeit die Krankheit und den Tod an Tollwut verhindern kann, von allergrößter Bedeutung (s. u.).

Bis 2005 wurden nur fünf Patienten beschrieben, die Symptome einer Tollwuterkrankung entwickelten und überlebten. Alle waren vor Symptombeginn immunisiert worden. Für großes Aufsehen sorgte daher ein Bericht 2005, in dem der Fall eines 15-jährigen Mädchens beschrieben wurde, das einen Monat nach einer kleinen Fingerverletzung durch eine Fledermaus an Tollwut erkrankte und überlebte. Bei der Patientin wurden schon bei Diagnosestellung Antikörper gegen Rabies in Serum und Liquor nachgewiesen, sodass kein Impfstoff mehr verabreicht wurde. Die Patientin wurde mit einem experimentellen Behandlungsschema mit Midazolam, Ribavirin, Ketamin, Amantadin und Barbituraten behandelt („Milwaukee-Protokoll“). Bei der Patientin blieben neurologische Schäden zurück, die sich aber im Verlauf noch deutlich besserten. Seitdem sind mehr als zwanzig Patienten nach diesem Protokoll behandelt worden, ohne dass der tödliche Ausgang der Erkrankung verhindert werden konnte. Es ist nicht klar, ob die oben genannte Patientin aufgrund des Milwaukee-Protokolls überlebt hat oder ob andere Faktoren, z. B. eine geringere Virulenz des Tollwutstammes (das Virus konnte nicht isoliert werden) oder eine sehr geringe Menge an inokuliertem Virus für das Überleben der Patientin verantwortlich waren. Mittlerweile wird von einigen Experten von der Anwendung des Milwaukee-Protokolls abgeraten. Im Falle einer Tollwuterkrankung muss in Absprache mit dem Gesundheitsamt und den Experten der unten genannten Referenzzentren entschieden werden, ob ein über eine rein symptomatische Therapie hinausgehender Therapieversuch in Anlehnung an das Milwaukee-Protokoll durchgeführt werden soll.

Epidemiologie

Verbreitung

Das klassische Tollwutvirus ist oder war, bis auf einige Ausnahmen wie Australien, Neuseeland und Japan, in fast allen Ländern der Welt verbreitet. Epidemiologisch unterscheidet man zwischen sylvatischer und urbaner Tollwut sowie der Fledermaustollwut.

Bei der sylvatischen Tollwut sind Wildtiere betroffen, wobei in den unterschiedlichen Ländern verschiedene Tiere als Hauptüberträger gelten. In Europa kommt zum Beispiel dem Fuchs eine besondere Bedeutung zu, während in den USA auch Waschbären und Stinktiere von Bedeutung sind. Die urbane Tollwut betrifft Haustiere, vor allem Hunde und Katzen, die jedoch oft durch Wildtiere infiziert werden.

Das klassische Tollwutvirus konnte in vielen Ländern durch verschiedene Maßnahmen einschließlich der Impfung von Haustieren und der Impfung von Wildtieren durch die Auslegung von Impfködern erfolgreich ausgerottet werden. So gilt Deutschland seit 2008 als frei von terrestrischer (klassischer) Tollwut nach den Kriterien der Weltorganisation für Tiergesundheit.

In den letzten Jahren hat sich gezeigt, dass fast weltweit auch Fledermäuse Lyssaviren übertragen können. Es ist schon lange bekannt, dass in Nord- und Südamerika das klassische Tollwutvirus durch Fledermäuse übertragen werden kann. Nach Zurückdrängung der sylvatischen und urbanen Tollwut sind in den USA mittlerweile Fledermäuse die wichtigsten Überträger geworden, wobei die Anzahl der Tollwutfälle beim Menschen insgesamt deutlich zurückgegangen ist. Das klassische Tollwutvirus wird nach heutigem Kenntnisstand nur in Amerika durch Fledermäuse übertragen. In anderen Kontinenten übertragen Fledermäuse verwandte Lyssaviren, die jedoch auch beim Menschen Tollwut auslösen können. In Europa, auch in Deutschland, kommen die Europäischen Fledermaustollwutviren Typ 1 und 2 (European Bat Lyssavirus 1 2, EBLV-1/2) vor. In den letzten 50 Jahren wurden in Europa nur fünf menschliche Infektionen mit diesen Viren beschrieben, die jedoch alle tödlich verliefen. In Australien kommt das Australian-Bat-Lyssavirus vor, in Afrika das Duvenhage-Virus. Auch in Asien sind einige Lyssaviren aus Fledermäusen isoliert worden (s. o.), ohne dass bis jetzt humane Infektionen bekannt geworden sind. Es kann vermutet werden, dass durch genauere Überwachung der Fledermauspopulationen in den nächsten Jahren noch weitere Lyssaviren identifiziert werden können.

Wirtsbereich / Reservoir

Das Rabiesvirus hat einen sehr großen Wirtsbereich und kann fast alle Säugetiere infizieren. Die wichtigsten Überträger gehören zur Ordnung *Carnivora* (Raubtiere), Nagetiere werden nur selten infiziert. Viele Fledermausarten können durch Lyssaviren infiziert werden und sie übertragen.

Risikogruppen

Reisende in Gebiete mit hoher Tollwutgefährdung, Personal in Laboren, in denen mit Tollwut gearbeitet wird, Personen mit Kontakt zu Fledermäusen, Tierärzte, Jäger und Forstpersonal in Gebieten mit Wildtiertollwut.

Transmission / Vektoren

Fast alle menschlichen Tollwutinfektionen werden durch Bisse eines infizierten Hundes ausgelöst. Bisse oder Kratzer durch infizierte Fledermäuse können ebenfalls zur Tollwut führen. In Einzelfällen war die Verletzung durch die Fledermaus so klein, dass sie nicht bemerkt wurde. Eine Übertragung durch intakte Haut scheint nicht möglich zu sein.

In einigen wenigen Fällen ist die Tollwut durch die Transplantation von soliden Organen oder der Hornhaut von unbemerkt mit Tollwut infizierten Organ Spendern auf die Organempfänger übertragen worden. Da in manchen Körperflüssigkeiten von Patienten Tollwutviren nachgewiesen werden können, wäre eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung theoretisch vorstellbar. Trotz der vielen Rabies-Fälle weltweit ist eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung aber noch nie nachgewiesen worden. Lediglich in einem einzigen Fallbericht aus Äthiopien wurde eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung in zwei Fällen diskutiert.

Prävention / Impfstoffe

Bei der Tollwut unterscheidet man die präexpositionelle Impfung von der Postexpositionsprophylaxe, die nach dem Kontakt mit einem verdächtigen Tier in der Inkubationszeit der Erkrankung durchgeführt wird.

Präexpositionelle Impfung: Die präexpositionelle Impfung erfolgt mit inaktivierten Viren, die in Zellkultur vermehrt worden sind. In Deutschland sind aktuell die beiden Impfstoffe „Rabipur“[®] (Firma Novartis) und „Tollwut-Impfstoff“ (Firma Sanofi Pasteur MSD) verfügbar.

Nach den aktuellen Empfehlungen der ständigen Impfkommission wird für folgende Personen eine präexpositionelle Impfung gegen Tollwut empfohlen: „Tierärzte, Jäger, Forstpersonal u. a. Personen bei Umgang mit Tieren in Gebieten mit Wildtiertollwut sowie ähnliche Risikogruppen (z. B. Personen mit beruflichem oder sonstigem engen Kontakt zu Fledermäusen) sowie Personal in Laboratorien mit Tollwutrisiko und Reisende in Regionen mit hoher Tollwutgefährdung“. Besonders bei Reisen nach Asien, vor allem Indien, Afrika und Südamerika sollte in einer reisemedizinischen Beratung geklärt werden, ob eine Impfung sinnvoll wäre.

Bei den Impfungen müssen die Herstellerangaben berücksichtigt werden. Bei der Grundimmunisierung wird der Impfstoff an den Tagen 0, 7 und 21 oder 28 verabreicht, eine Auffrischimpfung kann nach einem Jahr durchgeführt werden. Der Impfschutz hält 2–5 Jahre an. Der Impftiter kann überprüft werden, bei Titern unter 0,5 I.E./ml sollte eine Auffrischung erfolgen. Bei besonders gefährdeten Personen, z. B. Labormitarbeitern, die mit dem Tollwutvirus arbeiten, werden halbjährliche Titerkontrollen empfohlen.

Postexpositionsprophylaxe: Der Kontakt mit tollwutverdächtigen Wild- oder Haustieren (einschließlich Fledermäusen) wird in drei Expositionsgrade eingeteilt.

Nach Berühren oder Füttern von Tieren einschließlich des Beleckens der intakten Haut (Expositionsgrad I) wird keine Impfung empfohlen. Nach Knabbern an der unbedeckten Haut, oberflächlichen, nicht blutenden Kratzern durch ein Tier oder Belegen der nicht intakten Haut (Expositionsgrad II) wird eine Impfung empfohlen. Nach jeglicher Bissverletzung oder Kratzwunden oder Kontamination von Schleimhäuten mit Speichel (Expositionsgrad III) wird die Impfung mit simultaner Gabe von Tollwut-Immunglobulin empfohlen.

Da Verletzungen durch Fledermäuse oft nicht bemerkt werden, wird zum Teil in den USA selbst die Anwesenheit einer Fledermaus in einem Raum, in dem Menschen geschlafen haben, zum Anlass genommen, die entsprechenden Personen zu immunisieren. Auch nach Kontakt zu Impfködern wird unter Umständen eine Impfung empfohlen.

Bei jeglichem Kontakt zu einem potentiell infizierten Tier sollte Kontakt zum zuständigen Gesundheitsamt aufgenommen werden. Aufgrund der geringen Nebenwirkungen der Postexpositionsprophylaxe und der infausten Prognose der Tollwuterkrankung sollte im Zweifel eine Immunisierung durchgeführt werden.

Die Postexpositionsprophylaxe sollte streng nach Angaben des Herstellers erfolgen. Das gängigste Schema sieht die Verabreichung einer intramuskulären Impfdosis an den Tagen 0, 3, 7, 14 und 28 vor. Das humane Tollwut-Immunglobulin (20 I.E./kg Körpergewicht) soll einmalig mit der ersten Impfung verabreicht werden. Mit dem Tollwut-Immunglobulin soll die Umgebung des Bisses oder Verletzung infiltriert werden, der Rest wird intramuskulär verabreicht.

Ausbruchmanagement

Im Falle eines Krankheitsverdachtes oder bei Kontakt eines Menschen mit einem Tollwutverdächtigen Tier sollte sofort Kontakt zum zuständigen Gesundheitsamt aufgenommen werden. Es sollte versucht werden, das betroffene Tier durch Tierärzte untersuchen zu lassen. Obwohl eine Übertragung von Patienten auf das versorgende Krankenhaus-Personal bislang nicht beschrieben wurde, sollten die Körperflüssigkeiten des Patienten als infektiös gelten und entsprechende Schutzmaßnahmen durchgeführt werden. In Absprache mit dem Gesundheitsamt und Betriebsarzt muss auch die Impfung des versorgenden Krankenhauspersonals erwogen werden. Außerdem muss geklärt werden, ob weitere Personen mit dem verdächtigen Tier Kontakt hatten und ggf. geimpft werden müssen.

Meldepflicht

Der Krankheitsverdacht, die Erkrankung sowie der Tod an Tollwut und der direkte oder indirekte Nachweis von Rabiesvirus, soweit er auf eine akute Infektion hinweist, sind meldepflichtig. Auch die Verletzung eines Menschen durch ein Tollwut-krankes, -verdächtiges oder -ansteckungsverdächtiges Tier sowie die

Berührung eines solchen Tieres oder Tierkörpers sollten dem Gesundheitsamt gemeldet werden.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Konsiliarlaboratorium für Tollwut: Universitätsklinikum Essen, Institut für Virologie, Hufelandstraße 55, 45122 Essen, Telefon: 0201/723-3550 oder 3551
- Friedrich-Loeffler-Institut, Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit, Institut für Epidemiologie, Nationales und O.I.E. Referenzlabor für Tollwut. WHO Collaborating Centre for Rabies Surveillance and Research, Seestraße 55, 16868 Wusterhausen, Telefon: 0339/7980186

Web-Adressen

- <http://www.rki.de>, Suchbegriff "Tollwut"
- <http://www.rbe.fli.bund.de/>

Schlüsselliteratur

1. Anonymus (2009) RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten – Merkblätter für Ärzte. Tollwut. Epidemiologisches Bulletin 15/2009:135-138 (Aktualisierte Fassung jeweils unter www.rki.de)
2. Lyles DS, Rupprecht CE (2007) Rhabdoviridae. In: Knipe DM, Howley PM (eds) *Fields Virology*. Lippincott-Wilkins & Wilkins, Philadelphia, pp 1363–1408
3. Jackson AC (2009) Update on Rabies Diagnosis and Treatment. *Current Infectious Disease Reports* 11:296–301
4. Johnson N, Vos A, Freuling C, Tordo N, Fooks AR, Müller T (2010) Human rabies due to lyssavirus infection of bat origin. *Veterinary Microbiology* 142:151–159
5. Warrell MJ, Warrell DA (2004) Rabies and other lyssavirus diseases. *Lancet* 363:959–69

Madenwurm

- ▶ *Enterobius vermicularis*

Madrid-Virus

- ▶ Bunyaviren

Madurafuß

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

Maduramykose

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

Madurella grisea

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

Madurella mycetomatis

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

Magenkarzinom

- ▶ *Helicobacter pylori*

Magenlymphom

- ▶ *Helicobacter pylori*

Malaria quartana

- ▶ Plasmodien

Malaria tertiana

- ▶ Plasmodien

Malaria tropica

- ▶ Plasmodien

Malassezia

MARIANNE KRETSCHMAR, PAUL SCHNITZLER

Erreger

Synonym(e)

Diverse Synonyme sind heute obsolet: *Pityrosporum orbiculare* Gordon 1951, *Pityrosporum ovale* (Bizzozzer) Castellani und Chalmers 1913, *Pityrosporum canis* und weitere.

Erregerspezies

M. furfur (Robin) Baillon 1889, *M. pachydermatis* (Weidman) Dodge 1935, *M. sympodialis* 1990, weitere Spezies seit 1996: *M. globosa* usw. Molekulargenetisch können derzeit 11 Spezies abgegrenzt werden.

Taxonomie

Abteilung: Basidiomycota; Klasse: Blastomycetes; Familie: Cryptococcaceae; Gattung: *Malassezia*, Teleomorph: nicht bekannt.

Historie

Erste Beschreibungen des Pilzes und Zuordnung zur Pityriasis versicolor von Eichstedt 1846 und Robin 1853. Malassez beschrieb 1874 das Vorkommen von rund-ovalen Sprosszellen in menschlichen Hautschuppen. Von Marcon und Powell 1992 als ätiologisches Agens einer opportunistischen systemischen Infektion beschrieben.

Morphologie

Auf menschlicher Haut dimorph: ovale, ellipsoide oder kurz-zylindrische Zellen mit unipolarer Sprossung $1,5\text{--}4,5 \times 2,0\text{--}6,5 \mu\text{m}$; daneben echte, wenig septierte, hyaline Hyphen. Mikroskopisch: runde, ovale, ellipsoide oder kurz-zylindrische Zellen $1,5\text{--}4,5 \times 2,0\text{--}6,5 \mu\text{m}$ mit unipolarer Sprossung, Collarette. *M. globosa*: runde Zellen mit Sprossung an schmaler Basis. *M. obtusa*: große, elongierte Zellen mit Sprossung an breiter Basis. Kultur: cremefarbene Hefekolonien mit meist glatter Oberfläche und unregelmäßiger Begrenzung.

Genom

Von *M. pachydermatis* sind sechs Chromosomen mit einer molekularen Größe von 820–1800 kb beschrieben, von *M. furfur* sieben Chromosomen. Die Sequenzierung des Genoms von *M. globosa* und *M. restricta* erfolgt im Rahmen des NCBI Genome Project (Project ID 18723 bzw. 18725).

Vermehrung

Vermehrung auf der Haut erfolgt durch Sprossung der Zellen.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

M. furfur ist ein Opportunist, d. h. der Pilz kann sowohl Kommensale als auch unter bestimmten Bedingungen Krankheitserreger sein. Ausgeprägte Fähigkeit der Hyphenzellen zur Adhärenz an das Stratum corneum der Haut. Dimorphismus ist virulenzassoziiert, da in Läsionen bei Pityriasis versicolor vorwiegend Myzelien ausgebildet werden; auf gesunder Haut vorwiegend Sprosszellen. Weitere Virulenzfaktoren: Lipasen, Hydrolasen und Fähigkeit zur Produktion reaktiver Sauerstoffverbindungen. Zellwandlipide sind möglicherweise immunmodulatorisch wirksam.

Erkrankungen**1. Hautkrankheiten**

Pityriasis versicolor, Follikulitis, Seborrhische Dermatitis, Atopische Dermatitis.

Synonym(e)

Weißer Piedra, Kleinflechte, Atopisches Exanthem.

Inkubationszeit

Ist aufgrund des Kommensalismus nicht sicher bestimmbar.

Leitsymptome

Hyper- oder Depigmentierungen und Schuppung der Haut sowie Hyperkeratosen.

Symptome

- Pityriasis versicolor: Kleinfleckige, rötlichgelbe oder braune Herde können zu größeren Herden konfluieren. Kleieförmige Schuppung (Kleinflechte); dunkle Flecken auf heller Haut; bei dunkler Haut Depigmentierung. Häufig rezidivierend.
- Follikulitis: Entzündliche, bräunlich-rote, follikelgebundene Papeln diffus auf der Haut des Thoraxbereiches und der Oberarme. Ausgeprägter Juckreiz. Oft chronischer Verlauf. Seborrhische Dermatitis: Rötung und verstärkte Schuppung im behaarten Kopfbereich, im Gesicht und am Stamm, einhergehend mit Juckreiz.
- Atopisches Exanthem: Auftreten in der Kopf- und Nackenregion.

Pathophysiologie

Auf das Stratum corneum beschränkte Mykose mit geringer entzündlicher Reaktion, oft verbunden mit überschießender Vermehrung der Pilze und Übergang des Pilzes zur Myzelform.

Immunantwort

Auf normaler Haut ist die Immunreaktion herunterreguliert. Zellwandlipide könnten für den immunmodulatorischen Effekt bei Besiedelung der Haut verant-

wortlich sein. Die Immunreaktion bei Hauterkrankungen wie seborrhischer Dermatitis ist durch NK- und CD16-positive Zellen in Kombination mit Komplementaktivierung und Zytokinfreisetzung, also durch eine unspezifische Aktivierung des Immunsystems, gekennzeichnet.

Differenzialdiagnose

Pityriasis versicolor: Erythrasma, erworbene Depigmentierung der Haut (Vitiligo). Follikulitis: Akne.

2. Opportunistische Infektionen

Opportunistische systemisch disseminierende Mykose, insbesondere durch die Spezies *M. pachydermatis*.

Synonym(e)

Pilzsepsis, Kathetersepsis, Neugeborenensepsis.

Inkubationszeit

Nicht bestimmbar.

Leitsymptome

Fieber bei Neutropenie u. a. immunsupprimierten Zuständen.

Symptome

Fieber, pulmonale Infiltrate und diverse uncharakteristische Organmanifestationen der disseminierten Pilze.

Pathophysiologie

Bei immunsupprimierten Risikopatienten und Neugeborenen systemische Ausbreitung mit möglichem lebensbedrohlichem Verlauf. Beeinflussung der Blutgerinnung. Kathetersepsis bei Lipidinfusionen (lipophile Pilze).

Immunantwort

Nicht oder kaum vorhanden, vor allem keine effektive Abwehr durch Neutrophile.

Differenzialdiagnose

Systemische Candida-Infektionen.

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

Hautschuppen, mit KOH behandelt, oder Klebebandabstrich von verdächtigen Hautstellen. Blut, Katheterspitzen bei systemisch disseminierter Form.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopie: Ungefärbt im Phasenkontrast oder gefärbt (Lactophenol-Baumwollblau, Calcofluor White) Nester aus rundlichen Pilzzellen erkennbar. Im Woodlicht rötlichgelbe bis orangefarbene Fluoreszenz der Herde.

Kultur: Wird nicht routinemäßig durchgeführt. Auf Spezialmedium. Lipophil (außer: *M. pachydermatis*): Wachstum auf 1 % mit Olivenöl überschichtetem

Nährböden bzw. Medium nach Leeming und Notman nach 3 Tagen bis 2 Wochen bei 32–35 °C und hoher Luftfeuchtigkeit. Artbestimmung kultivierter Pilze erfolgt mikromorphologisch, biochemisch (Assimilation von Tween, Katalasereaktion, Äskulinspaltung) und durch Bestimmung der Wachstumstemperatur.

Befund / Interpretation

Mikroskopischer Nachweis von Nestern sprossender Pilzzellen und von kurzen Hyphenzellen aus relevantem Untersuchungsmaterial gibt Hinweis auf eine Infektion der Haut. Bei bloßer Besiedelung weniger Hyphenzellen erkennbar.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

- Pityriasis versicolor und seborrhoische Dermatitis: Extern 3 %iger Salizylsäurespiritus (wahlweise mit 0,5 % Hexachlorophen) 1-mal täglich, Haare waschen mit azolhaltigem Shampoo. Bei Therapieresistenz 1 %ige Clotrimazol-Salbe, Econazollösung oder andere azolhaltige Externa; bei hoher Rezidivrate Itraconazol (200 mg/d per os, 7 Tage).
- Chronische Follikulitis: Extern Clotrimazolsalbe, zusätzlich Itraconazol (200 mg/d per os, 7–14 Tage).
- Opportunistische systemische Infektion: Entfernung von Kathetern, antimykotische Therapie mit Itraconazol.

Resistenz

Antimykotikaresistenz unbekannt

Epidemiologie

Verbreitung

Kommensalismus auf menschlicher, talgdrüsenreicher Haut, äußerem Gehörgang, auch Kopfhaut; beginnend in der Pubertätsphase. Vorkommen weltweit, aber gehäuft in den Tropen. Inzidenz der Pityriasis versicolor in tropischen Gebieten ca. 40 %, in gemäßigten Klimazonen 1–4 %. Besiedelte oder auch erkrankte Tiere (Otitis bei Hund, Katze etc.) sind ein weiteres Reservoir.

Wirtsbereich / Reservoir

M. pachydermatis: Wild- und Haustiere, Vögel, Primaten. Die anderen lipophilen Arten leben als Kommensalen in talgdrüsenreichen Hautarealen des Menschen, aber auch auf der Haut von Fledermäusen, Vögeln, Katzen, Hunden, Pferden und Schweinen.

Risikogruppen

Hautaffektionen: Hyperhidrosis oleosa, Seborrhoe, behinderte Hautabdrüstung, weitere individuelle begünstigende Faktoren noch wenig bekannt. Chronische Follikulitis bei Erwachsenen unter Glukokortikoid-, Antibiotika- und/ oder immunsuppressiver Therapie und bei Diabetes mellitus auftretend. Opportu-

nistische, systemische Infektion: Patienten mit zentralem Venenkatheter, CAPD-Patienten, Neugeborene (bes. unter Intensivtherapie und bei geringem Geburtsgewicht).

Transmission / Vektoren

Infektion aus patienteneigener Hautflora; Übertragung vom Tier (Hund, Katze) auf den Menschen; Übertragung von Mensch zu Mensch (Hände).

Prävention / Impfstoffe

Meidung von Kontakten mit erkrankten Menschen und Tieren. Konsequente Therapie. Händehygiene.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Kein Referenzzentrum in Deutschland.

Web-Adressen

- Literaturüberblick: <http://www.ohsu.edu/clinweb/B5/B5.354.930.html>
- Informationen zu Erreger, Pathogenese und Therapie: <http://link.springer-ny.com/link/service/journals/00105/bibs/1052001/10520073.htm>
- http://www.dermatologie.de/frames/_artikel/der_deutsche_dermatologie/2001/05/334.html

Schlüsselliteratur

1. Faergemann J (2002) Atopic dermatitis and fungi. Clin Microbiol Rev 15:545–563
2. Gueho E et al (1998) The role of Malassezia species in the ecology of human skin and as pathogen. J Med Vet Mycol 36: 220–229
3. Leeming JP, Notman FH (1987) Improved methods for isolation and enumeration of Malassezia furfur from human skin. J Clin Microb 25:2017–2019
4. Morishita N, Sei Y (2006) Microreview of Pityriasis versicolor and Malassezia species. Mycopathologia 162:373–376
5. Schwartz RA (2004) Superficial fungal infections. Lancet 364(9440):1173–1182

Malta-Fieber

- ▶ Brucella

Mansonella ozzardi

ACHIM HÖRAUF

Erreger

Synonym(e)

Filaria demarquayi, *Filaria ozzardi*

Erregerspezies

Mansonella ozzardi

Taxonomie

Klasse: Nematoda; Ordnung: Spirurida; Familie: Onchocercidae

Historie

M. ozzardi wurde durch Ozzard bei Indianern Guyanas entdeckt, 1897 durch Manson als neue Art beschrieben und 1929 durch E. C. Faust als einzige Spezies einem neuen Genus zugeordnet.

Morphologie

Fadenförmige, haardünne Rundwürmer (Filarien). Die Männchen werden 25–30 mm lang und 70–80 µm dick, während die Weibchen eine Länge von 30–60 mm erreichen bei einer Dicke von 130–160 µm. Die Weibchen gebären Mikrofilarien, deren mittlere Länge 183 µm (160–200 µm) und deren Durchmesser 3–4 µm beträgt; damit sind sie kleiner als Mikrofilarien von *W. bancrofti* und *O. volvulus* (teilweise überlappende Endemiegebiete!). Die Mikrofilarien sind ungeschleidet und besitzen eine zugespitzte kernfreie Schwanzspitze.

Genom

Es ist nichts über die Genomgröße bekannt. Das Genom dürfte aber ähnlich groß sein wie bei *Brugia malayi*.

Vermehrung

M. ozzardi ist ein zweiwirtiger Parasit mit filarienspezifischer Entwicklung: Gebären von Mikrofilarien durch die adulten Weibchen und Übertreten ins periphere Blut → Aufnahme durch Überträgerinsekten → Entwicklung zu Infektionslarven in der Thoraxmuskulatur des Insekts innerhalb von 6–10 Tagen → Austritt der Larve aus den Mundwerkzeugen des Insekts während einer erneuten Blutmahlzeit und Eindringen in die Haut des Menschen → Heranwachsen zu Adultwürmern und Ansiedlung im subkutanen und peritonealen Bindegewebe. Die Präpatenz beträgt ca. 5–6 Monate.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die Pathogenität ist anscheinend gering, was die geringe Beschäftigung mit dem Parasiten seitens der Forschung erklärt. Wenn überhaupt, dann wird sie durch das adulte Stadium hervorgerufen, z. B. als Folge der Wanderung im Gewebe oder beim Absterben von adulten Würmern, wenn es zu einer Freisetzung von größeren Mengen von Antigen kommt.

Neben den Wurmantigenen, die eine klassische Eosinophilen- mit nachfolgender Makrophagenantwort hervorrufen, könnten auch die mit den Filarien in Symbiose lebenden Wolbachia-Endobakterien eine pathogenetische Rolle spielen; letztere induzieren die Freisetzung u. a. von TNF aus Makrophagen.

Erkrankung

Die adulten Würmer siedeln sich im subkutanen und retroperitonealen Fett- und Bindegewebe sowie in der Peritonealhöhle an. Außer einer Eosinophilie treten ausgeprägte Krankheitserscheinungen meist nicht auf. Vereinzelt wurden juckende Hautreaktionen und Gelenkschmerzen der Infestation mit *M. ozzardi* zugeschrieben.

Leitsymptome

Eosinophilie, Pruritus, z. T. mit Bauchschmerzen.

Symptome

Die Symptome ähneln denen von Infektionen mit *Mansonella perstans*: Pruritus, Prurigo, Urtikaria, selten subkutane Ödeme; abdominale Beschwerden (Wanderung der adulten Würmer!), Hepatomegalie, Arthralgien, manchmal auch inguinale Lymphadenopathie. Eine Besonderheit sind Parästhesien und Kältegefühl in den Extremitäten, insbesondere unterhalb der Knie.

Pathophysiologie

Die Eosinophilie ist bedingt durch das Auftreten von Würmern im Gewebe. Durch Wanderungen im Subkutangewebe kann es zu Mitreaktionen der Haut im Sinne eines Pruritus kommen.

Immunantwort

Das Immunsystem reagiert wie bei anderen Helminthen, sofern sie sich im Gewebe aufhalten, mit einer typischen Th2-Antwort, charakterisiert durch die Zytokine IL-4 (induziert u. a. IgE-Produktion in B-Zellen), IL-5 (induziert die Produktion von Eosinophilen aus dem Knochenmark), IL-13. Da es i. d. R nicht zu klinischen Symptomen kommt und Zytokinantworten nicht im Routinelabor erfasst werden, sind die persistierende Eosinophilie sowie eine Erhöhung der filarienspezifischen Antikörper, insbesondere IgE, die fassbaren Zeichen.

Differenzialdiagnose

Erkrankungen mit Eosinophilie, z. B. andere Wurmerkrankungen, Neoplasien. Infektiöse und nicht infektiöse Erkrankungen der Haut müssen beim Vorliegen von Pruritus abgegrenzt werden. Die Differenzialdiagnose erfolgt durch die Untersuchung auf Mikrofilarien im Blut.

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

Eine sichere Diagnose der Infektion mit *M. ozzardi* ist nur durch den Direktnachweis der Mikrofilarien im Blut mittels Mikroskopie oder PCR möglich. Antikoaguliertes Blut (bei PCR nicht heparinisiert, sondern EDTA-Blut!) ist deshalb auch das Material der Wahl. Die Mikrofilarien leben in den Blutgefäßen und wei-

sen keine Periodizität auf, sodass sie sowohl tagsüber als auch nachts im peripheren Blut anzutreffen sind. Zur Anreicherung für Mikrofilarien eignen sich 3 Verfahren (genaue Beschreibung ► Brugia):

- Mikrohämatokritverfahren,
- Anreicherung durch Lyse von Erythrozyten,
- Anreicherung durch Filter.

Für den Nachweis des zirkulierenden Filarienantigens (CFA), welches für *W. bancrofti* spezifisch ist und sich damit zur Abgrenzung einer Wuchereriasis eignet, sowie für serologische Nachweise, genügt die Entnahme von Serum.

Diagnostische Verfahren

Für den Nachweis von Mikrofilarien bieten sich folgende Verfahren an:

- Nativpräparat mit Zitratblut: eine einfache Nachweismöglichkeit. Mikrofilarien sind durch ihre Beweglichkeit schon bei schwacher Vergrößerung als ca. 250–300 µm lange Rundwürmer zu erkennen; keine Speziesdiagnostik möglich.
- Dicker Tropfen; Methode ► Malaria.
- Die Delafeld'sche Färbung anstelle der Giemsa-Färbung erlaubt oft eine bessere Visualisierung der Kerne im Schwanzbereich der Mikrofilarien, was für die Differenzialdiagnose wichtig ist. Die im peripheren Blut anzutreffenden MF sind mit 160–200 µm kleiner als die von *W. bancrofti* (240–320 µm) und im Gegensatz zu letzteren ungescheidet. Außerdem reichen anders als bei *W. bancrofti* (und auch anders als bei *Brugia* spp., die aber mit Südostasien ein anderes Verbreitungsgebiet haben und damit i. d. R. differenzialdiagnostisch nicht in Frage kommen) die Kerne nicht bis in die Schwanzspitze.

PCR: Bei Verwendung Spezies-spezifischer Primer erlaubt die PCR prinzipiell eine Speziesdifferenzierung für den in der Mikroskopie nicht geübten Untersucher. „In-house-Tests“ sind beschrieben. Die PCR ist aber nicht unbedingt sensitiver als die Mikroskopie; ► *Wuchereria bancrofti*.

Serologische Diagnostik: Mittels Immunfluoreszenztest (IFT; Gefrierschnitte von adulten Filarien als Antigen, es können auch tierische Filarien verwendet werden) oder ELISA.

Bestimmung von CFA zum Ausschluss einer Wuchereriasis ► *W. bancrofti*.

Befund / Interpretation

Die Infektion mit *M. ozzardi* ist hauptsächlich als Differenzialdiagnose beim Vorliegen von Mikrofilarien im Blut bedeutsam. Die Unterscheidung der Filarienspezies anhand der Mikrofilarien ist wichtig, um Fehldiagnosen, z. B. bei einer Lymphatischen Filariose mit *Wuchereria bancrofti*, welche auch in Südamerika vorkommt, zu vermeiden. Eine Diagnosestellung auf-

grund klinischer Symptome ist selten möglich. Die Serologie dient wie bei allen Filariosen zum Screening, kann aber keine Speziesdiagnose liefern.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Diäthylcarbamazin (DEC) ist nicht wirksam. Möglicherweise kommt Ivermectin ($1 \times 140 \mu\text{g/kg KG}$) als Chemotherapeutikum in Frage, welches die Mikrofilarienlasten reduziert. Da *M. ozzardi* wie auch *W. bancrofti* und *B. malayi* Endosymbionten der Gattung Wolbachia enthält, dürfte auch Doxycyclin eine sterilisierende und abtötende Wirkung auf die adulten Würmer haben; dies ist aber bisher nicht untersucht.

Resistenz

Keine.

Epidemiologie

Verbreitung

Die Gesamtzahl der mit *M. ozzardi* infizierten Menschen wird auf 12–15 Mio. geschätzt. Das Verbreitungsgebiet ist auf Mittel- und Südamerika sowie die Westindischen Inseln beschränkt. Kürzlich ergaben sich aber Anhaltspunkte für eine weitere Verbreitung (im Amazonasbecken) als bisher angenommen (► Abb. 1).

Wirtsbereich / Reservoir

M. ozzardi wurde bisher nur beim Menschen nachgewiesen. Andere natürliche Wirte sind nicht bekannt.

Risikogruppen

Einige Autoren nehmen an, dass *M. ozzardi* besonders gut an einige Indianerstämme Süd- und Mittelamerikas adaptiert ist, bei denen nicht selten hohe Prävalenzraten gefunden werden.

Transmission / Vektoren

Eine Übertragung auf den Menschen ist nur durch bestimmte Insekten, und zwar Gnitzen (*Ceratopogonidae*) der Gattung *Culicoides* und auch Kriebelmücken (*Simuliidae*) der Gattung *Simulium* möglich.

Prävention / Impfstoffe

Mögliche Maßnahmen sind Schutz durch Repellentien und Moskitonetze.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Es gibt keine speziellen Referenzzentren; alle tropenmedizinischen und parasitologischen Institutionen besitzen ausreichend fachliche Kompetenz.



▣ **Abb. 1.** Verbreitungsgebiet von *Mansonella ozzardi*

Schlüsselliteratur

1. Fernandes Medeiros J, Py-Daniel V, Carvalho Barbosa U, Junqueira Izzo T (2009) *Mansonella ozzardi* in Brazil: prevalence of infection in riverine communities in the Purus region, in the state of Amazonas. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 104(1):74–80
2. Gonzalez AA, Chadee DD, Rawlins SC (1999) Ivermectin treatment of mansonellosis in Trinidad. *West Indian Med J* 48(4):231–4
3. Löscher T, Burchard G (Hrsg) (2010) *Tropenmedizin in Klinik und Praxis*. 4. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

Mansonella perstans

ACHIM HÖRAUF

Erreger

Synonym(e)

Früher *Acanthocheilonema perstans*, *Dipetalonema perstans*.

Erregerspezies

Mansonella perstans

Taxonomie

Klasse: Nematoda; Ordnung: Spirurida; Familie: Onchocercidae

Historie

Der erstmals 1888 durch Daniels in Guyana nachge-

wiesene und von Manson 1891 beschriebene Parasit wurde unterschiedlichen Gattungen zugeordnet. Die heutige Zuordnung zur Gattung *Mansonella* erfolgte 1982 durch Orihel und Eberhard.

Morphologie

Fadenförmige, haardünne Rundwürmer (Filarien). Die Männchen werden ca. 45 mm lang bei einem Durchmesser von 60 µm, während die Weibchen eine Länge von 70–80 mm und einen Durchmesser von 120 µm erreichen. Die Weibchen gebären Mikrofilarien, deren Länge 190–200 µm und deren Durchmesser 4 µm beträgt. Die Mikrofilarien sind ungescheidet und besitzen ein stumpfes Schwanzende, wobei die unmittelbare Schwanzspitze mit einem Kern ausgefüllt ist.

Genom

Es ist nichts über die Genomgröße bekannt. Das Genom dürfte aber ähnlich groß sein wie bei *Brugia malayi*.

Vermehrung

Die Entwicklung von *M. perstans* entspricht derjenigen von *M. ozzardi* (► dort). Überträger sind allerdings ausschließlich Gnitzen der Gattung *Culicoides*. Die Präpatenz von *M. perstans* beträgt 3–5 Monate. Die adulten *M. perstans* bewohnen die Körperhöhlen, Mesenterien und das perirenale sowie retroperitoneale und perikardiale Gewebe.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die Pathogenität ist gering. Wenn überhaupt, dann wird sie durch das adulte Stadium hervorgerufen, z. B. als Folge der Wanderung im Gewebe oder beim Absterben von adulten Würmern, wenn es zu einer Freisetzung von größeren Mengen von Antigen kommt. Bei einigen Infizierten sind Pruritus und passagere Hautschwellungen aufgetreten.

Erkrankung**Passagere Hautschwellungen, Eosinophilie****Inkubationszeit**

Monate bis Jahre.

Leitsymptome

Hautschwellungen ähnlich der Calabar-Schwellung bei Loiasis, Eosinophilie.

Symptome

Subkutane Ödeme, Pruritus, Urtikaria, Eosinophilie; Abdominalschmerzen; selten Pleuritis, Perikarditis.

Pathophysiologie

Die Eosinophilie ist bedingt durch das Auftreten von Würmern im Gewebe. Durch Wanderungen im Subkutangewebe kann es zu Mitreaktionen der Haut und entsprechend zu Schwellungen und Pruritus kommen. Abdominalschmerzen sind durch die Wanderungen der adulten Würmer bedingt und nicht selten.

Immunantwort

► *Mansonella ozzardi*

Differenzialdiagnose

Erkrankungen mit Eosinophilie, z. B. andere Wurmerkrankungen, Neoplasien. Infektiöse und nicht infektiöse Erkrankungen der Haut müssen beim Vorliegen von Pruritus abgegrenzt werden. Die Differenzialdiagnose erfolgt durch die Untersuchung auf Mikrofilarien im Blut. Die Eosinophilenzahl ist immer erhöht und weist den Weg zur klinischen Verdachtsdiagnose, im Zusammenspiel mit der Herkunft des Patienten (Afrika oder Südamerika).

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

Eine sichere Diagnose der Infektion mit *M. perstans* ist nur durch den Direktnachweis der Mikrofilarien im Blut mittels Mikroskopie oder PCR möglich. Anti-koaguliertes Blut (bei PCR nicht heparinisiert, sondern EDTA-Blut!) ist deshalb auch das Material der Wahl. Die Mikrofilarien leben in den Blutgefäßen und weisen keine Periodizität auf, sodass sie sowohl tagsüber als auch nachts im peripheren Blut anzutreffen sind. Zur Anreicherung der Mikrofilarien eignen sich 3 Verfahren (genaue Beschreibung ► *Brugia*):

- Mikrohämatokritverfahren,

- Anreicherung durch Lyse von Erythrozyten,
- Anreicherung durch Filter.

Für den Nachweis des zirkulierenden Filarienantigens (CFA), welches für *W. bancrofti* spezifisch ist und sich damit zur Abgrenzung einer Wuchereriasis eignet, sowie für serologische Nachweise, genügt die Entnahme von Serum.

Diagnostische Verfahren

Für den Nachweis von Mikrofilarien bieten sich folgende Verfahren an:

- Nativpräparat mit Zitratblut: eine einfache Nachweismöglichkeit. Mikrofilarien sind durch ihre Beweglichkeit schon bei schwacher Vergrößerung als ca. 250–300 µm lange Rundwürmer zu erkennen; keine Speziesdiagnostik möglich.
- Dicker Tropfen; Methode ► *Malaria*.
- Die Delafeld'sche Färbung anstelle der Giemsa-Färbung erlaubt oft eine bessere Visualisierung der Kerne im Schwanzbereich der Mikrofilarien, was für die Differenzialdiagnose wichtig ist. Die im peripheren Blut anzutreffenden MF sind mit 190–200 µm kleiner als die von *W. bancrofti* (240–320 µm) bzw. *Loa loa* (230–320 µm) und im Gegensatz zu diesen ungescheidet.

PCR: Wenn speziesspezifische Primer verwendet werden, erlaubt dies eine Speziesdifferenzierung auch für den in der Mikroskopie nicht geübten Untersucher. „In-house-Tests“ sind beschrieben (Einsendung an Speziallabore). Die PCR ist aber nicht unbedingt sensitiver als die Mikroskopie; Details ► *Wuchereria bancrofti*.

Serologische Diagnostik: Mittels Immunfluoreszenztest (Gefrierschnitte von adulten Filarien als Antigen, es können auch tierische Filarien verwendet werden) oder ELISA.

Bestimmung von CFA zum Ausschluss einer Wuchereriasis ► *W. bancrofti*.

Befund / Interpretation

Die Infektion mit *M. perstans* ist hauptsächlich als Differenzialdiagnose beim Vorliegen von Mikrofilarien im Blut bedeutsam. Die Unterscheidung der Filarienspezies anhand der Mikrofilarien ist wichtig, um Fehldiagnosen, z. B. bei einer Lymphatischen Filariose mit *W. bancrofti* oder auch mit *L. loa*, zu vermeiden. Diese Filariosen haben in Afrika zum Teil überlappende Endemiegebiete, z. B. in Kamerun oder Mali u. a. Die Serologie dient wie bei allen Filariosen zum Screening, kann aber keine Speziesdiagnose liefern.

Therapie**Therapeutische Maßnahmen**

Eine Therapie mit Diäthylcarbamazin (DEC) reduziert die Mikrofilarienlast deutlich; evtl. muss die Therapie wiederholt werden. Ähnlich gut wirkt oral appli-

ziertes Mebendazol ($2 \times 100\text{--}250$ mg/d über 30 Tage). Zu Ivermectin gibt es keine kontrollierte Studie, jedoch zeigen Überwachungsstudien, bei denen Ivermectin zur Massentherapie der Lymphatischen Filariose oder der Onchozerkose eingesetzt wurde, dass auch die Parasitenlasten einer gleichzeitigen Mansonelleninfektion gesunken waren.

M. perstans-Stämme in Westafrika (Mali), möglicherweise aber nicht in Zentral- und Ostafrika, enthalten Endosymbionten der Gattung *Wolbachia* (wie auch bei *W. bancrofti*, *B. malayi*, und *M. ozzardi*) und sprechen deshalb gut auf Doxycyclin (6 Wochen 200 mg/d) an.

Resistenz

Keine.

Epidemiologie

Verbreitung

Die Schätzungen über die Zahl infizierter Menschen variieren stark zwischen 12 und 60 Mio. Die Verbreitung erstreckt sich auf das tropische Afrika südlich des 20. Breitengrades (außerdem mit Nachweisen in Algerien und Tunesien), auf die Ostküste von Südamerika (von Panama bis Argentinien) und auf einige Karibische Inseln z. B. Trinidad. In Guyana ist *M. perstans* häufig mit *M. ozzardi* vergesellschaftet, in Afrika nicht selten mit *W. bancrofti*, *Onchocerca volvulus* oder *L. loa*.

Wirtsbereich / Reservoir

Neben dem Menschen werden auch andere Primaten (Gorilla und Schimpanse) von *M. perstans* befallen.

Risikogruppen

Besondere Risikogruppen sind nicht bekannt.

Transmission / Vektoren

Eine Übertragung auf den Menschen ist nur durch bestimmte Insekten, und zwar Gnitzen (Ceratopogonidae) der Gattung *Culicoides* und auch Kriebelmücken (Simuliidae) der Gattung *Simulium* möglich.

Prävention / Impfstoffe

Mögliche Maßnahmen sind Schutz durch Repellentien und Moskitonetze.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Es existieren keine speziellen Referenzzentren; alle tropenmedizinischen und parasitologischen Institutionen besitzen ausreichend Expertise.

Web-Adressen

- WHO-World Health Organization: <http://www.who.int/topics/filariasis/en/>

Schlüsselliteratur

1. Bregani ER, Rovellini A, Mbaidoum N, Magnini MG (2006) Comparison of different anthelmintic drug regimens against *Mansonella perstans* filariasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 100(5):458–463
2. Coulibaly YI, Dembele B, Diallo AA, Lipner EM, Doumbia SS, Coulibaly SY, Konate S, Diallo DA, Yalcouye D, Kubofcik J, Doumbo OK, Traore AK, Keita AD, Fay MP, Traore SF, Nutman TB and Klion AD (2009) A randomized trial of doxycycline for *Mansonella perstans* infection. *N Engl J Med* 361:1448–1458
3. Gardon J, Kamgno J, Gardon-Wendel N, Demanga N, Duke BO, Boussinesq M (2002) Efficacy of repeated doses of ivermectin against *Mansonella perstans*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 96(3):325–326
4. Kyelem D, Sanou S, Boatin B, Medlock J, Coulibaly S, Molyneux DH (2003) Impact of long-term ivermectin (Mectizan) on *Wuchereria bancrofti* and *Mansonella perstans* infections in Burkina Faso: strategic and policy implications. *Ann Trop Med Parasitol* 97(8):827–838

Mansonella streptocerca

ACHIM HÖRAUF

Erreger

Synonym(e)

Früher *Acanthocheilonema streptocerca*, *Dipetalonema streptocerca*.

Erregerspezies

Mansonella streptocerca

Taxonomie

Klasse: Nematoda; Ordnung: Spirurida; Familie: Onchocercidae

Historie

Der zunächst anhand seiner Mikrofilarien 1922 durch Macfie und Corson als *Microfilaria streptocerca* beschriebene Parasit wurde später wechselnden Gattungen zugeordnet, ehe ihn Orihel und Eberhard 1982 in die Gattung *Mansonella* einreihen.

Morphologie

Fadenförmige, haardünne Rundwürmer (Filarien). Die Männchen werden ca. 15–20 mm lang bei einem Durchmesser von 50 µm, während die Weibchen eine Länge von 20–25 mm und einen Durchmesser von 76 µm erreichen. Die Weibchen gebären Mikrofilarien, deren Länge 210 µm (160–240) µm und deren Durchmesser 5–6 µm beträgt. Die Mikrofilarien sind ungeschleitet und besitzen ein wie ein Spazierstockgriff gebogenes Schwanzende, das mit Zellkernen angefüllt ist.

Genom

Das Genom dürfte ähnlich groß sein wie bei *Brugia malayi*.

Vermehrung

Die Entwicklung von *M. streptocerca* entspricht derjenigen von *M. ozzardi* (► dort). Überträger sind allerdings ausschließlich Gnitzen der Gattung Culicoides. Die Präpatenz von *M. streptocerca* beträgt wenige Monate. Die adulten *M. streptocerca* halten sich in der Haut und im Korium auf, ebenso die Mikrofilarien.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die Pathogenität ist geringer als bei der Onchozerkose. Die Antigene absterbender Mikrofilarien in der Haut führen zu inflammatorischen Reaktionen mit Eosinophilen- und Makrophageneinwanderung.

Erkrankung

Dermatitis

Inkubationszeit

Monate bis Jahre.

Leitsymptome

Hautsymptome wie bei einer milde verlaufenden Onchozerkose.

Symptome

Pruritus, papulöse bis pustulöse Effloreszenzen, hypopigmentierte Flecken; Verdickung der Haut mit histologisch nachweisbarer Fibrose. Die Hautveränderungen bestehen vor allem im oberen Thoraxbereich und an den Armen.

Pathophysiologie

Die Pathophysiologie kommt durch den Antigen- Reiz in der Haut zustande (► unten). Durch die chronische Stimulation im Sinne einer Th2-Reaktion kommt es zum fibrotischen Umbau der Haut mit Elastizitätsverlust.

Immunantwort

Die Immunantwort wird durch in der Haut befindliche Mikrofilarien bzw. auch Würmer hervorgerufen. Vor allem durch turnusmäßig absterbende Mikrofilarien, deren Lebenszeit Monate bis zu über einem Jahr beträgt, kommt es zu einer Anlagerung von Eosinophilen und Makrophagen. Das Immunsystem wird im Sinne einer Th2-Antwort stimuliert. Auch wenn dies für die Mansonellose nicht unmittelbar gezeigt wurde, so weiß man doch, dass Makrophagen, die in einer Th2-Umgebung stimuliert werden, sich zu so genannten „alternativ aktivierten Makrophagen“ entwickeln, deren wichtiges Kennzeichen die Induktion von Fibrose ist.

Differenzialdiagnose

Die Hautsymptome sind denen einer milden Onchozerkose ähnlich, treten aber bei der Mansonellose eher im Bereich des Thorax und der Arme auf, während die Hautveränderungen bei Onchozerkose vor allem am Gesäß, dem unteren Rückenbereich sowie den Beinen

zu finden sind. Bei Mansonellose fehlt im Gegensatz zur Onchozerkose die Augenbeteiligung.

Die hypopigmentierten Flecken können manchmal mit einer Lepra verwechselt werden. Sie sind aber anders als bei der Lepra kleinflächig und nicht hypoästhetisch. Weitere Differenzialdiagnosen können sich – insbesondere wenn fast keine Hauterscheinungen vorliegen – auf die Erkrankungen mit Eosinophilie erstrecken.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Eine sichere Diagnose der Infektion mit *M. streptocerca* gelingt, wie bei der Onchozerkose, durch den Direktnachweis der Mikrofilarien im Korium der Haut mittels einer Hautstanze (skin snip). Hierzu werden wie bei der Onchozerkose kleine Stanzen (nach Holth und Walsler), verwendet.

Eine Periodizität wie bei Filariosen des Blutes gibt es nicht, die Untersuchung kann unabhängig von der Tageszeit erfolgen.

Blut wird für die serologische Untersuchung entnommen.

Diagnostische Verfahren

Hautstanzen (skin snips), ► Onchozerkose. Die Mikrofilarien müssen von denen von *Onchocerca volvulus* (Ov) unterschieden werden. Die Mikrofilarien von *M. streptocerca* haben ein kürzeres Vorderende (nur 3–5 µm im Vergleich zu 8–12 µm bei Ov, beide ohne Kerne), das Hinterende ist nicht spitz zulaufend (ohne Kerne) wie bei Ov, sondern stumpf und gebogen wie ein Spazierstockgriff. Die Mikrofilarien von *M. streptocerca* sind mit 260 µm etwas kürzer als die von Ov (270–310 µm), durch die unterschiedliche Krümmung ist das aber nicht einfach zu sehen. Die im peripheren Blut anzutreffenden MF sind mit 190–200 µm kleiner als die von *W. bancrofti* (240–320 µm) bzw. *Loa loa* (230–320 µm) und im Gegensatz zu letzteren ungescheidet.

PCR: Die PCR kann ebenfalls verwendet werden.

► Onchozerkose.

Mazzotti-Test: Durch Verabreichung von Diäthylcarbamazin (DEC) sterben Mikrofilarien (und bei Mansonellose im Gegensatz zur Onchozerkose auch einige adulte Würmer): dadurch kommt es innerhalb von 24–48 Stunden zu einer akuten inflammatorischen Reaktion und zum Aufschießen von kleinen Pusteln und Papeln. Früher wurde die DEC-Provokation oral durchgeführt. Da es bei gleichzeitigem Vorliegen einer Onchozerkose jedoch zum Abtöten von Mikrofilarien in den Augen kommen kann, ist diese Verabreichungsform ohne den Ausschluss der Onchozerkose (die aber meistens zum Zeitpunkt der Untersuchung noch gar nicht ausgeschlossen ist!) obsolet! Stattdessen hat sich eine 10 % DEC-Nivea-Lotion bewährt, die topisch verabreicht wird. Nach 24–48 Stunden wird der Bereich, auf dem die Auftragung erfolgt ist, untersucht.

Serologische Diagnostik: Mittels Immunfluoreszenztest (IFT; Gefrierschnitte von adulten Filarien als Antigen, es können auch tierische Filarien verwendet werden) oder ELISA.

Befund / Interpretation

Die Infektion mit *M. streptocerca* ist hauptsächlich als Differenzialdiagnose beim Vorliegen von Mikrofilarien in der Haut bedeutsam. Die Unterscheidung der Filarienspezies anhand der Mikrofilarien ist wichtig, um Fehldiagnosen, z. B. bei einer Onchozerkose, zu vermeiden. Diese Filariosen haben in Afrika oft überlappende Endemiegebiete, z. B. in Ghana, Nigeria oder Uganda.

Die PCR ist nicht unbedingt sensitiver als die Mikroskopie (auch wenn die Nachweisgrenze des Labors bei < 1 MF/skin snip liegen sollte), da auch bei der Amplifikation von Genen, die in mehreren Kopien vorkommen (multi copy genes), zumindest eine Mikrofilarie in der Probe vorhanden sein muss.

Der Mazzotti-Test ist ein Screening-Test auf das Vorliegen von Mikrofilarien in der Haut; dies ist manchmal (insbesondere bei Reihenuntersuchungen in Endemiegebieten) für die Patienten angenehmer als die Hautstanze. Die Effloreszenzen können durch die Beteiligung der adulten Würmer größer sein als bei der Onchozerkose, jedoch kann es auch bei dieser bei hohem Mikrofilarienbefall zu ausgedehnten Hauterscheinungen kommen, sodass der Mazzotti-Test die beiden Erkrankungen nicht sicher voneinander unterscheiden kann.

Die Serologie dient wie bei allen Filariosen zum Screening, kann aber keine Speziesdiagnose liefern.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Diäthylcarbamin (DEC) wirkt gegen Mikrofilarien und adulte Würmer und ist bei Ausschluss einer Onchozerkose (dort obsolet wegen Augenschäden!) das Mittel der Wahl (Dosierung: 6 mg/kg für 23 Tage, Gesamtdosis 126 mg/kg).

Wenn das gleichzeitige Vorkommen einer Onchozerkose nicht ausgeschlossen ist (z. B. im Endemiegebiet), dann empfiehlt sich Ivermectin als Einmaldosis mit 150 µg/kg. Da diese Therapie die adulten Würmer nicht abtötet, sollte Ivermectin im Abstand von ca. 6 Monaten wiederholt werden, bis die adulten Würmer keine Mikrofilarien mehr produzieren (mehrere Jahre unter Kontrolle der Mikrofilarienlasten und der klinischen Hauterscheinungen). Eine Studie in Uganda hat gezeigt, dass ein Jahr nach einer Einmalgabe von Ivermectin immer noch 46 % der Behandelten frei von Hautmikrofilarien waren.

Resistenz

Hierzu gibt es keine Untersuchungen.

Epidemiologie

Verbreitung

Das Vorkommen von *M. streptocerca* beschränkt sich, ähnlich der Onchozerkose (► *Onchocera volvulus*; ► Verbreitungskarten der WHO), auf West- (Elfenbeinküste, Ghana etc.) und Zentralafrika (Nigeria, Kamerun, Kongo etc.) sowie Teile Ostafrikas (z. B. Uganda).

Wirtsbereich / Reservoir

Neben dem Menschen werden auch andere Primaten (Gorilla und Schimpanse) von *M. streptocerca* befallen, spielen aber als Reservoir wohl keine Rolle.

Risikogruppen

Besondere Risikogruppen sind nicht bekannt.

Transmission / Vektoren

Eine Übertragung auf den Menschen ist nur durch Gnitzen der Gattung *Culicoides* möglich.

Prävention / Impfstoffe

Mögliche Maßnahmen sind Schutz durch Repellentien und Moskitonetze.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Es existieren keine speziellen Referenzzentren; alle tropenmedizinischen und parasitologischen Institutionen besitzen ausreichend Expertise.

Schlüsselliteratur

1. Fischer P, Tukesiga E, Büttner DW (1999) Long-term suppression of *Mansonia streptocerca* microfilariae after treatment with ivermectin. *J Infect Dis* 180(4):1403–1405

Mansonia spp.

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

Maraba-Virus

- Vesiculovirus

Marburgvirus

- Filoviren

Marituba-Virus

- Bunyaviren

Marrara-Syndrom

- ▶ Pentastomiden

Masern

- ▶ Masernvirus

Masernvirus

HARTMUT HENGEL

Erreger

Synonym(e)

Morbillivirus, Measles virus

Erregerspezies

Masernvirus

Taxonomie

Das *Masernvirus* gehört zum Genus *Morbillivirus* der *Paramyxoviridae*.

Historie

Vermutlich stellen die Masern eine relativ neue Erkrankung des Menschen dar. Die enge Sequenzverwandtschaft zum Rinderpestvirus führte zu der Vermutung, dass das Masernvirus aus einem ursprünglich tierpathogenen Virus bei einer engen Lebensgemeinschaft von Rind und Mensch entstehen konnte. Die frühesten Berichte von Masernfällen stammen aus dem 2. nachchristlichen Jahrhundert. Möglicherweise war in vorzivilisatorischer Zeit eine ausreichend große und dicht besiedelte menschliche Population für die Zirkulation des Virus nicht gegeben. Da die Immunität gegen Masern lange anhält und das Virus in der Regel keine latente Infektion etablieren kann, braucht das Virus einen ausreichenden Anteil seronegativer Personen für seine Fortpflanzung, zumal kein tierisches Reservoir besteht. In die neue Welt gelangte das Masernvirus erst im 17. Jahrhundert durch die spanischen Eroberer und löste dort zahlreiche Epidemien aus, denen große Teile der indianischen Bevölkerung Süd- und Nordamerikas zum Opfer fielen. Seit der Einführung der Regel-Schutzimpfung (USA 1963, BRD 1973) wurden die Masern in Nordamerika und Westeuropa massiv zurückgedrängt, haben ihre fatale Bedeutung für die Dritte Welt jedoch bis heute behalten.

Morphologie

Das Virion hat eine Größe von 110–250 nm und besitzt eine Hülle, die das helikale Nukleokapsid einschließt. Die virale genomische RNA kodiert für sechs Strukturproteine, wobei drei Proteine (N – Nukleoprotein, P – Phosphoprotein, L – large Protein/RNA-Polymerase mit der viralen RNA assoziiert vorliegen

und drei Proteine (M – Matrix, H – Hämagglutinin, F – Fusionsfaktor) an der Ausbildung der Virushülle beteiligt sind.

Genom

Die virale genomische RNA besteht aus einem Negativstrang von etwa 15.900 Nukleotiden und kodiert für sechs Strukturproteine sowie die Nicht-Strukturproteine C und V. Zwischen den Genen für das M- und F-Protein befindet sich eine Region von ca. 1.000 Nukleotiden, die offenbar nicht translatiert wird.

Vermehrung

Das *Masernvirus* besitzt einen Tropismus für verschiedene Epithelzellen, Lymphozyten, Endothelien und neuronale Zellen. Nach der Infektion der Schleimhäute des Nasopharynx kommt es zu einer Ausbreitung in den regionalen Lymphknoten und einer ersten Virämie. Fünf bis sieben Tage nach der Infektion kommt es zu einer stärker ausgeprägten Virämie, über die das Virus den Respirationstrakt, den Darm und die Haut erreicht. Die Virusausscheidung beginnt mehrere Tage vor dem Auftreten des Exanthems.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die Masernvirusinfektion ist zytopathogen. Die Expression des fusionsaktiven F-Proteins führt *in vitro* zu Bildung ausgeprägter Synzytien. Bei der Mehrzahl der Maserninfizierten wird während der akuten Phase eine charakteristische Leuko- und Lymphopenie beobachtet. Dies führt zu einer erheblichen Schwächung des zellulären Immunsystems, welche die klinisch häufig beobachtete Anergie gegen Recall-Antigene und die Prädisposition für bakterielle Superinfektionen nach sich zieht. Bei bestehenden Infektionen wie z. B. einer Tuberkulose sind häufig Exazerbationen zu verzeichnen. Für die Lymphopenie wird ein anhaltender Wachstumsarrest lymphoider Zellen nach Kontakt mit den viralen Glykoproteinen F und H verantwortlich gemacht. Das Nicht-Strukturprotein V blockiert die Interferonwirksamkeit und wirkt anti-apoptotisch. Trotz unterscheidbarer Genotypen existiert nur ein weltweit verbreiteter Serotyp, dessen Antigenität bemerkenswert stabil ist. Als Rezeptoren für die Infektion der Zelle mit *Masernvirus* werden die Oberflächenmoleküle CD46 und CD150 benützt. Im Gegensatz zu anderen Paramyxoviren hat das Virus keine Neuraminidaseaktivität.

Erkrankungen

1. Akute Masern

Synonym(e)

Morbilli, 1. Infektionskrankheit.

Inkubationszeit

10–12 Tage.

Leitsymptome

Koplik'sche Flecken, Exanthem, Fieber.

Symptome

Katarrh, Konjunktivitis, Lymphopenie, Diarrhoe.

Pathophysiologie

Das makulo-papulöse Masernexanthem ist die Folge von Entzündung und Immunreaktionen zwischen aktivierten Lymphozyten und infizierten Endothelzellen sowie Zellen der Haut und Schleimhaut. Bei Patienten mit T-Zell-Defekten kann das Exanthem schwach ausgeprägt sein oder fehlen. Die Masern-induzierte Immunschwäche hält Wochen bis Monate an und begünstigt Superinfektionen (z. B. bakterielle Otitis media, Laryngotracheobronchitis, „Masern-Krupp“, Pneumonie). Das hohe Fieber begünstigt das Auftreten von Fieberkrämpfen. Andere Komplikationen sind die postinfektiöse Enzephalitis nach Abklingen der akuten Symptome mit Kopfschmerzen, Erbrechen, Meningismus und Krampfanfällen sowie Fieber.

Immunantwort

Die Immunantwort schließt die Bildung von Interferon, die Induktion zytotoxischer T-Lymphozyten und Antikörper gegen die Oberflächenglykoproteine H und F ein. Die zelluläre Immunantwort ist Voraussetzung für die Kontrolle der Virusvermehrung und die Beendigung der Erkrankung: Da Personen mit Defekten der zellulären Immunität die Masernvirusinfektion nicht kontrollieren können, kommt der durch Lymphozyten vermittelten Immunabwehr offensichtlich die entscheidende Funktion zu. Bei T-Zell-Defekten treten Riesenzellpneumonie und eine Enzephalitis (measles inclusion body encephalitis, MIBE) mit relativ schlechter Prognose auf. Masern bei Patienten mit Hypogammaglobulinämie haben dagegen in der Regel folgenlose Verläufe. Gleichzeitig mit der Aktivierung der Immunzellen stellt sich die *Masernvirus*-bedingte Immunsuppression ein. Das immunologische Gedächtnis nach der Masernvirusinfektion oder erfolgreicher Impfung hält Jahrzehnte an und schützt vor Reinfektionen.

Differenzialdiagnose

Als Differenzialdiagnose der exanthematischen MV-Infektion kommen insbesondere fieberhafte exanthematische Infektionskrankheiten in Betracht wie Röteln, Parvovirus B19, Enterovirusinfektionen, EBV, Scharlach sowie Arzneimittel-exantheme.

2. Subakut sklerosierende Panenzephalitis (SSPE)**Inkubationszeit**

Mehrere Jahre nach der akuten Maserninfektion, durchschnittlich 7 Jahre.

Leitsymptome

Verhaltensauffälligkeiten, Bewusstseinsstörungen, Krampfanfälle.

Symptome

Alle Zeichen chronisch degenerativer Erkrankungen des Gehirns. Fortschreitende neurologische Ausfälle und Demenz.

Pathophysiologie

Es handelt sich um eine chronisch degenerative Entzündung des Gehirns durch intrazerebral persistierendes *Masernvirus*. Der Krankheitsverlauf der SSPE ist in allen Fällen tödlich. Die Pathogenese der SSPE ist noch wenig verstanden. Es handelt sich um eine persistierende Infektion der weißen und grauen Substanz des ZNS mit einem offenbar einheitlichen MV-Klon. Wann es zur Einwanderung des Virus in das ZNS kommt, ist unklar. Im Liquor werden extrem erhöhte Spiegel masernspezifischer IgG-Antikörper gefunden, welche die Infektion offenbar nicht kontrollieren. Charakteristischerweise fehlen IgG mit Spezifität gegen das M-Protein. Es wurden Masernviren mit Mutationen im F- und M-Gen von SSPE-Patienten isoliert, wobei aber meist kein replikationsfähiges MV bei SSPE-Patienten isoliert wird. Elektronenmikroskopische Aufnahmen von infizierten Zellen aus Gehirnen SSPE-Erkrankter zeigen Nukleokapside des Virus, jedoch keine kompletten Virionen oder Viruspartikel bei der Freisetzung. Möglicherweise führt die Akkumulation defekter Viruspartikel im neuronalen Gewebe zu dessen Dysfunktion und Untergang.

Immunantwort

Es besteht eine intrathekale IgG-Synthese MV-spezifischer Antikörper. Bei SSPE sind extrem hohe IgG-Titer im Liquor und im Serum gegen alle Strukturproteine mit Ausnahme des M-Proteins nachweisbar.

Differenzialdiagnose

Rötelnvirus-Panenzephalitis.

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

Blut, Rachenspülwasser, Urin, Liquor.

Diagnostische Verfahren

Direkte Nachweisverfahren: Die Virusisolierung aus Urin, Blut oder Nasopharynxaspirat kann mittels humaner lymphoider Zellen oder CD150 Verozell-Transfektanten erfolgen. Der Nukleinsäurenachweis wird durch RT-PCR Verfahren durchgeführt.

Indirekte Virusnachweise: Nachweis von MV-spezifischen Antikörpern der Klasse IgM bzw. IgG, in der Regel mittels ELISA, gegebenenfalls auch durch HHT und Komplementbindungsreaktion.

Befund / Interpretation

Bei immunen oder geimpften Personen lassen sich langfristig masernspezifische IgG-Antikörper nachweisen. Die akute Infektion führt zur Serokonversion. Drei bis fünf Tage nach Exanthemausbruch sind masernspezifische IgM-Antikörper nachweisbar. Eine zu

früh durchgeführte Untersuchung kann daher zu einem negativen Ergebnis führen. Bei Enzephalitiden und bei Fällen von SSPE findet sich eine – allerdings unterschiedlich starke – intrathekale IgG-Synthese MV-spezifischer Antikörper. Bei SSPE sind extrem hohe IgG-Titer im Liquor und im Serum gegen alle Strukturproteine mit Ausnahme des M-Proteins nachweisbar. Durch isoelektrische Fokussierung der Liquorproteine lassen sich typische Muster oligoklonaler IgG-Banden zeigen, die masernspezifischen IgG-Antikörpermolekülen entsprechen. Der Liquor von SSPE-Patienten ist azellulär, der Gesamtproteingehalt ist nicht oder nur geringfügig erhöht.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Eine spezifische antivirale Therapie der Maserninfektion ist nicht verfügbar. Einzelfallberichte legen nahe, dass eine gewisse Wirksamkeit von intravenös appliziertem Ribavirin bei immunkompromittierten Patienten besteht. Die symptomatische Therapie orientiert sich an den im Vordergrund stehenden Organmanifestationen und schließt bei bakteriellen Superinfektionen (Otitis media, Pneumonie) eine antibiotische Therapie mit ein. In Ländern mit hoher Masernsterblichkeit empfiehlt die WHO die hochdosierte Gabe von Vitamin A.

Epidemiologie

Verbreitung

Die WHO strebt eine Eradikation des *Masernvirus* an. Dies ist in vielen Ländern Afrikas und Asiens noch nicht erreicht worden. Die Masernzirkulation führt dort immer noch zu mehr als 300.000 Todesfällen pro Jahr, insbesondere bei vorbestehender HIV-Infektion, Tuberkulose und Mangelernährung. In Deutschland ist die endemische Zirkulation zwar unterbrochen, doch traten in den letzten Jahren noch ausgedehnte Masernausbrüche auf dem Gebiet der alten Bundesländer auf sowie in der Schweiz und Österreich. Masernausbrüche sind insbesondere im Frühjahr und Frühsommer zu verzeichnen. SSPE-Fälle treten mit einer Häufigkeit von 1:10.000–1:100.000 Masernfällen auf.

Wirtsbereich / Reservoir

Das *Masernvirus* ist auf den Menschen beschränkt.

Risikogruppen

Immundefiziente Personen, insbesondere bei einer Beeinträchtigung der zellulären Immunität, besitzen ein stark erhöhtes Risiko für eine komplizierte oder fatale Maserninfektion. Das Risiko einer schweren Infektion ist im Erwachsenenalter ebenfalls deutlich erhöht. Ein Risikofaktor für das Auftreten einer SSPE ist die Masernwildvirusinfektion im Säuglings- oder Kleinkindalter.

Transmission / Vektoren

Das *Masernvirus* ist hoch kontagiös, die Übertragung erfolgt über Hautkontakte oder aerogen über Tröpfchen. Seronegative Personen aller Altersklassen erkranken in annähernd 100 %. Die Übertragung von MV beginnt bereits 6 Tage vor Ausbruch des Exanthems und endet einige Tage nach Exanthembeginn. Neugeborene seropositiver Mütter sind in aller Regel über mehr als ein halbes Jahr vor der Masernerkrankung geschützt (Nestschutz).

Prävention / Impfstoffe

Primäres Mittel für die Prävention und die weltweite Eradikation ist die konsequente Masernimpfung mit attenuiertem Lebendvirus (z. B. More attenuated Enders, in der Regel als Kombinationsimpfung Masern-Mumps-Röteln-Varizellen) mit reduzierten pathogenen Eigenschaften und guter Immunogenität. Diese erfolgt nach Abklingen der maternalen Antikörper im 12. Lebensmonat. Die Serokonversionsrate nach Impfung beträgt > 90 %. Die zweite Impfung soll innerhalb des zweiten Lebensjahres durchgeführt werden. Bei Immunsupprimierten muss die Indikation zur Masernimpfung sorgfältig geprüft und individuell gestellt werden. Nach einer Masernvirusexposition kann durch eine Postexpositionsimpfung oder die Gabe von Masern-IgG eine Abschwächung des Verlaufs und eine Unterbrechung von Infektketten erreicht werden.

Ausbruchmanagement

Im Expositionsfall ist die Inkubationsimpfung bei exponierten Personen möglichst früh, spätestens aber innerhalb von 72 Stunden durchzuführen. Sie ist aber nicht in allen Fällen sicher. In diesem Falle kann Immunglobulin bis max. 6 Tage nach Exposition verabreicht werden. In Krankenhäusern, Kinderarztpraxen und Einrichtungen mit immunkompromittierten Patienten dürfen generell nur maserngeimpfte Personen arbeiten.

Meldepflicht

Nach § 7 IfSG ist das *Masernvirus* ein meldepflichtiger Infektionserreger, Masernerkrankte sind nach § 6 namentlich zu melden. Nach § 34 IfSG besteht ein Verbot bezüglich Tätigkeiten und Aufenthalt von infizierten Personen in Gemeinschaftseinrichtungen wie Kindergärten und Schulen.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Nationales Referenzzentrum für Masern, Mumps und Röteln: PD Dr. Annette Mankertz, Robert Koch-Institut, Fachgebiet Virale Infektionen, Nordufer 20, 13353 Berlin; Tel.: 01888 754-5216; Fax: 01888 754-2598. E-mail: MankertzA@rki.de

Web-Adressen

- Introduction to virology: <http://www-micro.msb.le.ac.uk/109/Introduction.html>

- All the virology on the WWW: <http://www.virology.net>
- Virus databases on-line: <http://life.anu.edu.au/viruses/>
- The big picture book of viruses: http://www.virology.net/Big_Virology/BVHomePage.html
- National center of biotechnology information: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
- Links to further information on viruses: <http://www2.rki.de/INFEKT/ENIVD/RS1.HTM>
- The International Committee on Taxonomy of Viruses: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTV/>
- Centers for disease control and prevention: <http://www.cdc.gov>
- Robert Koch-Institut Berlin: <http://www.rki.de/INFEKT/RATGEBER/RAT.HTM>
- Arbeitsgemeinschaft Masern und Varizellen: <http://www.agmv.de>

Schlüsselliteratur

1. Griffin DE (2007) Measles Virus. In: Knipe DM, Holey PM (eds) Fields Virology, 5th edn. Lippincott Williams & Williams, Philadelphia, pp 1551–1585
2. Schneider-Schaulies S, ter Meulen V (1999) Pathogenic aspects of measles virus infections. Arch Virol Suppl 15:139–58

Maul- und Klauenseuche-(MKS)-Virus

- ▶ Enteroviren 68-71 und andere Enteroviren

Mayaro-Fieber

- ▶ Alphaviren

Mayaro-Virus

- ▶ Alphaviren

Medinawurm

- ▶ *Dracunculus medinensis*

Melioidose

- ▶ *Burkholderia*, *Ralstonia*

Melkerknoten

- ▶ *Bacillus anthracis*
- ▶ Pockenviren, zoonotische

Meningitis

- ▶ *Aggregatibacter*
- ▶ Alphaviren

- ▶ Arenaviren
- ▶ *Bacillus*-Arten (fakultativ bzw. opportunistisch pathogen)
- ▶ *Bartonella*
- ▶ Bioterrorismus, infektiologische Aspekte
- ▶ Borrelien
- ▶ Bunyaviren
- ▶ *Burkholderia*, *Ralstonia*
- ▶ B-Virus
- ▶ *Campylobacter*
- ▶ *Capnocytophaga*
- ▶ *Cardiobacterium*
- ▶ *Cardioviren*
- ▶ *Chlamydia*
- ▶ *Citrobacter*
- ▶ *Coccidioides immitis*
- ▶ Coxsackieviren
- ▶ *Cryptococcus neoformans*
- ▶ Echoviren und Parechoviren
- ▶ *Edwardsiella*
- ▶ *Eikenella*
- ▶ *Enterobacter*
- ▶ Enteroviren 68-71 und andere Enteroviren
- ▶ *Escherichia coli*
- ▶ Flaviviren, seltene humanpathogene
- ▶ *Flavobacterium*
- ▶ Frühsommer-Meningoenzephalitis-Virus und Russisches Frühjahrs-Sommer-Enzephalitis-Virus
- ▶ *Fusobacterium*
- ▶ Gelbfiebertvirus
- ▶ *Haemophilus influenzae*
- ▶ Hendra-Virus
- ▶ Herpes-simplex-Virus (HSV)
- ▶ *Histoplasma capsulatum*
- ▶ Japanisches Enzephalitis-Virus
- ▶ *Kingella*
- ▶ *Klebsiella*
- ▶ Leptospiren
- ▶ *Listeria monocytogenes*
- ▶ *Moraxella catarrhalis*
- ▶ Mumpsvirus
- ▶ *Mycoplasma hominis*
- ▶ *Neisseria gonorrhoeae*
- ▶ *Neisseria meningitidis*
- ▶ Parvoviren
- ▶ *Pasteurella multocida*
- ▶ Polioviren
- ▶ Propionibakterien
- ▶ *Prototheca wickerhamii*
- ▶ *Prototheca zopfii*
- ▶ *Salmonella*
- ▶ Schistosomen
- ▶ *Sporothrix schenckii*
- ▶ *Staphylococcus aureus*
- ▶ *Stenotrophomonas*
- ▶ *Streptobacillus*
- ▶ *Streptococcus agalactiae*
- ▶ *Streptococcus pneumoniae*

- ▶ Treponemen
- ▶ Tuberkulosebakterien
- ▶ Vibrio
- ▶ West-Nil-Virus
- ▶ Yersinien

Meningitis/Enzephalitis

CHRISTIAN JACOBI, SANJAY MENON,
UTA MEYDING-LAMADÉ

Definition

Die *Meningitis* ist eine eitrige Entzündung der Hirnhäute (Pia mater, Arachnoidea). Kommt es zu einer zusätzlichen entzündlichen Beteiligung des Hirngewebes besteht eine *Meningoenzephalitis*. Die entzündliche Erkrankung des Hirngewebes wird als *Enzephalitis* bezeichnet.

Erregerspektrum

Bakterielle Meningitis/Meningoenzephalitis (entsprechend empirischer Häufigkeit)

Neugeborene: Gruppe-B-Streptokokken (*Streptococcus agalacticae*), gramnegative Enterobakterien. Kinder: *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Hämophilus influenzae*.

Erwachsene: *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Listeria monocytogenes*, Staphylokokken, gramnegative Enterobakterien, *Hämophilus influenzae*
Posttraumatisch/Postoperativ: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, gramnegative Stäbchen.

Virale Meningoenzephalitis (ME)

Aseptische Meningitis: Coxsackievirus, HSV-2, VZV, FSME, Mumps, EBV, Rubella, HIV, HHV-6.

Meningoenzephalitis: HSV, VZV, FSME, CMV, Enterovirus 71, HIV. Emerging Viruses: WNV, JE-V, Hantavirus, Nipah-Virus.

Epidemiologie

Die Inzidenz der bakteriellen Meningoenzephalitis beträgt 5–10/100.000. Das Erregerspektrum unterscheidet sich bei Neugeborenen, Kindern und Erwachsenen (s. o.). Alkoholabusus und chronische Erkrankungen sind insbesondere Risikofaktoren für die bakterielle Meningitis durch *Listeria monocytogenes*. Auch können bakterielle Meningitiden posttraumatisch und postoperativ auftreten. Die Häufigkeit der meldepflichtigen Meningokokkenmeningitis wird mit 1/100.000 angegeben. Im so genannten Meningitisgürtel (Region nördlich des Äquators, südlich der Sahara von der Ost- bis zur Westküste Afrikas), Asien und Südamerika treten Meningokokkenmeningitiden epidemisch auf. Bei der Pneumokokken- und Listerienmeningitis wird die Letalität mit 20 % bis 40 % angegeben. Die Letalität der Meningokokkenmeningitis beträgt ca. 5–10 %. Residualsymptome wie epilepti-

sche Anfälle, neuropsychologische Auffälligkeiten und auch Hörstörungen bleiben bei 20–40 % der Patienten bestehen.

Virale ZNS-Infektionen zeigen in Nordamerika eine Inzidenz von 10–20/100000. Hierbei stellen Enteroviren (Coxsackie A, B und Echoviren), Arboviren (Flavi, Bunyaviren), Herpesviren, HIV und das lymphozytäre Choriomeningitisvirus (LCMV) die häufigsten Erreger dar. Das männliche Geschlecht ist häufiger betroffen als das weibliche. Die Inzidenz viraler Enzephalitiden ist bei wechselndem Erregerspektrum regional unterschiedlich, wobei die HSV-Enzephalitis (HSVE) die häufigste sporadische Enzephalitis darstellt. Durch Impfung konnte ein Rückgang der Mumps-Enzephalitis erreicht werden.

Beschreibung des Krankheitsbildes

Die bakterielle Meningitis führt meist zu einem rasch verlaufenden Erkrankungsbild mit den Leitsymptomen Fieber, Kopfschmerzen und Meningismus. Als Meningismus wird eine ausgeprägte Nackensteifigkeit bezeichnet, die bei passivem Vornüberbeugen des Kopfes auffällt. Die Extremform des Meningismus ist der Ophistotonus bei dem der Patient steif und überstreckt im Bett liegt. Des Weiteren kommt es bei Erkrankungsbeginn häufig zu Übelkeit, Erbrechen und Lichtscheu. Liegt eine inflammatorische Beteiligung des Hirngewebes vor (Meningoenzephalitis) können neben qualitativen und quantitativen Bewusstseinsstörungen Herdsymptome (wie zum Beispiel Paresen, Aphasie, epileptische Anfälle) auftreten. Auch kann es zu Hirnnervenausfällen (häufige Beteiligung des N. VII mit daraus resultierender Hörstörung bei der Pneumokokkenmeningitis) kommen.

Die virale Enzephalitis ist im Gegensatz zur bakteriellen Meningitis meist durch ein vorhergehendes katarhalisches Prodromalstadium gekennzeichnet. Eine quantitative und qualitative Bewusstseinsstörung ist häufig assoziiert mit neurologischen Herdsymptomen (fokale/generalisierte Krampfanfälle, Paresen, aphasische Sprachstörung). Fieber kann ein Begleitsymptom sein. Häufig sind die Patienten so stark betroffen, dass eine intensivmedizinische Behandlung erforderlich wird.

Zielorgan(e), Pathophysiologie, Molekulare Basis der Organschäden

Die bakterielle Meningitis kann per continuitatem (Nasennebenhöhlen, Mittelohr), hämatogen (Pneumonie, Endokarditis), direkt (offenes Schädelhirntrauma) oder iatrogen (Eingriffe, Operationen) verursacht werden. Hörstörungen kommen bei etwa einem Achtel der Patienten in Folge einer eitrigen Labyrinthitis vor. Die Meningokokkensepsis führt in bis zu 15 % der Fälle zu einem Waterhouse-Friedrichsen-Syndrom mit petechialen Hautveränderungen und Nebennierenversagen.

Bei der HSVE kommt es meistens zu einer akuten ne-

krotisierenden Enzephalitis insbesondere des frontotemporalen Hirnlappens, wobei ein axonaler Transport des Virus über den Nervus und Tractus olfactorius diskutiert wird.

Diagnostische Maßnahmen

Bei der bakteriellen Meningitis zeigt sich im Labor meist eine Leukozytose, eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), ein erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und ein erhöhtes Procalcitonin, wobei immun-supprimierte Patienten eine Ausnahme darstellen können. Wichtig ist die sofortige Abnahme von aeroben und anaeroben Blutkulturen vor Therapiebeginn, da bereits durch diese Untersuchung in bis zu 80 % der Fälle ein Erregernachweis gelingt. Wichtigste Untersuchung zum Nachweis der bakteriellen Meningitis ist die Liquordiagnostik, die schon anhand der Basisparameter diagnostisch wegweisend ist. So findet sich meist eine deutliche granulozytäre Pleozytose (> 1000 Zellen/ μl), eine Proteinerhöhung, eine Laktaterhöhung (meist $> 3,5$ mmol/l) sowie eine verminderte Liquorglukosekonzentration. Der Erregernachweis gelingt häufig mittels Latexagglutinationstest, Gramfärbung, Liquorkulturen und/oder PCR. Vor der Liquorpunktion muss bei Vorhandensein von Bewusstseinsstörungen oder Herdsymptomen eine Bildgebung des Gehirns erfolgen, da bei bereits vorhandenem Hirnödem die Gefahr einer Einklemmung besteht. Eine Fokussuche, insbesondere auf Hals-Nasen-Ohrenärztlichem Gebiet (Nasennebenhöhle, Mastoid) muss erfolgen. Auch muss nach einer möglichen Pneumonie (Röntgen-Thorax) und Endokarditis gesucht werden (Echokardiographie). Des Weiteren sollte eine Sonographie des Abdomen erfolgen. Bei fehlender Besserung der Symptomatik innerhalb von zwei Tagen nach Therapiebeginn muss an das Auftreten von Komplikationen gedacht werden. Hier sind insbesondere Hydrozephalus malresorptivus, Hirnödem, Gefäßkomplikationen (z. B. Vaskulitis) mit daraus resultierenden Hirninfarkten, intrazerebrale Blutungen bei Verbrauchskoagulopathie, Hirnabzesse und subdurale Empyeme zu nennen. Zur Diagnosestellung werden zerebrale bildgebende Untersuchungen (CCT, CT-Angiographie und MRT) sowie die Ultraschalluntersuchung intrakranieller Gefäße verwendet.

Bei der viralen Enzephalitis zeigt sich im Labor eine relative Lymphozytose. Procalcitonin ist im Gegensatz zur bakteriellen Meningitis nicht erhöht. Die Liquoruntersuchung weist eine lymphozytäre Pleozytose (Zellzahl meist $< 1000/\mu\text{l}$) auf. Das Laktat ist normal oder nur geringgradig erhöht, gleiches gilt für das Gesamtprotein. Eine intrathekale Immunglobulinsynthese ist initial nicht nachweisbar. Insbesondere bei der HSVE kann in den ersten 7–14 Tagen keine intrathekale spezifische Antikörpersynthese nachgewiesen werden (erhöhter Antikörperindex, AI). Der direkte Nachweis von viraler DNA oder RNA (HSV, VZV,

CMV, EBV, JCV, Enteroviren) mittels PCR aus dem Liquor ist die wichtigste diagnostische Methode.

Die unverzügliche neuroradiologische Bildgebung (CCT, cMRT) dient vorrangig der Differenzialdiagnose (entzündliche Prozesse, Raumforderung, Abszess) und der Einschätzung der Läsionsgröße und -lokalisation. Das EEG hat eine wesentliche diagnostische Bedeutung für die SSPE und die HSVE.

Therapie und Prävention

Bereits bei Erkrankungsverdacht auf eine bakterielle Meningitis sollte die Behandlung schnellstmöglich nach empirischen Gesichtspunkten erfolgen. Eine aktuelle Studie zeigt, dass bei verzögertem Behandlungsbeginn (> 3 Stunden nach Einlieferung in das Krankenhaus) die Letalität signifikant ansteigt. Neugeborene werden mit Cefotaxim plus Ampicillin behandelt. Kinder erhalten eine Therapie mit Cephalosporinen der 3. Generation. Im Erwachsenenalter erfolgt die initiale Behandlung mit einem Cephalosporin der 3. Generation plus Ampicillin, wenn die Infektion ambulant erworben ist („community aquired“). Im Falle des Verdachts auf eine nosokomiale Infektion (nach vorangegangener Operation bzw. nach einem Schädelhirntrauma) sollte Vancomycin plus Meropenem oder Vancomycin plus Cefazidim (plus Metronidazol bei operativem Zugang durch die Schleimhäute) verabreicht werden. Zusätzlich zu der antibiotischen Behandlung wird die initiale Verabreichung von 10 mg Dexamethason empfohlen (Erstgabe 10–20 min vor der ersten Antibiotikagabe, Gesamtdosis: 4 Tage jeweils 4-mal täglich (alle 6 Stunden)). Die Untersuchungsergebnisse einer großen Metanalyse konnten zeigen, dass die Letalität und die Häufigkeit residueller neurologischer Symptome durch die Verabreichung von Dexamethason signifikant gesenkt werden. Im Falle einer Meningokokkenmeningitis muss der Patient für 24 h isoliert werden und Kontaktpersonen sollen eine Chemoprophylaxe erhalten. Rifampicin ist in diesem Fall die erste Wahl, aber auch Ceftriaxon und Ciprofloxacin sind mögliche Alternativen.

Die HSVE wird bereits bei Verdacht mit intravenösem Aciclovir behandelt. Bei rechtzeitigem Beginn kann die Letalität auf 20 % gesenkt werden. Aciclovir kann auch bei anderen Enzephalitiden wie VZV-Enzephalitis oder EBV verabreicht werden. Bei einer CMV-Enzephalitis wird bevorzugt Ganciclovir eingesetzt. Bei den meisten anderen Enzephalitiden erfolgt meist nur eine symptomatische Therapie.

Weiterführende Informationen

Web-Adressen

- Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN). www.dgn.org
- Robert-Koch-Institut. www.rki.de
- AWMF www.awmf.org
- CDC www.cdc.gov

Schlüsselliteratur

1. Auburtin M, Wolff M, Charpentier J, et al. (2006) Detrimental role of delayed antibiotic administration and penicillin-nonsusceptible strains in adult intensive care unit patients with pneumococcal meningitis. The PNEUMOREA prospective multicenter study. *Crit Care Med* 34:2758–2765
2. Meyding-Lamadé U, Krone B, Prange H, Pfausler B, Schmutzhardt E, Schranz C, Schuchardt V (2008) Virale Meningoencephalitis. In: Diener HC, Putzki N (Hrsg) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 4 Auflage, Thieme Stuttgart
3. Pfister HW, Eiffert H, Nau R, Schmutzhardt E, Täuber M (2008) Bakterielle (eitrige) Meningoencephalitis. In: Diener HC, Putzki N (Hrsg) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 4 Auflage, Thieme Stuttgart
4. Scheld W, Witley R, Mara C (2004) Infections of the central nervous system. 3. Auflage. Lippincott Williams & Wilkens
5. Van de Beek D, de Gans J, McIntyre P, Prasad K. Corticosteroid for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD004405

Meningitis epidemica

- ▶ *Neisseria meningitidis*

Meningitis, lymphozytäre

- ▶ Arenaviren
- ▶ Herpes-simplex-Virus (HSV)
- ▶ Parvoviren

Meningoenzephalitis

- ▶ Amöben, frei lebende (Naeglerien, Acanthamoeben, Balamuthia, Amöben als Vehikel pathogener Mikroorganismen)
- ▶ Brucella
- ▶ Bunyaviren
- ▶ Cardioviren
- ▶ Chlamydia
- ▶ Coxsackieviren
- ▶ *Cryptococcus neoformans*
- ▶ Echoviren und Parechoviren
- ▶ Ehrlichia
- ▶ Enteroviren 68-71 und andere Entroviren
- ▶ Flaviviren, seltene humanpathogene
- ▶ Frühsommer-Meningoenzephalitis-Virus und Russisches Frühjahrs-Sommer-Enzephalitis-Virus
- ▶ Fusarium
- ▶ Gelbfiebertvirus
- ▶ Herpes-simplex-Virus (HSV)
- ▶ Humane Immundefizienzviren (HIV)
- ▶ Leptospiren
- ▶ *Listeria monocytogenes*
- ▶ Mumpsvirus

- ▶ *Mycoplasma pneumoniae*
- ▶ Nematoden, seltene Arten
- ▶ Polioviren
- ▶ Reoviren
- ▶ Rickettsien
- ▶ Rötelnvirus
- ▶ *Trypanosoma brucei*

Meningokokken

- ▶ *Neisseria meningitidis*

Menschenlaus

- ▶ Läuse

Merkelzell-Karzinom

- ▶ Polyomaviren

Merkelzell-Polyomavirus

- ▶ Polyomaviren

Metagonimus yokogawai

- ▶ Darmegel

Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus (MRSA)

- ▶ *Staphylococcus aureus*

Micrococcus, Dermacoccus, Kocuria und Kytococcus

KARSTEN BECKER, GEORG PETERS

Erreger

Synonym(e)

Mikrokokken (triv.).

Erregerspezies

Aus Humanproben isoliert: *Dermacoccus nishinomiyaensis*, *Kocuria kristinae*, *Kocuria marina*, *Kocuria rhizophila*, *Kocuria rosea*, *Kocuria varians*, *Kytococcus schroeteri*, *Kytococcus sedentarius*, *Micrococcus luteus*, *Micrococcus lylae*

Taxonomie

Basierend auf modernen phylogenetischen Untersu-

chungen ist die ehemalige Familie der Micrococcaceae mit den vormalig zugeordneten Gattungen Micrococcus, Planococcus, Staphylococcus (► dort) sowie Stomatococcus völlig neu klassifiziert worden. Weiterhin sind aus der Gattung Micrococcus mehrere Arten herausgelöst und neu etablierten Gattungen (Kocuria, Nesterenkonkia, Dermacoccus und Kytococcus) zugeordnet worden. Somit umfasst die Familie Micrococcaceae heute die Gattungen Acaricomes (bei Raubmilben vorkommend), Arthrobacter (überwiegend tierassoziiert), Citricoccus (Umwelt), Kocuria, Micrococcus, Nesterenkonkia (Umwelt), Renibacterium (fischassoziiert), Rothia, Sinomonas (Umwelt) und Zhihengliuella (Umwelt). Der Familie Dermacoccaceae wurden die Gattungen Demetria (Umwelt), Dermacoccus, Kytococcus, Luteipulveratus (Umwelt) und Yimella (Umwelt) zugeordnet. Zusammen mit einigen weiteren Familien (zumeist der Umweltflora zugehörig) sind die Familien Micrococcaceae und Dermacoccaceae in die Unterordnung Micrococcineae, Ordnung Actinomycetales, Klasse Actinobacteria eingeordnet worden. *R. mucilaginosa* (► dort), früher *Stomatococcus mucilaginosus* wurde der Gattung Rothia zugeordnet.

Historie

„Mikrokokken“ fanden wahrscheinlich erstmals in der letzten Hälfte des 19. Jahrhunderts in Berichten von J. Schroeter und F. Cohn über bakterielle Pigmentbildung (*Bacteridium luteum*) Erwähnung. Letzterer beschrieb mit *Micrococcus luteus* die erste „Mikrokokken“-Spezies. In den folgenden Jahrzehnten wurde eine Reihe weiterer Spezies beschrieben und es erfolgten mehrere Reklassifizierungen, die ihren vorläufigen Abschluss mit den molekularbiologischen Arbeiten von E. Stackebrandt et al. zur taxonomischen Aufspaltung des Micrococcus-Genus und zur Reklassifizierung der Micrococcaceae fanden.

Morphologie

Die meisten Vertreter der Micrococcaceae und Dermacoccaceae imponieren als grampositive, überwiegend in Tetraden gelagerte Kokken von 0,5–1,8 µm Durchmesser. *Renibacterium salmoninarum* ist ein unbewegliches, oft paarig angeordnetes grampositives Kurzstäbchen. *Demetria terrigena* weist grampositive, irreguläre, kokkoide bis kurzstäbchenförmige Zellen auf. *Acaricomes phytoseiuli* erscheint als grampositives, kurzes Stäbchen. Die gramvariablen Arthrobacter-Spezies sind durch einen Stäbchen-Kokken-Zyklus charakterisiert.

Genom

Hoher Guanin-Cytosin-Gehalt: Acaricomes, 58 %; Arthrobacter, 59–70 %; Citricoccus, 68 %; Demetria, 66 %; Dermacoccus, 66–71 %; Kocuria, 60–75 %; Kytococcus, 68–69 %; Luteipulveratus, 68%; Micrococcus, 69–76 %; Nesterenkonkia, 70–72 %; Renibacterium, 52–55 %; Rothia, 49–60 %; Sinomonas, 71%; Yimella,

66% und Zhihengliuella, 66-70%. Abgeschlossene Genomsequenzierungen existieren für *M. luteus* (2.5 Mbp, 2403 ORFs), *K. rhizophila* (2.7 Mbp, 2357 ORFs) und *R. salmoninarum* (3.1 Mbp, 3507 ORFs). Für die Micrococcus-Spezies ist der Besitz von Plasmiden von 1–100 MDa Größe bekannt.

Vermehrung

Mikrokokken vermehren sich strikt aerob.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Das pathogene Potenzial der Mikrokokken ist gering. Somit treten sie nur selten und dann überwiegend bei immunsupprimierten Patienten und/oder im Zusammenhang mit Fremdkörpern als Krankheitserreger in Erscheinung. Insgesamt existieren nur sehr wenige Daten zu evtl. Virulenzfaktoren von Mikrokokken.

Erkrankung

„Mikrokokken“ werden ätiopathogenetisch gesichert nur selten als Erreger von Infektionen angetroffen. Überwiegend bei immunsupprimierten Patienten finden sie sich als Erreger von Endokarditis, Pneumonie, Peritonitis, ZNS-Abszessen und septischer Arthritis sowie von Fremdkörper-assoziierten Infektionen. Insbesondere die Kytococcus-Arten verursachen Prothesenendokarditiden.

K. sedentarius wird (neben Corynebakterien und *Dermatophilus congolensis*) auch mit dem Krankheitsbild der Keratolysis sulcata assoziiert, das insbesondere in warmen Klimazonen und im Zusammenhang mit erhöhter Druck- und Scherbelastung an den Füßen (z. B. bei Soldaten, Leistungssportlern) auftritt.

Synonym(e)

Pitted keratolysis (Keratolysis sulcata).

Leitsymptome

Die Leitsymptome entsprechen denen der jeweiligen systemischen Infektion. Bei der Keratolysis sulcata sind es Hornhautdefekte der Fußsohlen.

Symptome

Die Symptome von „Mikrokokken“-Infektionen variieren je nach Infektionslokalisierung und -verlauf. Bei der Keratolysis sulcata treten punktförmige Substanzverluste der Hornhaut der Fußsohlen, seltener auch der Handflächen auf, die sich zu großflächigen Defekten entwickeln können. Eine lokale Hyperhidrosis sowie Malodor können auftreten. Bei sehr ausgeprägtem Krankheitsbild kommen Schmerzen hinzu.

Differenzialdiagnose

Klinisch ist keine Abgrenzung von Infektionen mit anderen opportunistischen Erregern möglich, Aufschluss erbringt nur die mikrobiologische Diagnostik.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Je nach Infektionsort kommen alle primär sterilen Untersuchungsmaterialien in Frage. Das ubiquitäre Vorkommen der Micrococcaceae und Dermacoccaceae auf der Haut und den Schleimhäuten sowie in der unbelebten Umgebung (z. B. kontaminierte Instrumente und Oberflächen) erfordert eine sorgfältige und kontaminationsfreie Probengewinnung vom vermuteten Fokus der Infektion.

Diagnostische Verfahren

Micrococcaceae und Dermacoccaceae wachsen auf festen Nährmedien mit charakteristisch pigmentierten Kolonien: *D. nishinomiyaensis*: leuchtend orange, *K. kristinae*: hell cremeweiß-orange, *K. rosea*: rosa-rot, *K. varians*: mattgelb, *K. schroeteri*: schmutziggelb, *K. sedentarius*: cremeweiß oder buttergelb, *M. luteus*: gelb oder orange, *M. lylae*: nicht pigmentiert oder cremeweiß, *N. halobia*: nicht pigmentiert. Neben dem mikroskopischen Bild und der Koloniemorphologie führen in der Routinediagnostik physiologische Parameter zur Speziesdiagnose. Ein Wachstum auf festen Nährböden findet sich nach 1- bis 2-tägiger, obligat aerober Bebrütung bei 32–37 °C. Kytococcus- und Dermacoccus-Spezies wachsen langsamer und brauchen ca. 2–3 Tage zur Ausbildung vergleichbar großer Kolonien. „Mikrokokken“ sind Katalase-positiv und überwiegend Oxidase-positiv (Ausnahme: Kytococcus). Sie sind durch eine fehlende Kapselbildung und Wachstum bei 5 % NaCl gegenüber *Rothia mucilaginosa* („Stomatokokken“) und durch eine Empfindlichkeit gegen Bacitracin und die Resistenz gegen Lysostaphin gegenüber Staphylokokken abgrenzbar. Eine sichere Speziesdifferenzierung ist durch die alleinige Testung biochemischer Eigenschaften auch mittels konfektionierter Testsysteme unzuverlässig. Im Bedarfsfall kann die taxonomische Einordnung mittels Sequenzierung ribosomaler Gene oder chemotaxonomischer Methoden erfolgen.

Befund / Interpretation

Der Nachweis von „Mikrokokken“ aus nicht primär sterilen Materialien (u. a. Haut, Schleimhäute, respiratorische Sekrete) ist in der Regel Ausdruck von Kontamination oder Kolonisation. Auch beim Nachweis aus primär sterilen Untersuchungsmaterialien ist eine sorgfältige Abklärung der ätiopathogenetischen Relevanz notwendig. Im Zweifelsfall kann der mehrfache Nachweis identischer Isolate die Signifikanz des Nachweises untermauern.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Insgesamt sind nur wenige, größtenteils anekdotische Daten zur Therapie von „Mikrokokken“-Infektionen verfügbar. Therapie der Wahl bei Endokarditis und

systemischen Infektionen ist Penicillin G, eventuell in Kombination mit Gentamicin und Rifampicin. Für die Therapie von Kytococcus-Infektionen sind anstelle von β -Laktamantibiotika Glykopeptide einzusetzen.

Resistenz

Die Micrococcaceae sind in der Regel empfindlich gegenüber den meisten therapeutisch eingesetzten Antibiotika. Kytococcus-Isolate sind resistent gegenüber Penicillin G und Oxacillin (nicht *mecA*-basierend).

Epidemiologie

Verbreitung

Vertreter der Micrococcaceae und Dermacoccaceae sind ubiquitär in der Umwelt sowie auf den Häuten und Schleimhäuten von Mensch und Tier verbreitet.

Wirtsbereich / Reservoir

„Mikrokokken“ gehören zur residenten Normalflora der Haut und Schleimhäute von Mensch und Tier, finden sich aber auch im Staub, Wasser und auf unbelebten Oberflächen. Sie können Bedeutung als Kontaminanten medizinischer Untersuchungsmaterialien sowie als Verunreiniger von Nährmedien erlangen. Einige Micrococcaceae-Spezies finden sich auf bzw. in Lebensmitteln, da sie als Geschmacks- und Geruchsverstärker an der Herstellung von Lebensmitteln (Käse, Fleischwaren, fermentierte Produkte) beteiligt sind.

Risikogruppen

Insbesondere Patienten in Aplasie sowie Patienten mit künstlichen Herzklappen sind gefährdet.

Transmission / Vektoren

Endogene und exogene Infektionen sind möglich. Eine exogene Übertragung erfolgt durch direkten (Hände!) oder indirekten (Gegenstände, Lebensmittel, Tiere) Kontakt.

Prävention / Impfstoffe

Übliche Hygiene zur Prävention nosokomialer Infektionen.

Ausbruchsmanagement

Ausbrüche sind nicht beschrieben.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Web-Adressen

- Mikrokokken-Taxonomie: <http://www.bacterio.cict.fr/ml/micrococcus.html>

Schlüsselliteratur

1. Bannerman TL, Peacock SJ (2007) Staphylococcus, Micrococcus, and other catalase-positive cocci. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds)

- Manual of Clinical Microbiology. 9th edn. ASM Press, Washington, DC
- Becker K, Peters G (2009) Staphylococcaceae, Micrococcaceae und Dermacoccaceae. In: Neumeister B, Geiss HK, Braun RW, Kimmig P (Hrsg) Mikrobiologische Diagnostik. 2. Auflage Georg Thieme Verlag, Stuttgart – New York
 - Becker K, Willenweber J, Odenthal H-J, Moeller M, Schumann P, Peters G, von Eiff C (2003) Prosthetic valve endocarditis due to *Kytococcus schroeteri*. *Emerg Infect Dis* 9:1493–1495
 - von Eiff C, Herrmann M, Peters G (1995) Antimicrobial susceptibilities of *Stomatococcus mucilaginosus* and of *Micrococcus* spp. *Antimicrob. Agents Chemother* 39:268–270
 - Stackebrandt E, Koch C, Gvozdiak O, Schumann (1995) Taxonomic dissection of the genus *Micrococcus*: *Kocuria* gen. nov., *Nesterenkonia* gen. nov., *Kytococcus* gen. nov., *Dermacoccus* gen. nov., and *Micrococcus* Cohn 1872 gen. emend. *Int J Syst Bacteriol* 45:682–692

Microsporium audouinii

MARIANNE KRETSCHMAR, PAUL SCHNITZLER

Erreger

Synonym(e)

Sporotrichum audouinii (Gruby) Saccardo-Syll 1886; *Microsporium velveticum* Sabouraud, 1907; *Sabouraudites audouinii* (Gruby) Ota et Langeron, 1923; *Vero-naia audouinii* (Gruby) Benedek 1961.

Erregerspezies

M. audouinii Gruby, 1843 (Fadenpilz, anthropophiler Dermatophyt). Hinzu kommen die Varietäten *M. audouinii* Gruby var. *langeronii* (Vanbreuseghem) Kane, Summerbell, Sigler, Krajden und Land, 1997 und *M. audouinii* var. *rivalieri* (Vanbreuseghem) Whittle und Gresham, 1970.

Taxonomie

Abteilung: Ascomycota; Klasse: Euascomycetes; Ordnung: Onygenales; Familie: Arthrodermataceae; Spezies: Anamorph: *Microsporium audouinii*, Teleomorph: unbekannt

Historie

Erstbeschreibung von *M. audouinii* durch Gruby 1843. Die von Vanbreuseghem 1950 als *M. langeronii* und 1963 als *M. rivalieri* beschriebenen Spezies gelten heute als Varietäten von *M. audouinii*.

Morphologie

Wachstum etwas langsamer als bei *M. canis*. Kolonie: Oberseite kurzes Luftmyzel, grauweiß. Die beiden Varietäten weisen eine stärkere radiale Faltenbildung auf als *M. audouinii*. Unterseite: Zentrum bräunlich, Rand farblos (besonders deutlich auf Kartoffel-Glukose-Agar). Die Varietät *langeronii* entwickelt eine rotbrau-

ne Unterseite mit weißem Randsaum. Mikromorphologie der Kulturform. Mikrokonidien werden spärlich gebildet. Sie entstehen lateral an den Hyphen. Ebenso Makrokonidien in geringer Anzahl oder fehlend. Ihre deformierte Gestalt mit Einschnürungen und sichelartigen Krümmungen ist typisch und für die Differenzierung wichtig. Die meist dicke Zellwand ist glatt, am Pol rau. Chlamydosporen häufiger terminal als interkalar. Die Varietät *langeronii* bildet außergewöhnlich große, stets terminale Chlamydosporen. Bei der Varietät *rivalieri* fallen kammzinkenförmige Hyphen auf, die im Gegensatz zu *M. audouinii* bogenförmig gekrümmt sind.

Genom

Nicht sequenziert.

Vermehrung

Die Vermehrung erfolgt *in vivo* außen am Haar unter Bildung von Arthrosporen; *in vitro* auf Nährmedien entwickelt sich in 2–3 Wochen bei 22–30 °C Myzel. Mikro- und Makrokonidien werden häufig nicht gebildet.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

M. audouinii ist ein hoch kontagiöser Dermatophyt für den Menschen und zeichnet sich durch eine Tendenz zum Haarbefall aus. Die Sporen adhären z. B. mit Zellwandmannanen an Keratinozyten und wachsen zu Hyphen aus, die in die keratinhaltigen Zellen eindringen. Die vom Pilz sezernierten Keratinasen, 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 microsporiga, Tinea corporis

Synonym(e)

Mikrosporie.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt 10–14 Tage.

Leitsymptome

Abgebrochenes, stumpfes Kopfhair, schuppige Kopfhaut.

Symptome

Tinea capitis microsporiga: Rundliche, unterschiedlich große Areale mit abgebrochenen stumpfen Haaren, mehlstaubartige Schuppung der Kopfhaut und an den Haaren.

Pathophysiologie

Die Ansteckung erfolgt durch Kontakt mit Sporen. Typisch ist der ektotriche Haarbefall mit kleinzelligen Arthrosporen in Manschettenform außen am Haar.

Die Haare brechen kurz über der Kopfhaut ab. Die Infektion der Haut bleibt auf das Stratum corneum beschränkt und führt zu einer gesteigerten Desquamation.

Immunantwort

Es wird eine spezifische zelluläre Immunantwort beim Patienten ausgelöst. Die Pilzantigene triggern, Th1- und Th2-Zellantworten, wodurch weitere Abwehrmechanismen in Gang gesetzt werden. Der Pilz wird häufig nicht ausreichend eliminiert, woraus chronische rezidivierende Infektionen resultieren. Spezifische humorale Antikörper der Klasse IgG treten bei chronischen Verlaufsformen auf. Sie haben keinen protektiven und diagnostischen Wert. Bei entzündlichen Tinea-Formen wird eine verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion vom Typ IV durch Bildung von spezifischem IgE induziert.

Differenzialdiagnose

Die Krankheitsherde durch *M. audouinii* sind weniger entzündlich und häufiger chronisch im Vergleich zu den durch *M. canis* bedingten. Ausschluss weiterer Dermatophyten als Erreger der Tinea capitis bzw. Tinea corporis. Weitere Differenzialdiagnosen: Psoriasis, ekzematöse Erkrankungen, Seborrhoea capitis, Alopecia areata, Pyodermien, Karbunkel, Lupus erythematoses.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Herausgezapfte Haarstümpfe, Hautschuppen.

Diagnostische Verfahren

Infizierte Haare fluoreszieren grüngelb im UV-Licht bei 365 nm (Woodlicht), was zur Diagnostik und Suche nach Infizierten eingesetzt wird. Die Fluoreszenz tritt nach der zweiten Woche einer bestehenden Infektion bei der Mehrzahl der Patienten auf.

Die mykologische Diagnostik basiert auf dem mikroskopischen und kulturellen Pilznachweis.

Mikroskopische Untersuchung: von Haarstümpfen und Hautschuppen im KOH-Deckglaspräparat. Die Haarstümpfe sind außen von dicht gelagerten Arthrosporen umgeben (ektotricher Haarbefall), die Hautschuppen von Myzel durchwachsen, das bei der Varietät *rivalieri* in rechteckige Arthrosporen zerfällt. *M. audouinii* löst keine Haarperforation *in vitro* aus, wie es *M. canis* vermag. Kulturelle Anzüchtung: Auf speziellen festen Nährböden innerhalb von 2–3 Wochen bei 22–30 °C. Differenzierung von *M. audouinii* anhand der Koloniform und der Mikromorphologie. Mikrobiologische Abgrenzung von *M. canis*: Auf ausgequollenen Reiskörnern wächst *M. audouinii* nicht, *M. canis* dagegen mit gelbem Myzel.

Befund / Interpretation

Nachweis von Pilzelementen im mikroskopischen

Präparat aus relevantem Untersuchungsmaterial sowie typische Kultur sind beweisend für eine Infektion mit *M. audouinii*.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Therapie der Tinea capitis durch systemische Therapie mit Griseofulvin mikrofein, Itraconazol, Fluconazol, Terbinafin. Zusätzliche Maßnahmen wie Haarwäsche mit Povidon-Jod, Selendisulfid oder mit 0,01 %iger Terbinafinlösung erforderlich. Zurückschneiden bzw. Rasur der Haare erleichtert die Behandlung.

Bei Kindern ist für die Therapie der Tinea capitis nur Griseofulvin mikrofein zugelassen, im Rahmen eines individuellen Behandlungsversuches jedoch auch Therapie mit Itraconazol, Fluconazol oder Terbinafin möglich.

Therapie der Tinea corporis lokal mittels antimykotikahaltiger Salben, Cremes, Tinkturen. Geeignete Wirkstoffe sind: Azole (Clotrimazol, Miconazol, Econazol u. a.), Hydroxypyridone (Ciclopiroxolamin), Allylamine (Naftifin, Terbinafin), Morpholine (Amorolfine). Bei Versagen topischer Therapie Kombination lokaler mit systemischer Therapie: Griseofulvin mikrofein, Itraconazol, Fluconazol, Terbinafin.

Resistenz

Resistent gegen Polye- Antimykotika.

Epidemiologie

Verbreitung

M. audouinii ist weltweit verbreitet. Epidemisches Auftreten von Tinea capitis microsporica bei Kindern in Schulen größerer Städte. In Deutschland ist *M. audouinii* seit den 1950er Jahren kaum mehr beobachtet worden. Bis Anfang der 1960er Jahre war es der häufigste Erreger der Tinea capitis in den USA. Für die beiden Varietäten von *M. audouinii* ist der afrikanische Kontinent das ursprüngliche Verbreitungsgebiet: Die Varietät *rivalieri* wurde bisher nur von dunkelhäutigen Kindern isoliert. Vermutlich ist ein endemischer Herd in Zentralafrika Ausgangspunkt der beschriebenen Fälle in Afrika, Florida und England. Für die Varietät *langeronii* ist bisher nur eine endemische Verbreitung in Zentralafrika (Kongogebiet) bekannt. *M. audouinii* löste 1997 und 1999 in Frankreich Epidemien aus.

Wirtsbereich / Reservoir

M. audouinii ist ein anthropophiler Dermatophyt. Hauptwirt ist der Mensch. Im Tierreich werden äußerst selten Infektionen beobachtet.

Risikogruppen

Schulkinder erkranken am häufigsten, Erwachsene selten.

Transmission / Vektoren

Exogene Infektion. Übertragung direkt von Mensch zu Mensch, weitaus häufiger indirekt über Haarpflegetensilien, Kleidung und Polstermöbel. Die mit zahlreichen Sporen besetzten Haarstümpfe sind eine Infektionsgefahr für die Umgebung der Patienten.

Prävention / Impfstoffe

Benutzung personengebundener Haarpflegetensilien, Behandlung der Erkrankten. Regelmäßige Desinfektions- und Reinigungsmaßnahmen in gemeinschaftlichen Wohn-, Bade- und Sporteinrichtungen.

Ausbruchmanagement

Einsatz des Woodlights bei der Fahndung nach Infizierten in der Umgebung von Patienten mit *Tinea capitis microsporic*.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen**Referenzzentren / Expertenlaboratorien**

- Centraalbureau voor Schimmelcultures (CBS), Padualaan 8, Utrecht, NL-3584 CT, The Netherlands
- Institut Pasteur, Unité de Mycologie, 25 Rue du Docteur Roux, F-75015 Paris, Frankreich
- Konsiliarlaboratorium für Dermatophyten in Deutschland
- Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten, Mykologisches Labor, Universität Münster, von-Esmarch-Straße 56, D-48149 Münster
- Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Mykologisches Labor, Universität München, Frauenlobstraße 9–11, D-80337 München
- Hautklinik des Universitätsklinikums Leipzig AöR, Mykologisches Labor, Stephanstraße 11, D-04103 Leipzig

Web-Adressen

- Niederlande: Centraalbureau voor Schimmelcultures (CBS), Utrecht: <http://www.cbs.knaw.nl>
- Deutschland: <http://www.ridom.hygien.uniwuerzburg.de>
- <http://www.purl.oclc.org/net/ridom>

Schlüsselliteratur

1. De Hoog GS, Guarro J, Gené J, Figueras MJ (2000) Atlas of clinical fungi, 2nd edn. Centraalbureau voor Schimmelcultures, Utrecht, The Netherlands/Universität Rovira I Virgili, Reus, Spain
2. Kwon-Chung KJ, Bennett JE (1992) Medical Mycology, 2nd edn, Chapter 6: Dermatophytoses. Lea & Febiger, Philadelphia, London, pp 105–161

lanosum Sabouraud, 1907; *Microsporium obesum* Contant, 1937.

Erregerspezies

M. canis (Bodin) Bodin, 1902 (Fadenpilz, zoophiler Dermatophyt). *M. distortum* di Menna et Marples, 1954 wird nach De Hoog et al. als dysgonische Variante von *M. canis* anerkannt.

Taxonomie

Abteilung: Ascomycota; Klasse: Euascomycetes; Ordnung: Onygenales; Familie: Arthrodermataceae; Spezies: Anamorph: *M. canis*, Teleomorph: *Arthroderma otae* (Hasegawa u. Usui, 1974, McGinnis et al., 1986)

Historie

Erstbeschreibung durch Bodin 1902.

Morphologie

M. canis bildet ausgedehnte Kolonien auf festen Pilznährböden. Kolonie: Oberseite lockeres, wolliges Luftmyzel; Kolonierand mit strahlenförmig auslaufenden Hyphenbündeln, Radiärfaltung angedeutet oder fehlend; anfangs weiß, später gelb. Unterseite: junge Kolonie zitronengelb, goldgelb, später kräftig orange bis bräunlich. Die löslichen Pigmente diffundieren weit in den Agar. Gelegentlich treten farblose Stämme auf, die schwierig zu differenzieren sind. *M. canis* wächst auf Reiskörnern mit gelbem Myzel. Mikromorphologie der Kulturform. Das diagnostisch wichtigste Merkmal sind die großen spindelförmigen, dick- und rauwandigen Makrokonidien mit 3–15 Kammern, die zahlreich, mitunter auch vereinzelt gebildet werden. Birnenförmige Mikrokonidien sind nur in geringer Anzahl vorhanden. Varietät *distortum*: Charakteristisches Merkmal zur Unterscheidung sind die deformierten Makrokonidien von bizarrer Gestalt mit unregelmäßiger Kammerung.

Genom

Ein Projekt zur Sequenzierung des Genoms liegt vor: <http://www.genome.gov/10002154>.

Vermehrung

Vermehrung erfolgt in einem asexuellen Zyklus durch Mikro- und Makrokonidien. Eine sexuelle Vermehrungsform mit Ascosporen ist bekannt.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

M. canis zeichnet sich durch eine hohe Infektiosität und Tendenz zum Haarbefall aus. Die Infektion mit *M. canis* induziert eine meist heftige Entzündungsreaktion.

Die Sporen adhären z. B. mit Zellwandmannanen an Keratinozyten und wachsen zu Hyphen aus, die in die keratinhaltigen Zellen eindringen. Die vom Pilz sezernierten Keratinasen, Proteinasen und Peptidasen bauen das Keratin und andere Proteine des Stratum

Microsporium canis

MARIANNE KRETSCHMAR, PAUL SCHNITZLER

Erreger**Synonym(e)**

Microsporium felinum Mewborn, 1902; *Microsporium*

corneum zu Aminosäuren ab, die der Erreger für seinen eigenen Stoffwechsel nutzt.

Erkrankung

Tinea capitis, Kerion celsi, Tinea corporis, Tinea barbae, Tinea pedis, Tinea unguium, Onychomykose

Synonym(e)

Mikrosporie.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit bei Infektion beträgt 4–10 Tage.

Leitsymptome

Abgebrochenes, stumpfes Kopfhhaar, hoch entzündliche Hautareale.

Symptome

Tinea corporis: scheibenförmige, erythrosquamöse, besonders am Rand stärkere schuppende, auch Vesikeln oder Pusteln bildende Herde, bevorzugt im Gesicht und Nackenbereich, Juckreiz.

Tinea capitis (Erkrankung der Kopfhaut und -haare, vor allem bei Kindern): rundliche, unterschiedlich große Areale mit abgebrochenen stumpfen Haaren. Kerion celsi (Form der Tinea capitis): hochentzündliches Areal mit aufgelagerten Krusten.

Pathophysiologie

Die Ansteckung erfolgt durch Kontakt mit den Pilzsporen. Die Pilzzellen umgeben das Haar kurz oberhalb der Kopfhaut, ähnlich einer Manschette, was zum Abbrechen des Haars führt. Die aus den Sporen keimenden Hyphen dringen in die Epidermis oder Haare ein. Haupteintrittspforte sind die Haarfollikel. Dabei muss die mechanische Barriere, die natürliche Hautflora oder das Immunsystem der Haut gestört sein. Dermatophyten kommen daher häufig durch kleinste Hautverletzungen zum Ausbruch. Stress, Allgemeinerkrankungen und ein feucht-warmes Klima sind begünstigende Faktoren. Die Infektion bleibt auf das Stratum corneum der Haut und auf die Hautanhangsgebilde beschränkt. Der wesentliche Teil der Schädigung durch den Pilz ist durch die akute Entzündungsreaktion geprägt. Die Infektion führt zu einer gesteigerten Desquamation der Haut und zu einer Hyperkeratose.

Immunantwort

Es wird eine spezifische zelluläre Immunantwort beim Patienten ausgelöst. Spezifische humorale Antikörper von Isotyp IgG treten bei chronischen Verlaufsformen auf. Sie haben keinen protektiven und diagnostischen Wert. Als zoophiler Dermatophyt kann *M. canis* starke Entzündungsreaktionen als typisches Zeichen der Wirtsabwehr hervorrufen. Dabei wird eine verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion vom Typ IV durch Bildung von spezifischem IgE induziert.

Differenzialdiagnose

Ausschluss weiterer Dermatophyten als Erreger der Tinea capitis bzw. Tinea corporis. Weitere Differenzialdiagnosen: Psoriasis, ekzematöse Erkrankungen, Seborrhoea capitis, Alopecia areata, Pyodermien, Karbunkel, Lupus erythematodes.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Herausgezapfter Haarstumpf, Hautschuppen.

Diagnostische Verfahren

Die Kopfhhaare fluoreszieren grün im Woodlicht von 365 nm. Die mykologische Diagnostik erfolgt durch den mikroskopischen und kulturellen Pilznachweis.

Mikroskopische Untersuchung: von Haaren und Hautschuppen im KOH-Deckglaspräparat. Infizierte Haare sind außen dicht mit kleinen Pilzzellen besetzt. Die Haare werden ektotrich befallen. In Hautschuppen findet man septierte Hyphen und Arthrosporen.

Kulturelle Anzüchtung: *M. canis* ist ein raschwüchsiger Dermatophyt. Deutliche Kolonien auf Pilznährböden nach 5–10 Tagen bei 22–30 °C. Auf speziellen festen Nährböden innerhalb von 2 Wochen bei 22–30 °C.

Differenzierung: von *M. canis* und ihrer Varietät anhand der Kolonieform und der Mikromorphologie.

Befund / Interpretation

Der mikroskopische Nachweis von Pilzelementen in relevanten Untersuchungsmaterialien sowie die typische Kultur sind ein eindeutiger Hinweis für eine Infektion mit *M. canis*.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Therapie der Tinea capitis durch systemische Therapie mit: Griseofulvin mikrofein, Itraconazol, Fluconazol, Terbinafin. Zusätzliche Maßnahmen wie Haarwäsche mit Povidon-Jod, Selendisulfid oder mit 0,01 %iger Terbinafinlösung erforderlich. Zurückschneiden bzw. Rasur der Haare erleichtert die Behandlung.

Bei Kindern ist für die Therapie der Tinea capitis nur Griseofulvin mikrofein zugelassen, im Rahmen eines individuellen Behandlungsversuches jedoch auch Therapie mit Itraconazol, Fluconazol oder Terbinafin möglich.

Therapie der Tinea corporis lokal mittels antimykotikahaltiger Salben, Cremes, Tinkturen. Geeignete Wirkstoffe sind: Azole (Clotrimazol, Miconazol, Econazol u. a.), 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

M. canis kommt auf allen Kontinenten verbreitet vor. Es ist der häufigste zoophile Dermatophyt, der Infektionen beim Menschen auslöst. In der Umgebung infizierter Haustiere entstehen leicht kleinere oder größere Epidemien. Die Varietät *distortum* ist in Australien und Neuseeland heimisch, wo 1954 der erste Erkrankungsfall eines Menschen beobachtet wurde. Danach wurden Einzelfälle auch in Deutschland und den USA beschrieben.

Wirtsbereich / Reservoir

M. canis ist primär ein zoophiler Dermatophyt fellaugender Wild- und Haustiere. *M. canis* kommt vor allem bei Katzen und Hunden, bei Meerschweinchen, Rindern und Pferden sowie bei Affen vor; die Varietät *distortum* bei Katzen, Hunden und Eseln.

Risikogruppen

Besonders gefährdet sind Kinder, die einen engen Kontakt zu Haustieren pflegen.

Transmission / Vektoren

Exogene Infektion. *M. canis* weist eine hohe Kontagiosität auf. Direkte und indirekte Übertragung von infizierten Tieren auf den Menschen, selten von Mensch zu Mensch.

Prävention / Impfstoffe

Frühzeitig Herde, die für eine *Tinea capitis* oder *Tinea corporis* verdächtig sind, beachten und antimykotisch behandeln. Familiären Gruppenerkrankungen vorbeugen. Katze oder Hund als mögliche Infektionsquelle aufspüren. Prophylaktische Maßnahmen können kaum getroffen werden, weil bei Tieren oft keine oder nur schwer erkennbare Symptome einer Infektion vorhanden sind. Der Einsatz von Woodlicht kann die Fahndung nach infizierten Tieren unterstützen. Hunde und Katzen gegebenenfalls mykologisch überwachen.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Centraalbureau voor Schimmelcultures (CBS), Padualaan 8, Utrecht, NL-3584 CT, The Netherlands
- Institut Pasteur, Unité de Mycologie, 25 Rue du Docteur Roux, F-75015 Paris, Frankreich
- Konsiliarlaboratorium für Dermatophyten in Deutschland, Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten, Mykologisches Labor, Universität Münster, von-Esmarch-Straße 56, D-48149 Münster
- Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Mykologisches Labor, Universität München, Frauenlobstraße 9–11, D-80337 München

- Hautklinik des Universitätsklinikums Leipzig AöR, Mykologisches Labor, Stephanstraße 11, D-04103 Leipzig

Web-Adressen

- Finnland: Diagnosis of Fungal Infections (dermatomycosis, systemic mycosis): <http://www.clinical-mycology.com/>
- Australien: Mycology Online: Fungi / taxonomic classification: <http://www.mycology.adelaide.edu.au>
- Niederlande: Centraalbureau voor Schimmelcultures (CBS), Utrecht: <http://www.cbs.knaw.nl>
- Deutschland: <http://www.ridom.hygien.uni-wuerzburg.de>
- <http://www.purl.oclc.org/net/ridom>

Schlüsselliteratur

1. Borman AM, Campbell CK, Fraser M, Johnson EM (2007) Analysis of the dermatophyte species isolated in the British Isles between 1980 and 2005 and review of worldwide dermatophyte trends over the last three decades. *Med Mycol* 45:131–141
2. De Hoog GS, Guarro J, Gené J, Figueras MJ (2000) Atlas of clinical fungi, 2nd edn. Centraalbureau voor Schimmelcultures, Utrecht, The Netherlands/Universitat Rovira I Virgili, Reus, Spain
3. Gräser Y, Kuijpers AFA, El Fari M, Presber W, De Hoog GS (2000) Molecular and conventional taxonomy of the *Microsporium canis* complex. *Med Mycol* 38:143–153
4. Kwon-Chung KJ, Bennett JE (1992) *Medical Mycology*, 2nd edn, Chapter 6: Dermatophytoses. Lea & Febiger, Philadelphia, London, pp 105–161

Microsporium ferrugineum

MARIANNE KRETSCHMAR, PAUL SCHNITZLER

Erreger

Synonym(e)

Trichophyton ferrugineum (Ota) Langeron und Milochévitch, 1930. *Microsporium orientale* Carol, 1928.

Erregerspezies

M. ferrugineum Ota, 1922 (Fadenpilz, anthropophiler Dermatophyt)

Taxonomie

Abteilung: Ascomycota; Klasse: Eucosmycetes; Ordnung: Onygenales; Familie: Arthrodermataceae; Spezies: Anamorph: *Microsporium ferrugineum*, Teleomorph: unbekannt

Historie

M. ferrugineum wurde von Georg et al. (1963) sowie von Vaesavsky und Ajello (1964) aus der Gattung *Trichophyton* in die Gattung *Microsporium* überstellt.

Morphologie

M. ferrugineum ist ein langsam wachsender Dermatophyt mit polymorphem Koloniehäbitus. Kolonie: Oberseite glabrös, verrucös, rostfarben oder flach, samtig, farblos. Die Kolonien sind radiär gefaltet und von submers wachsenden Hyphenbündeln umgeben.

Unterseite: kräftig orangefarben, blutrot, gelb oder farblos. Mikromorphologie der Kulturform. Hyphen mit spitzwinkligen Verzweigungen, die mitunter strangförmig parallel nebeneinander verlaufen. Unter gewöhnlichen Kultivierungsbedingungen werden Mikro- und Makrokonidien nicht gebildet. Zahlreiche Chlamydosporen vorhanden. *M. ferrugineum* ist möglicherweise eine sporenlose Variante von *M. canis*.

Genom

Nicht sequenziert.

Vermehrung

Vermehrung *in vitro* vor allem vegetativ durch Hyphenbildung.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

M. ferrugineum ist ein kontagiöser Dermatophyt für den Menschen und zeichnet sich durch eine Tendenz zum Haarbefall aus. Die Sporen adhären z. B. mit Zellwandmannanen an Keratinozyten und wachsen zu Hyphen aus, die in die keratinhaltigen Zellen eindringen. Die vom Pilz sezernierten Keratinasen, Proteinasen und Peptidasen bauen das Keratin und andere Proteine des Stratum corneum zu Aminosäuren ab, die der Erreger für seinen eigenen Stoffwechsel nutzt.

Erkrankung

Tinea capitis, Tinea corporis, Tinea barbae, Tinea unguium

Synonym(e)

Mikrosporie.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt 1–3 Wochen.

Leitsymptome

Abgebrochenes, stumpfes Kopfhaar.

Symptome

Tinea capitis (häufigstes Krankheitsbild bei Kindern): rundliche, unterschiedlich große Areale mit abgebrochenen stumpfen Haaren. Kaum entzündliche Reaktion. In seltenen Fällen tritt eine Tinea corporis, Tinea barbae oder Tinea unguium auf.

Pathophysiologie

Die Ansteckung erfolgt durch Kontakt mit Sporen. Typisch ist der ektotriche Haarbefall mit kleinzelligen Arthrosporen in Manschettenform außen am Haar. Die Haare brechen kurz über der Kopfhaut ab. Die Infektion der Haut bleibt auf das Stratum corneum beschränkt und führt zu einer gesteigerten Desquamation.

Immunantwort

Keine messbare Immunantwort bei Tinea capitis ohne Entzündungserscheinungen.

Differenzialdiagnose

Ausschluss anderer Dermatophyten als Erreger, z. B. *M. audouinii*. Weitere Differenzialdiagnosen: Psoriasis, ekzematöse Erkrankungen, Seborrhoea capitis, Alopezia areata, Pyodermien, Karbunkel, Lupus erythematoses.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Ausgezapfte Haare.

Diagnostische Verfahren

Infizierte Haare zeigen eine starke gelbe Fluoreszenz im Woodlicht bei 365 nm. Die mykologische Diagnostik erfolgt durch den mikroskopischen und kulturellen Pilznachweis. Mikroskopische Untersuchung: von Haaren im KOH-Deckglaspräparat. Der Haarschaft ist von einer Manschette aus kleinzelligen Arthrosporen umgeben. Kulturelle Anzucht in 2–3 Wochen bei 22–30 °C auf speziellen festen Nährböden. Im mikroskopischen Kulturpräparat selten Mikro- und Makrokonidien, wenn vorhanden, dann ähnlich denen von *M. canis*. Auffallend sind die dicken Quersepten zwischen den Hyphenzellen. Mikrobiologische Abgrenzung von *M. audouinii*, von *Trichophyton soudanense*, ferner von *M. canis* und *Trichophyton verrucosum* var. *ochraceum*.

Befund / Interpretation

Nachweis von kleinen kettenförmig gelagerten Pilzzellen am Haarschaft sowie die typische Kultur sind ein deutlicher Hinweis auf eine Infektion mit *M. ferrugineum*.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Systemische Therapie mit: Griseofulvin mikrofein, Itraconazol, Fluconazol, Terbinafin. Zusätzliche Maßnahmen wie Haarwäsche mit Povidon-Jod, Selendisulfid oder mit 0,01 %iger Terbinafinlösung erforderlich. Zurückschneiden bzw. Rasur der Haare erleichtert die Behandlung.

Bei Kindern ist für die Therapie der Tinea capitis nur Griseofulvin mikrofein zugelassen, im Rahmen eines individuellen Behandlungsversuches jedoch auch Therapie mit Itraconazol, Fluconazol oder Terbinafin möglich.

Resistenz

Resistent gegen Polyen-Antimykotika.

Epidemiologie

Verbreitung

Verbreitung im afroasiatischen Raum mit Endemiegebieten in Japan und im westlichen Afrika, ferner in Osteuropa mit sporadischen Fällen vor allem auf dem Balkan. Vorkommen von *M. ferrugineum* bei Tieren

wurde bisher nicht beobachtet. Ein saprophytäres Stadium im Erdboden ist nicht bekannt.

Wirtsbereich / Reservoir

M. ferrugineum ist stark an den Menschen adaptiert. Bisher kein Nachweis bei Tieren und im Erdboden.

Risikogruppen

Kinder erkranken am häufigsten.

Transmission / Vektoren

Exogene Infektion. Direkte und indirekte Übertragung von Mensch zu Mensch.

Prävention / Impfstoffe

Benutzung personengebundener Haarpflegeutensilien. Effektives Therapie- und Hygieneregime bei Personen mit Tinea capitis.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Centraalbureau voor Schimmelcultures (CBS), Padualaan 8, Utrecht, NL-3584 CT, The Netherlands
- Institut Pasteur, Unité de Mycologie, 25 Rue du Docteur Roux, F-75015 Paris, Frankreich
- Konsiliarlaboratorium für Dermatophyten in Deutschland, Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten, Mykologisches Labor, Universität Münster, von-Esmarch-Straße 56, D-48149 Münster
- Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Mykologisches Labor, Universität München, Frauenlobstraße 9-11, D-80337 München
- Hautklinik des Universitätsklinikums Leipzig AöR, Mykologisches Labor, Stephanstraße 11, D-04103 Leipzig
- Institut für Mikrobiologie und Hygiene (Charité), Abt. Parasitologie (Genotypische Bestimmung von Pilzen), Dorotheenstraße 96, D-10117 Berlin

Web-Adressen

- Finnland: Diagnosis of Fungal Infections (dermatomycosis, systemic mycosis): <http://www.clinical-mycology.com/>
- Australien: Mycology Online: Fungi/taxonomic classification: <http://www.mycology.adelaide.edu.au>
- Niederlande: Centraalbureau voor Schimmelcultures (CBS), Utrecht: <http://www.cbs.knaw.nl>
- Deutschland: Selected sequences-uniforms resource locator (URL): <http://www.ridom.hygiene.uniwuerzburg.de>
- Persistent uniforms resource locator (PURL): <http://www.purl.oclc.org/net/ridom>

Schlüsselliteratur

1. De Hoog GS, Guarro J, Gené J, Figueras MJ (2000) Atlas of clinical fungi, 2nd edn. Centraalbureau voor Schimmelcultures, Utrecht, The Netherlands/Universität Rovira I Virgili, Reus, Spain
2. Kaszubiak A, Klein S, de Hoog GS, Gräser Y (2004) Population structure and evolutionary origins of *Microsporium canis*, *M. ferrugineum* and *M. oudouinii*. *Infect Genet Evol* 4:179–186

3. Kwon-Chung KJ, Bennett JE (1992) *Medical Mycology*, 2nd edn, Chapter 6: Dermatophytoses. Lea & Febiger, Philadelphia, London, pp 105–161

Microsporium gypseum

MARIANNE KRETSCHMAR, PAUL SCHNITZLER

Erreger

Synonym(e)

Trichophyton gypseum Bodin, 1902; *Achorion gypseum* (Bodin), 1907; *Microsporium xanthodes* Fischer, 1918; *Trichophyton mentagrophytes* var. *gypseum* (Bodin) Kamyszek, 1945.

Erregerspezies

M. gypseum (Bodin) Guiart und Grigorakis, 1928 (Fadenpilz, geophiler Dermatophyt)

Taxonomie

Abteilung: Ascomycota; Klasse: Euascomycetes; Ordnung: Onygenales; Familie: Arthrodermataceae; Spezies: Anamorph: *Microsporium gypseum*, Teleomorph: *Arthroderma incurvatum* (Stockdale) Weitzmann et al., 1986 und *Arthroderma gypseum* (Nannizzi) Weitzmann et al. 1986

Historie

Microsporium fulvum Uriburu, 1909 gehörte bis 1963 zur Spezies *Microsporium gypseum*. Durch die Entdeckung der perfekten Form *Arthroderma fulva* (Stockdale) Weitzmann et al. 1986 wurde *M. fulvum* als selbstständige Spezies anerkannt.

Morphologie

Kolonie: Oberseite flach, feinkörnig gipsig, ockerfarben, reh- bis zimtbraun. Unterseite: farblos, mitunter dunkelgelb bis braun. Pigment wird an den Nährboden nicht abgegeben. Mikromorphologie der Kulturform. Charakteristisch sind die zahlreichen spindelförmigen, dünn- und zart rauwandigen Makrokonidien mit 5–6 Kammern. Birnenförmige Mikrokonidien werden in geringer Anzahl gebildet.

Genom

Ein Projekt zur Sequenzierung des Genoms liegt vor: <http://www.genome.gov/10002154>.

Vermehrung

Die Vermehrung erfolgt durch die zahlreich gebildeten Makrokonidien. Die in einem sexuellen Vermehrungszyklus gebildeten Ascosporen finden sich nicht in der Erde, sondern bei Tieren und Mensch.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

M. gypseum zeichnet sich durch eine geringe Infektiosität aus. Die Sporen adhären z. B. mit Zellwandmannanen an Keratinozyten und wachsen zu Hyphen

aus, die in die keratinhaltigen Zellen eindringen. Die vom Pilz sezernierten Keratinasen, Proteinasen und Peptidasen bauen das Keratin und andere Proteine des Stratum corneum zu Aminosäuren ab, die der Erreger für seinen eigenen Stoffwechsel nutzt. Die Infektion induziert eine meist heftige Entzündungsreaktion.

Erkrankung

Tinea corporis, Tinea capitis, Tinea capitis profunda (Kerion celsi), Tinea barbae, Tinea pedis, Tinea unguium, Tinea circinata

Synonym(e)

Mikrosporie.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt 1–2 Wochen.

Leitsymptome

Entzündliche Erscheinungen an Haut und Kopfhaut, stumpfes abgebrochenes Kopfhaar.

Symptome

Fast immer handelt es sich um Solitärherde an nicht bekleideten Körperstellen, die auf unmittelbaren Kontakt mit Erde zurückzuführen sind. Tinea corporis: scheibenförmige, erythrosquamöse, besonders am Rand stärkere schuppige, auch Vesikeln oder Pusteln bildende Herde, Juckreiz.

Tinea capitis: rundliche, unterschiedlich große Areale mit abgebrochenen stumpfen Haaren. Favusähnliches Erscheinungsbild: schüsselförmige Krusten. Rötung mit schildchenförmiger, eitriggelblicher Schuppung. Selten Onychomykose. Sehr selten tritt eine Tinea barbae, Tinea pedis, Tinea unguium oder Tinea circinata auf.

Pathophysiologie

Die Ansteckung erfolgt durch direkten Kontakt mit Sporen. Die Pilzsporen sind resistent gegen Umwelteinflüsse und bleiben in der Erde monatelang infektiös. Die Sporen dringen durch Mikrotraumata oder an den Haarbälgen in die Epidermis ein (Tinea corporis) oder werden z. B. durch mit Erde kontaminierten Fingern in die Kopfhaut eingerieben (Tinea capitis). Die Sporen wachsen intradermal zu Hyphenzellen aus, was zu einer heftigen entzündlichen Reaktion mit Schwellung der lokalen Lymphknoten führen kann (Kerion celsi). An der Oberfläche des Haarschaftes bilden die Pilzzellen Manschetten um das Haar (exotriche Infektion).

Immunantwort

Es wird eine spezifische zelluläre Immunantwort beim Patienten ausgelöst. Spezifische humorale Antikörper von Isotyp IgG treten bei chronischen Verlaufsformen auf. Sie haben keinen protektiven und diagnostischen Wert. Bei entzündlichen Tinea-Formen wird eine ver-

zögerte Überempfindlichkeitsreaktion vom Typ IV durch Bildung von spezifischem IgE induziert.

Differenzialdiagnose

Ausschluss einer Tinea corporis und Tinea capitis durch andere Dermatophyten oder Hefepilze (Candida, Malassezia). Seborrhoisches Ekzem, chronisch dis-toider Lupus erythematoses, Psoriasis.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Haare, Hautschuppen, Deckhaut von Bläschen.

Diagnostische Verfahren

Die mykologische Diagnostik erfolgt durch den mikroskopischen und kulturellen Pilznachweis. Mikroskopische Untersuchung: von Haut und Haaren im KOH-Deckglaspräparat. In beiden Materialien treten septierte Hyphen auf, die in großzellige Arthrosporen zerfallen. Kulturelle Anzucht: *M. gypseum* ist ein anspruchsloser Dermatophyt. Auf speziellen festen Nährböden innerhalb von 2 Wochen bei 22–30 °C. Differenzierung von *M. gypseum* anhand der Kolonieförmigkeit und der Mikromorphologie. Abgrenzung von *M. fulvum*, der als geophiler Dermatophyt *M. gypseum* ähnelt. Merkmale von *M. fulvum*: Kolonien sind wolliger ausgeprägt. Die Oberseite ist ockerfarben, die Unterseite kann dunkelrot gefärbt sein. Makrokonidien werden reichlich gebildet. Sie sind zylindrischer geformt als jene von *M. gypseum*.

Befund / Interpretation

Mikroskopischer Nachweis von Hyphenzellen und Arthrokonidien im relevanten Untersuchungsmaterial sowie die typische Kultur sind bei entsprechendem Krankheitsbild beweisend für eine Infektion mit *M. gypseum*.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Therapie der Tinea corporis lokal mittels antimykotikahaltiger Salben, Cremes, Tinkturen. Geeignete Wirkstoffe sind: Azole (Clotrimazol, Miconazol, Econazol u. a.), Hydroxypyridone (Ciclopiroxolamin), Allylamine (Naftifin, Terbinafin), Morpholine (Amorolfine). Bei Versagen topischer Therapie Kombination lokaler mit systemischer Therapie: Griseofulvin mikrofein, Itraconazol, Fluconazol, Terbinafin.

Bei Therapie der Tinea capitis neben lokaler und systemischer Therapie zusätzliche Maßnahmen wie Haarwäsche mit Povidon-Jod, Selendisulfid oder mit 0,01 %iger Terbinafinlösung. Zurückschneiden bzw. Rasur der Haare erleichtert die Behandlung.

Resistenz

Resistent gegen Polyen-Antimykotika.

Epidemiologie

Verbreitung

M. gypseum kommt weltweit in Erdböden vor, am häufigsten in Komposterde. *M. gypseum* spielt als Bestandteil der keratinabbauenden Mikroflora des Erdbodens eine Rolle im Stoffkreislauf der Natur. Infektionen des Menschen stehen oft im Zusammenhang mit beruflicher Exposition. Die Erkrankungen treten sporadisch ohne Gefahr einer hohen Kontagiosität auf. Gruppenerkrankungen wurden bei Beschäftigten in Gewächshäusern beobachtet, jedoch keine Epidemien.

Wirtsbereich / Reservoir

M. gypseum ist ein geophiler Dermatophyt mit geringer Adaptation an den Menschen. Bei wild lebenden Tieren und Haustieren (Katze, Hund, Pferd und Wildnager) kommt *M. gypseum* vor, meist ohne klinische Symptome auszulösen.

Risikogruppen

Beschäftigte in Gewächshäusern, Blumenbinderinnen, Gärtner, Landarbeiter.

Transmission / Vektoren

Exogene Infektion durch unmittelbaren Kontakt mit erregerrhaltigem Erdboden. Infektionen von Mensch zu Mensch sind selten. Geringe Kontagiosität.

Prävention / Impfstoffe

Sorgsamer Umgang beim Arbeiten mit Kompost- und Gartenerde. Schutzhandschuhe tragen. Prophylaktische Maßnahmen sind schwer realisierbar und im Allgemeinen nicht erforderlich.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Centraalbureau voor Schimmelcultures (CBS), Padualaan 8, Utrecht, NL-3584 CT, The Netherlands
- Institut Pasteur, Unité de Mycologie, 25 Rue du Docteur Roux, F-75015 Paris, Frankreich
- Konsiliarlaboratorium für Dermatophyten in Deutschland, Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten, Mykologisches Labor, Universität Münster, von-Esmarch-Straße 56, D-48149 Münster
- Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Mykologisches Labor, Universität München, Frauenlobstraße 9-11, D-80337 München
- Hautklinik des Universitätsklinikums Leipzig AöR, Mykologisches Labor, Stephanstraße 11, D-04103 Leipzig
- Institut für Mikrobiologie und Hygiene (Charité), Abt. Parasitologie (Genotypische Bestimmung von Pilzen), Dorotheenstraße 96, D-10117 Berlin

Web-Adressen

- AWMF Leitlinien Tinea corporis: www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/013-002.htm

- Niederlande: Centraalbureau voor Schimmelcultures (CBS), Utrecht: <http://www.cbs.knaw.nl>
- Deutschland: Selected sequences-uniforms resource locator (URL): <http://www.ridom.hygiene.uni-wuerzburg.de>
- <http://www.purl.oclc.org/net/ridom>

Schlüsselliteratur

1. De Hoog GS, Guarro J, Gené J, Figueras MJ (2000) Atlas of clinical fungi, 2nd edn. Centraalbureau voor Schimmelcultures, Utrecht, The Netherlands/Universitat Rovira I Virgili, Reus, Spain
2. Demange C, Contet-Audonnet N, Kombila M et al. (1992) *Microsporium gypseum* complex in man and animals. *J Med Vet Mycol* 30:301–308
3. Kwon-Chung KJ, Bennett JE (1992) *Medical Mycology*, 2nd edn, Chapter 6: Dermatophytoses. Lea & Febiger, Philadelphia, London, pp 105–161
4. Li W, Metin B, White TC, Heitman J (2010) Organization and evolutionary trajectory of the mating type (MAT) locus in dermatophyte and dimorphic fungal pathogens. *Eukaryot Cell* 9:46–58

Microsporium persicolor

MARIANNE KRETSCHMAR, PAUL SCHNITZLER

Erreger

Synonym(e)

Trichophyton persicolor Sabouraud, 1910.

Erregerspezies

Microsporium persicolor (Sabouraud) Guiart et Grigorakis, 1928 (Fadenpilz, zoophiler Dermatophyt)

Taxonomie

Abteilung: Ascomycota; Klasse: Euascomycetes; Ordnung: Onygenales; Familie: Arthrodermataceae; Spezies: Anamorph: *Microsporium persicolor*, Teleomorph: *Arthroderma persicolor* (Stockdale) Weitzmann et al., 1986

Historie

M. persicolor wurde 1910 von Sabouraud als *Trichophyton persicolor* beschrieben und 1967 von Stockdale aufgrund genetischer Untersuchungsergebnisse in die Gattung *Microsporium* eingeordnet.

Morphologie

Kolonie: Oberseite flacher Thallus mit cerebriformem Zentrum, gipsig, zunächst beige, später typisch pfirsichrot. Unterseite: rotbraun, dunkler als die Oberseite.

Mikromorphologie der Kulturform: im mikroskopischen Bild tritt der Unterschied zu *Trichophyton mentagrophytes* besonders hervor: viele Makrokonidien, spindelförmig von unterschiedlicher Breite mit 5–7 Kammern, dünnwandig und zart rauwandig, besonders am Pol mit kleinen Protuberanzen versehen. Viele kugelförmige Mikrokonidien, die lang gestielt sein

können. Nach 3 Wochen werden massenhaft Spirallyphen gebildet.

Genom

Nur wenige Teilsequenzen bekannt.

Vermehrung

Vermehrung im Stratum corneum durch Hyphenzellen und Arthrokonidien. Ein sexueller Vermehrungszyklus mit Bildung von Ascosporen ist bekannt.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

M. persicolor zeichnet sich durch eine Tendenz zum Befall der unbehaarten Haut aus. Die Sporen adhären mit Zellwandmannanen an Keratinozyten und wachsen zu Hyphen aus, die in die keratinhaltigen Zellen eindringen. Die vom Pilz sezernierten Keratinasen, Proteinasen und Peptidasen bauen das Keratin und andere Proteine des Stratum corneum zu Aminosäuren ab, die der Erreger für seinen eigenen Stoffwechsel nutzt.

Erkrankung

Tinea corporis, Tinea capitis

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt 1–3 Wochen.

Leitsymptome

Entzündliche, schuppige Hauterscheinungen.

Symptome

Tinea corporis: scheibenförmige, erythrosquamöse, besonders am Rand stärkere schuppige, auch Vesikeln oder Pusteln bildende Rundherde, vorwiegend an nicht bedeckten Körperstellen, Juckreiz.

Tinea capitis: seltener, schuppige Herde ohne Befall der Haare.

Pathophysiologie

Die Infektion erfolgt durch Kontakt mit Sporen. Begünstigend für das Angehen der Infektion ist eine Störung der mechanischen Barriere oder natürlichen Hautflora. Die Infektion bleibt auf das Stratum corneum der Haut beschränkt. Der wesentliche Teil der Schädigung durch den zoophilen Pilz ist durch die akute Entzündungsreaktion geprägt. Die Infektion führt zu einer gesteigerten Desquamation der Haut, insbesondere am Herdrand.

Immunantwort

Als zoophiler Dermatophyt kann *M. persicolor* beim Menschen eine starke Entzündungsreaktion auf glatter Haut als typisches Zeichen der Wirtsabwehr auslösen. Zellwandantigene des Pilzes werden von Langerhans-Zellen der Haut prozessiert und nach Auswanderung in die drainierenden Lymphknoten T-Zellen präsentiert. Die aktivierten T-Zellen wandern zurück in die Haut. Die dort entstehenden entzündlichen In-

filtrate bestehen hauptsächlich aus CD4⁺-T-Zellen. Die Immunreaktion in Form einer TH1-Antwort löst eine starke Entzündungsreaktion aus und eine Allergie vom verzögerten Typ (Typ IV: DTH).

Differenzialdiagnose

Andere Dermatophyten als Erreger einer Tinea corporis sowie Infektionen mit Hefepilzen oder Bakterien. Seborrhoisches Ekzem, Psoriasis, Pityriasis rosea, Pityriasis versicolor, chronisch distoider Lupus erythematoses.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Hautschuppen, Deckhäutchen von Bläschen.

Diagnostische Verfahren

Die mykologische Diagnostik erfolgt durch den mikroskopischen und kulturellen Pilznachweis. Mikroskopische Untersuchung: von Hautschuppen im KOH-Deckglaspräparat. Diese sind stark von reich verzweigten, septierten Hyphen durchwachsen. Haare sind pilzfrei. Kulturelle Anzüchtung: auf speziellen festen Nährböden innerhalb von 2 Wochen bei 22–30 °C. *M. persicolor* ist phänotypisch leicht mit *T. mentagrophytes* zu verwechseln. Abgrenzung von *T. mentagrophytes*: Auf zuckerfreien Nährmedien entwickelt *M. persicolor* eine weinrote Färbung, nicht jedoch *T. mentagrophytes*. Differenzierung von *M. persicolor* anhand der Kolonief orm und der Mikromorphologie.

Befund / Interpretation

Mikroskopischer Nachweis von Pilzelementen im relevanten Untersuchungsmaterial und typische Kultur sind beweisend für eine Infektion mit *M. persicolor*.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Therapie der Tinea corporis lokal mittels antimykotikahaltiger Salben, Cremes, Tinkturen. Geeignete Wirkstoffe sind: Azole (Clotrimazol, Miconazol, Econazol u. a.), Hydroxypyridone (Ciclopiroxolamin), Allylamine (Naftifin, Terbinafin), Morpholine (Amorolfine). Bei Versagen topischer Therapie Kombination lokaler mit systemischer Therapie: Griseofulvin mikrofein, Itraconazol, Fluconazol, Terbinafin.

Resistenz

Resistent gegen Polyen-Antimykotika.

Epidemiologie

Verbreitung

Verbreitungsgebiete für *M. persicolor* sind Europa (England, Frankreich, Deutschland), Afrika, Asien (Japan), Australien, Südamerika, USA und Kanada. Die Erkrankungen des Menschen treten sporadisch auf.

Wirtsbereich / Reservoir

Frei lebende kleine Nagetiere in aller Welt stellen wichtigstes Reservoir dar. Die Tiere haben keine oder nur geringfügige Hautveränderungen. Das Haarkleid wird nicht befallen. Hunde und Katzen können auch Wirte sein, ebenso Pferde.

Risikogruppen

Die Landbevölkerung ist besonders exponiert.

Transmission / Vektoren

Exogene Infektion. Eine direkte und indirekte Übertragung von *M. persicolor* von Nagetiere auf Hunde und Katzen und von diesen auf den Menschen wird als wahrscheinlich angenommen.

Prävention / Impfstoffe

Kontakt mit wild lebenden Kleinsäugetern vermeiden. Prophylaktische Maßnahmen sind schwer realisierbar und im Allgemeinen nicht erforderlich.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen**Referenzzentren / Expertenlaboratorien**

- Centraalbureau voor Schimmelcultures (CBS), Padualaan 8, Utrecht, NL-3584 CT, The Netherlands
- Institut Pasteur, Unité de Mycologie, 25 Rue du Docteur Roux, F-75015 Paris, Frankreich
- Konsiliarlaboratorium für Dermatophyten in Deutschland, Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten, Mykolo-

gisches Labor, Universität Münster, von-Esmarch-Straße 56, D-48149 Münster

- Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Mykologisches Labor, Universität München, Frauenlobstraße 9–11, D-80337 München
- Hautklinik des Universitätsklinikums Leipzig AöR, Mykologisches Labor, Stephanstraße 11, D-04103 Leipzig
- Institut für Mikrobiologie und Hygiene (Charité), Abt. Parasitologie (Genotypische Bestimmung von Pilzen), Dorotheenstraße 96, D-10117 Berlin

Web-Adressen

- <http://www.clinical-mycology.com/>
- <http://www.mycology.adelaide.edu.au>
- <http://www.cbs.knaw.nl>
- <http://www.ridom.hygiene.uniwuerzburg.de>

Schlüsselliteratur

1. De Hoog GS, Guarro J, Gené J, Figueras MJ (2000) Atlas of clinical fungi, 2nd edn., Centraalbureau voor Schimmelcultures, Utrecht, The Netherlands/Universitat Rovira I Virgili, Reus, Spain
2. Hahn H et al. (2000) Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 3. Aufl, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, pp 719–725
3. Kwon-Chung KJ, Bennett JE (1992) Medical Mycology, 2nd edn, Chapter 6: Dermatophytoses. Lea & Febiger, Philadelphia, London, pp 105–161
4. Schönborn C (1978) *Microsporium persicolor*, ein seltener Dermatophyt im Einzugsbereich der Leipziger Hautklinik. Dermatol Monatschr 164:786–795
5. Stockdale PM (1967) *Nannizzia* (later *Arthroderma*) *persicolor* sp. nov., the perfect state of *Trichophyton* (later *Microsporium*) *persicolor*. Sabouraudia 5:355–359

Mikrobiologische Labordiagnostik – Verlässlichkeit und Grenzen

PAUL SCHNITZLER

Klinik

Fieber ist ein wichtiges Leitsymptom für viele Infektionskrankheiten, das einen ersten Hinweis auf eine bestehende Infektion geben kann. Hierbei spielen sowohl die Höhe der Temperatur als auch der Verlauf der Fieberkurve eine Rolle, wie z. B. bei der Malaria mit zyklisch auftretenden Fieberanfällen. Bei Infektionen mit Exanthem, wie z. B. Varizellen, ist das klinische Bild des Sternenhimmelphänomens mit Erythem, Papeln und Pusteln richtungweisend und bedarf nur in Ausnahmefällen einer weiteren labordiagnostischen Abklärung. Eine Schwellung der peripheren Lymphknoten und der Milz kann jedoch bei vielen Infektionskrankheiten auftreten und sollte labordiagnostisch näher untersucht werden. Ein Ikterus ist ein starker Hinweis für eine Hepatitis, deren Ursache aber auch durch verschiedene Laborparameter analysiert wer-

den muss, um die genaue Ursache bzw. den Erreger zu identifizieren.

Klinisch chemische Parameter

Das Differenzialblutbild spielt für die Analyse eines infektiösen Geschehens eine große Rolle. Nach einer bakteriellen Infektion tritt eine Leukozytose auf, die aus polymorphkernigen Granulozyten besteht. Eine Leukopenie kann z. B. beim Typhus auftreten. Eine Lymphozytose tritt typischerweise bei vielen viralen Infektionen auf, wobei die mononukleären Lymphozyten stark vermehrt sind. Bei einer HIV-Infektion verschiebt sich das Verhältnis der CD4+ T-Lymphozyten zu den CD8+ T-Lymphozyten. Ein weiterer Hinweis auf eine Infektion ist die Erniedrigung des Eisenspiegels im Serum, da Eisen von den Gewebsmakrophagen aufgenommen wird. Ein wichtiges Akute Phase Protein stellt das C-reaktive Protein (CRP) dar, das mit dem C-Polysaccharid der Pneumokokkenkapsel reagiert. Bei bakteriellen Infektionen schütten Makrophagen vermehrt Interleukine aus, was wiederum die Synthese von CRP in Leberzellen erhöht. Der CRP-Spiegel korreliert mit den auftretenden Gewebsschä-