

Gefäßchirurgie 2006 · 11:393–401
DOI 10.1007/s00772-006-0492-x
Online publiziert: 21. November 2006
© Springer Medizin Verlag 2006

P. Kujath · J. Scheele

Klinik für Chirurgie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck

Auftreten und Virulenzfaktoren bakterieller Erreger bei Gefäßinfektionen

Unabhängig von der Ursache einer Protheseninfektion wird der weitere klinische Verlauf durch die Pathogenität der beteiligten bakteriellen Erreger bestimmt. Insbesondere Staphylokokken haben ein umfangreiches Arsenal an Virulenzfaktoren, das es ihnen ermöglicht, die Infektion zu etablieren und dem Einsatz von Chemotherapeutika zu widerstehen. Nur eine verbesserte Kenntnis der Wirkungsmechanismen pathogener Bakterien wird es dem Gefäßchirurgen ermöglichen, Gefäßprotheseninfektionen zu beherrschen.

Jede postoperative Wundinfektion belastet den Erfolg eines operativen Eingriffs. Für den Bereich der Gefäßchirurgie sind eine erhöhte Morbidität und Letalität des Patienten unausweichliche Folgen der Infektion. Auslöser sind in erster Linie bakterielle Erreger. Die Grundlage wirksamer Strategien zur Vermeidung und Behandlung bakterieller Infektionen in der Gefäßchirurgie ist die genaue Kenntnis des Erregerspektrums und der bakterienspezifischen Virulenzfaktoren.

Der Erfolg gefäßchirurgischer Eingriffe ist im besonderen Maße von postoperativen Infektionen bedroht, was in der Literatur eindrucksvoll belegt wird. So haben Protheseninfektionen nach rekonstruktiver Aortenchirurgie eine Letalitätsrate von 25–88%. [4, 5, 44]. Die Inzidenz einer Major-Amputation nach Infektion von alloplastischem Material liegt zwischen 25 und 60%. [37].

Zusätzlich zum Leid der Patienten kommen verlängerte Krankenhausaufenthalte,

hohe Kosten und Probleme mit nosokomialen Erregern hinzu. Abgesehen von seltenen Pilzinfektionen werden in der Gefäßchirurgie die Infektionen durch diverse bakterielle Erreger ausgelöst. Durch verbesserte Methoden der molekularen Forschung ist es gelungen, bestimmte pathogene Eigenschaften von Bakterien speziellen chemischen Strukturen zuzuordnen und viele Zellwandbestandteile, Oberflächenproteine und diverse Endo- und Exotoxine zu entschlüsseln. Auf diese Weise ist es möglich, einen besseren Einblick in die pathogenetischen Abläufe der Infektion zu erlangen. Diese Erkenntnisse sind Voraussetzung, um sich sowohl prophylaktisch wie therapeutisch mit Gefäßprotheseninfektionen auseinandersetzen zu können.

Allgemeine Grundlagen der Infektionslehre

Bakterien sind Jahrtausende alt und wichtiger Bestandteil des Mikrokosmos unserer Erde. In dieser Zeit haben sich Bakterien untereinander differenziert, aber auch als eigene Spezies Eigenschaften entwickelt, die es ihnen ermöglichen, in Wasser, Erdreich, Pflanzen und Lebewesen unter ständig wechselnden Umweltbedingungen zu überleben und sich ubiquitär zu verbreiten. In der komplexen Auseinandersetzung von Bakterien mit dem Menschen ist die Definition folgender Begriffe wichtig.

Pathogenität ist die prinzipielle Fähigkeit einer Spezies von Mikroorganismen, in einem Makroorganismus Krankheit zu erzeugen. Obligat pathogene Keime haben das Vermögen, unabhängig von der Abwehrlage des befallenen Individuums,

eine Infektion hervorzurufen. Fakultativ pathogene Erreger bedürfen zur Auslösung von Krankheiten besonderer Gegebenheiten, d. h. infektionsbegünstigende Faktoren seitens des Wirts.

Der Begriff der *Virulenz* (lat. Giftigkeit) beschreibt den Ausprägungsgrad krankheitserzeugender Eigenschaften einer pathogenen Spezies. Virulenz ist ein quantitativer Begriff und der Pathogenität untergeordnet. Experimentelles Maß der Virulenz ist die ID₅₀ (Dosis, die in 50% der Experimente zur Infektion führt) und die LD₅₀ (Dosis, die für 50% der Infizierten letal ist).

Abzugrenzen ist die *Infektiosität*, mit der man die Übertragbarkeit, Anheftung und weitere Vermehrung von Erregern bezeichnet. Dies ist ein qualitativer Begriff, im Gegensatz zur *Kontagiosität*, mit der die Ansteckungsfähigkeit eines infizierten Makroorganismus (bei einem Erkrankten) durch aktive oder passive Übertragung quantitativ nachvollzogen werden kann (Kontagionsindex).

Um ihre schädigende Wirkung im Rahmen einer Infektion voll zur Entfaltung zu bringen, benötigen Erreger unterschiedliche Arten von Virulenzfaktoren, die man ihrer schädigenden Wirkungsweise entsprechend in *funktionelle Klassen* unterteilt hat.

Adhärenz – Adhäsine

Voraussetzung für eine Infektion ist die Anheftung der Mikroorganismen an die

Die Autoren danken Herrn Prof. Dr. A. Rodloff für das Gegenlesen und die Korrektur des Artikels

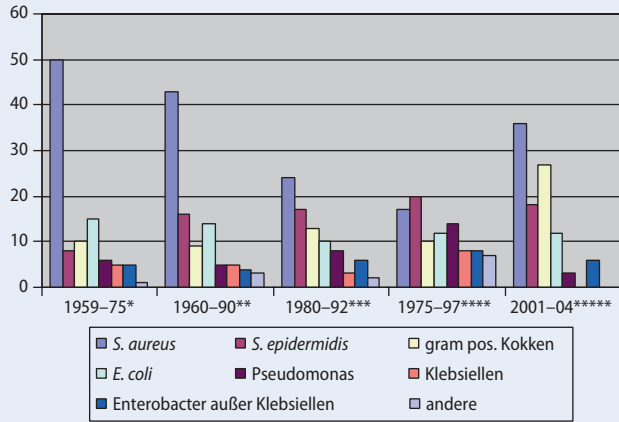


Abb. 1 ▲ Bakteriologische Befunde der Protheseninfektionen in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitraum [29]. Ergänzung durch aktuelle Daten aus dem Zeitraum 2001–2004. Die Y-Achse zeigt die Prozentzahlen, die X-Achse gibt die Untersuchungszeiträume seit Beginn der rekonstruktiven Gefäßchirurgie wieder. * Kumulative Häufigkeit aus 193 Fällen von Protheseninfektionen [4, 18, 20, 24, 25, 26, 31, 39, 42]; ** entsprechend den Serien zwischen 1960 bis 1990 von Bandyk 1991 [2]; *** entsprechend den Serien zwischen 1980 und 1992 zusammengefasst von [49]; **** kumulative Häufigkeit aus 376 Fällen von Protheseninfektionen [5, 6, 23, 27, 34, 38, 40, 41]; ***** kumulative Häufigkeit aus 102 Fällen von Protheseninfektionen [15, 19, 36]

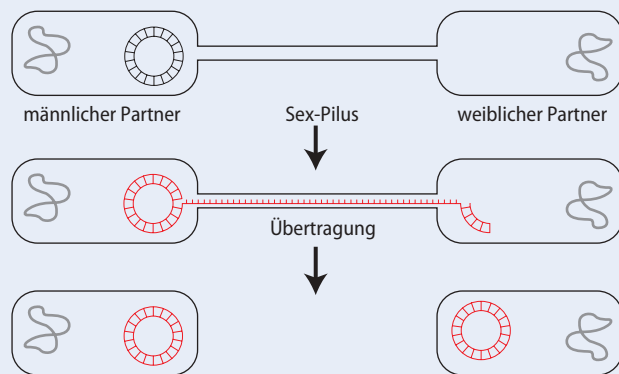


Abb. 2 ▲ Konjugation: Gen-Übertragung über Sex-Pili [22]

Wirtszelle. Diese Haftung beruht auf einer artspezifischen Wechselwirkung zwischen Adhäsinen des Erregers und homologen Rezeptoren auf den Zellen des Wirtsgewebes. Besonders an verletzten Gewebsoberflächen wird der Adhäsionsmechanismus begünstigt. Für einzelne Bakterienarten konnten in der Struktur völlig unterschiedliche Adhäsionsmoleküle entdeckt werden. Ein Fehlen des Rezeptors am Makroorganismus bedeutet Unempfanglichkeit. Fehlen die Adhäsine, sind die Bakterien avirulent.

Invasion – Invasine

Invasine ermöglichen ein Eindringen von Bakterien durch die Schutzbarrieren des

menschlichen Körpers. Dieser Schritt erfolgt über die Zerstörung von Wirtszellen durch Exotoxine (z. B. „spreading factors“) oder mit der aktiven Aufnahme von Erregern in die Wirtszelle.

Etablierung der Infektion – Etabline

Um sich endgültig im Wirtsorganismus zu etablieren, haben Erreger eine bestimmte Form von Virulenzfaktoren entwickelt, die gegen das Abwehrsystem des Wirtsorganismus gerichtet sind. Diese Etabline oder auch Impedine können die spezifische und unspezifische Immunantwort des Wirts verändern, ausschalten und umgehen. So vermag beispielsweise S. aureus ein Glykoprotein, die Ko-

agulase, zu sezernieren, die sich mit Prothrombin verbindet und Fibrinogen zu Fibrin spaltet. Die gebildeten Fibrinstrukturen bilden einen Schutz für die Bakterien vor Phagozyten. Leukozidin ist sogar in der Lage, Phagozyten abzutöten. Ferner vermag Protein A von S. aureus sich an das Fc-Stück von IgG-Antikörpern zu binden. Durch Blockade des Fc-Rezeptors am Phagozyten werden die Antikörper unwirksam.

Aggressine/Toxine

Die Schädigung des Wirts und damit der weitere Verlauf der Infektion erfolgt über sog. Aggressine. Zumeist handelt es sich um sezernierte Exotoxine, die hauptsächlich in der stationären Phase des bakteriellen Wachstums gebildet werden. Aggressine können jede Art von Gewebe angreifen und zerstören. Auch das Endotoxin gramnegativer Erreger ist dieser funktionellen Klasse zuzuordnen.

Module

Module greifen in die Entzündungsreaktion des Wirts ein und bewirken eine Induktion von körpereigenen Zytokinen. Diese führen zu einer Initiierung der für die Entzündungsreaktion relevanten Kaskaden wie der Akute-Phase-Reaktion, der Aktivierung des Komplementsystems, sowie des Kinin- und Blutgerinnungssystems. Außerdem erfolgt eine weitere Freisetzung von Zytokinen aus den Makrophagen. Die Superantigene von S. aureus (Exotoxin A-E) werden ebenfalls zu den Modulen gerechnet [32].

Epidemiologie von Protheseninfektionen

Über die Jahrzehnte ist S. aureus als der dominierende Erreger für Gefäßprotheseninfektionen anzusehen. Schlüsselst man das Spektrum der Infektionserreger über die Jahrzehnte auf, so zeigt sich ein kontinuierlicher Rückgang von S. aureus [29]. Pseudomonas aeruginosa und S. epidermidis nehmen deutlich zu (Abb. 1). Auch Klebsiellen und E. coli werden in den letzten Jahren häufiger beobachtet.

Hier steht eine Anzeige.



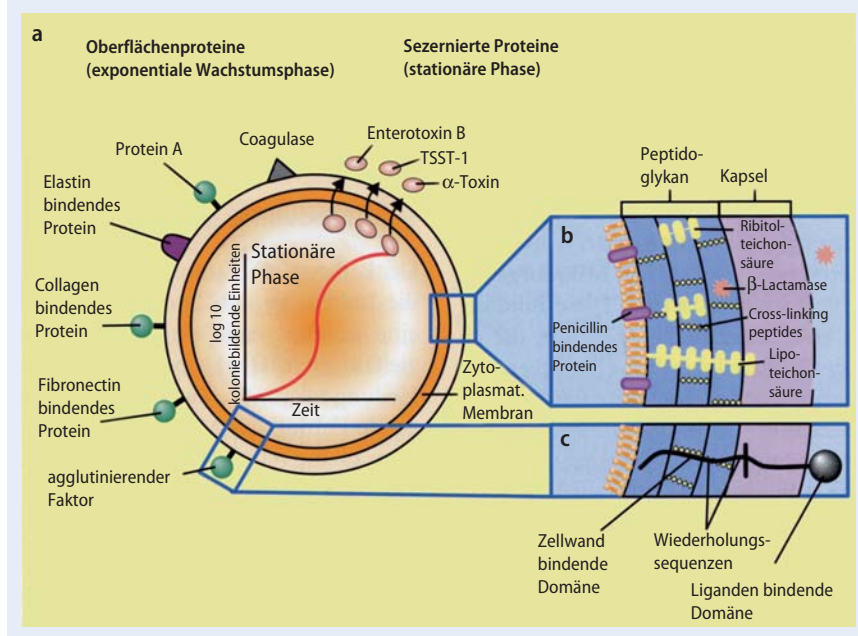


Abb. 3 ▲ Schematischer Aufbau von *S. aureus* nach Lowy [32]. (Copyright © 1998 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Adaptiert 2006 mit freundlicher Genehmigung)

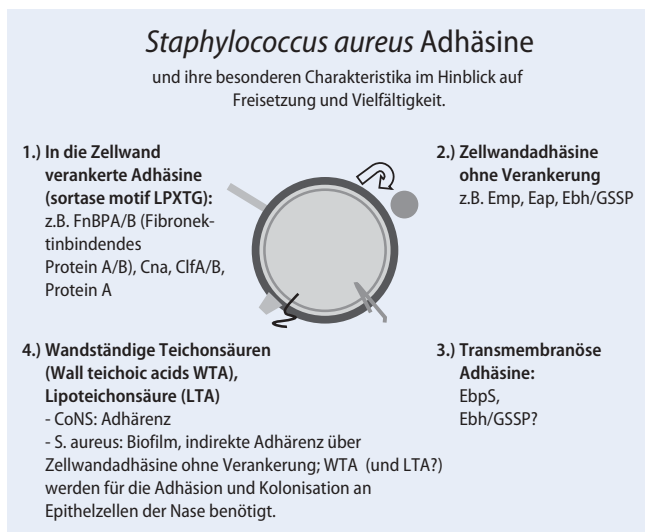


Abb. 4 ◀ Vier bekannte Klassen der *S. aureus*-Adhäsine [43]

Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus muss nach wie vor als der wichtigste Erreger vaskulärer Protheseninfektionen angesehen werden. Deshalb wird er im Folgenden als beispielhaft für die Beschreibung von Virulenzkriterien gewählt.

Auf dem 9. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie 1880 wies der schottische Arzt Alexander Ogden auf die klinische Bedeutung von Haufenkokken hin, die er dem mikroskopischen Bild entsprechend mit Staphylokokken (griech. Traube) benannte. Dieser geschichtliche Hinweis unterstreicht die enge Verknüpfung

zwischen diesen wichtigen humanpathogenen Erregern und der operativen Medizin.

Staphylococcus aureus gehört zur Familie der Micrococcaceae. Der Erreger zeichnet sich durch eine hohe Variabilität und Anpassungsfähigkeit aus. Unter dem Mikroskop erscheint *S. aureus* als grampositive Kokke, die in typische Haufen gelagert ist. Bezeichnend sind die goldene Pigmentation der Kolonien, die positive Koagulase-reaktion und die Mannitolfermentation.

Die Klassifikation der Staphylokokken erfolgt über den Virulenzfaktor der Koagulase, einem extrazellulären Enzym, das

im Serum an Prothrombin bindet und die Bildung von Fibrinogen zu Fibrin katalysiert. *S. aureus* ist koagulasepositiv. Koagulase-negative Staphylokokken gehören zur normalen Flora der Haut- und Schleimhäute des Menschen. Der häufigste Vertreter ist *S. epidermidis*. Weiterhin gehören zu dieser Gruppe *S. saprophyticus*, *haemolyticus* und *capitis*. Koagulase-negative Staphylokokken sind schon wegen ihrer häufigen Beteiligung an Protheseninfektionen generell nicht mehr als pathogen einzustufen.

Vorkommen

Staphylokokken finden sich ubiquitär. Menschen bilden ein natürliches Reservoir für Staphylokokken. *S. aureus* findet sich etwa bei 20–30% gesunder erwachsener Personen im Nasenvorhof, den Kopfharen, unter den Achseln und an der Rima ani. Auch im Mund- und Rachenbereich lässt sich der Erreger nachweisen, ebenso im Darm. Auf der Haut findet *S. epidermidis* in der Tiefe von Haarfollikeln und Talgdrüsen unter anaeroben Verhältnissen günstigere Bedingungen vor und ist dort entsprechend häufiger anzutreffen. Patienten mit Diabetes mellitus, dialysepflichtiger Niereninsuffizienz, Schwächung des Immunsystems und auch operativ behandelte Patienten weisen überproportional häufig eine Besiedlung mit *S. aureus* auf [28].

Die Übertragung von *S. aureus* kann endogen durch Patienten und exogen durch Krankenhauspersonal stattfinden. Weitere seltene Übertragungswege erfolgen über die Raumluft und aus der Umwelt heraus. Für den endogenen Übertragungsweg wird die patienteneigene Besiedlung zumeist aus dem Nasen-Rachenraum als ursächlich angesehen [14]. Diese wird bei sporadischen Infektionen, wie z. B. der Bakteriämie oder der Infektion von Gefäßprothesen, als häufigste Ursache betrachtet. [1, 47]

➤ **Die Übertragung von *S. aureus* kann endogen durch Patienten und exogen durch Krankenhauspersonal erfolgen**

Ob die präoperative Eradizierung einer mit *S. aureus* befallenen Nase und ihrer

Nebenhöhlen vor Gefäßoperationen sinnvoll ist, konnte bislang nicht belegt werden.

Bei exogenen Infektionen sind Hospitalstämme beteiligt. Diese Stämme zeichnen sich oft durch eine besondere Ausbreitungsfähigkeit und eine höhere Virulenz aus und gehen oft mit einer Mehrfachresistenz gegenüber Antibiotika einher. [48].

Genom

Das Genom der Staphylokokken besteht aus einem zirkulärem Chromosom und Prophagen, Plasmiden und Transposons. Virulenzfaktoren und antibiotische Resistenzmerkmale finden sich ebenso auf dem Chromosom wie auf extrachromosomalen Strukturen. Wichtig für die Kliniker ist, dass Virulenzfaktoren und auch Resistenzmechanismen durch Konjugation von chromosomalen und extrachromosomalen Strukturen wie den Plasmiden, Integrons oder Transposons auf weitere Staphylokokkenspezies und auch auf andere grampositive Bakterien übertragen werden können (■ **Abb. 2**). So kommt es in Krankenhäusern mit Spezialabteilungen wie Intensivstationen unter besonderen, für die Erreger zum Teil idealen Umweltbedingungen zu einer Virulenzsteigerung, z. B. durch mehrfache Körperpassagen.

Die *genetische Regulation* und Koordination des Virulenzarsenals sind seit Jahren Ziel mikrobiologischer Forschung. So induziert beispielsweise *agr* die Expression von Exoproteinen, während gleichzeitig die Bildung von Oberflächenproteinen gehemmt wird (■ **Abb. 3**). Von klinischer Bedeutung ist, dass während der experimentellen Wachstumsphase der Bakterien hauptsächlich Oberflächenproteine gebildet werden. Hingegen fällt die Bildung von Exotoxinen in die stationäre Phase der bakteriellen Vermehrung. Der Erreger mobilisiert primär sein Virulenzpotenzial für die Adhäsion, um später dann über die Aggressine und Impedine die Ausbreitung der Infektion im Gewebe voranzutreiben [32].

Nach dem derzeitigen aktuellen Stand des Wissens ist die genetische Regulation der Virulenzfaktoren in ein kompliziertes Netzwerk eingebunden. So wurden verschiedene Abschnitte des bakteri-

ellen Genoms wie *agr*, *sar*, *sigB*, *rot*, *arlRS*, *svrA* und *saeRS* identifiziert [3, 45].

Teil der Regulationsmechanismen ist ein interzelluläres Kommunikationssystem („quorum sensing system“), das kurze Peptide („auto-inducing peptides“, AIP) als Botenstoffe verwendet, um damit auch die bakterielle Population zu steuern. Mit Hilfe dieses Steuerungssystems kann sich *S. aureus* den unterschiedlichsten Umweltbedingungen anpassen [7].

Zellwand, Oberflächenproteine und Toxine

Die Zellwand von *S. aureus* besteht zu mindestens 50% aus Peptidoglykan, dessen Untereinheiten die N-Acetylglucosamin- und N-Acetylmuraminsäure chemisch aufgeklärt sind. Das Peptidoglykan hat eine dem Endotoxin ähnliche Wirkung und kann die Freisetzung von Zytokinen aus Makrophagen bewirken sowie die Aggregation von Plättchen initiieren und außerdem die Komplementkaskade aktivieren. Weiterer Bestandteil der Zellwand ist die Lipoteichonsäure, ein Polymer aus Glycerolphosphat, das an den Adhäsionsmechanismen von *S. aureus* beteiligt ist.

Am Vorgang der Adhäsion ist eine Reihe von chemisch unterschiedlichen Proteinen beteiligt. Derzeit sind 4 Klassen bekannt (■ **Abb. 4**).

■ In der Zellwand verankerten Adhäsine

Diese Adhäsine verbinden sich irreversibel mit Komponenten der extrazellulären Matrix des Wirts wie Kollagen, Fibronectin und Fibrinogen. *S. aureus* bildet eine Gruppe von Adhäsinen, die MSCRAMM („microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules“) genannt werden [35]. Diese Proteine lassen sich entsprechend ihrer Funktion in Fibronectin bindende Polypeptide (FnbpA, FnbpB – Fibronectin binding proteins A/B) unterteilen, die aus etwa 40 Aminosäuren bestehen. Sie vermögen auch an Fibrinogen zu binden [46]. Auch die Proteine des Clumping-Faktors (ClfA und ClfB) zählen zu den MSCRAMM.

Zusammenfassung · Abstract

Gefäßchirurgie 2006 · 11:393–401
DOI 10.1007/s00772-006-0492-x
© Springer Medizin Verlag 2006

P. Kujath · J. Scheele

Auftreten und Virulenzfaktoren bakterieller Erreger bei Gefäßinfektionen

Zusammenfassung

Protheseninfektionen in der Gefäßchirurgie sind durch eine hohe Morbidität und Letalität belastet. Der klinische Verlauf dieser Infektionen wird durch humanpathogene Bakterien determiniert. In Jahrmillionen haben bakterielle Erreger wie *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis* oder *Pseudomonas* ein umfangreiches Arsenal an Virulenzfaktoren entwickelt. Adhäsine, Invasine, Etabline, Moduline und Aggressine ermöglichen spezialisierten Arten, die akute Infektion im Prothesenbereich zu etablieren und den Infektionsprozess zu chronifizieren. Dieser Vorgang wird durch die Bildung von Biofilmen und SCV („small colony variants“) unterstützt und unterhalten. Der gesamte Krankheitsprozess wird durch das sich ständig verstärkende Resistenzproblem von bakteriellen Erregern verschärft.

Schlüsselwörter

Gefäßinfektionen · Chirurgie · Staphylokokken · Virulenz · Resistenz

Occurrence and virulence factors of bacterial pathogens in vascular infections

Abstract

Prosthetic infections in vascular surgery involve high morbidity and mortality. The pathogenic potential of such bacteria as *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* and *Pseudomonas* spp. is the main determinant of the clinical course, and over millions of years these have developed an extensive arsenal of virulence factors. Acute infection of vascular prostheses is mediated by the expression of adhesins, invasins, etablines, various toxins and modulins, enabling selected species to establish and maintain periprosthetic infection. Formation of biofilm and SCVs (small colony variants) fosters the infectious process, which is further aggravated by the omnipresent problem of bacterial resistance.

Keywords

Vascular infections · Surgery · Staphylococci · Virulence · Resistance

Tab. 1 Auflistung wesentlicher Virulenzfaktoren von *S. aureus*

Virulenzfaktor	Staphylococcus aureus	Koagulasenegative Staphylokokken	Pathogenetische Bedeutung
Polysaccharidkapsel	(+)	+	– Einige Staphylokokkenstämme bilden eine Schleimkapsel → Schutz vor körpereigener Abwehr, Adhärenz an Kunststoffmaterialien (z. B. Katheterinfektionen)
DNase	+	–	– Zerstörung des Erbguts
Koagulase	+	–	– Koagulase bindet im Serum an Prothrombin und aktiviert die Entstehung von Fibrin aus Fibrinogen – Begünstigt die Abszessbildung
Katalase	+	+	– Schutz vor toxischen Sauerstoffprodukten
Lipoteichonsäure	+	–	– Begünstigt die Adhärenz an Körperzellen
Hämolyse	+	–	– 4 verschiedene Hämolsine: ·α-Hämolysin → dermonekrotische, zytotoxische und letale Effekte ·β-Hämolysin → hämolysierend, zytotoxisch ·γ-Hämolysin → hämolysierend, zytotoxisch ·δ-Hämolysin → keine pathogenetische Rolle zuzuordnen
Leukocidin	+	–	– Schädigt Makrophagen und Granulozyten → Degranulierung
Hyaluronidase	+	–	– Depolymeridase → Zerstörung der zellulären Adhärenz → Gewebsinvasivität
Exfoliatin A und B	(+)	–	– Wird von 5% der <i>S.-aureus</i> -Stämme gebildet – Epidermolytisches Toxin → bullöse Abhebung der Haut zwischen Stratum spinosum und Stratum granulosum → staphylokokkenbedingtes Lyell-Syndrom
Enterotoxine A–E	(+)	–	– Wird von 5% der <i>S.-aureus</i> -Stämme gebildet – Hitzestabil – Kontaminierte Lebensmittel (v. a. Milch-, Ei-, Schweinefleischprodukte) → Toxinbildung → erhitzen tötet Bakterien ab, vernichtet jedoch nicht das Toxin → Lebensmittelvergiftung
Toxic-shock-Syndrom-Toxin-1 (TSST-1)	(+)	–	– Wird von 1% der <i>S.-aureus</i> -Stämme gebildet – TSST-1 stimuliert Lymphozyten → überschießende, unkontrollierte Zytokinbildung (v. a. TNF-α) → toxisches Schocksyndrom

- Nicht in der Zellwand verankerten Adhäsine
Adhäsine dieser Klasse werden auch als „SERAMS“ („secretable expanded repertoire adhesive molecules“) bezeichnet. Sie bilden eine Art Kittsubstanz mit breiter Spezifität für eine Reihe wirtseigener Matrixproteine (z. B. Fibrinogen, Fibronectin, Kollagen) und werden nicht kovalent, möglicherweise über spezifische Rezeptorproteine mit der Bakterienzellwand verbunden. Vertreter dieser Klasse von Adhäsinen sind Eap/Map („extracellular adherence protein“/“MHC-class-II-analogous protein“) und Emp („extracellular matrix protein-binding protein“) [43].
- Transmembranöse Adhäsine
Als Beispiel für diese Klasse von Adhäsinen mit transmembranöser Komponente sei das Ehb („extracellular matrix-binding protein homologue“) genannt. Ehb bindet spezifisch an Fibronectin und möglicherweise an Endothelzellen [8].

- Teichonsäuren/Lipoteichonsäuren
Teichonsäuren (WTA, „wall teichoic acids“) spielen eine Rolle bei der Anlagerung von *S. aureus* an Epithelzellen und Alveolarzellen. Lipoteichonsäuren dienen unter anderem als Bindungspartner für die nicht in der Zellwand verankerten Adhäsine [43].

Die weiteren *Oberflächenproteine* von *S. aureus* sind in **■ Tabelle 1** aufgeführt. Sie zeichnen sich chemisch durch eine ligandenbindende Domäne an der Oberfläche der Zellkapsel und eine in der Zellwand verankerte Domäne aus. Die beiden chemisch unterschiedlichen Enzyme Koagulase und der Clumping-Faktor binden sich an das Blutserum offener Wunden. Durch Aktivierung der Endstrecke der Blutgerinnung kommt es zur Ausfällung von Fibrin. Dieses wird in die für Staphylokokken charakteristische Abszessmembran integriert. Protein A hat antiphagozytäre Eigenschaften und vermag den Fc-Teil am IgG zu binden. Durch die

Bindung des Fc-Stücks entgeht der Erreger der Opsonierung und Phagozytose.

Innerhalb der Zelle bildet *S. aureus* differente *Toxine*. Hyaluronidase, Hämolsine, Leukocidine und weitere unspezifische Enzyme wie Proteasen und Lipasen vermögen unterschiedliche Gewebsstrukturen zu zerstören. Nur durch das Zusammenwirken solcher Virulenzfaktoren lassen sich desaströse Krankheitsbilder mit massiven Abszessen aller Körperregionen erklären. So vermag beispielsweise das Toxin Exfoliatin die Hautschichten Stratum spinosum und Stratum granulosum zu spalten und massive Epidermolysen (Lyell-Syndrom) auszulösen. Zu den Toxinen wird auch das Panton-Valentine-Leukocidin gerechnet. Dieser Virulenzfaktor ist oft mit dem cMRSA („community-acquired MRSA“) vergesellschaftet und gewann in den letzten Jahren durch lokale Epidemien an Bedeutung. Das Panton-Valentine-Leukocidin führt zu lokalen Hautnekrosen und schweren nekro-

tisierenden Pneumonien bis hin zur Perforation [11]. Die Enterotoxine A–E und das Toxic-shock-Syndrom-Toxin (TSST-1) bewirken spezifische Krankheitsbilder wie die Lebensmittelvergiftung oder das Toxic-shock-Syndrom.

Biofilm

Es wird vermutet, dass mehrere Stämme an der Bildung dieser Infektionen beteiligt sind. Eine wichtige Determinante für die Virulenz ist die Bildung extrazellulärer Polysaccharidadhäsine mit der Möglichkeit Biofilme zu bilden. Prinzipiell bilden die meisten Bakterien unter natürlichen Umweltbedingungen Biofilme [9]. Aufgrund der hohen klinischen Relevanz haben sich mehrere Forschergruppen dieser Thematik angenommen [13, 33]. Die Entwicklung eines Biofilms beginnt mit dem Andocken der Bakterien auf dem prothetischen Material durch zusätzliche Bildung eines klebrigen Schleims, der wiederum die Adhärenz unterstützt. *S. epidermidis* produziert zwei großmoleku-

lare Polysaccharide, ein kapsuläres polysaccharid Adhäsine (PSA) und ein „polysaccharid interzelluläres polysaccharid“ (PIA), deren Struktur mit dem Grundbaustein N-Acetyl-Glucosamin weitgehend aufgeklärt ist.

Die komplexe Steuerung der Bildung von Biofilm erfolgt über ein sog. Quorum-sensing-System [30]. So entsteht aus mehreren Staphylokokkenzelllagen und der extrazellulären Schleims substanz, die sich irreversibel mit den Wirtsproteinen verbindet, der Biofilm. Die Komplexität des Vorgangs wird dadurch belegt, dass während der Expression von Biofilmproteinen die Bildung von Adhäsionsmolekülen (MSCRAMM) zurückgeht [10]. Für den Gefäßchirurgen ist die Tatsache relevant, dass die Adhäsion der Bakterien primär an wirtseigene Proteine und nicht an Biomaterialien erfolgt. Ein solcher Biofilm kann bis zu 160 µm dick werden [13] und ist gegenüber Chemotherapeutika und wirtseigener Abwehr weitgehend inert. Dies erklärt, dass infizierte Gefäßprothesen schlecht durch

Antibiotika zu sanieren, damit meist therapieresistent sind und letztlich nur die Explantation die einzige Lösung zur Sanierung bleibt.

Small colony variants

Für den Verlauf chronischer therapieresistenter Infektionen sollte die Veranlagung von *S. aureus* und anderen Erregern, „small colony variants“ (SCV) zu bilden, intensiver beachtet werden. Das Phänomen bakterieller Erreger, Mikrokolonien zu bilden, ist seit über 100 Jahren bekannt. Per definitionem sind diese Mikrokolonien im Vergleich zu normalen Kolonien um das 10-Fache kleiner. Vermutlich liegt der Entstehung ein Defekt der Atmungskette und des Elektronentransports zugrunde [12]. Auch Gentamicin wird ein Einfluss auf die Bildung von SCV nachgesagt, was besonders für den Einsatz von gentamicinhaltigen Ketten von Bedeutung für die Klinik ist. SCV sind nicht leicht zu kultivieren und wegen ihrer Größe in der Diagnostik schwierig zu identifizieren.

Hier steht eine Anzeige.

Resistenzmechanismen

Die Entwicklung bakterieller Resistenzen gegenüber Antibiotika ist im engeren Sinne nicht den Virulenzsystemen zuzuordnen. Dennoch behindert die Resistenzentwicklung den gesamten Ansatz der konservativen Therapie mit Antibiotika. Dadurch werden Infektionsgefährdung und Ausmaß deutlich vergrößert.

Der Einsatz antibakterieller Chemotherapeutika bedingte bei den Bakterien eine Resistenzentwicklung gegenüber diesen Substanzen. Für die Abwehrstrategie gibt es vom Prinzip her 4 wichtige Mechanismen:

- Chemische Aufspaltung, Inaktivierung oder Modifikation des Wirkstoffs,
- Veränderung der bakteriellen Zielstruktur, an der Chemotherapeutika angreifen,
- Verhinderung der Penetration des Antibiotikums in das Bakterium,
- Effluxmechanismen mit selektiver Ausscheidung des Antibiotikums.

Diese Wirkmechanismen richten sich gegen alle derzeit verfügbaren Antibiotikaklassen und werden von den unterschiedlichen Bakterienarten zumeist durch Mutation ständig weiterentwickelt. Damit erhält die Auseinandersetzung zwischen Bakterien und Antibiotika eine fortwährende Dynamik, die vom qualitativen und quantitativen Einsatz der Antibiotika, aber auch von den typischen Umweltbedingungen abhängig ist. Voraussetzung für die Entwicklung von Resistenzen sind Resistenzgene [48]. Diese kodieren die verschiedenartigen Resistenzmechanismen.

Resistenzgene können von einem Stamm über Plasmide – durch den Prozess der Konjugation – auf einen anderen Stamm übertragen werden. Von besonderer klinischer Relevanz ist die Resistenzentwicklung von *S. aureus*-Stämmen durch Veränderung der bakteriellen Zielstruktur. β -Lactam-Antibiotika können wegen der Veränderung des Penicillin bindenden Proteins nicht mehr wirksam werden. Aus historischen Gründen wurden die Stämme MRSA (Methicillin Resistente *S. aureus*) genannt. Virulenzgene und Resistenzgene treten unabhängig voneinander auf. Man muss jedoch befürchten, dass beide

bei nosokomialen Erregern durch Selektion gepaart vorliegen.

Das für die Methicillinresistenz entscheidende (MRSA-) *mecA*-Gen ist in der DNA des Chromosoms lokalisiert. Die derzeitige Entwicklung und die Erkenntnis der chromosomalen DNS-Kodierung des *mecA*-Gens legen die Vermutung nahe, dass es v. a. in den Krankenhäusern zu einem weiteren Anstieg der MRSA-bedingten Infektion kommen wird [21].

Staphylococcus epidermidis

Koagulasenegative Staphylokokken, insbesondere *Staphylococcus epidermidis*, haben sich zu wichtigen nosokomialen Erregern entwickelt, die besonders an Infektionen mit eingebrachtem Fremdmaterial beteiligt sind.

S. epidermidis ist als Kommensale an der Mikroflora der menschlichen Haut und Schleimhäute beteiligt. Die Ausbildung spezieller Virulenzfaktoren hat es dem Erreger ermöglicht, sich an Biomaterialien jeglicher Art festzusetzen.

Infektionen künstlicher Herzklappen, ventrikuloperitoneale Shunts und Dialyseshunts werden überwiegend durch *S. epidermidis* hervorgerufen. Im Bereich der Gefäßchirurgie sind Infektionen von intravaskulären Kathetern und eingebrachten Stents mit *S. epidermidis* überproportional anzutreffen [17]. Pathogenetisch ist hierfür die Bildung einer Mucinkapsel verantwortlich. Diese stellt eine visköse extrazelluläre Polysaccharidmatrix dar, die die Anhaftung an prothetischem Material erhöht und den Erreger schützt [29].

Pseudomonas aeruginosa

Vornehmlich im angloamerikanischen Schrifttum wird zunehmend über Gefäßprotheseninfektionen mit *Pseudomonas* berichtet. Der gramnegative Keim ist als sog. Nass- und Pfützenkeim ein wichtiger Hospitalismuserreger. *P. aeruginosa* zeichnet sich durch ein breites Spektrum an Virulenzfaktoren aus. Der Erreger ist polar begeißelt und trägt Fimbrien, die als Adhäsine wirken. *P. aeruginosa* bildet eine Schleimschicht (Alginat), die sich zum Bio-film auf Oberflächen (Gefäßprothesen) ausdehnt und vor Phagozytose schützt. Extrazelluläre Toxine wie Hä-

molysine und Proteasen wirken gewebszerstörend. Als wichtigster Virulenzfaktor gilt das Exotoxin A, ein Zytotoxin, das die Proteinbiosynthese der Wirtszelle hemmt.

Kommentar

Die Kenntnis und die Berücksichtigung des gesamten Virulenzarsenariums bakterieller Erreger, muss jedem Gefäßchirurgen die extreme Gefahr drohender Infektion bewusst werden lassen. Vermeidungsstrategien lassen sich nur bei besserer Kenntnis der Pathogenese von Infektionen entwickeln. Problematisch ist nach wie vor, dass in der mikrobiologischen Routinediagnostik neben der Identifizierung der Erreger nur Resistogramme erstellt werden und keine Analyse der Virulenzfaktoren erfolgt. Bei Häufung von infektiösen Ereignissen wäre dies aber wünschenswert.

Fazit für die Praxis

Das zunehmende Wissen im Bereich der mikrobiologischen Grundlagenforschung zeigt eindrucksvoll die Komplexität der biochemischen Abläufe im Rahmen bakterieller Infektionen. Der Gefäßchirurg muss wissen, dass Bakterien ein umfangreiches Arsenal an Virulenzfaktoren beherbergen, das es ihnen ermöglicht, auf unterschiedlichste Bedingungen zu reagieren. Wegen des ubiquitären Auftretens pathogener Erreger muss deshalb mit einer ständigen Gefährdung des Patienten gerechnet werden. Dem endogenen Infektionsweg seitens des Patienten sollte zunehmend Rechnung getragen werden. Die Initiierung der Infektion durch vielfältige Adhäsine erfolgt nicht an der Gefäßprothese, sondern an den extrazellulären Strukturen der Wunde. Danach gelingt es den bakteriellen Populationen unter anderem durch Bildung von Biofilm und „small colony variants“ den Infektionsprozess zu etablieren und zu chronifizieren. Durch diese Vorgänge wird die Option einer antimikrobiellen Chemotherapie stark eingeschränkt. Die ansteigende Resistenzentwicklung der Bakterien verstärkt dieses Problem. Deshalb wird der Chirurg weiterhin auf seine ureigensten Therapie-maßnahmen zurückgreifen müssen.

Korrespondierender Autor

Prof. Dr. P. Kujath



Klinik für Chirurgie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
Ratzeburger Allee 160,
23538 Lübeck
peter.kujath@chirurgie.uni-luebeck.de

Interessenkonflikt. Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

Literatur

1. Altemeier GA, Culbertson WR (1968) Surgical considerations of endogenous infections: sources, types and methods of control. *Surg Clin North Am* 48: 227–240
2. Bandyk DF (1991) Vascular graft infections: epidemiology, microbiology, pathogenesis, and prevention. In: Bernhardt VM, Towne JB (Hrsg) *Complications in Vascular Surgery*. Quality Medical Publishing, St. Louis, pp 223–234
3. Bronner S, Monteil H, Prevost G (2004) Regulation of virulence determinants in *Staphylococcus aureus*: complexity and applications. *FEMS Microbiol Rev* 28: 183–200
4. Bunt TJ (1983) Synthetic vascular graft infections. *Surgery* 93: 733–746
5. Calligaro KD, Veith FJ (1991) Diagnosis and management of infected prosthetic grafts. *Surgery* 110: 805–813
6. Cherry K J Jr, Roland CF, Pairero PC et al. (1992) Infected femorodistal bypass: is graft removal mandatory? *J Vasc Surg* 15: 295–305
7. Cheung AL, Projan SJ, Gresham H (2002) The genomic aspect of virulence, sepsis, and resistance to killing mechanisms in *Staphylococcus aureus*. *Curr Infect Dis* 4: 400–410
8. Clarke SR, Harris LG, Richards RG (2002) Analysis of Ehb, a 1.1-megadalton cell wall-associated fibronectin-binding protein of *Staphylococcus aureus*. *Infect Immun* 70: 6680–6687
9. Costerton JW, Stewart PS (1999) Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 284: 1318–1322
10. Cucarella C, Tormo MA, Knecht E et al. (2002) Expression of the biofilm-associated protein interferes with host protein receptors of *Staphylococcus aureus* and alters the infective process. *Infect Immun* 70: 3180–3186
11. Dufour P, Gillet Y, Bes M (2002) Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in France: emergence of a single clone that produces Panton-Valentine leukocidin. *CID* 35: 819–824
12. von Eiff C, Peters G, Becker K (2006) The small colony variant (SCV) concept – the role of staphylococcal SCVs in persistent infections. *Int J Care Injured* 37: 26–33
13. von Eiff C, Kipp F (2000) Pathogenese, Diagnostik und Prävention von fremdkörperassoziierten Infektionen. *Internist* 41: 1180–1188
14. von Eiff C, Becker K, Machka K (2001) Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *N Engl J Med* 344: 11–16
15. Fiorani P, Speziale F (2003) Endovascular graft infection: preliminary results of an international enquiry. *J Endovasc Ther* 10: 919–927
16. Fry WJ, Lindenauer SM (1967) Infection complicating the use of plastic arterial implants. *Arch Surg* 94: 600–609
17. Fitzgerald SF, Kelly C, Humphreys H (2005) Diagnosis and treatment of prosthetic aortic graft infections: confusion and inconsistency in the absence of evidence or consensus. *J Antimicrob Chem* 56: 996–999
18. Fry WJ, Lindenauer SM (1967) Infection complicating the use of plastic arterial implants. *Arch Surg* 94: 600–609
19. Gabriel M, Pukacki F (2004) Current options in prosthetic vascular graft infection: comparative analysis of 63 consecutive cases. *Langenbecks Arch Surg* 389: 272–277
20. Goldstone J, Moore WS (1974) Infection in vascular prostheses. *Am J Surg* 128: 225–233
21. Grayson ML (2006) The treatment triangle for staphylococcal infections. *N Eng J Med* 355: 724–727
22. Hahn H, Falke D, Kaufmann SHE, Ullmann U (1999) *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*, 3. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg, New York Tokio
23. Hannon RJ, Wolfe JHN, Mansfield AO (1996) Aortic prosthetic infection: 50 patients treated by radical or local surgery. *Br J Surg* 83: 654–658
24. Hoffer PW, Gensler S, Haimovici H (1965) Infection complicating arterial grafts. *Arch Surg* 90: 427–435
25. Jamieson GG, De Weese JA, Rob CG (1975) Infected arterial grafts. *Ann Surg* 181: 850–852
26. Javid H, Julian OC, Dye WS (1962) Complications of aortic grafts. *Arch Surg* 85: 650–662
27. Kieffer E, Bahnni A, Koskas F et al. (1993) In situ allograft replacement of infected infrarenal aortic prosthetic grafts: Results in forty-three patients. *J Vasc Surg* 17: 349–356
28. Kluytmans JAJW, Mouton JW (1995) Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* as a major risk factor for wound infections after cardiac surgery. *J Infect Dis* 171: 216–219
29. Knosalla C (2001) Experimentelle und klinische Untersuchungen über den Gebrauch von Allograft-Material zur In-situ-Behandlung von Infektionen im Bereich der Aorta. Habilitationsschrift, Charité, Berlin
30. Kong KF, Vuong C, Otto M (2006) *Staphylococcus* quorum sensing in biofilm formation. *Int J Med Microbiol* 296: 133–139
31. Liekweg WG, Greenfield LJ (1977) Vascular prosthetic infections: collected experience and results of treatment. *Surgery* 81: 335–342
32. Lowy FD (1998) *Staphylococcus aureus* infections. *N Eng J Med* 339(8): 520–532
33. Mack D, Fisher W (1996) The intercellular adhesion involved in biofilm accumulation of *Staphylococcus epidermidis* is a linear β -1,6-linked glucosaminoglycan: purification and structural analysis. *J Bacteriol* 178: 175–183
34. Nevelsteen A, Lacroix H, Suy R (1995) Autogenous reconstructions with the lower extremity veins: an alternative treatment of prosthetic infection after reconstructive surgery for aortoiliac disease. *J Vasc Surg* 22: 129–134
35. Patti J M, Allen BL, McGavin MJ, Hook M (1994) MSCRAMM-mediated adherence of microorganisms to host tissues. *Annu Rev Microbiol* 48: 585–617
36. Renaud B, Brun Buisson C (2001) Outcomes of Primary and Catheter-related Bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med* 163: 1584–1590
37. Samson RH, Veith FJ, Janko GS, Gupta SK, Scher LA (1988) A modified classification and approach to the management of infections involving peripheral arterial prosthetic grafts. *J Vasc Surg* 8: 147–153
38. Santini C, Baiocchi P, Venditti M, Brandimarte C, Tarasi A, Rizzo L, Speziale F, Fiorani P, Serra P (1993) Aorto-femoral graft infections: a clinical and microbiological analysis. *J Infect* 27: 17–26
39. Schramel RJ, Creech O (1959) Effects of infection and exposure on synthetic arterial prostheses. *Arch Surg* 78: 271–278
40. Seabrook, GR (1990) Pathobiology of graft infections. In: Rutherford RB (ed) *Seminars in vascular surgery*. Saunders, Philadelphia, pp 77–80
41. Sharp WJ, Hoballah JJ, Mohan CR et al. (1994) The management of the infected aortic prosthesis: a current decade of experience. *J Vasc Surg* 19: 844–850
42. Shaw RS, Baue AE (1963) Management of sepsis complicating arterial reconstructive surgery. *Surgery* 53: 75–86
43. Sinha B, Hermann M (2005) Mechanism and consequences of invasion of endothelial cells by *Staphylococcus aureus*. *Thromb Haemost* 94: 266–277
44. Smead WI, Vaccaro PS (1983) Infrarenal aortic aneurysmectomy. *Surg Clin North Am* 63: 1269–1292
45. Steinhuber A, Goerke C, Bayer MG (2003) Molecular architecture of the regulatory locus *sa* of *Staphylococcus aureus* and its impact on expression of virulence factors. *J Bacteriol* 185: 6278–6286
46. Wann ER, Sivashankarappa Gurusiddappa, Höök M (2000) The fibronectin-binding MSCRAMM FnbpA of *Staphylococcus aureus* is a bifunctional protein that also binds to fibrinogen. *J Biol Chem* 275(18): 13863–13871
47. Wenzel RP, Perl TM (1995) The significance of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and the incidence of postoperative wound infection. *J Hosp Infect* 31: 13–24
48. Witte W (2001) Epidemiologie der Antibiotikaresistenz bei grampositiven Wundinfektionserregern. In: Kujath P (Hrsg) *Haut- und Weichteilinfektionen: Eine therapeutische Herausforderung*. Socio-medico, Wessobrunn, S 81–101
49. Yeager RA, Porter JM (1993) Infections artérielles et prothétiques. *Ann Chir Vasc* 7: 378–383