

Julia Katharina Parr

**Die Bedeutung der Aktinomykose in der  
Gynäkologie und Geburtshilfe**

Aus der Klinik und Poliklinik der Frauenheilkunde und  
Geburtshilfe – Großhadern der Universität München  
Komm. Direktor: Prof. Dr. Hepp

„Die Bedeutung der Aktinomykose in der  
Gynäkologie und Geburtshilfe“

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Julia Katharina Parr

aus

Hanau

2005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. E. R. Weissenbacher

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. F. Ebel

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Prof. Dr. H. Spitzbart

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 22.02.2005

Inhaltsverzeichnis:

1	Einleitung .....	1
2	Material und Methodik .....	3
3	Die Aktinomykose des Menschen .....	5
3.1	Mikrobiologie der Aktinomyzeten.....	5
3.2	Ätiologie und Pathogenese.....	13
3.3	Epidemiologie .....	21
3.4	Klinisches Bild.....	29
3.5	Diagnose und Differentialdiagnose .....	32
3.6	Therapie und Prophylaxe .....	41
4	Aktinomykose in der Gynäkologie und Geburtshilfe .....	50
4.1	Geschichte .....	50
4.2	Epidemiologie .....	55
4.2.1	Häufigkeit .....	55
4.2.2	Erkrankungsalter.....	56
4.2.3	Bevorzugte Lokalisation.....	57
4.2.4	Erkrankungsdauer .....	61
4.2.5	Letalität .....	62
4.3	Ätiologie und Pathogenese.....	64
4.3.1	Bei genitaler Aktinomykose (ausgenommen bei kontrazeptiven Maßnahmen).....	64
4.3.2	Bei genitaler Aktinomykose in Verbindung mit kontrazeptiven Maßnahmen .....	74
4.3.2.1	Bei Kontrazeptionsmaßnahmen aus historischer Sicht	74
4.3.2.2	Bei Kontrazeption mit Intrauterinpressaren .....	77
4.3.2.2.1	Allgemeines über IUPs .....	78
4.3.2.2.2	Keimbesiedelung .....	86
4.3.2.2.3	Infektionsmodus und Pathogenese .....	90



4.3.2.2.4	Einfluss des IUP-Typs .....	91
4.3.2.2.5	Einfluss der IUP-Liegedauer.....	93
4.4	Klinisches Bild.....	95
4.4.1	Anfangsstadium .....	96
4.4.2	Tumorstadium .....	98
4.4.3	Fistelstadium.....	99
4.5	Pathologische Anatomie und Histologie.....	101
4.6	Mikrobiologie.....	110
4.7	Genitale Aktinomykose und Schwangerschaft.....	113
4.8	Diagnostik .....	117
4.8.1	Klinisch/ Chemische Untersuchungen.....	117
4.8.2	Mikrobiologie und Morphologie.....	120
4.8.3	Pathologie .....	122
4.8.4	Bildgebende Verfahren .....	123
4.8.5	Differentialdiagnosen .....	124
4.9	Therapie und Prophylaxe .....	127
4.9.1	Chemotherapie .....	127
4.9.2	Operative Maßnahmen .....	129
4.9.3	Therapie in der Schwangerschaft.....	130
4.9.4	Prophylaxe .....	131
4.10	Prognose.....	134
5	Diskussion.....	136
6	Zusammenfassung .....	157
7	Literaturverzeichnis.....	160
8	Danksagung.....	190
9	Curriculum vitae .....	191

Abkürzungsverzeichnis:

A. israelii:	Actinomyces israelii
ALOs:	Actinomyces like organisms
BSK:	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
CrP:	C reaktives Protein
CT:	Computertomographie
IgA:	Immunglobulin A
IgG:	Immunglobulin G
IUP:	Intrauterinpeessar
MRT:	Magnetresonanztomographie
PCR:	Polymerase chain reaction = Polymerase Kettenreaktion
PID:	Pelvic inflammatory disease
rRNA:	R-Ribonukleinsäure

## 1 Einleitung

Die Erstbeschreibung der Aktinomykose fand durch den Tierarzt Otto Bollinger statt. Er veröffentlichte 1877 seine Beobachtung über den fadenförmigen, pilzartigen Mikroorganismus, der beim Rind eine destruierende Zungen- und Kiefererkrankung verursacht. Für den Erreger übernimmt er den Namen *Actinomyces bovis*, den der Botaniker C.O. Harz im gleichen Jahr für den selben Erreger vorsah. Daraufhin wurde die neu entdeckte Krankheit als Aktinomykose bezeichnet. [Walther, 1941]

Kurze Zeit später, 1878, beschrieb der Berliner Chirurg James Israel eine ähnliche Krankheit beim Menschen und fand in den darauffolgenden sieben Jahren weitere 37 Patienten, die mit dem Erreger infiziert waren.

1891 gelang es Wolff und Israel schließlich den aeroben Erreger *Actinomyces israelii* zu kultivieren.

Verwirrung stiftete Bostroems Behauptung der Erreger sei ein aerober Saphrophyt und besiedele Stroh und Getreide. Diese Aussage bekräftigte die Annahme, dass sich das Rind durch das Kauen von Getreide mit dem Strahlenpilz infiziere. 15 Jahre später widerlegt Wright diesen Irrglauben, gefolgt von anderen Autoren, wie Naeslund, Lentze und Holm. [Ober, 1977; Persson et al., 1983]

Sie vertreten die allgemein anerkannte Meinung, dass es sich bei dem humanen und dem bovinen Aktinomykoseerreger nicht um den gleichen handelt. *Actinomyces bovis* kommt nur bei Tieren vor.

Ab Mitte des 19 Jahrhunderts findet man schließlich heraus, dass weitere fermentative Fadenbakterien zur Infektion beim Menschen führen können. [Schaal, 1994]

*Schaal* [1994] bezeichnet mit dem Terminus Aktinomykose im heutigen Sprachgebrauch kein „einfach, eng umrissenes Krankheitsbild, sondern ein polyätiologisches Infektionssyndrom“. Des weiteren sei es „sprachlich und sachlich richtiger, nicht von der Aktinomykose, sondern von den Aktinomykosen im Plural zu sprechen“.

Die Aktinomykose kann nach *Putnam et al.* [1950] und *Holm* [1950] als eine chronisch-eitrige oder granulomatöse Erkrankung betrachtet werden, mit dem charakteristischen Auftreten von multiplen, rezidivierenden Abszessen mit Fistelung. Es findet sich reichlich Granulationsgewebe, sowie dichtes fibröses Narbengewebe. Typisch ist das Erscheinen der Drusen, hierbei handelt es sich um verschlungene Myzelmassen, die das befallene Gewebe abstößt. Die Aktinomykoseerkrankung lässt sich in fünf verschiedene Formen gliedern:

1. zervikofaziale Aktinomykose
2. thorakopulmonale Aktinomykose
3. abdominale Aktinomykose
4. urogenitale Aktinomykose
5. Aktinomykosebefall anderer Organe wie des ZNS durch hämatogene Streuung [Henderson, 1973]

## **2 Material und Methodik**

Ziel dieser Arbeit ist es die Bedeutung der Aktinomykose in der Gynäkologie darzustellen.

Als Grundlage hierfür diente die zugängliche Literatur von 1907 bis heute. Das Material wurde mit Hilfe von Suchmaschinen im Internet gesammelt (Medline und Pubmed).

Nach älteren Artikeln wurde im Index Medicus recherchiert.

Die meisten Artikel stammen aus medizinischen Zeitschriften vorwiegend deutscher, amerikanischer, englischer und französischer Herkunft, einige kommen aus der Schweiz und aus Österreich, einzelne aus Schweden, Holland, Belgien, Italien, Australien, Neuseeland, Südafrika, Brasilien und Kanada.

Bei den vielen Veröffentlichungen handelt es sich meistens um Beschreibungen von Patientenfällen. Diese wurden genau studiert, verglichen und ausgewertet. Bei dieser Methode ergibt sich folgende Problematik:

- Das Datenmaterial, besonders die älteren Quellen, ist oft lückenhaft.
- Die Anamnese sowie die Behandlungsmethoden werden oft nicht ausreichend beschrieben.
- Man muss sich auf die gelieferten Aussagen verlassen, auch wenn sie manchmal falsch erscheinen, da es nicht möglich ist eine erneute Befragung und Untersuchung der Patienten durchzuführen. Wenn dies der Fall ist, wird kritisch darauf hingewiesen.

Die verschiedenen Artikel wurden ausführlich miteinander verglichen und geordnet, um so die Arbeit in strukturierter und logischer Weise aufzubauen.

### **3 Die Aktinomykose des Menschen**

#### **3.1 Mikrobiologie der Aktinomyzeten**

Kurz nach ihrer Entdeckung hielt man die Aktinomyzeten wegen ihrer Verzweigungen für Fadenpilze (Hyphomyzeten), was zu ihrem irreführenden Namen geführt hat.

Allerdings enthält ihre Zellwand das für Bakterienzellwände charakteristische Murein. Das für Pilze typische Chitin und die Glukane fehlen. Pilze besitzen außerdem eine Zellkernmembran, die sie zu einer höheren Lebensform klassifiziert als Bakterien, die keine haben. Pilze sind somit Eukaryonten, Bakterien Prokaryonten. Bei Aktinomyzeten lassen sich keine Zellkernmembran sowie auch keine Mitochondrien nachweisen, sowohl Chitin als auch die Glukane fehlen. Ihre Zellwand enthält Murein. Somit ist der Beweis erbracht, dass Aktinomyzeten keine Pilze sind, wie zuerst angenommen, sondern Bakterien. [Richtsmeier et Johns, 1979; Kahle et al. 1993; Schaal, 1986]

Im vorigen Jahrhundert wurden die Gattungen Actinomyces, Arachnia, Bifidobacterium und noch einige andere zu der Ordnung der Actinomycetales (Strahlenpilz) zusammengefasst. Der Name entstand damals, als man die Aktinomyzeten wegen ihrer Verzweigungen noch für Fadenpilze (Hyphomyzeten) hielt. Heute gehört die Gattung Actinomyces zu den obligaten bis mikroaerophilen Anaerobiern. Die Actinomyces teilen sich wiederum in viele unterschiedliche Spezies auf von denen hier einige genannt werden: [Schaal, 1986; Buchanan, 1918; Franke 1973; Gledhill et Casida, 1969; Storms et al., 2002; Buchanan et al., 1984; Dent et

Williams, 1984; Buchanan et Pine, 1962; Batty, 1958; Hahn et al., 1999]

- Actinomyces bovis
- Actinomyces israelii
- Actinomyces naeslundii
- Actinomyces odontolyticus
- Actinomyces viscosus
- Actinomyces pyogenes
- Actinomyces denticolens
- Actinomyces howellii
- Actinomyces hordeovulneris
- Actinomyces meyeri
- Actinomyces suis
- Actinomyces humiferus
- Actinomyces hypovaginalis
- Actinomyces propionicum

Nach *Schaal* sind in der heutigen Zeit mehrere hundert Arten der Aktinomyzeten in mehr als 50 Gattungen bekannt. Früher war die Einteilung der Mitglieder der Gattung Actinomyces allein durch morphologische Gesichtspunkte begründet, heute beruht sie auf kulturellen, chemischen und physiologischen Unterschieden. [Schaal, 1984; Schaal, 1986] Die Aktinomyzeten mit fermentativem Kohlenhydrat-Metabolismus, die ihren natürlichen Standort vornehmlich auf der Schleimhautoberfläche haben, werden zusammen mit den Bifidobakterien und einigen weiteren Gattungen der rRNA-Untergruppe „Aktinobakterien“ zugeordnet. Die übrigen Aktinomyzeten sind obligate Aerobier, die primär in der freien Natur,



vor allem im Erdboden leben. Nur einzelne Arten aus mehreren Gattungen dieser beiden Untergruppen besitzen medizinische Bedeutung. [Schaal, 1994]

Da an dieser Stelle nicht genauer auf die Vielzahl der einzelnen Bakterien eingegangen werden kann, werden die wichtigsten vier Gruppen genannt, in die *Schaal et Lee* [1992] die Erreger einteilen:

<b>Aktinomyzeten die ausschließlich pathogen für Tiere sind.</b>	<b>Aktinomyzeten die ausschließlich pathogen für Menschen sind.</b>	<b>Aktinomyzeten die pathogen für Tier und Mensch sind.</b>	<b>Bakterien die keine Aktinomyzeten sind, aber noch nicht neu klassifiziert worden sind.</b>
Actinomyces bovis Actinomyces denticolens Actinomyces hordeovulneris Actinomyces howellii Actinomyces slackii Actinomyces suis	Actinomyces georgiae Actinomyces gerencseriae Actinomyces israelii Actinomyces meyeri Actinomyces naeslundii Actinomyces odontolyticus Propionibacterium propionicum Bifidobacterium dentium Corynebacterium matruchotii Rothia dentocariosa	Actinomyces viscosus Actinomyces pyogenes Arcanobacterium haemolyticum	Actinomyces humiferus

*Tabelle 1: Einteilung der verschiedenen Aktinomyzeten nach Schaal et Lee [1992] in vier verschiedene Gruppen. Jede Gruppe wirkt unterschiedlich pathogen auf Mensch und Tier.*

In Abweichung hierzu fügen *Richtsmeier et Johns* noch zwei weitere Bakterien hinzu, die pathogen für den Menschen sind: [Richtsmeier et Johns, 1979]

- *Arachnia proponicia*
- *Bifidobacterium eriksonii* (ehemalig: *Actinomyces eriksonii*)

*Schaal* nahm von seinen Patienten, die an Aktinomykose erkrankt waren, Abstriche aus den eiternden Infektionsherden. Er untersuchte diese nach unterschiedlichen Bakterien und entdeckte bei den meisten Proben die Dominanz des Keimes *Actinomyces israelii*. Der zweithäufigste Keim war *Actinomyces gerencseriae*. In absteigender Reihenfolge geordnet treten folgende Keime auf:

- *Actinomyces naeslundii*
- *Actinomyces viscosus*
- *Propionibacterium propionicum*
- *Actinomyces odontolyticus*
- *Corynebacterium matruchotii*

*A. israelii*, *A. gerencseriae* und *Propionibacterium propionicum* gelten als die Hauptverursacher der Aktinomykose, die weiteren angeführten Keime scheinen eher für andere infektiöse Prozesse verantwortlich zu sein, *Schaal* stuft sie als wahrscheinlich „ätiologisch belanglose Mitläufer anderer aggressiverer Erreger ein. Es besteht allerdings auch die Möglichkeit, dass bei Entnahme des Untersuchungsmaterials am Patienten der zuvor sterile Objektträger kontaminiert wurde. Dies kann durch Kontakt mit umliegendem Gewebe oder mit Schleimhautsekret geschehen. [Schaal, 1994]

*Actinomyces israelii* wurde in der Literatur bis heute mit einigen Synonymen bezeichnet, die um Klarheit zu schaffen, erwähnt werden müssen: [Richtsmeier et Johns, 1979]

- *Actinobacterium israelii*
- *Actinomyces hominis*
- *Actinomyces wolff-israel*
- *Brevistreptothrix israeli*
- *Cohnistreptothrix israeli*
- *Cohnistreptothrix wolff-israel*
- *Corynebacterium israeli*
- *Discomyces israeli*
- *Nocardia israeli*
- *Oospora israeli*
- *Proactinomyces israeli*
- *Streptothrix israeli*

Morphologisch zeigen sich die Aktinomyzeten im direkten Ausstrich als grampositive, ca. 1 µm dicke, unregelmäßig gebogene, gewellte Stäbchen und Fäden. Durch ihre echten Verzweigungen erscheinen die Fäden wie Myzelien. Stäbchen und Fäden können kolbenartig verdickt sein. Sie bilden Kolonien, die eine geflechtartige Anordnung aufweisen. Makroskopisch erscheinen sie im Eiter als kleine Körnchen und werden als Drusen bezeichnet. Die fermentativen Aktinomyzeten sind nicht säurefest. [Ryan, 1990; Richtsmeier et Johns, 1979; Rosebury, 1924]

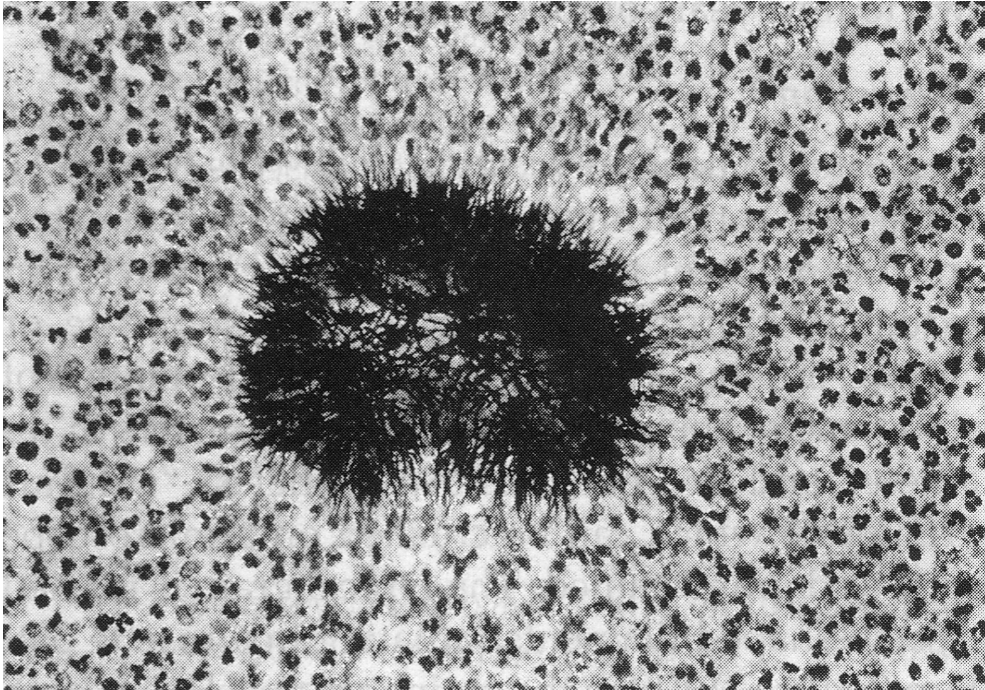


Abb. 1: Aktinomyzetendruse; Methanamin-Silber-Färbung;  
Vergrößerung 10:1 [Atad et al., 1999]

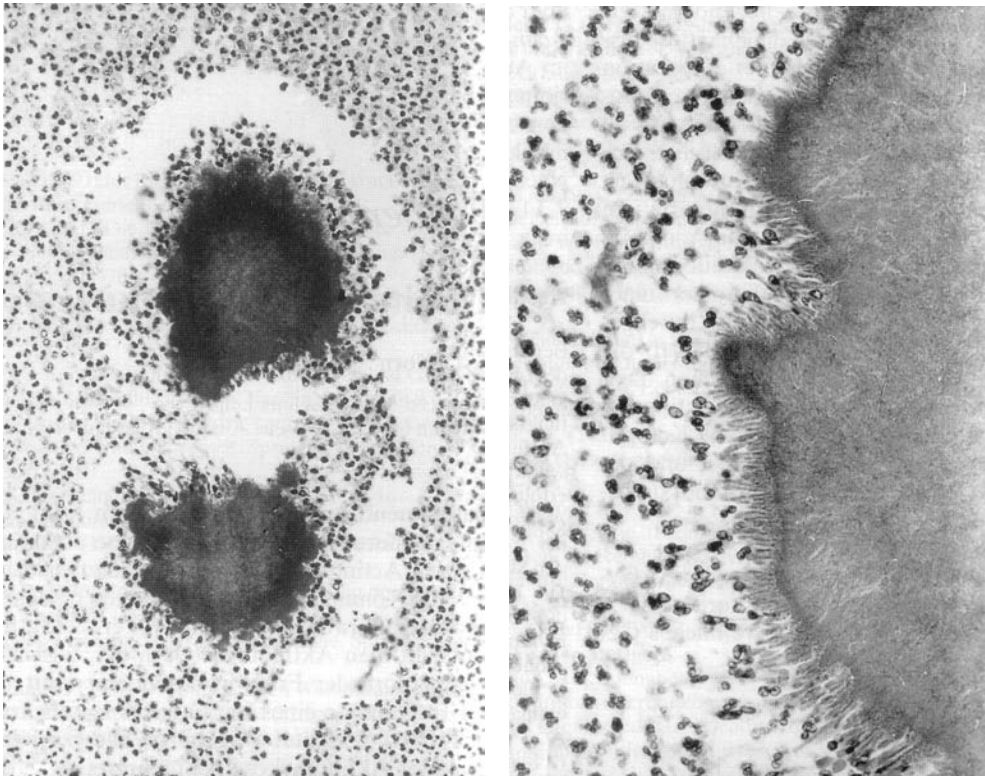


Abb. 2 und 3: frei im Abszesseiter liegende Aktinomyzetendrusen mit  
randlich radiär angeordneten Mikroorganismen; links: Vergrößerung  
198:1, rechts: Vergrößerung 397:1 [Horn et Bilek, 1993]

Um die Erreger zu kultivieren benötigt man eine erhebliche Reduktion der atmosphärischen Sauerstoffspannung und eine erhöhte Kohlenstoffdioxidkonzentration. „Sie sind aber keine strengen Anaerobier, sondern fakultativ anaerob-carboxiphile (kapnophile) Bakterien mit einer erheblichen inter- und intraspezifischen Variationsbreite hinsichtlich der Sauerstofftoleranz.“ [Schaal, 1994; Luckhaupt et Ahrens, 1993; Richtsmeier et Johns, 1979]

### **3.2 Ätiologie und Pathogenese**

Die Infektion mit Aktinomykoseerregern kann auf zweierlei Wegen geschehen:

Exogener Infektionsmodus:

Dieser Infektionsmodus, zuerst 1891 von Bostroem angenommen, wurde besonders früher verstärkt vermutet, als man noch an die Übertragung von aeroben, in freier Natur vorkommenden Strahlenpilzen glaubte. Diese wurden besonders auf Getreide und Gräsern nachgewiesen. Man glaubte, dass das Kauen oder Essen von Gräsern, sowie auch das Liegen im Stroh zu einer aktinomykotischen Infektion führen kann. [Klinger, 1921] Diese Getreidegrannentheorie gilt heute als endgültig widerlegt. [Schaal, 1979] Eine exogene Infektion ist heute anzunehmen bei einer Aktinomykoseerkrankung durch unmittelbare Übertragung des Erregers von Tier oder Mensch auf Mensch, beispielsweise nach einer Bissverletzung durch gesunde Tiere oder Menschen.

Endogener Infektionsmodus:

Der größte Anteil der Aktinomykosen manifestiert sich auf diesem Weg:

Alle humanpathogenen Aktinomyzeten finden sich in der residenten Schleimhautoberflächenflora im Oropharynx des erwachsenen Menschen. Besonders zahlreich finden sie sich in den tonsillären Krypten und peridontal. [Slack, 1942; Mitchell, 1990; Davis, 1941; Luckhaupt et Ahrens, 1993; Rosebury, 1942]

Auch kommen diese Saphrophyten gelegentlich in der Schleimhautflora des Gastrointestinaltraktes und des weiblichen Genitales vor. [Schaal, 1994] Sie werden als fakultativ pathogene

Kommensalen eingestuft. Um pathogen zu werden sind einige wichtige Voraussetzungen zu erfüllen:

1. Der Keim *Actinomyces israelii* ist allein nicht in der Lage die Gewebsbarriere zu durchwandern und in das Gewebe einzudringen. Er ist auf einen Gewebsdefekt/ Epithelschaden angewiesen, wie er beispielsweise durch einen Riss entstehen kann. Auch eine Verletzung mit einem Fremdkörper oder eine unspezifische Entzündung verursachen eine Durchtrennung intakten Gewebes. [Brown, 1973; Zenker et Rosenthal, 1955; Luckhaupt et Ahrens, 1993] Der Erreger muss in direkten Kontakt mit dem Epitheldefekt kommen: z.B. erregerhaltiger Speichel fließt in einen mit einer Zahnbürste gesetzten Schleimhautdefekt.
2. Eine weitere unabdingbare Voraussetzung ist das Entstehen einer Anaerobiose: Durch das Verschieben des positiven Oxydations-Reduktionspotentials, welches in gesundem Gewebe vorherrscht, in den negativen Bereich wird die „Atmung“ des befallenen Zwischengewebes gestört oder aufgehoben. Es liegen folglich anaerobe Bedingungen vor. Nur unter solchen kann es zu Vermehrung der Aktinomyzeten kommen. [Feifel, 1974; Lentze, 1950; Schaal, 1979; Luckhaupt et Ahrens, 1993] Eine Anaerobiose kann durch Unterbrechung oder Drosselung der Blutperfusion resultieren, wie sie nach traumatischen Verletzungen wie Quetschung oder Gewebszertrümmerung vorherrscht. Aber auch durch die nekrotisierende und reduzierende Wirkung sich in der Flora befindender fakultativer Anaerobier kann ein anaerobes Milieu



geschaffen werden. [Schaal, 1979; Bisping, 1959; Luckhaupt et Ahrens, 1993]

3. Nicht der Strahlenpilz allein, sondern auch die Begleitkeime sind, laut Holm [1950], im Gegensatz zu früher, als Ursache zu betrachten. Neben zahlreichen anderen Autoren hat schon 1912 Klinger auf den im aktinomykotischen Eiter immer wieder auftretenden wichtigen Begleitkeim *Bacterium actinomycetem comitans* hingewiesen. [Klinger, 1912; Holm, 1951] Auch Lentze [1958] und Holm [1950] untersuchten zusammen 968 Aktinomykoseerkrankte und konnten bei allen verschiedene Begleitkeime nachweisen. Die Zusammensetzung der Begleitflora war je nach Lokalisation der Infektion immer gleich. So fanden sich bei der Kiefer- und Lungenaktinomykose Begleitkeime aus der Mundhöhlenschleimhaut und der Schleimhaut der oberen Luftwege. Bei der Abdominalaktinomykose konnten immer wieder Begleitkeime aus der Darmflora nachgewiesen werden. Brede [1959] isolierte bei 76 Fällen folgende Begleitkeime:

**Aerobe Begleitkeime:**

Fälle (n):	Begleitbakterien:
12	Staphylokokkus aureus
7	Vergrünende Streptokokken
3	Kollektivflora nur aus Aerobiern

**Anaerobe Begleitkeime:**

Fälle (n):	Begleitbakterien:
34	Bacterium actinomycetem comitans
29	Bacterium melaninogenicum
24	Bacterium fusiforme
3	Leptotrichia
57	Kollektivflora nur aus Anaerobiern

**Gemischte Begleitflora:**

Fälle (n):	Begleitbakterien:
16	Kollektivflora aus Aerobiern und Anaerobiern

*Tabelle 2: Die in drei Teile gegliederte Tabelle gibt Häufigkeit und Spezies der auftretenden Begleitbakterien bei aktinomykotischen Prozessen an. Die Fälle (n) stellen die Anzahl der Patientinnen dar.*

*Mitra* [1924] und *Schugt* [1925] konnten bei der Abdominal- und Genitalaktinomykose gelegentlich auch noch *Escherichia coli* nachweisen.

Eine weitere Auflistung der Begleitflora dreier unterschiedlicher Aktinomykoselokalisierungen hat *Schaal* [1994] aufgestellt:

Spezies/Gruppe	Zervikofaziale Aktinomykosen		Nachweis bei/von IUPs/Cervixabstrichen		Augen/Tränenorgane	
	n	%	n	%	n	%
<b>I. Aerob wachsende Bakterien:</b>						
Koagulasenegative Staphylokokken	891	27,9	12	14,8	12	40,0
Staphylokokkus aureus	405	12,7	5	6,2	3	10,0
Vergrünende Streptokokken	157	4,0	9	11,1	14	46,8
β-hämolysierende Streptokokken	157	4,0	9	11,1	4	13,3
Streptokokkus pneumoniae	0	0,0	0	0,0	3	10,0
Enterokokken	0	0,0	13	16,1	0	0,0
Gardnerella vaginalis	0	0,0	5	6,2	0	0,0
Enterobacteriaceae	81	2,5	11	13,6	2	6,7
Weitere gramnegative Bakterien	56	1,8	1	1,2	10	33,3
Sprosspilze	3	0,1	0	0,0	0	0,0
Keine Aerobier	1509	47,2	26	32,1	2	6,7

Tabelle 3a

Spezies/Gruppe	Zervikofaziale Aktinomykosen		Nachweis bei/von IUPs/Cervixabstrichen		Augen/Tränenorgane	
	n	%	n	%	n	%
<b>II. Anaerobier und Kapnophile:</b>						
Actinobacillus (H.) actinomycetem comitans	731	22,9	2	2,5	0	0,0
“mikroaerophile” Streptokokken	973	29,3	18	22,2	6	20,0
Peptokokkus/ Peptostreptokokkus spp.	583	18,2	24	29,6	1	3,3
Schwarz pigmentierte Bakteroidaceae	1204	37,7	47	58,0	4	13,3
Nicht pigmentierte Bacteroides/ Prevotella spp.	446	14,0	56	69,1	6	20,0
Fusobacterium spp.	1040	32,5	18	22,2	4	13,3
Leptotrichia bukkalis	653	20,4	2	2,5	1	3,3
Eikonella corrodens	527	16,5	38	46,9	0	0,0
Kutane Propionibakterien	974	30,5	20	24,7	9	30,0
Lactobacillus spp.	17	0,5	34	42,0	1	3,3
Gesamtzahl der Fälle	3197	100	81	100	30	100

*Tabellen 3a/3b: Dargestellt wird die Zusammensetzung der Begleitflora bei aktinomykotischer Infektion. Es werden drei Manifestationsorte unterschieden. n=Anzahl der Patientinnen; % = prozentualer Anteil der untersuchten Patientinnen*

Die Aufgabe dieser Begleitkeime ist es den eigentlichen Leitkeim mit ihrer fermentativen Wirkung zu unterstützen. *A. israelii* ist nämlich nicht in der Lage Fermente zu produzieren und ist somit auf diese Funktion der Begleitkeime angewiesen.

[Lentze, 1958; Luckhaupt et Ahrens, 1993] Fermente schließen das Gewebe auf und verschieben das Redoxpotential des gesunden Gewebes in den negativen Bereich, sodass das für den *Actinomyces israelii* notwendige anaerobe Milieu entsteht. *Brede* [1959] beschreibt auch noch weitere Faktoren, die für Ausbruch und Verlauf wichtig sind. So ist es vor allem nötig, dass eine ausreichend hohe Erregerkonzentration vorherrscht. Zudem spielen auch Gewebefaktoren und bakterielle Stoffwechselprodukte, wie die Depolimeridasen, eine entscheidende Rolle. Dieses Stoffwechselprodukt, produziert von einigen Bakterien, spaltet polymere Verbindungen in monomere Bestandteile auf. Mit seinen Untersuchungen konnte *Brede* zeigen, dass von 88 untersuchten Aktinomyzetenstämmen keiner in der Lage war dieses Enzym zu bilden.

Jedoch besaßen alle 12 untersuchten Stämme des aeroben *Staphylokokkus aureus* diese Fähigkeit. Unter 7 untersuchten aeroben Streptokokkenstämmen war nur 1 Stamm Depolimeridasebildner. Unter 25 Stämmen des *Bacterium actinomycetem comitans* produzierten 22 dieses Ferment, wie auch alle 21 Stämme des *Bacterium melaninogenicum*. Von 8 anaeroben Streptokokkenstämmen waren allerdings 5 nicht befähigt das gewebesaufspaltende Fermente zu bilden, genauso auch das *Bacterium fusiforme*. Dies hatten die Untersuchungsergebnisse von Berger bereits bestätigt, sodass *Brede* diese Stämme nicht mehr untersuchte.

An dieser Stelle soll nochmals auf die Wichtigkeit der Begleitflora der aktinomykotischen Infektion hingewiesen

werden. Eine echte aktinomykotische Infektion ist ausnahmslos „mischinfiziert“ [Holm 1950] Besonders hervorzuheben ist die synergistische Wechselwirkung zwischen Aktinomyzeten und *Actinobacillus* (*Haemophilus*) *actinomycetem comitans*, wie schon der Name des Begleitkeims verrät. [Schaal, 1994]

*Gins et Paasch* [1940] bestätigen diese synergistische Mischinfektion wobei *Holm* [1950] ihre Ergebnisse als mangelhaft betrachtet, da sie die Untersuchungen nur bei Patienten mit klinisch diagnostizierter, aber nicht bakteriologisch nachgewiesener Aktinomykose machten.

*Lentze* [1950] konnte mittels seiner spezifischen Vakzinetherapie untermauern, dass *Actinomyces israelii* der eigentliche Erreger der Aktinomykose ist.

Eine weitere interessante Entdeckung machte *Holm* [1951]: Er konnte mit seinen Untersuchungen zeigen, dass nach Penicillingabe, was das Abtöten der Aktinomyzeten zur Folge hat, penicillinresistente Bakterien der Begleitflora eine aktinomykoseähnliche Infektion aufrecht erhalten können.

*Holm* konnte die gleiche Gewebsveränderung feststellen wie bei echter Aktinomykose. Ebenso fand er drusenähnliche Strukturen, natürlich ohne Aktinomyzeten. Neue Infektionen konnten allerdings nur mit Anwesenheit von Aktinomyzeten ausgelöst werden.

### **3.3 Epidemiologie**

Aktinomykosen kommen weltweit sporadisch und rassenunabhängig vor. [Waldman et Fisher, 1984; Peabody et Seabury, 1957] Im Gegensatz zu heute betrachtete *Rippon* [1974] schlechte Mundhygiene und auch die Karies als Ursache. Generell wurde die schlechte Hygiene der Landbevölkerung für das vermehrte Auftreten der Aktinomykose außerhalb der Städte verantwortlich gemacht. [Peabody et Seabury, 1960] Diese Beobachtung kann aufgrund der heutigen besseren Körperhygiene und auch wegen des Vermischens der Land- und Stadtbevölkerung nicht mehr bestätigt werden. [Weese et Smith, 1975; Braude, 1981]

Aktinomykose, ausgelöst durch Zahnextraktionen oder orale Verletzungen, verliert heute aufgrund des Einsatzes wirkungsvoller Antibiotika an Bedeutung. Die Zahl der Erkrankungen ist bedeutend zurückgegangen. [Bennhoff, 1984]

Nach durchgemachter Aktinomykose besteht keine Immunität, [Pine, 1981] noch gibt es derzeit eine Impf- oder Expositionsprophylaxe. [Schaal, 1994]

Die Aktinomykoseerkrankung ist nicht meldepflichtig, wird meistens nicht in die „diagnostischen Erwägungen“ mit einbezogen und bleibt somit oft unerkannt, sodass eine genaue Statistik über ihre Verbreitung schwer zu erstellen ist. Aus den vorliegenden Quellen konnten folgende Unterschiede herausgearbeitet werden:

Erkrankungshäufigkeit:

Die Häufigkeit der Aktinomykoseerkrankung zeigt Unterschiede in der geographischen Verteilung, wobei die Ursache hierfür nicht bekannt ist:

Land	Jahr	Erkrankungshäufigkeit	Quelle
Holland	1963	1:119000	Schaal et Pulverer, 1981
BRD	1960-1966	1:83000	Lentze, 1969
USA	1963-1966	1:62000	Weese et Smith, 1975

*Tabelle 4: Darstellung der Inzidenz der Aktinomykose in Holland, der BRD und in den USA in den Jahren 1960 bis 1966*

Es fällt auf, dass in gleichem Zeitraum die Erkrankungshäufigkeit in Holland und Deutschland signifikant niedriger ist, als in den USA. Des weiteren ist von 1960 bis 1994 eine Zunahme der Morbidität zu erkennen:

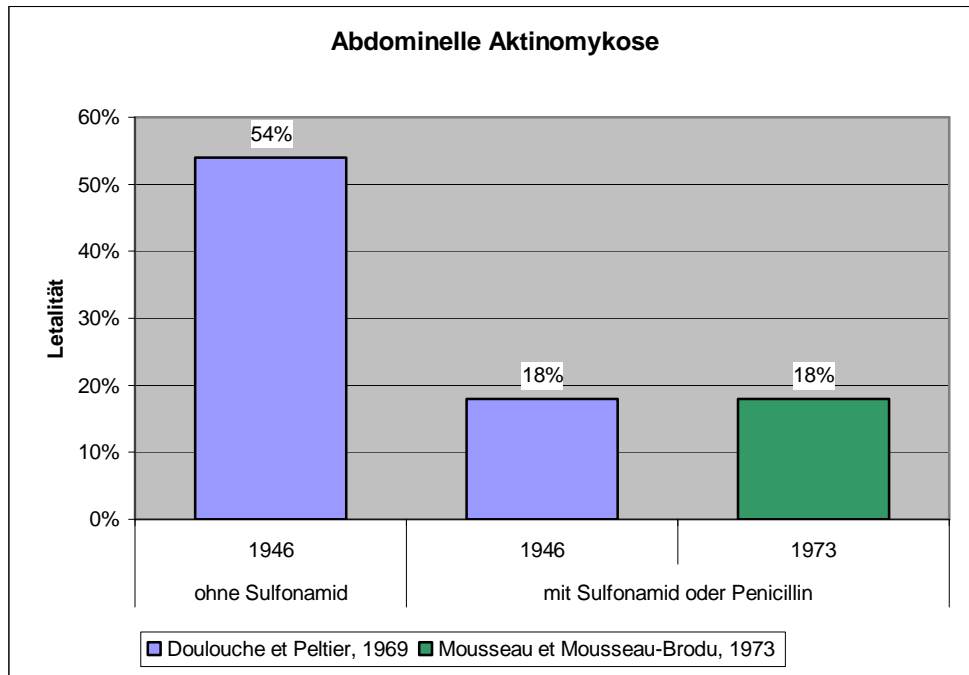
Jahr	Erkrankungshäufigkeit	Quelle
1970	1:71000	Schaal et Pulverer, 1981
1994	1 :40000 für akute und chronische Aktinomykose	Schaal, 1994
1994	1:80000 für chronische Aktinomykose	Schaal, 1994

*Tabelle 5: Darstellung der Erkrankungshäufigkeit der Aktinomykose in den Jahren 1970 bis 1994.*

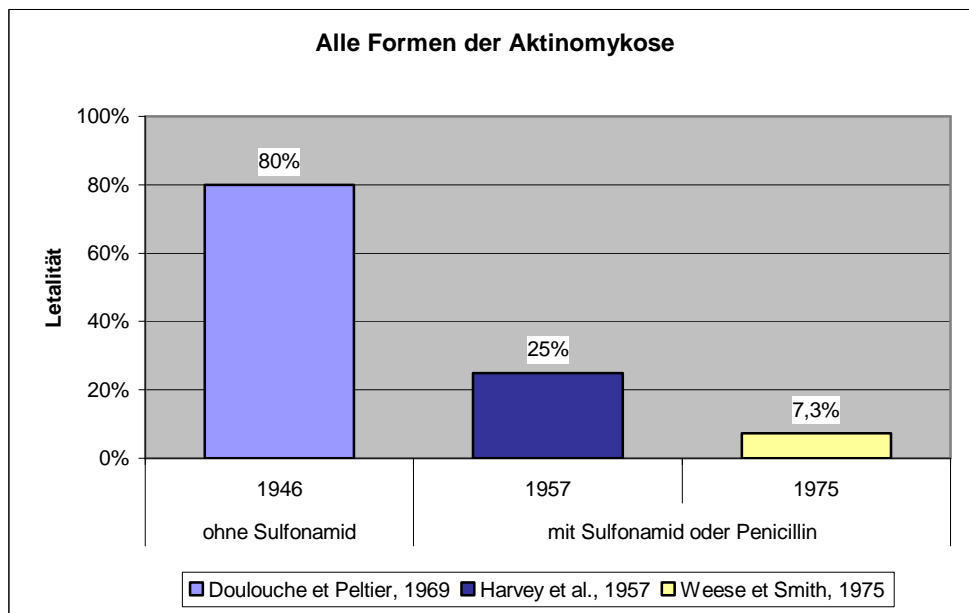
Die gemittelte Morbidität aus den Angaben von *Schaal et Pulverer*, *Lentze* und *Weese et Smith* lag 1963 bei 1:88000. Vergleicht man diesen Wert mit den Angaben aus obiger Tabelle so erkennt man deutlich die zunehmende Tendenz der Morbidität. 1994 betrug sie schließlich 1:40000.



Letalität:



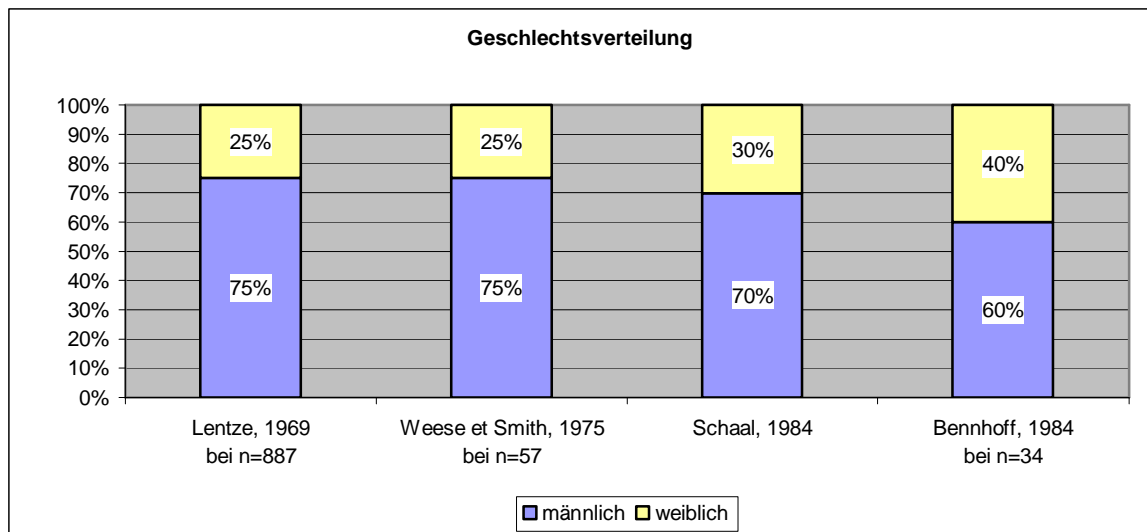
*Grafik 1: Darstellung des Zusammenhangs zwischen Letalität der abdominalen Aktinomykose und erfolgter Therapie mit und ohne Sulfonamid oder Penicillin*



*Grafik 2: Darstellung des Zusammenhangs zwischen Letalität der Aktinomykose und erfolgter Therapie mit und ohne Sulfonamid oder Penicillin.*

Bei der Letalität der Aktinomykose zeichnet sich ein deutlicher Rückgang über die Jahre ab, was wohl auf die Einführung der Antibiotikatherapie zurückzuführen ist. Nach Angaben von *Dolouche et Peltier* lag die Letalität ohne Sulfonamidgabe bei allen Aktinomykoseformen bei 80%, bei abdomineller Aktinomykose bei 54%, mit Sulfonamidgabe verringerte sie sich bei der abdominellen Form auf 18%. Die Letalität aller Formen der Aktinomykose lag bei Penicillingabe nach *Harvey et al.* bei 25%. Nach *Mousseau et Mousseau-Brodu* liegt die Letalität der abdominellen Aktinomykose einige Jahr später bei 16%. *Weese et Smith* geben 1975 für alle Aktinomykoseformen eine Letalität von 7,3% an.

Geschlechtsverteilung:

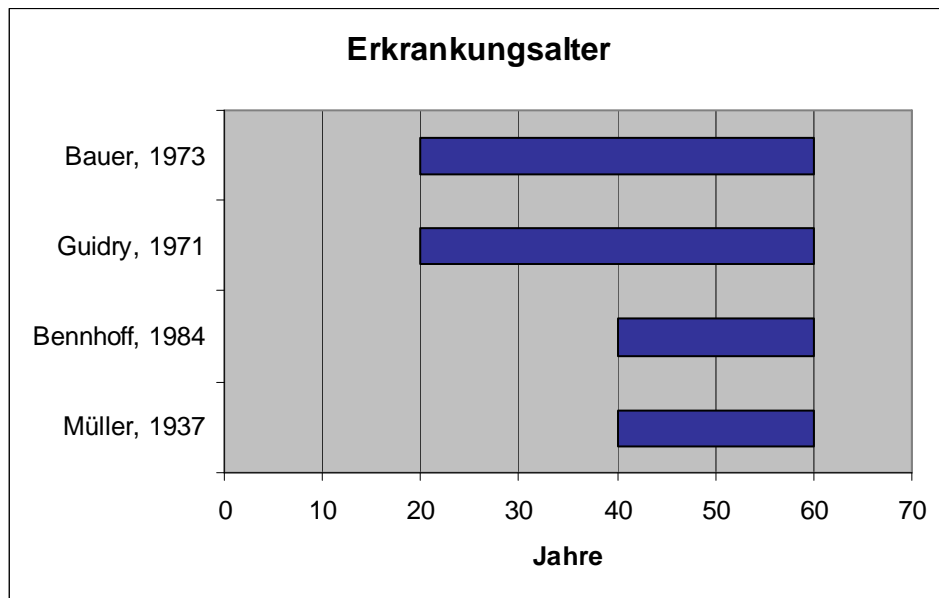


*Grafik 3: Dargestellt wird die prozentuale Verteilung der Aktinomkoseerkrankungen zwischen Mann und Frau.*

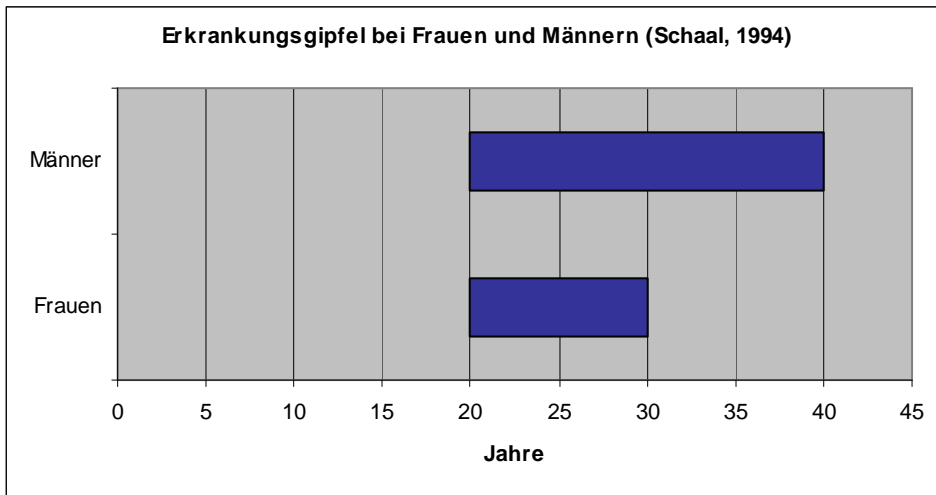
Für das Verhältnis der Geschlechtsverteilung der Aktinomykoseerkrankung gibt es von unterschiedlichen Autoren ähnliche Beobachtungen, so sind Männer öfter betroffen als Frauen: von 887 Erkrankten waren 75% männlich, was ein Verhältnis männlich zu weiblich von 3:1 ergibt. Auf das gleiche

Verteilungsverhältnis kommen bei 57 Patienten auch *Weese et Smith*. Bei 957 Patientenfällen gibt *Schaal* ein Verhältnis von 2,3:1 (männlich: weiblich) an. *Bennhoff* fand bei 32 Fällen das Verhältnis 1,5:1. Die höhere Inzidenz der Aktinomykoseerkrankung bei Männern geht nach Vermutungen *Bennhoffs* auf deren höheres Verletzungsrisiko durch raue Sportarten und aggressiveres Verhalten zurück. *Schaal* vermutet, dass hierbei unterschiedliche hormonelle Einflüsse eine Rolle spielen.

Erkrankungsalter:



*Grafik 4: Dargestellt ist das Erkrankungsalter der Aktinomykoseinfizierten. Von unterschiedlichen Autoren sind die Angaben vergleichend aufgeführt.*



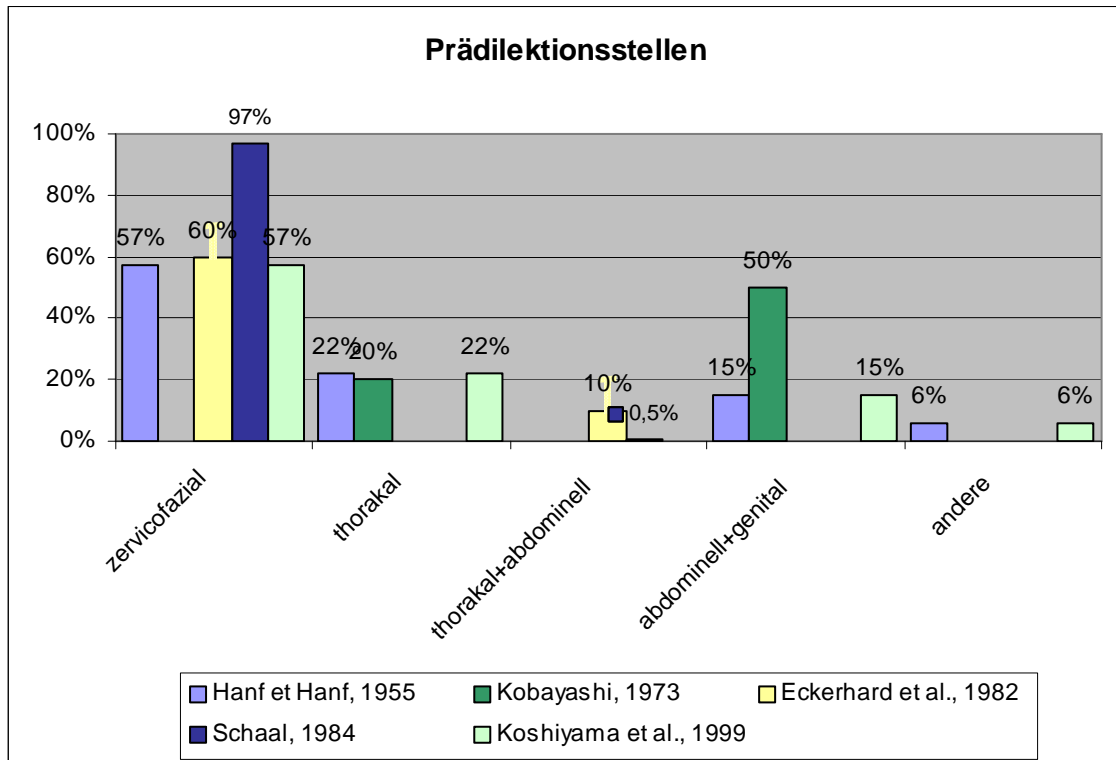
*Grafik 5: Diese Abbildung stellt den Zeitraum des Erkrankungsgipfels der Aktinomykose getrennt von Männern und Frauen dar; nach Schaal [1994]*

Für den Häufigkeitsgipfel bezogen auf das Erkrankungsalter gibt es in der Literatur wieder unterschiedliche Angaben: So wird dieser von einigen Autoren zwischen dem 20. und 60. Lebensjahr angegeben [Guidry, 1971; Bauer, 1973], von anderen im Alter von 40. bis 60. Jahren. [Miller, 1937; Bennhoff, 1984]

In *Schaals* Studien liegt der Erkrankungsgipfel bei Frauen im Alter von 20 bis 30 Jahren, bei Männern zwischen 20 bis 40 Jahren.

Vor der Geschlechtsreife und im Alter treten Aktinomykosen sehr selten auf, wobei die Bevorzugung des männlichen Geschlechts fehlt. Den Erkrankungsgipfel im mittleren Alter führt *Bennhoff* auf die höchste Anzahl kariöser Zähne zurück, die als Nährboden für orale, fakultativ pathogene Aktinomyzeten fungieren sollen. Das Fehlen dieser Keime im jungen Gebiss erklärt die Seltenheit der Erkrankung im Kindesalter. [Büchs, 1967; Stanley, 1980]

## Prädilektionsstellen:



Grafik 6: Dargestellt ist die prozentuale Verteilung der Aktinomykose auf die unterschiedlichen Manifestationsorte.

Der bevorzugte Organbefall der Aktinomykose betrifft in Deutschland den zervikofazialen und thorakalen Bereich. Immer häufiger tritt allerdings auch die Genitalaktinomykose, ausgelöst durch IUP-Einlage, auf. [Schaal, 1984] Häufigkeitsangaben für die zervikofaziale Aktinomykose liefern *Eckerhard et al.* [1982] mit 60-70%, *Schaal* [1984] mit 97%. Abdominal- und Pulmonalaktinomykose liegen nach *Eckerhard et al.* bei 10-20%, nach *Schaal* bei 0,5% der gesamten Aktinomykoseerkrankungen. Bei einer neueren Statistik von 1999 fallen 57% auf die zervikofaziale Aktinomykose, 22% auf die thorakale Form und 15% auf die abdominelle und genitale Aktinomykose. 6% betreffen andere Organe und Manifestationsorte. [Koshiyama et al., 1999]

Von einer ähnlichen Verteilung berichteten auch *Hanf et Hanf* schon im Jahre 1955.

Laut *Schaal* [1981] erkrankten 2,5 mal mehr Männer an thorakaler Aktinomykose als Frauen, wobei die genitale Aktinomykose nur bei Frauen vorkommt.

In den USA wurden für die pulmonale und abdominale Aktinomykoseerkrankung wesentlich höhere „Prädilektionswerte“ geliefert: Pulmonale Aktinomykose: 20%, abdominale Aktinomykose: 50%. Genitale Aktinomykosen werden, wenn sie nicht gesondert aufgeführt werden, zu den Abdominalaktinomykosen gerechnet. [Kobayashi, 1973; Waldman et Fisher, 1984; Hohenbleicher et al., 2002; Petrone et al., 1999]

### **3.4 Klinisches Bild**

Die Aktinomykose ist eine Infektionskrankheit mit der „Entwicklung eines chronisch-entzündlichen Granulationsgewebes, das als umschriebene tumorartige Knotenbildung oder diffuse, harte Infiltration imponiert“. [Bankl, 1985] Die Inkubationszeit kann sich über Monate, bis hin zu Jahren erstrecken. [Walther, 1959] Der Prozess beginnt meist schleichend und unauffällig, sodass am Anfang ein Tumor oder eine Tuberkulose die ersten Verdachtsdiagnosen darstellen. [Smego, 1999; Schaal, 1979] Im weiteren Krankheitsverlauf lassen sich fluktuierende Abszesse, Phlegmone und breitharte Infiltrate erkennen, deren spezifische Ätiologie meist unbekannt bleibt. Die Haut über diesen Massen ist straff gespannt und gerötet. [Schaal, 1979; Lentze, 1950; Guidry, 1971] Diese Abszesse breiten sich schrankenlos aus und machen auch vor der Infiltration in Nachbarorgane keinen Halt, was die Gefährlichkeit dieser Infektion unterstreicht. Nekrosen und selbst destruierender Knochenbefall sind beobachtet worden. Charakteristisch ist auch die hartnäckige, oft monatelang andauernde Rezidivhäufigkeit, mit Neigung zur Fistelung. Aus diesen und auch bei Abszessspaltung tritt fötid riechender Eiter aus. In ihm lassen sich schon mit bloßem Auge die charakteristischen bis zu 1mm großen, gelblich braunen Körnchen (= Drusen) erkennen. Es sind Konglomerate von myzelialen Aktinomyzetenkolonien, umgeben von einem Leukozytenwall. Nach Ausheilung dieser großen Läsionen tritt an deren Stelle Narbengewebe. [Schaal, 1979; Brown, 1973; Müller et al., 1996] Die Ausbreitung dieser Infektionen kann auf mehreren Wegen geschehen:

1. per continuitatem
2. kanalikulär
3. hämatogen
4. lymphogen: Dieser Ausbreitungsweg wird kontrovers diskutiert, da eine Passage der Lymphspalten für die zu großen Strahlenpilzmyzelien laut Paalman [1949] unmöglich sein soll: „Actinomycosis sprads by direct extension or via the blood stream, rarely by the lymphatic route. The organism is said to be too large to be able to invade lymph channels. However Draper and Studdiford reported one case in which the mesenteric lymph nodes were definitely involved with actinomycosis.”

*Butas* und *van Mook* berichten in ihren Fallbeispielen von Symptomen Aktinomykosekranker, die sich in den Beobachtungen anderer Autoren immer wieder finden. So wird neben den schmerzhaften Schwellungen von Allgemeinsymptomen wie Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Fieber, erhöhter Blutsenkungsgeschwindigkeit, erhöhter Leukozytenzahl, Appetitlosigkeit, Erbrechen und Gewichtsverlust berichtet. [Butas et al., 1970; van Mook et al., 1997]

Eine Studie hierzu liefert *Brown*. [1973] Er untersuchte 365 Patienten, wovon er bei 84 fluktuierende, schmerzende, rezidivierende Schwellungen mit Fistelung diagnostizierte. 40 dieser Patienten litten an Fieber und Husten (dieser wird bei der thorakalen Aktinomykoseform beobachtet).

Brown stellte eine weitere interessante Beobachtung fest: Aktinomykosen der unteren Extremitäten, des Beckens und des unteren Abdomens neigen zu 82% zur Fistelung.



Die Klinik der genitalen Aktinomykose der Frau zeigt ein breites Spektrum. Sie kann symptomlos verlaufen oder fulminant. Nur 50-70% der Patientinnen zeigen Symptome. [Adachi et al., 1985; Kamprath et al., 1997] Diese reichen von Schmerzen unterschiedlicher Intensität und Qualität, allgemeiner Abgeschlagenheit, über Unregelmäßigkeit und Störung der Periode, bis hin zu extramenstruellen Blutungen. [Daniel et Mavrodin, 1934] Es kann zur Abszessbildung mit Fistelung kommen. Diese Eiterprozesse breiten sich auch im genitalen Bereich infiltrativ und destruierend aus. Sie können an allen weiblichen Geschlechtsorganen lokalisiert sein. [Daniel et Mavrodin, 1934 ; Surur, 1974 ; Szendi, 1954 ; Scribner et al., 2000 ; Paalman et al., 1949]

### **3.5 Diagnose und Differentialdiagnose**

Die Diagnose der Aktinomykose erweist sich in vielen Fällen als sehr schwierig, sowohl bei der klinischen, als auch bei der Labordiagnose treten gehäuft Fehler auf. Sie kann häufig erst nach langer Untersuchungszeit gestellt werden. [Pollock et al., 1978] *Brown* [1973] untersuchte Aktinomykoseerkrankungen aller Manifestationsorte. Er berichtet, dass das Armed Forces Institute of Pathology von 365 eingeschickten Proben nur bei 181 Fällen mikroskopisch eine Aktinomykoseerkrankungen bestätigen konnte. Zu 90% wurde die Labordiagnose erst nach 1 Monat oder erst nach 2 Jahren nach Symptombeginn veranlasst. Dies verdeutlicht die Schwierigkeit der Erkennung der Aktinomykoseerkrankung.

Es gibt mehrere Untersuchungsmöglichkeiten der Aktinomykose, wobei ernsthaft darauf hingewiesen werden soll mehrere Methoden zu kombinieren. Besonders die, die nur ein vages Ergebnis, quasi eine Verdachtsdiagnose liefern, sollen mit sicheren Untersuchungen untermauert werden.

Klinische Diagnostik:

Multiple, sich über einen längeren Zeitraum erstreckende, ständig rezidivierende Abszesse mit kontinuierlicher Ausbreitung sollten den Verdacht auf eine Aktinomykoseinfektion lenken. Die Chronizität, die blaurote Hautfärbung über den Abszessarealen, sowie die narbige Schrumpfung des Granulationsgewebes sind typisch für eine Aktinomykose. Chronizität und Progredienz, sowie Schmerzen und Fieber im akuten, und Fernbleiben von Fieber und Schmerzen im chronischen Stadium sprechen für Aktinomykose. [Wassmund, 1938] Treten zusätzlich noch Unregelmäßigkeiten in der

monatlichen Regel oder extramenstruelle Blutungen auf, so kann dies ein Hinweis auf eine Genitalaktinomykose sein. Ein weiteres Symptom dieser Aktinomykoseform ist der bei manchen Frauen verstärkt auftretender Ausfluss von unterschiedlicher Farbe und Konsistenz. Zusätzlich wird auch häufig ein Wechsel von Diarrhoe und Obstipation beobachtet. [Daniel et Mavrodin, 1934; Horalek, 1926]

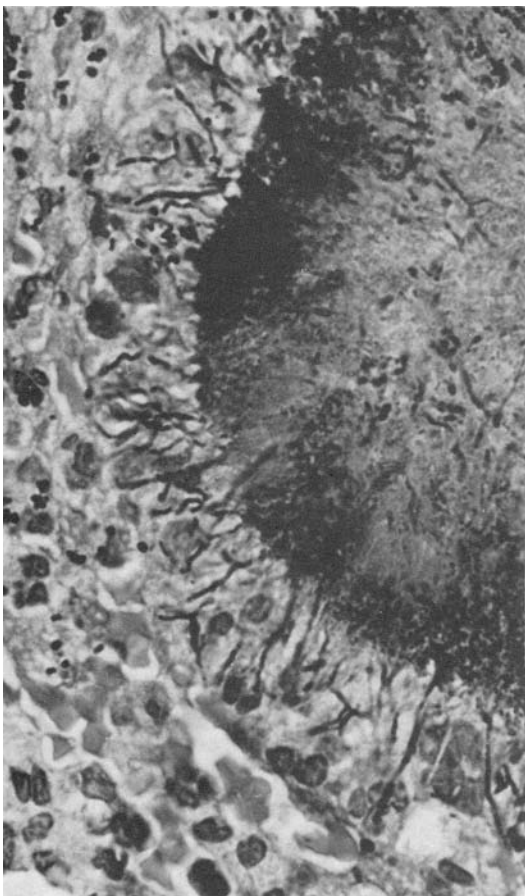
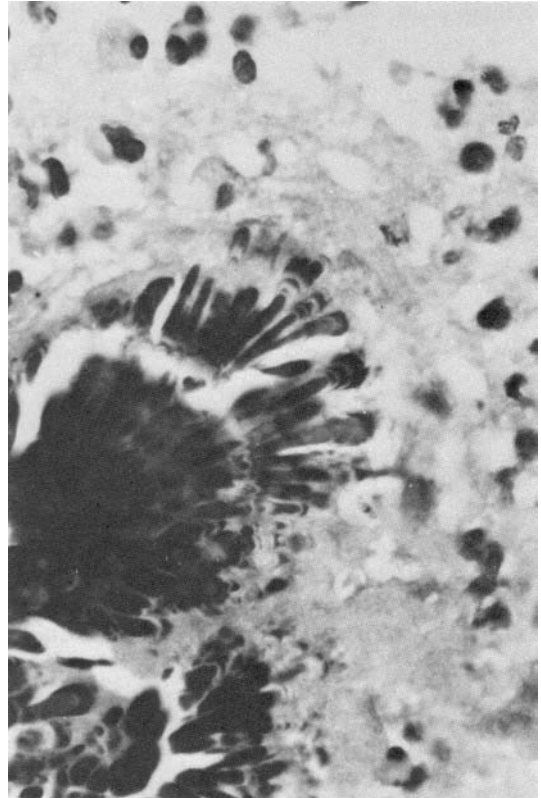
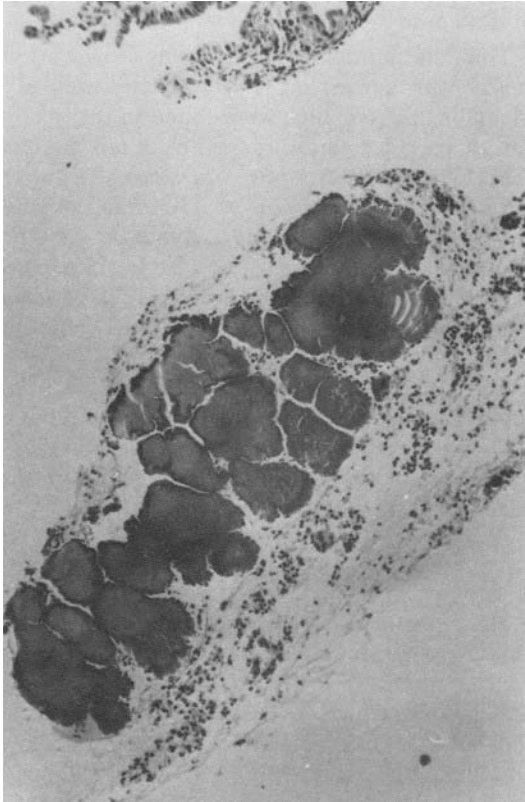
Histologische und Bakteriologische Diagnostik:

Weist die klinische Symptomatik auf Aktinomykoseerkrankung hin, sollte mit weiteren Untersuchungsmöglichkeiten die Diagnose gesichert werden. Hier empfiehlt sich die Analyse der Florazusammensetzung der Schleimhaut, ebenso von Abszessen und Infiltraten. Das hierfür erforderliche Untersuchungsmaterial kann auf verschiedene Weise gewonnen werden. Es können aus zugänglichen, oberflächlichen Regionen Abstriche genommen werden, wie zum Beispiel in der Gynäkologie die Gewinnung des Cervixabstriches. Andernfalls muss Material mittels Abszessinzeisionen oder Punktion gewonnen werden. Eine geschickte Methode ist auch die Feinnadelbiopsie, die, mittels Aspiration mit einer dünnen Kanüle, aus tieferliegenden Regionen Untersuchungsmaterial liefert. Das Material kann dann für morphologische sowie auch für mikrobiologische Untersuchungen genutzt werden. Die für die Histologie wichtigen Strukturen bleiben bei dieser Art der Materialgewinnung intakt. Die Technik ist einfach, sicher und schnell, sie wird auch bei der Biopsiegewinnung eines Neoplasmas erfolgreich eingesetzt. Sie kann auch begleitet durch Computertomographie und Magnetresonanztomographie praktiziert

werden. [Luckhaupt et Ahrens, 1993; Frable, 1976; Lee et al., 2000; Pollock et al., 1978; Zajiceck, 1974]

*Hill* [1980] weist darauf hin, dass Untersuchungsproben nur von sterilen Teilen des Körpers entnommen werden sollen, also von Gewebe oder Flüssigkeit, Abszessinhalten oder Aspiraten aus tieferen Gewebsschichten. Im Gegensatz zu anderen Autoren warnt Hill vor der Aussagekraft der Schleimhautabstriche. (zum Beispiel von Vagina oder Endozervix) Sie liefern keine seriösen Ergebnisse, da sie kontaminiert sein können und ohnehin schon Anaerobier enthalten.

Der gewonnene Eiter weist einen fötiden Geruch auf. Er wird vor allem durch die von den anaeroben Begleitkeimen gebildeten Fettsäuren hervorgerufen. [Luckhaupt et Ahrens, 1993] Schon makroskopisch sollten die Drusen zu erkennen sein. Unter dem Mikroskop erscheinen die Körnchen als regelmäßige, blumenkohlartige Gebilde, deren Randbezirk bei Behandlung mit einprozentiger Methylenblaulösung blau gefärbt ist. Das Zentrum bleibt farblos. Gibt man etwas Druck auf das Deckglas, stellen sich der Leukozytensaum und die rundlichen, radiär gestreiften Strahlenpilzkolonien besser dar. Zur Sicherheit sollte nach dieser Diagnose das Restmaterial zwischen zwei Objektträgern zerrieben und zusätzlich nach Gram gefärbt werden. Zu erkennen ist dann die typische, morphologische Struktur grampositiver, gewellter Stäbchen und Fäden, die mit Verzweigungen in Nestern zusammenliegen. Zusätzliche Begleitbakterien fallen auch auf. [Schaal, 1979; Schaal, 1994; Wassmund, 1938]



*Abb. 4 (links oben):  
aktinomykotische Druse;  
Vergrößerung 200:1*

*Abb. 5 (rechts oben) und  
Abb. 6 (links unten):  
aktinomykotische Druse; Gram-  
Färbung, Öl-Immersion,  
Vergrößerung 1024:1*

*[O'Brien et al., 1981]*

Der Nachweis der Aktinomyzeten im Eiter kann oft auch erst nach anaeroben Kulturverfahren stattfinden. Die Wartezeit auf die fertige Kultur und den mikroskopischen Nachweis der myzelialen Kolonien beträgt durchschnittlich 2 bis 14 Tage. [Schaal, 1994] Die bakteriologische Diagnose sollte nach *Wassmund* nur in Verbindung mit einer symptombezogenen Diagnose stehen, da es sich auch um eine unspezifische pyogene Entzündung handeln kann, die nach Therapie durch Inzision komplikationslos abheilt. Von 64 Fällen lag nur bei 23 Fällen eine Aktinomykoseerkrankung vor, obwohl bei allen Infektionen Aktinomyzeten nachgewiesen wurden. Hier muss man die echte Aktinomykose von der Pseudoaktinomykose trennen. Letztere liegt vor, wenn bei histologischer oder bakteriologischer Untersuchung Aktinomyzeten nachgewiesen werden, die klinisch allerdings keine bzw. keine heftigen Symptome verursachen. Man kann davon ausgehen, dass diese Keime avirulent sind. Falls klinische Symptome auftreten, sind sie einer unspezifischen Infektion zuzuschreiben. Diese heilt nach Inzision komplikationslos aus. Wie man sieht, gibt die histologische und bakteriologische Diagnose über die Virulenz der Keime keine Auskunft. Besondere Wichtigkeit kommt hier den klinischen Symptomen zu. Nicht der Pathologe allein darf die Diagnose stellen. In 40% der Fälle die *Wassmund* beschrieben hat, waren die Aktinomyzeten avirulent, also nicht befähigt eine spezifische Entzündung hervorzurufen. Es handelte sich hier also nicht um eine echte Aktinomykose sondern um eine Pseudoaktinomykose. [Wassmund, 1938]

Einwände, die die Sicherheit des bakteriologischen Nachweises betreffen, bringt auch *Bennhoff*: Das kulturelle Verfahren kann zu falschen Ergebnissen führen. Es muss peinlichst genau auf

anaerobe Bedingungen geachtet werden, dies wird nicht immer gewährleistet. In 50% der Kulturen seien die Aktinomyzetenkolonien von überschießendem Wachstum von anderen Begleitbakterien überlagert, sodass keine eindeutige Diagnose gestellt werden kann. Diese wechselnde Begleitflora kann nicht als diagnostischer Hinweis auf eine Infektion mit Aktinomyzeten gesehen werden. Verdacht auf Aktinomykose besteht lediglich bei Nachweis von *Actinobacillus actinomycetem comitans*, dieses Bakterium wird auch als mikrobiologischer Leit-/Begleitkeim bezeichnet.

Weiterhin kann es zu Wachstumsstörungen der Aktinomyzetenkultur kommen wenn der Patient bereits vor Probeentnahme eine Antibiotikatherapie durchgeführt oder begonnen hat.

Eine zusätzliche Komplikation bei der Diagnosestellung bereitet die Unterscheidung der Aktinomyzeten von Pilzen. Durch ihr filamentöses, verzweigtes Wachstum ähneln sie dem von Pilzen sehr.

Um eine eindeutige Diagnose zu treffen empfiehlt *Bennhoff* die Verwendung des Blutagars oder des „brain-heart agar“. Die Kultur soll für 4-6 Tage bei 37°C in einer anaeroben Atmosphäre mit 5% carbon dioxid bebrütet werden. Um Oxidationsschäden zu vermeiden empfehlen *Luckhaupt et Ahrens*, sowie auch *Schaal* ein reduzierendes Transportmedium für das Biopsiematerial: Port-A-Cul<sup>®</sup> Wichtig ist außerdem, dass das zu kultivierende Material nicht mit umgebendem Material (wie zum Beispiel Speichel oder Sputum) oder dem umgebendem Gewebe in Kontakt kommt und so kontaminiert wird. Denn so können falsch positive Kulturen gezüchtet werden. [Bennhoff, 1984; Luckhaupt et Ahrens, 1993; Schaal, 1979]

An die Primärkultur sollte eine Reinkultur angeschlossen werden. Diese Isolierung dient der Abgrenzung angewachsener Aktinomyzeten von kontaminierenden apathogenen Keimen. [Schaal, 1994] Die Aktinomyzeten können mit folgenden geeigneten Verfahren identifiziert werden: Gaschromatographische Analyse der Stoffwechselprodukte, Zellwandanalyse, Immunfluoreszenstechniken und speziell adaptierten physiologischen Tests. Diese Untersuchungen können allerdings nur in speziellen Labors mit erhöhtem Arbeits- und Zeitaufwand durchgeführt werden. Aus diesem Grund muss schon bei qualifizierter mikroskopischer und kulturell-morphologischer Verdachtsdiagnose mit der Therapie begonnen werden, um ein Fortschreiten der Aktinomykose zu verhindern. [Holmberg et Forsum, 1973; Holmberg et al., 1975; Schaal, 1979]

Bei der Immunfluoreszenztechnik werden die Aktinomyzeten mittels spezifischen Antiseren diagnostiziert. Diese werden durch Impfen von Kaninchen gewonnen und mit fluoreszierendem Isothiocyanat versehen (FITC). Diese Methode gilt als sehr sicher [Gupta 1982], wie auch die Identifikation der Aktinomyzeten durch die Polymerase chain reaction. Hierbei wird die spezifische Bakterien-DNA mittels Polymerasen und synthetisch hergestellter DNA-Sequenzen nachgewiesen. [Wittke et al., 2004; Powledge, 2004]

Ein weiteres serologisches Nachweisverfahren soll kurz erwähnt werden. Hierbei werden Antikörper gegen *Actinomyces israelii* mittels Immunelektrophorese bestimmt. [Barnham et al, 1978; Beedham et al, 1979 ; Holmberg et Forsum , 1973]



### Bildgebende Verfahren:

Eine weitere Methode eine Verdachtsdiagnose zu erhalten oder eine bereits bestehende Diagnose zu unterstützen, stellen die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie dar. Diese bildgebenden Verfahren zeigen sehr deutlich die raumfordernden Abszesse, die sich infiltrativ und schrankenlos ausbreiten. Eine eindeutige Diagnose sollte hier aber nicht gestellt werden, da es sich genauso um ein Neoplasma handeln könnte. So kann beispielsweise eine Ovaraktinomykose mit einem Ovarialkarzinom verwechselt werden. Diese bildgebenden Verfahren spielen auch eine wichtige Rolle in der Aktinomykosetherapie. Durch Kontrollaufnahmen in Abständen von 1-3 Monaten kann während und auch nach Antibiotikatherapie der Rückgang des raumfordernden Prozesses dokumentiert werden. So kontrollierten *Hawnaur et al.* [1999] den Rückgang eines Tuboovarialabszesses mit Antibiotikatherapie.

### Intraoperative Diagnostik:

Intraoperativ kann die Diagnose der Aktinomykose durch histologische Schnellschnitte des Operationsmaterials gestellt werden. Schon makroskopisch sollten hier Fisteln und Abszesshöhlen mit Pus und Drusen zu erkennen sein. Beispielsweise zeigt die Schnittfläche eines Ovars multiple mit Eiter gefüllte Kavernen. Diese verleihen ihm ein schwammartiges, wabiges Aussehen. [Paalman et al., 1949; Heim, 1932; Pederson et Virata, 1976]

Auch das schrankenlose Vordringen des Entzündungsprozesses ohne Rücksicht auf Organgrenzen kann mit bloßem Auge intra operationem erkannt werden. [Feifel et al., 1974; Schaal, 1979]

### Differentialdiagnosen:

Differentialdiagnostisch muss die Aktinomykose von vielerlei Infektionen abgegrenzt werden. So ähneln zum Beispiel verschiedene Arten des Aspergillus und auch weitere Pilzarten den Aktinomyzeten. Dies erschwert die histologische Diagnosestellung. Auch Nocardia und Tuberkulose können eine Aktinomykose vortäuschen. Andere granulomatöse Erkrankungen wie Blastomykose, Syphilis, Tularämie und bakterielle Osteomyelitis müssen unterschieden werden. Selbst eine gewöhnliche Appendizitis kann eine Aktinomykose vortäuschen. [Schaal, 1979; Bennhoff, 1984; Wassmund, 1938; Das, 1994] Verwechslungsgefahr besteht besonders auch mit simplen unspezifischen Abszessen und mit Neoplasmen. [Surico et al., 1999; Bennhoff, 1984]

### **3.6 Therapie und Prophylaxe**

Die Aktinomykose wird in der heutigen Zeit operativ und chemotherapeutisch behandelt. Vor der Einführung der Bakteriostatika und der Antibiotika war die Prognose der Aktinomykosebehandlung als schlecht einzustufen. [Kaufman et Voegt, 1951] Dennoch sollen hier auch einige Alternativtherapien erläutert werden, die früher alleinig angewandt wurden, heute allerdings nur noch als adjuvante Therapien gelten.

Gold-Vakzinetherapie:

*Neuber* setzte 1930-1940 erfolgreich die von ihm „wohl“ erforschte Gold-Vakzinetherapie ein. Die Vakzine, die *Neuber* verwendete, waren aus dem Patienten selbst stammende Kulturen (Antigene), die einmal bis maximal zweimal überimpft waren. Der sich im abgemagerten Zustand befindende Patient musste aus seinem anergischen Stadium in einen hyperergischen Zustand gebracht werden, erst dann durfte mit der Vakzinebehandlung begonnen werden. Andernfalls wäre dieser Versuch fehlgeschlagen, was bei vielen Kollegen *Neubers* wohl der Grund für einen Therapiemisserfolg darstellte. Die Kräftigung der Patienten führte *Neuber* mit Goldpräparaten durch. Anschließend folgte die Vakzinebehandlung, womit er eine 100%ige Heilung erreichte. Um die Besserung des Gesundheitszustandes schneller voranzutreiben setzte er die Gold- und Vakzinepräparate auch parallel ein. *Neuber* verabreichte Gold-Depotpräparate von insgesamt 2,5g-5g im 5 Tagesintervall, pro Dosis 0,01g-0,25g. An diese schlossen sich dann 10-15 Impfungen an. Das gesamte Prozedere wiederholte er gegebenenfalls nach 6-8 Wochen. [Neuber, 1940; Büchs, 1967]

Für andere Autoren hingegen hat die Vakzinebehandlung nicht den entsprechenden Erfolg gebracht, so dass diese abgelehnt wird. [Richtsmeier et Johns, 1979]

Für *Schaal* allerdings ist die Vakzinetherapie heute die letzte Methode der Wahl, etwa bei Versagen der Chemotherapie. Hier wird dann auf die zweifache Wirkung der Vakzine gehofft:

1. Durch die auftretenden Herdreaktionen werden die gleichzeitig verabreichten Chemotherapeutika vermehrt an den infizierten Ort transportiert und diese liegen dort dann in erhöhter Konzentration vor.
2. Stimulierung des Immunsystems. [Schaal, 1979]

*Brüchel* [1958] räumt der Vakzinetherapie den Platz als Nachbehandlung der Aktinomykose ein, um Rezidive und Neuinfektionen zu verhindern. Im Zustand völliger Anergie, stellte *Neuber* fest, dass weder eine Gold-Vakzinetherapie, noch eine Jodbehandlung oder ein chirurgischer Eingriff eine Heilung bei seinen Patienten herbeiführte. Er wandte bei all diesen Fällen, besonders in den Jahren 1937/38 eine Therapie mit Rekonvaleszentenserum an.

Rekonvaleszentenserum:

*Neuber* beobachtete bei dieser Behandlung besonders bei weit fortgeschrittenem Stadium der Aktinomykose schlagartige Besserung und Heilung in nur kurzer Zeit. Die Behandlung beinhaltete 5-10 Injektionen, intragluteal, mit anfänglicher Dosis von 20ccm-30ccm, die nach 5 Tagen auf bis zu 100ccm gesteigert wurde. Allerdings neigten mehrere mit Rekonvaleszentenserum therapierten Patienten nach 2-3 Monaten zu Rezidiven, was *Neuber*

auf die reduzierte Immunfunktion des Organismus zurückführte. Er befand es also für ratsam nach der Wiedergewinnung der Symptomfreiheit die Patienten zusätzlich mit spezifischen Vakzinen zu behandeln. [Neuber, 1937; Neuber, 1940]

Bluttransfusion:

Große Erfolge und schnelle Heilung beobachtete *Neuber* bei der Bluttransfusion. Hier verabreichte er dem Aktinomykosepatienten Spenderblut eines seit mindestens einem halben Jahr von Aktinomykose geheilten Patienten. Diese Methode war allerdings aufgrund der Schwierigkeit das passende Spenderblut zu bekommen selten anwendbar, aber dennoch erfolgreich.

*Neuber* versuchte dann die Therapie mit Eigenblut. Er injizierte im 5-tägigen Intervall erst 5ccm, dann 10/15/20/25 ccm Blut, meist in 12-15 Einzeldosen. Er behandelte damit 8 Patienten, bei weiteren 9 setzte er zusätzlich die Gold-Vakzinetherapie ein, um nicht nur einen passiven Schutz hervorzurufen, sondern eine aktive Immunisierung mit lang anhaltender Schutzwirkung. [Neuber, 1940]

Um *Neubers* beeindruckenden Erfolgen nicht unkritisch gegenüberzustehen soll an dieser Stelle ein Einwand *Wassmunds* [1938] angeführt werden: Bei den meisten Aktinomykosen, die schnell geheilt werden, handelt es sich um Pseudoaktinomykosen, nicht um Echte. Wird lediglich der bakterielle Nachweis erbracht, fehlen aber die klinischen Symptome der Aktinomykose, so handelt es sich nicht um eine echte Aktinomykose, sondern um eine pyogene Infektion mit nicht virulenten Aktinomyzeten. Diese Infektionen sind einfach zu therapieren, meist genügt eine einfache Inzision, sie versprechen schnelle Genesung.

Es kann vermutet werden, dass es sich bei *Neuber* vielleicht um einige dieser Infektionen gehandelt hat, wenn man die heutigen Schwierigkeiten der Aktinomykose-therapie ohne Chemotherapeutika verfolgt.

Röntgenreizbestrahlung:

Für Erwachsene wurde noch bis in die 40er Jahre adjuvant zur operativen Therapie auch eine Radiatio durchgeführt. [Axhausen, 1936] *Wassmund* [1938] war der Überzeugung, dass viele niedrige Röntgendosen allerdings ohne Wirkung blieben. Die Patienten müssten mit ausreichend intensiver Dosis, bestrahlt werden. (Wassmund empfahl als Dosis: 1HED) Außerdem seien mehrere Behandlungen nötig gewesen. Es war zu beachten, dass bei Radiatio aktinische Schäden auftreten konnten. Aus diesem Grund sollte mit der Anwendung von Röntgenstrahlen vorsichtig und überlegt vorgegangen werden. Bei Kindern war diese Therapie kontraindiziert.

*Richtsmeier* et *Johns* [1979] berichten dass die Röntgenreizbestrahlung nur bei der zervikofazialen Aktinomykose angewandt wurde, nicht aber bei der pulmonalen und abdomino/genitalen Aktinomykoseform.

Bereits in den 50er Jahren wurde diese Art der Behandlung von vielen Ärzten ganz abgelehnt. Dies ist sicherlich auch auf die guten klinischen Erfolge mit der Antibiotikatherapie zurückzuführen. [Brückel, 1958; Rud, 1967] Heute wird die Therapie der bakteriellen Infektion mit Röntgenreizbestrahlung generell abgelehnt.

Jodiontophorese:

*Wassmund* [1938] empfahl schon 1938 die Jodiontophorese vor allem bei der Behandlung von Kindern, da hier eine Röntgenbestrahlung kontraindiziert ist. Er benutzte dafür 10%ige Jod-Kalilösung.

Chemotherapeutika:

1. Sulfonamide:

Kurz erwähnt werden sollen als Chemotherapeutika die Gruppe der Sulfonamide. Sie wurden von *Linke* [1948] und *Heinrich* [1949] in den 50er Jahren erfolgreich eingesetzt. *Linke* verwendete vor allem Supronal. [Richtsmeier et Johns, 1979]

*Kaufman et Voegt* [1951] arbeiteten in ihrer Forschung heraus, dass die meisten Autoren die Erfolge der Sulfonamidtherapie in der Beeinflussung der Sekundärinfektion sahen. Ihre in vitro Versuche zeigten eine deutliche Hemmung des Aktinomyzetenwachstums.

Mit Aufkommen der Antibiotika hielten sie die reine Sulfonamidtherapie aber nicht mehr für ausreichend. [Kaufman et al. 1951]

2. Antibiotika:

In den 40er Jahren wurden erstmals Antibiotika, vor allem das Penicillin, als Therapeutikum angewandt. Diese neue Art der Therapie verbreitete sich schnell. [Richtsmeier et Johns, 1979]

Heute setzt man hauptsächlich auf die antibakterielle Chemotherapie mit Antibiotika, die ehemaligen Methoden gelten als unwirksam und überholt, lediglich manche können als Begleittherapie eingesetzt werden. [Schaal, 1997; Brückel,

1958] Das sich früher als sehr zuverlässig bewährte Penicillin G kommt heute für *Schaal* keinesfalls mehr als Mittel der ersten Wahl in Frage. Die Anforderung, den Leitkeim und auch die wichtigsten Begleitkeime wie den *Actinobacillus actinomycetem comitans* und einige *Bacteroides*-Arten wirksam zu bekämpfen, erfüllt dies heute nicht mehr sicher. Einige der Begleitkeime sind mittlerweile in der Lage Penicillinasen zu bilden und fallen so nicht in das Penicillin G-Wirkungsspektrum. Aufgrund der komplexen Ätiologie der Aktinomykose ist es sehr wichtig, dass sowohl die Aktinomyzeten als auch die Begleitkeime restlos abgetötet sind. Nur so ist eine Rezidivfreiheit und das Ausheilen garantiert. Die Standardchemotherapeutika, die eine wirksame und ökonomische Therapie versprechen sind deshalb heute Aminopenicilline wie zum Beispiel Ampicillin oder Amoxicillin. [Schaal, 1997; Niederau et al., 1982] Verabreicht in Dosen von 10-30 Millionen Einheiten pro Tag über eine ausreichende Dauer von 2-3 Wochen bis hin zu 6 Monaten, je nach Lokalisation und Schweregrad der Aktinomykose, liegt die rezidivfreie Erfolgsquote bei 95% der behandelten Patienten, wohingegen die Erfolgsquote bei Penicillin G aufgrund der oben beschriebenen Gründe nur bei 80% liegt. [Theodoropoulos et Haarmann, 1995; Schaal, 1997] In Einzelfällen wird auch von einer längeren Penicillingabe bis hin zu 18 Monaten berichtet. Es zeigt sich, dass es keine Standardangaben über die Therapiedauer gibt. [Lee et al., 2000]



Bei Penicillinallergie verwenden *Hawnaur et al.* [1999] Doxycyclin, das sie 2 mal täglich in 100mg Dosen verabreichen. *Schaal* hingegen kombiniert in diesen Fällen Clindamycin oder Metronidazol mit Ampicillin oder Tetracyclinen. Zukünftig vielversprechende Mittel scheinen die  $\beta$ -Lactam-Antibiotika, Mezlocillin und Cefoxitin zu sein. [Schaal, 1997] Bei Mezlocillin handelt es sich um ein Breitspektrum-Penicillin, das dem Ampicillin in der Wirkungsintensität und im Erregerspektrum überlegen ist. Die Tagesdosis beträgt 15g–20g, verabreicht in 2–3 Tagesdosen. Das Breitspektrumantibiotikum Cefoxitin ist gegenüber den  $\beta$ -Lactamasen resistent, zudem zeichnet es sich durch gute Penetrationsfähigkeit durch die äußere Zellwandschichten aus. Cefoxitin ist bekannt für seine besonders effektive Anaerobierwirksamkeit, es werden 4-6 mal täglich 2g verabreicht. [Simon et Stille, 2000]

*Lee et al.* therapierten nach gesicherter bakteriologischer und histologischer Diagnose die Patienten mit Penicillinen. Der Rückgang der Abszesse wurde mit der bildgebenden Technik der Computertomographie verfolgt. Genauso kann auch die Magnetresonanztomographie eingesetzt werden. Somit kann eine zusätzliche ausgedehnte operative Therapie vermieden werden, die besonders eingreifende Folgen hat, wenn sich der Prozess im Bereich der Geschlechtsorgane befindet. Die Fertilität bleibt erhalten. [Lee et al., 2000]

Die Chemotherapie sollte ansonsten, wenn immer es aus funktioneller und kosmetischer Sicht verantwortbar ist, unterstützt

werden durch die chirurgische Inzision oder Ausräumung der infizierten Areale.

Begleitend kann auch die Jodiontophorese oder in vereinzelt Fällen die Röntgenreizbestrahlung herangezogen werden, von denen als alleinige Therapie sich *Schaal* [1997] aber deutlich distanziert. Es muss an gravierende Schäden, verursacht durch Strahlenexposition, gedacht werden. Bei Kindern darf diese Therapie keinesfalls durchgeführt werden, hier sollte die Jodiontophorese angewandt werden. [Wassmund, 1938] Auffällig ist, dass in aktuellen Literaturberichten kein Hinweis auf Behandlung mit Röntgenstrahlen zu finden ist. Lediglich *Schaal* [1997] sieht diese als letzte Therapie der Wahl, etwa bei Versagen aller anderen Behandlungsmöglichkeiten. Somit ist allgemein zu sagen, dass der Röntgenreizbestrahlung heute keine besondere Bedeutung mehr zukommt.

Operative Maßnahmen:

*Peabody und Seabury* [1960] leiteten 1960 die neue Therapie der Wahl ein: Sie bestand aus der Kombination von Antibiotikagabe und Operation.

Auch in der heutigen Zeit befürworten die meisten Autoren diese Kombination. Der operative Eingriff kann von der einfachen Abszess- und Fistelausträumung über die Drainage bis zur ausgedehnten Resektion der betroffenen Areale reichen. Wichtig ist, dass das gesamte nekrotische Material ausgeräumt wird. Die Ausdehnung des Eingriffes hängt von der Schwere des Lokalbefundes ab. Es wird nach den Regeln der septischen Chirurgie operiert. Meist ist eine erhebliche Narbenbildung der

ausgedehnten Defekte nicht vermeidbar. Es können sich mehrfache Nachoperationen anschließen.

Durch die Kombination aus Antibiotikagabe und Operation kann in vielen Fällen ein Rezidiv verhindert werden.

[Feifel et al., 1974 ; Bennhoff, 1984; Lang-Roth et al., 1998; Bartels und Vrabec, 1978]

Der operativen Maßnahme wird neben der Gabe von Antibiotika bei der Therapie der Aktinomykose die wichtigste Bedeutung beigemessen. [Richtsmeier et Johns, 1979]

Dank all dieser heutigen möglichen Diagnose- und Therapieverfahren kann mittlerweile nahezu jede Aktinomykose des Menschen geheilt werden, ohne dass ernsthafte Schäden bestehen bleiben. [Schaal, 1979]

## **4 Aktinomykose in der Gynäkologie und Geburtshilfe**

### **4.1 Geschichte**

Die Aktinomykose der weiblichen Genitalien ist bis heute eine sehr seltene Infektion geblieben. Bis 1924, so berichtet *Schmidt* sei in den gebräuchlichen Lehrbüchern der pathologischen Anatomie nicht darüber berichtet worden. [Schmidt, 1924] Es finden sich in der Literatur fast ausschließlich Veröffentlichungen, wovon die meisten Artikel Fallbeispiele zu Erkrankungen der Aktinomykose sind.

Wenngleich die genitale Aktinomykose eine sehr seltene Erkrankung ist, so nimmt sie seit ihrer ersten Beobachtung, 1883 durch Zeman, bis heute zu. Dies mag zum einen daran liegen, dass seit Bekannt werden der Erkrankung das Augenmerk der Ärzte vermehrt auf diese spezielle Infektion gelegt wurde und somit immer öfter darüber berichtet wurde. [Daniel et Mavrodin, 1934] Genauso muss berücksichtigt werden, dass die Mehrheit der damaligen Ärzte über eine derartige Infektion lange Zeit nicht informiert war und diese somit auch nicht diagnostizieren konnte.

Es muss also davon ausgegangen werden, dass zu den aus der Literatur dokumentierten Aktinomykosefällen noch zahlreiche weitere Fälle hinzukommen, dass es sich also um eine geschätzte höhere Erkrankungszahl handelt.

Eine weitere Ursache hierfür ist, dass die Diagnose der Aktinomykose sehr schwierig ist und sie sehr leicht mit anderen Erkrankungen verwechselt wird. Die genitale Aktinomykose zeigt ein breites klinisches Krankheitsspektrum, das von der asymptomatischen Form bis zum massiv ausgeprägten invasiven

Prozess reichen kann. Man kann also davon ausgehen, dass viele Aktinomykoseerkrankungen oftmals nicht als solche erkannt wurden. [Adachi et al., 1985]

Nachfolgend wird in einer Tabelle ein grober Überblick über die Inzidenz der genitalen Aktinomykoseinfektionen gegeben, zusammengestellt aus der mir zugänglichen Literatur.

<b>Zeitraum/Jahr:</b>	<b>Aktinomykoseerkrankungen:</b>	<b>Quelle:</b>
1881	Fall einer wahrscheinlich primären Genitalaktinomykose	Bostroem, 1891
1883	Erster dokumentierter Fall einer Genitalaktinomykose in Österreich von Zeman	Daniel et Mavrodin, 1934
Bis 1924	50 Fälle beschrieben von Nürnberger	Daniel et Mavrodin, 1934
Bis 1925	Zusammenstellung von bisher 25 Erkrankungen in Deutschland	Hart, 1950
Bis 1928	60 Fälle dokumentiert von Haselhorst	Schugt, 1930
1926-1930	Erste Berichte über Aktinomykose bei Trägerinnen eines IUP aus Metall von Draper und Studieford 1926, Barth 1926 und Tietze 1930	Barth, 1928 Draper et Studdiford, 1926 Tietze, 1930
Bis Ende 1930	65 Fälle aus Literatur	Ikeda et Ikeda, 1932
Bis 1932	65 Fälle zusammengefasst aus der Weltliteratur	Heim, 1932
Bis 1933	67 Fälle aus dem Handbuch von Veit-Stoeckel	Hart, 1951
1934	72 Fälle einer Genitalaktinomykose	Cornell, 1934
1924-1940	25 registrierte Fälle	Hartl, 1950
1934-1946	37 Fälle	Paalman et al., 1949

<b>Zeitraum/Jahr:</b>	<b>Aktinomykoseerkrankungen:</b>	<b>Quelle:</b>
Bis 1950	109 Fälle aus amerikanischer Literatur	Rosival, 1950
Bis 1951	Insgesamt 155 Fälle zusammengestellt aus Literatur und eigenem Patientengut	Hartl, 1951
Bis 1951	110 Fälle	Stange, 1951
Bis 1951	100 Fälle in Weltliteratur nach Schröder	Knake et Zeiss, 1955
Bis 1954	160 Fälle in Literatur bekannt	Szendi, 1954
Bis 1961	65 Fälle in Literatur	Breyer, 1961
Bis 1962	Braby et al. kommen mit Fällen aus der Literatur und mit eigenen Patienten auf 162 Erkrankungen	Braby et al., 1964
Bis 1973	250 dokumentierte Fälle aus der Literatur	Henderson, 1973,
1973-1975	In einem Intervall von 30 Monaten registrierten Golde et al. im Los Angeles County-University of Southern California Medical Center 85 Patienten	Golde et al., 1977
1926 bis 1980	1068 Fälle von genitaler Aktinomykose bei IUP-Trägerinnen zusammengestellt aus der Literatur	Gupta, 1982
Bis 1983	199 Fälle in westlicher Literatur und über 300 Fälle in gesamter Weltliteratur	Keebler et al., 1983
1981-1985	20% der Aktinomykoseberichte betreffen die genitale Aktinomykose	Maroni et Genton, 1986
1995	Die Wahrscheinlichkeit an genitaler Aktinomykose zu erkranken liegt nun bei 1:40 000	Theodoropoulos et Haarmann, 1995
1979-1999	300 Fälle	Surico et al., 1999
2001	Starker Anstieg der Genitalaktinomykose in den letzten 20 Jahren	Cobellis et al., 2001

*Tabelle 6: Chronologische Auflistung der Inzidenz der Genitalaktinomykose, zusammengestellt aus der Literatur.*

Die ersten Fälle der genitalen Aktinomykose wurden 1881 und 1883 von *Bostroem* und *Zeman* entdeckt. Es schlossen sich, wenn man die in der Tabelle angeführten Angaben vergleicht, bis 1930 ca. 60 weitere, in der Literatur dokumentierte Fälle an. In der Zeit danach sind die Angaben sehr schwer miteinander zu vergleichen, da immer wieder unterschiedliche Zeiträume für die Inzidenzangaben gewählt wurden. Es ist aber deutlich zu erkennen, dass mit Fortschreiten des Bekanntwerdens der Krankheit immer mehr Fälle dokumentiert werden. So zählen *Paalman et al.* 1934-1946 schon 37 Fälle, 1973-1975 geben *Golde et al.* allein 85 Fälle in nur einem Krankenhaus in Kalifornien an. In den Jahren von 1979-1999 registrierten *Surico et al.* 300 Fälle.

*Cobellis et al.* weisen 2001 nochmals auf den Anstieg der genitalen Aktinomykoseerkrankungen hin und sehen hier eine Ursache in der Anwendung von Intrauterinpessaren, die zur Empfängnisverhütung eingesetzt werden.

Dieser Anstieg kann ungefähr mit Beginn der 60er Jahre beobachtet werden. Es liegen hier allerdings nur sehr wenige Untersuchungen und Zusammenstellungen über die Inzidenz der Aktinomykose vor. Die meisten veröffentlichten Untersuchungen berichten jeweils über einzelne Fallbeispiele.

Das erste Auftreten der genitalen Aktinomykose bei Metall-IUP-Trägerinnen (damalige Sterilette) wurde 1926 von *Draper et Studdiford* festgestellt. 1928 berichtete *Barth* über einen weiteren Fall und 1930 *Tietze*. *Barth* und *Tietze* äußerten damals schon die Vermutung, dass durch die Insertion der Sterilette Aktinomyzeten in den Uterus eingebracht werden. Der Gewebsdefekt, gesetzt durch

die Applikation des Sterilett, stelle die Eindringpforte für die Aktinomyzeten dar.

Den ersten zytologischen Nachweis von Aktinomyzeten im Cervix-Abstrich bei IUP-Trägerinnen, gefolgt von späterer Identifikation durch Fluoreszenz-Antikörper-Technik, lieferte 1972 *Gupta*. Der Hauptteil der Aktinomyzeten konnte als *Actinomyces israelii* identifiziert werden. [Gupta et al., 1976; Spence et al., 1978; Bhagavan et Gupta, 1978]

1967 dokumentierte *Brenner* eine der ersten genitalen Aktinomykosen bei einer Intrauterinpessarträgerin. [Brenner, 1967] Die erste genitale Aktinomykose bei einer Patientin die einen modernen IUP-Typ trägt wurde von *Henderson* [1973] berichtet.

Der erste Todesfall einer an genitaler Aktinomykose leidenden IUP-Trägerin wurde 1979 verzeichnet. [Hager et Majmudar, 1979]

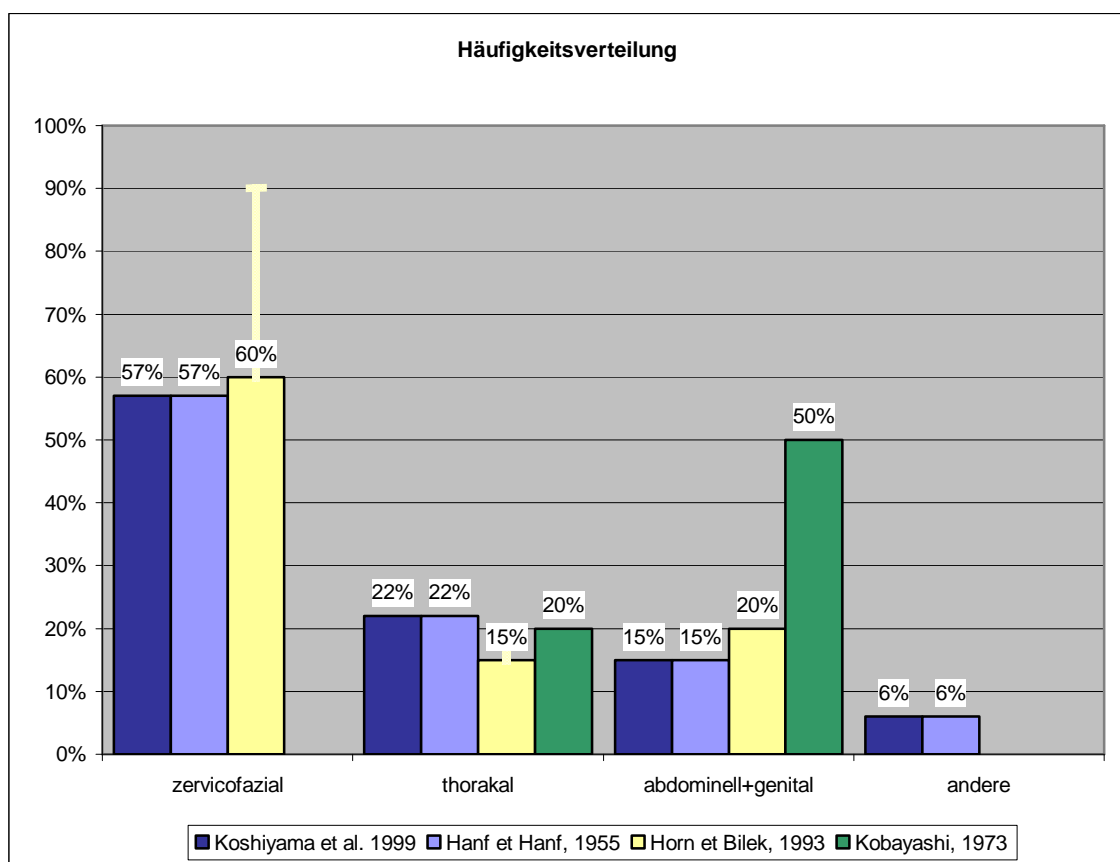
Obwohl die Wahrscheinlichkeit an Aktinomykose zu erkranken 1995 bei 1 :40 000 lag, besitzt die genitale Aktinomykose aufgrund Ihrer engen Lagebeziehung zu den Fortpflanzungsorganen für den Gynäkologen eine sehr wichtige Bedeutung. [Nürnberger, 1932] Nicht nur, dass sie bei zu später Diagnose und Therapie tödlich verlaufen kann, sondern auch, dass eine Erkrankung die Infertilität als Folge haben kann ist äußerst fatal und bedarf deshalb größter Aufmerksamkeit.



## 4.2 Epidemiologie

### 4.2.1 Häufigkeit

Betrachtet man die prozentuale Verteilung der Aktinomykosen des Menschen, so wird von mehreren Autoren bekräftigt, dass die genitale Aktinomykose eine der seltenen Formen der Aktinomykose ist:



*Grafik 7: Prozentuale Verteilung der Aktinomykoseerkrankung auf die unterschiedlichen Manifestationsorte.*

1955 fallen beispielsweise 57% der Aktinomykosen auf den zervikofazialen Bereich, allerdings nur 15% auf den genitalen und abdominellen. [Hanf et Hanf, 1955]

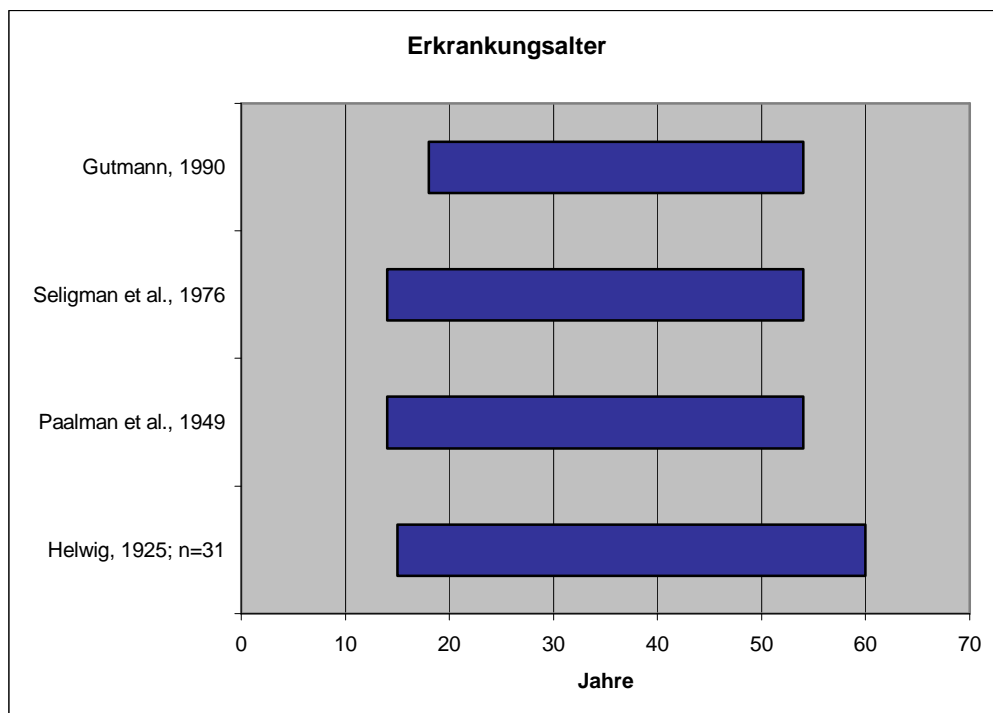
1973 berichtet *Kobayashi* von einem Anteil von 50% der Abdominal- und Genitalaktinomykosen.

*Horn* und *Bilek* geben 1993 an, dass 20% der Aktinomykosen auf den Genital- und Abdominalbereich fallen.

Die aktuellste Verteilung der Aktinomykose Lokalisation liefern 1999 *Koshiyama et al.*: Sie geben eine Häufigkeit der genitalen und abdominalen Aktinomykose von 15% an.

Im Gegensatz hierzu bemerken *Cobellis et al.* [2001], dass in den letzten 20 Jahren ein starker Anstieg der Genitalaktinomykose verzeichnet worden ist.

#### 4.2.2 Erkrankungsalter



*Grafik 8: Die Angaben über das Erkrankungsalter der Genitalaktinomykose-Patientinnen sind von verschiedenen Autoren vergleichend in dieser Graphik dargestellt.*

*Helwig* [1925] berichtet von einem Erkrankungsalter der Patientinnen von 15 bis 60 Jahren.

1934 veröffentlichten *Daniel* und *Mavrodin* ihre Literaturnachforschungen und fanden bei 77 Fällen das

Erkrankungsmaximum im Alter von 25 bis 40 Jahren. Das Alter der Frauen lag zwischen 15 und 64 Jahren. Paalman et al. [1949] suchten bis 1949 109 erkrankte Frauen aus der bis dahin veröffentlichten Literatur zusammen. Das Alter der Frauen reichte von 14 bis 64 Jahren. Das ermittelte Durchschnittsalter lag bei 34,4 Jahren, wie auch bei Seligman [1976].

Gutmann ermittelte bei seinen Untersuchungen ein Durchschnittsalter von 34,9 Jahren, der Erkrankungsgipfel bewegte sich im Altersbereich zwischen dem 26 und 30 Lebensjahr. Das Alter der Untersuchten reichte von 18 Jahren bis zu 54 Jahren. 60% der Untersuchten war älter als 30, 26% älter als 40 Jahre.

#### **4.2.3 Bevorzugte Lokalisation**

Hierzu gibt es in der Literatur zahlreiche Untersuchungen, wovon hier einige chronologisch geordnet aufgelistet sind:

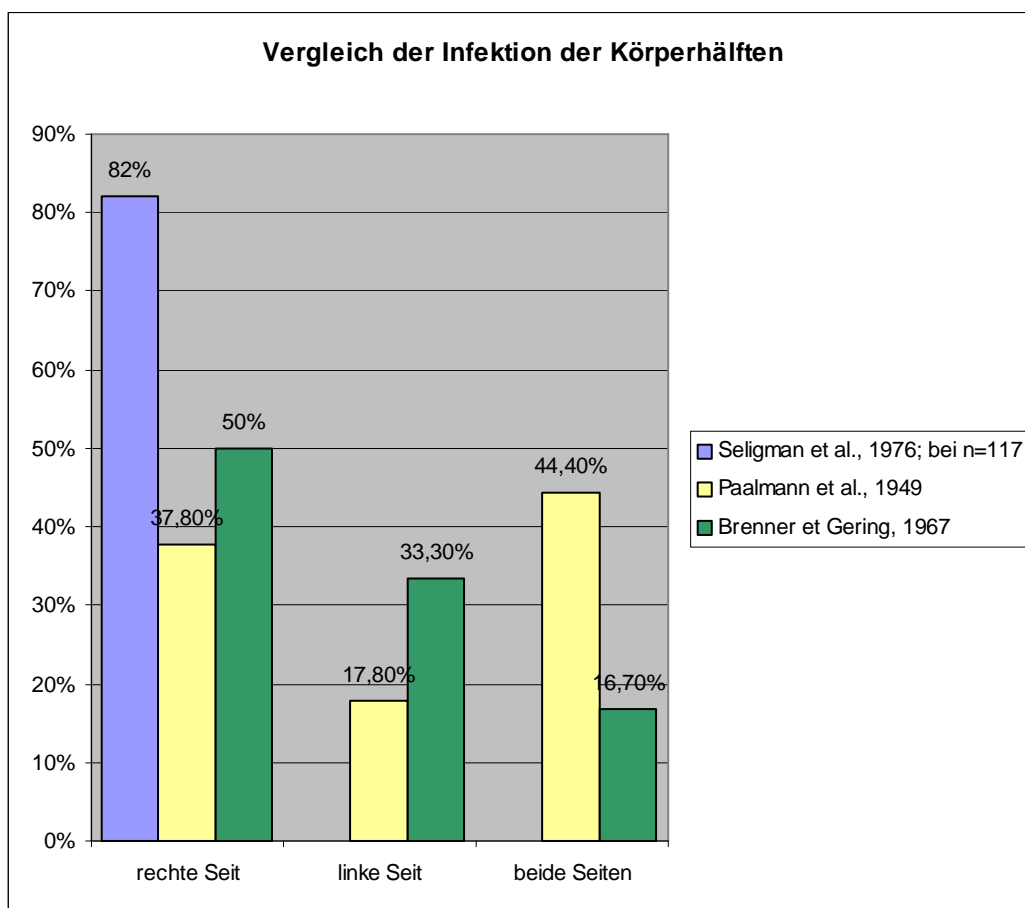
Gesamtanzahl der untersuchten Fälle	Ovar	Ovar rechts	Ovar links	Beide Ovarien	Tuben	Adnexe	Uterus	Parametrien	Kombinationen oder andere Lokalisationen	Quelle
31	1	1	5	5	2	2	1	5	Kombinationen:8	Helwig, 1925
77	17				2		8		Kombinationen:60	Daniel et Mavrodin, 1934,
(Die Prozentangaben sind als Einzelwerte zu betrachten.)				78%	54%	14%	14%	18%	Portio4%	Ingalls et Merendino, 1952,
43 aus der Übersicht nach Stein	17								Kombination:14 Labien: 3 Scheide: 1 Nach Geburt: 3	Knake et Zeiss, 1955
125					3		7	14	Äußeres Genital:4 Ovar+Tube: 97	Hanf et Hanf, 1955,
55	11,9%				4,8%		15,5%		Ovar+Tube:46,4% Im Abdomen: 21,4%	Gutmann, 1990

*Tabelle 7: Diese Tabelle gibt eine Übersicht über die Häufigkeit der Beteiligung der verschiedenen Organe bei der Genitalaktinomykose. Die Anzahl der Patientinnen ist entweder in Prozent oder als Zahlenwert angegeben. Sie bezieht sich jeweils auf die Gesamtanzahl der Patientinnen, die in der linken äußeren Spalte angegeben ist.*

Die Aktinomykose kann alle Genitalorgane der Frau befallen.

*Kleine* stellte 1937 fest, dass isolierte Infektionen der Ovarien genauso selten seien wie die von Vulva, Vagina, Uterus und Tuben. Es sei meist das gesamte Beckenbindegewebe betroffen und die Infektion würde sekundär auf die Eierstöcke übergreifen. Die primäre Infektion habe ihren Ausgangspunkt zu 50% in der Ileocoecalgegend. [Kleine, 1937]

Bei Durchsicht der Angaben in der obigen Tabelle fällt gegenüber der Aussage *Kleines* auf, dass sich die Infektion hauptsächlich isoliert in den Ovarien ausbreitet, oder kombiniert in Tube und Ovar. Dies fanden 1970 auch *Butas et al.* heraus.



*Grafik 9: Graphische Darstellung der Erkrankung der rechten oder/und der linken Seite bei Genitalaktinomykose.*

Bei Analysen kommen einige Autoren zu dem Ergebnis, dass die rechte Körperseite häufiger betroffen ist. Jeder 2. Fall der genitalen Aktinomykose betrifft die rechte Adnexe, was wahrscheinlich in der räumlichen Nähe zum Blinddarm begründet liegt. Dieser stellt für zahlreiche genitale Aktinomykosen den Ausgangsort dar. [Brenner et Gering, 1967; Paalman et al., 1949] Auch *Seligman* et al. [1976] kommen auf das erstaunlich hohe Ergebnis mit 82%iger Erkrankung der rechten Adnexe von insgesamt 117 Patienten. Bei 90% ihrer Patientinnen nahm die genitale Aktinomykose ihren Ausgang vom Appendix.

Diese Beobachtung wird auch durch die Untersuchung von *Henderson* [1973] unterstützt, der bei der Durchsicht von 109 Fällen einen beidseitigen Befall sowie die rechte Seite gegenüber der linken Seite bevorzugt sieht. *Brenner et Gering* [1967] geben eine Verteilung von 1:3:2 für die Erkrankung beider, der rechten und der linken Seite an.

*Bhagavan et Gupta* [1978], sowie *Luff et al.* [1978] finden keine Bevorzugung einer unilateralen genitalen Aktinomykose.

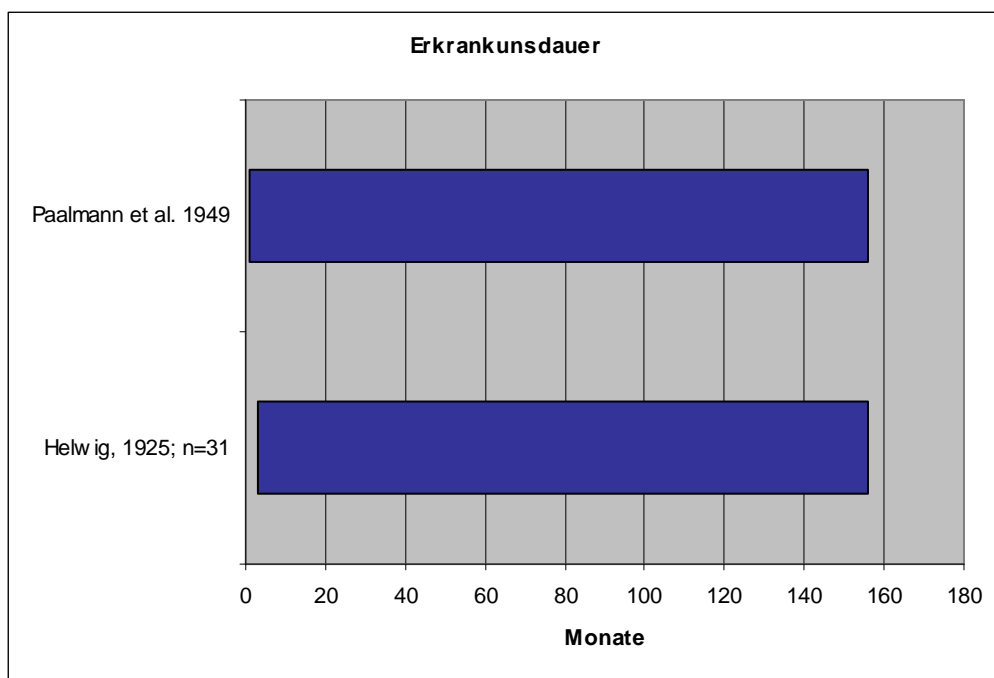
*Niebyl et al.* [1978], *Dawood et Birnbaum* [1975] sehen eine Häufung eines unilateralen Aktinomyzetenbefalls, aber keine Bevorzugung einer Seite. Die einseitige Aktinomykose begründen sie mit dem unilateralen Aktinomyzetenbefall des Corpus luteum während der Ovulation. Der isolierte Befall der äußeren Genitalien von Aktinomyzeten ist sehr selten, bis 1986 sind nach Literaturrecherche von *Müller* [1988] nur 4 Fälle bekannt. Des weiteren gibt es nach *Müller* bis dahin keine direkte Aktinomykose der Vagina, hier liegt lediglich der Mündungsort der Fisteln und Perforationen bei Erkrankung der Parametrien.

Hierzu gibt es Untersuchungen von *Breyer* [1961], der bei 1000 Eiterungen in der weiblichen Genitalgegend, worunter mindestens 65 Fälle von genitaler Aktinomykose waren, den Ort der Fistelmündungen erfasste:

- Im Rectum: 12,22%
- In der Harnblase: 5,33%
- In der Vagina: 4,59%
- Andere Körperoberfläche: 3,22%

*Knake* und *Zeiss* [1955] berichten im Zeitraum bis 1955 von drei Fällen, die die Aktinomykose der Labien betreffen, und von einer Infektion des hinteren Scheidengewölbes.

#### 4.2.4 Erkrankungsdauer



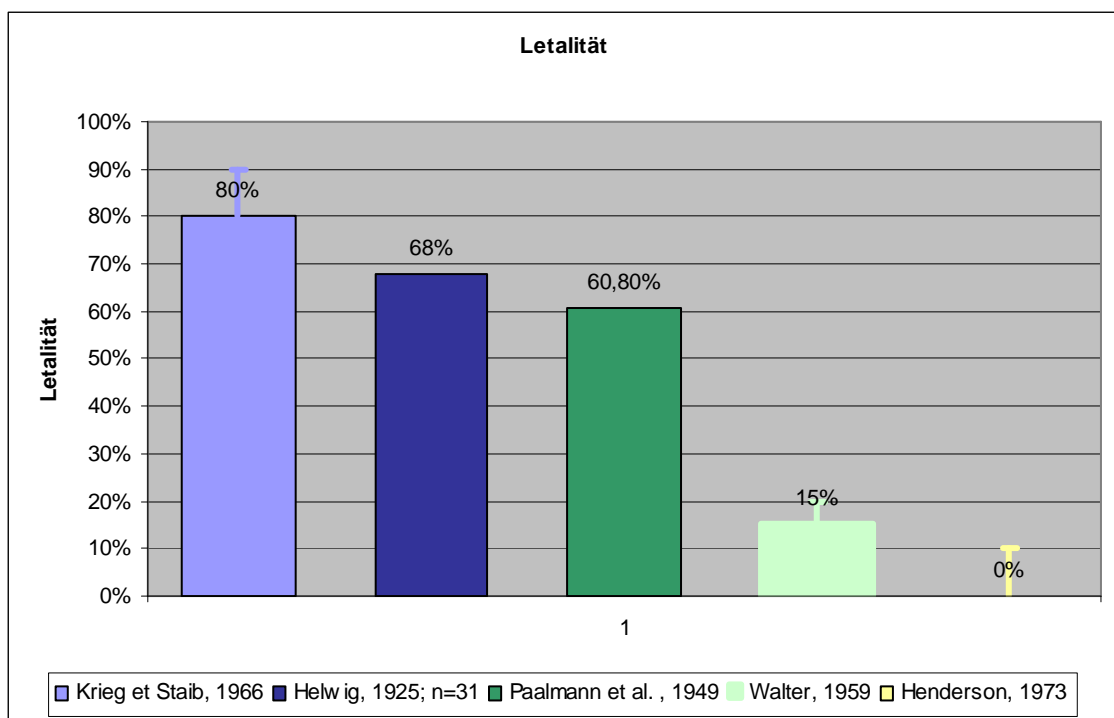
*Grafik 10: Die Angaben über das Erkrankungsdauer der Genitalaktinomykose-Patientinnen sind von verschiedenen Autoren vergleichend in dieser Graphik dargestellt.*

Für die 31 Fälle, die *Helwig* bis 1925 zusammengetragen hat gibt er eine Erkrankungsdauer von 3 Monaten bis zu 13 Jahren an.

Für den Zeitraum bis 1949 recherchierten *Paalman et al.* [1949] eine Erkrankungsdauer von 1 bis zu 156 Monaten. Die mittlere Dauer lag bei 19,4 Monaten. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer seiner 8 eigenen Patienten betrug 17,7 Monate.

*Seligman et al.* [1976] fanden heraus, dass es einer durchschnittlichen Dauer von 19,4 Monaten bedarf, bis von Beginn der Initialsymptome an die richtige Diagnose der Aktinomykose gefunden wird.

#### 4.2.5 Letalität



Grafik 11: Dargestellt ist die Letalität der Genitalaktinomykose in unterschiedlichen Jahren.

Die Graphik zeigt deutlich die kontinuierliche Abnahme der Letalität bis in die heutige Zeit.



In der vorantibiotischen Ära lag sie bei 80-90%. [Krieg et Staib, 1966]

So starben bis zum Jahre 1925 von 31 Patienten 21, was einer Letalität von 68% entspricht. [Helwig, 1925]

Nach Untersuchungen von Cornell starben von den bis zum Jahre 1934 71 erkrankten Patienten 45. Die Letalität beträgt hier 63%.

*Paalman et al.* [1949] berichten 15 Jahre später von einer Letalität von 60,8%. Laut ihrer Studie wurden bereits 24,5% ihrer 102 Patienten geheilt, bei 14,7% trat eine Besserung des Gesundheitszustandes ein.

1959 liegt die Letalität bei 15-20%. [Walter, 1959]

Dank der antibiotischen Therapie überleben heute 90-100% der Patientinnen, die an genitaler Aktinomykose erkrankt sind. [Henderson, 1973]

### 4.3 Ätiologie und Pathogenese

#### 4.3.1 Bei genitaler Aktinomykose (ausgenommen bei kontraceptiven Maßnahmen)

Schon Israel, der Entdecker der menschlichen Aktinomykose, bezeichnete den Mundrachenraum, den Respirationstrakt und den Darmbereich als Infektionsort der Aktinomykose. Bostroem fügte, auf sein Untersuchungsmaterial gestützt, noch den Bereich der Haut hinzu. [Mitra, 1924/25]

Einige Jahre später stellte *Hüffer* [1922] nach Beobachtung und Analyse mehrerer Patientenfälle die verschiedenen Infektionswege für die weibliche Genitalaktinomykose auf:

1. Eine kontinuierlich Ausbreitung mit Ursprung im Darm, was den häufigsten Infektionsmodus darstellt
2. Eine metastatische, hämatogene Ausbreitung
3. Ausbreitung durch den Genitalschlauch
4. Ausbreitung von der äußeren Haut aus

Mitra [1924/25] gliedert die Infektionswege der genitalen Aktinomykose in primären und sekundären Infektionsmodus auf.

1. Sekundär endogene Infektion

Die sekundäre Infektion definiert sich durch eine Infektion anderen Ortes und durch eine Fortleitung und Übertragung dieser auf die weiblichen Geschlechtsorgane.

- a. mit Ursprung im Darm

Bei der Analyse der in der Literatur dokumentierten Fälle findet *Mitra* meistens den sekundären Infektionsweg: Der Erreger gelangt mit der Nahrung in den Verdauungstrakt

und kann von dort in tiefer gelegene Bereiche vordringen. Besonders häufig befällt er den Wurmfortsatz. Dies ist als primäre intestinal-orale Läsion zu betrachten. Von hier aus kann nun auf unterschiedliche Weise eine sekundäre Infektion der weiblichen Geschlechtsorgane erfolgen. [Mitra, 1924/25; Braby et al., 1964; Breyer, 1961; Brunner, 1907]

*Hüffer* [1922] hat bei seiner Zusammenstellung von 34 Fällen genitaler Aktinomykose 18 mal eine Läsion im Darmbereich feststellen können, die als wahrscheinlicher, primärer Infektionsherd in Frage kommt. Von diesen war bei 7 Patientinnen der Wurmfortsatz befallen.

Weitere Statistiken von McCarthy [1955] der von 151 Patienten bei 91% die Infektionspforte im Appendix und Iliocoecalbereich sieht, bestätigen die Tatsache, dass die meisten der genitalen Aktinomykoseinfektionen ihren Ursprung vom Darm aus nehmen. [Braby et al., 1964; Karabanov, 1954]

Die Ileocoecalgegend ist aus anatomisch-physiologischen Gründen prädestiniert als Eingangspforte der Aktinomyzeten: Im Gegensatz zum Dünndarm zeigt der Übergang des Ileums in das Coecum eine geringere Peristaltik. Das Passieren des Darminhaltes wird verlangsamt, es kommt durch den gewinkelten Übergang sogar fast zu einer Stagnation des Transports. Begünstigt wird dies zusätzlich durch die dort lokalisierte Gerlachsche Klappe. Durch das längere

Verweilen des Darminhaltes an einer Stelle ist es denkbar, dass die Oberfläche des Darms angegriffen wird. *Hüffer* fügt an, dass dies von *Moosbrugger* in Tierversuchen bestätigt worden sei. Durch diese Oberflächenverletzung ist nun eine Eintrittspforte für die Aktinomyzeten geschaffen. Von hier breitet sich die aktinomykotische Infektion abwärts in das kleine Becken aus. Bevorzugt werden die Eierstöcke und Adnexen auf der rechten Seite betroffen, die Entzündung kann sich hier über das Ligamentum clado, das das rechte Ovarium mit dem Appendix verbindet, fortleiten. Dieses enthält reichlich Lymphbahnen, die für die Ausbreitung eine Rolle spielen können. Dies wird aber kontrovers diskutiert.

Für den bevorzugten Befall des Eierstocks sollte noch erwähnt werden, dass dieser nicht von einer schützenden Schicht Peritoneum überzogen ist, sondern dass er knopfartig durch dieses hindurch in die freie Bauchhöhle ragt und somit leichter angreifbar, infizierbar ist. *Paalman et al.* [1949] stellten zusammen mit anderen Autoren die Vermutung auf, dass dieser besonders zum Zeitpunkt der Ovulation eine bevorzugte Vermehrungs- und Brutstätte für die Aktinomyzeten darstellen würde. In der physiologischen Ovarialwunde nach dem Follikelsprung wird eine günstig Eindringpforte gesehen. Weiteres Fortschreiten des Prozesses wird bei einer Patientin von *Knake et Zeiss* beschrieben. Hier sei die Motorik der Tuben zusätzlich förderlich, der Prozess

habe sich so von der rechten Tube über den Uterus auf den linken Eileiter ausbreiten können. *Knake et Zeiss*, bemängeln aber gleichzeitig, dass diese Vermutung in dem Fall aber nicht durch eine histologische Untersuchung der Gebärmutter überprüft wurde. [Hüffer, 1922; Knake et Zeiss, 1955; Paalman et al., 1949; Heim, 1932; Kleine, 1937]

Einen Einfluss auf die Weiterleitung der Infektion haben auch Lage und Länge des Appendix. Dieser kann, bedingt durch die Embryonalentwicklung, viele unterschiedliche Lokalisationen einnehmen, was zu einer innigen Lagebeziehung mit den weiblichen Geschlechtsorganen führen kann. In manchen Fällen reicht er sogar weit bis in die linke Fossa Iliaca. Ein Übergreifen der aktinomykotischen Infektion von Appendix auf die weiblichen Geschlechtsorgane auf der linken Seite scheint somit nicht mehr unmöglich. [Hüffer, 1922; Hanf et Hanf, 1955]

Bei einem Primärsitz des aktinomykotischen Prozesses im Rectum oder Sigma, der weiter durch die Tuben deszendiert, oder der sich kontinuierlich durch die Parametrien fortleitet, sollte eitriger Ausfluss im Anus als erstes bemerkt werden. Bei einer derartig deszendierenden Ausbreitung wird meist nur eine Seite befallen, wobei bei aszendierenden Infektionen gewöhnlich beide Seiten betroffen sind. Des weiteren findet man auch Ulcusperforationen und Divertikulitiden, von wo die Infektion aus auf die weiblichen

Geschlechtsorgane übergreifen kann. [Mitra, 1924/25; Braby, 1964; O'Brian, 1975; Stevenson, 1957; Kraemer, 1959; Barth, 1928; Jatzko et Henning, 1985]

Ein Primärherd im Darm wird nicht immer entdeckt und doch liegt oft die Vermutung nahe, dass es sich um eine aus dem Darm fortgeleitete Infektion handelt. Eine mögliche Erklärung, warum dieser Ausgangspunkt nicht, oder nur selten entdeckt wird, ist die besonders gute Regenerationsfähigkeit der Darmschleimhaut. Eine dort lokalisierte Primärläsion kann bereits abgeheilt sein, bevor sich die Infektion anderorts, wie zum Beispiel an den Ovarien und Tuben, manifestiert. [Paalman et al., 1949] Hinzu kommt auch, dass die meisten Frauen erst einen Arzt aufsuchen, wenn sich die Infektion schon in einem fortgeschrittenen Stadium befindet. Dann ist es oft nur noch mittels anamnestischer Fragen möglich den Ursprung der Infektion herauszufinden. [Daniel et Mavrodin, 1934; Toennies, 1911]

b. mit metabolisch fortgeleitetem Ursprung

Hier kommen die hämatogene und die lymphogene Streuung in Frage, die Wege, auf denen sich auch Tumorzellen verbreiten.

Hämatogene Metastasierung:

Früher glaubte man, dass sich der unbewegliche Strahlenpilz im Blut an die Leukozyten binden würde und diese als Transportmittel benutze. Dies begründete man

mit der Tatsache, dass man bei einigen Patientinnen Myzelfäden in den Leukozyten nachweisen konnte.

*Brunner* gibt 2 Möglichkeiten für das Eindringen des Strahlenpilzes in die Blutbahn an: Die eine besteht darin, durch die Darmwand direkt in die Blutbahn einzubrechen. Diese Eintrittsstelle konnten sie allerdings in keinem der Fälle nachweisen. Dies lag wahrscheinlich an der schon stattgefundenen Regeneration bevor sekundär die Metastase überhaupt nachweisbar war. [Brunner, 1907; Barrett et al., 1981]

Die zweite Möglichkeit besteht in der mykotischen Embolisierung der Darmgefäße. [Hüffer, 1922; Brunner, 1907]

Ein scheinbar eindeutiger Fall einer hämatogenen Verbreitung des Erregers ist eine Patientin, bei der tief im Stroma eines Ovars Aktinomyzetenkolonien nachgewiesen werden konnten, direkt unter dem Keimepithel fand man jedoch keine. [Robinson, 1919]

Lymphogene Metastasierung:

Dieser Ausbreitungsmodus ist sehr umstritten. Viele Autoren vertreten die Ansicht, dass die Lymphbahnen nicht befallen werden und deshalb auch nicht als Ausbreitungsweg in Frage kommen. [Knake et Zeiss, 1955]

Andere sehen das seltene Auftreten dieses Infektionsweges zum ersten in der Tatsache der Unbeweglichkeit der Aktinomyzeten begründet, zum zweiten stellt die Größe der Aktinomyzeten für das enge

Lymphkanalsystem ein weiteres Hindernis dar. [Hüffer, 1922]

Wieder andere Autoren halten diesen Ausbreitungsweg, wenngleich er auch selten vorkommt für möglich. [Barth, 1928; Bhagavan et Gupta, 1978; Daniel et Mavrodin, 1934; Heim , 1932]

## 2. Primäre Infektion

Die primäre Infektion befällt die weiblichen Geschlechtsorgane direkt, sie wird nicht von anderen Organen fortgeleitet. Auch eine hämatogen übertragene Infektion gilt nicht als primäre, sondern als sekundäre Infektion.

### a. Endogene Infektion durch den Genitaltrakt

*Hüffer* fand in seinen untersuchten 34 Patientenfällen 7 Patientinnen, bei denen er den Infektionsausgangspunkt nicht feststellen konnte. Bei 4 von diesen wurde von den Autoren der Infektionsweg durch Vagina und Uterus vermutet.

Diese Annahme ist später aber bei vielen anderen Autoren auf Ablehnung gestoßen. Sie vertraten die Meinung, dass die Aktinomyzeten nicht in der Lage seien auf dem Schleimhautweg entgegen der Sekretionsrichtung/dem Flimmerstrom hochzuwandern. Auch die verlaufenden Muskelkontraktion findet in zentrifugaler Richtung von Eileiter und Uterus statt. Sie behaupteten, dass die Aktinomykose sich gewöhnlich nur direkt im Gewebe oder auf dem Blutweg ausbreite. Somit kommt bei vielen Fällen wohl eher eine primäre



Darmaktinomykose in Betracht, die sich sekundär auf die weiblichen Geschlechtsorgane ausbreitet. [Hüffer, 1922; Mitra, 1924/25; Tönnies, 1911]

Mitra berichtet von einem Fall bei der eine Patientin einen Primärbefall der Gebärmutter, der Eileiter und der Eierstöcke aufwies. Hiergegen spricht allerdings, dass die Infektion im Rectum begann und sich von dort ausbreitete. Folglich kann der primäre Entzündungsherd im Rectum gesehen werden und nicht in den weiblichen Geschlechtsorganen. Es kann also vermutet werden, dass es sich hier um eine sekundäre Infektion der Ovarien, Tuben und des Uterus handelt. Die weiter entfernt liegenden Geschlechtsorgane wie unteres Uterinsegment, Vulva und Vagina waren nicht von Aktinomykose betroffen, dies scheint noch ein weiterer Hinweis auf einen entfernten primären Infektionsherd zu sein.

Mitra findet bis 1924/25 nur einen einzigen Fall primärer Genitalaktinomykose in der Literatur. Es handelt sich um eine Patientin von Giordano. Diese Patientin wies einen großen Uterusprolaps auf, was einen begünstigten primären Infektionsort durch die exponierte Lage darstellt. Es wird angenommen, dass dieser durch eine Hautverletzung primär infiziert wurde. [Mitra, 1924/25]

Manche Autoren berichten von einer Gebärmutterresistenz gegen Aktinomykose, das dort gebildete Menotoxin habe Fermentcharakter und wirke lytisch. Es habe eine antibiotische Wirkung. Diese

Vermutung der Menotoxinwirkung ist bis heute allerdings noch nicht bewiesen.

Zusätzlich wird vermutet, dass aufgrund der zyklischen pH-Verschiebung die Vermehrung des Strahlenpilzes an der großen Wundfläche des Uterus während der Menstruation verhindert wird. [Knake et Zeiss, 1955]

Heute gilt der Infektionsweg durch die Vagina als allgemein anerkannt. Eine Besiedelung der Schleimhaut des Genitaltraktes mit Aktinomyzeten ist mehrfach nachgewiesen worden. [Burkman et al., 1982; Glaesmer-Zaff, 1952; Szendi, 1954] Ein Überlegung, wie es zur Implantation des Keimes, der regelmäßig als Saphrophyt in der Mundhöhle nachgewiesen werden kann, kommen kann, besteht in der Übertragung aus dem Speichel. Etwa bei Benutzung des Speichels als Gleitmittel, der Masturbation oder anderen orogenitalen Sexualpraktiken. [Hanf et Hanf, 1955] Auf diesem Weg kann auch die für die Infektion nötige Begleitflora übertragen werden. [Gupta et Woodruff, 1982; Müller-Holzner et al., 1995] Eine weitere Möglichkeit ist die Übertragung der Keime in die Vagina durch Analverkehr aus dem distalen Colon und Rectum. Durch Insertion eines IUP oder kriminelle Aborte/Abtreibungen können Keime zum Beispiel in das Cavum uteri verschleppt werden. Nun bedarf es nur noch einer geringfügigen Verletzung des Epithels und die Infektion kann sich ausbreiten.

Eine Schleimhautverletzung kann durch viele verschiedene Gegenstände zustande kommen: Durch ein zu großes Spekulum oder unsanftes Einbringen, vergessenes und belassenes Nahtmaterial, andere gynäkologische Instrumente. Selbst eine Abtreibung oder auch Geschlechtsverkehr können Schäden verursachen. An die Insertion, das Entfernen und Belassen von Intrauterinpressaren soll auch gedacht werden, hier entstehen schnell Gewebsdefekte, Erosionen und sogar Perforationen, Entzündungen oder ein Nekrose.[Hanf et Hanf, 1955; Majmudar, 1980; Braby et al., 1964; Seligman et al., 1976; Paalman et al., 1949; Lomax et al., 1976; Schiffer et al., 1975; Barth, 1928; Aubert et al., 1980; Tietze, 1930]

Ein Hinweis für die Übertragung der Aktinomyzeten aus der Mundhöhle in die Vagina liefern *Nayar et al.*: In Indien sind orogenitale Sexualpraktiken weniger bzw. nicht verbreitet. Des weiteren fällt in diesem Land eine seltenere genitale Besiedelung mit Aktinomyzeten auf. Dies lässt einen Zusammenhang zwischen dem orogenitalem Übertragungsweg und dem gehäuftem Auftreten von Aktinomyzeten in der Vaginalflora in Europa und Amerika vermuten. [Nayar et al., 1985]

- b. exogene Infektion durch die Haut der äußeren Genitalien  
Dieser Infektionsmodus ist äußerst selten berichtet worden, außerdem sollten die in der Literatur geschilderten Fälle eher kritisch betrachtet werden.

Es sind drei Fälle bekannt, die von *Stange* aufgelistet wurden: Ein Fall von *Trapl*, ein Fall von *Lieblein*, und ein Fall von *Bongartz*. Bei allen drei Patientinnen beschränkte sich die Ausdehnung der Aktinomykose auf die großen Labien. Es kann hier an Hautaktinomykose gedacht werden, die allgemein aber nicht durch *Actinomyces israelii* ausgelöst wird. Eine Nocardiose durch einen aeroben Erreger scheint hier wahrscheinlicher. Leider wurde kein kultureller Nachweis erbracht.

Auffällig ist auch, dass bei ausgedehnten genitalen Infektionen die äußeren Wege, Vulva, Vagina und Portio, die bei Infektion von außen nach innen beschränkt werden müssten, meist frei von Aktinomykose sind. [Mitra, 1924/25; Stange, 1951; Lieblein, 1900]

*Karbanov* [1953] schildert einen weiteren Befall der äußeren Genitalien, den er aber einer endogenen Infektion zuordnet. Eine exogene Infektion sei für ihn noch nicht eindeutig erwiesen.

### **4.3.2 Bei genitaler Aktinomykose in Verbindung mit kontrazeptiven Maßnahmen**

#### **4.3.2.1 Bei Kontrazeptionsmaßnahmen aus historischer Sicht**

Die Verhütung der Schwangerschaft barg bereits Anfang des 20. Jahrhunderts das Risiko, gesundheitliche Schäden und Nebenwirkungen als Folge zu tragen. Trotz Warnungen die in Lehrbüchern der Gynäkologie zu finden waren schien es im allgemeinen nicht bekannt gewesen zu sein, dass die Kontrazeption

mit intrauterin eingeführten „Schutzmitteln“ zu schweren Schädigungen geführt haben soll. Zu diesen Mitteln zählen die verschiedenen Intrauterin pessare und die Silkwormsterilette. Besonders das Silkwormsterilett war weit verbreitet. [Ohnesorge, 1927] So berichtet *Ohnesorge* von einer Patientin bei der ein „doppelfaustgroßer“ Adnexentumor diagnostiziert wurde.

Auch *Peters* [1927] berichtet von einer Sterilettträgerin, bei der die Krankheitsgeschichte und der Operationsbefund mit starken Verwachsungen der Tuben und des Uterus an die Infektion mit Aktinomykose erinnern.

Eindeutige Beweise für eine Aktinomykose liegen in keinem der Fälle vor. Jedoch liefert die Krankengeschichte Verdachtsmomente, dass bereits damals schon Aktinomykosen auftraten, die als Folge von intrauteriner Kontrazeption zu sehen sind. In der Tagesgeschichte der Klinischen Wochenschrift von 1924 wird berichtet, dass Reitz 385 Fälle aus der Literatur zusammengetragen hat, bei denen bei intrauteriner Kontrazeption folgende Symptome und Folgen auftraten:

- 17 Frauen starben an Peritonitis oder Sepsis
- 70 Patientinnen wiesen lokale, eitrige Entzündungen auf
- 38 Erkrankte litten an Peritonitis
- 62 Frauen hatten bei liegendem Stift septische Aborte
- 75 Patientinnen hatten fieberhafte Endometritis
- 60 Frauen hatten unregelmäßige Blutungen

Diese Patientinnen könnten neben vielen anderen Diagnosemöglichkeiten auch an genitaler Aktinomykose erkrankt gewesen sein. Bakterieller und histologischer Nachweis der Keime

wurde in diesen Fällen leider nicht erbracht. Die Schweizer Ärzteschaft erklärte es damals schon als ihre Pflicht den Infektionen und Folgen bei der Anwendung der weit verbreiteten Sterilette „den Kampf anzusagen“. [Tagesgeschichte, 1924]

Auch *Barth* [1928] berichtet von einer Steriletträgerin, deren Krankheitsgeschichte sich über 15 Monate erstreckte, bis sie schließlich an den Folgen ihrer Krankheit erlag. Krankheitsverlauf und Obduktionsprotokoll erwecken auch in diesem Fall den Verdacht, dass es sich um eine Aktinomykose gehandelt haben könnte: Zahlreiche Eiterungen, Fistelungen und Schwellungen wurden diagnostiziert. Im Eiter wurden vermehrt goldgelbe Stippchen gefunden, was Aktinomyzetendrusen sein könnten.

*Daniel et Mavrodin* [1934] stellten die Vermutung auf, dass durch das Tragen des Steriletts das Eindringen der Krankheitserreger begünstigt würde, was in den folgenden Jahren nachgewiesen wurde. Bereits 10 Jahre früher wurde schon von *Walthard* [1924] die Gefährlichkeit der antikonzeptionellen Behandlung mit Steriletten verdeutlicht. Seit der Einführung der intrauterinen antikonzeptionellen Verfahren und vor allem bei den Steriletten ist eine Häufung septischer Todesfälle und schwerer eitriger Erkrankungen der inneren Genitalien aufgetreten. Wie bei allen Intrauterinstiften begünstigt auch das Sterilett das Einwandern und Vermehren pyogener Bakterien in die/der Scheide und ermöglicht deren Aszension in die oberen Genitalwege. Besonders weist *Walthard* auf die Infektionsgefahr bei unsterilem Vorgehen bei der Insertion hin. Gleiches gilt auch für das Fruktulett.

Von genitaler Aktinomykose als Folge von intrauteriner Kontrazeption wird auch von *Hausmann* [1952] berichtet: In diesem

Fall trug die Patientin einen Stift. Die spezifische Infektion wurde in diesem Fall durch histologische Untersuchung nachgewiesen.

Auch in einem Bericht von *Reist* [1924] finden sich zahlreiche Patientenfälle, bei denen von Symptomen und Folgen (nach Insertion von intrauterinen Fremdkörpern zur Empfängnisverhütung) berichtet wird, die an Infektion von Aktinomykose erinnern. In diesen Fällen wurde auch kein kultureller oder histologischer Nachweis erbracht. *Reist* sieht bei diesen Verhütungsmethoden ebenfalls die natürliche Keimfreiheit der Gebärmutterhöhle gefährdet: „Besonders das Fruktulett aber auch in genau gleicher Weise wie alle Intrauterin pessare, intrauterine... Obturatoren, Sterilette etc., oder wie sie immer heißen mögen“ sieht *Reist* eine Gefahr für die inneren Geschlechtsorgane der Frau. „Sie bilden ... für die Trägerinnen ... eine kontinuierliche Infektionsgefahr, auch bei größter aseptischer Applikation, und es hängt dann nicht von dem Arzte, sondern von dem Kräfteverhältnis zwischen der Virulenz der mit Notwendigkeit das Genitale besiedelnden Keime und dem Abwehrvermögen des betreffenden Organismus ab, wie groß die schädlichen Folgen sind, die entstehen.“

#### 4.3.2.2 Bei Kontrazeption mit Intrauterin pessaren

Seit den 60er Jahren hat die Erkrankung an genitaler Aktinomykose zugenommen, wobei hier die Ursache in der vermehrten Anwendung von Intrauterin pessaren gesehen wird.

25% der IUP-Trägerinnen weisen nach 2-3 Jahren eine Aktinomyzetenbesiedelung des IUP und des umgebenden Gewebes auf. 3% dieser Patientinnen erkranken ernsthaft an genitaler Aktinomykose. [Muntinghe et al., 1999; Hamid et al., 2000]

Wenn man nun die weltweite IUP-Benutzerrate von

- 52 Millionen im Jahr 1970,
- 56 Millionen im Jahr 1977 und
- 60,5 Millionen im Jahr 1981

zugrundelegt, so müssten im Jahr 1981 bei 3% also 1,81 Millionen IUP-Trägerinnen an genitaler Aktinomykose erkrankt sein. [Liskin, 1982] Mittlerweile ist der Trend der IUP-Benutzung aber wieder rückläufig. [Tauber, 1984]

#### 4.3.2.2.1 Allgemeines über IUPs

Geschichtlicher Überblick mit Epidemiologie:

Die Schwangerschaftsverhütung mit Intrauterinpessaren kann heute als sichere, effektive und ökonomische Form der Geburtenregulierung angesehen werden.

Die soziale und medizinische Akzeptanz dieser Methode ist sehr hoch. Sie ist nach der hormonellen Schwangerschaftsverhütung die am weitesten verbreitetste Form in der westlichen Welt, in Entwicklungsländern und in China steht sie sogar an erster Stelle. [Gupta, 1982; Piotrow, 1979]



- 1973 sind 1 781 000 Pessarträgerinnen im National Fertility Survey in den USA registriert. [Hager et al., 1979]
- 1978 sind in den USA schätzungsweise 6 Millionen IUPs als Empfängnisverhütung verbreitet. [Bhagavan et Gupta, 1978]
- 1982 gibt es weltweit 50-60 Millionen IUP-Trägerinnen. [Gupta, 1982] Von diesen leben 70% in China, 13% in Europa, 4% in Nordamerika und 11% in Entwicklungsländern. [Liskin, 1982]
- 1984 wird die Zahl der weltweiten Trägerinnen auf 60 Mio. geschätzt, hiervon soll 1 Millionen in der Bundesrepublik Deutschland sein. [Tauber, 1984]
- 1986 wird die Anzahl schon auf 70 Millionen geschätzt, wovon allein 5,6 Millionen IUPs in den letzten 5 Jahren in Indien inseriert wurden. [Mali et al., 1986]

Einige Autoren berichten von Pessar-Anwendung bei Tieren. Um ein Trächtigerwerden vor langen Karawanenzügen zu verhindern sollen in der Antike bei Kamelen durch ein Rohr runde Steine oder Obstkerne in die Gebärmutter eingeführt worden sein. [Canzler et Rothe, 1971] Im 11. Jahrhundert wird von Pessar-Eingliederung bei Frauen berichtet. Man führte Schmuckstücke, besonders Ohringe in die Gebärmutter ein. Im 19. Jahrhundert kommen erstmals Stielpessare (=stem-pessaries) zum Einsatz, sie bestanden aus Zinn- oder diamantenverziertem Platin. [Finch et Green, 1963; Canzler et Rothe, 1971; Southam, 1964]

Anfang des 20. Jahrhunderts wurde bevorzugt das Sterilett zur Kontrazeption eingesetzt.

Das erste eigentliche IUP wurde 1909 von Richter entwickelt: Es bestand aus einer Naturseidenschlinge die an einer Kupferspirale

befestigt war. Nachdem dies für kurze Zeit in Vergessenheit geriet, griff *Pust* es 1923 wieder auf und verbreitete die Anwendung dieses Pessar-Typs. [Davis, 1972; Ludwig, 1976; Pust, 1923]

Das in den 30er Jahren am weitesten verbreitete IUP entwickelte 1929 *Gräfenberg* in Berlin. Der sogenannte Gräfenbergring bestand zunächst aus einem Seidenfadenring, der mit Silberdraht umwickelt war. Spätere Weiterentwicklungen bestanden aus Bronze- oder Messingspiralringen und enthielten somit schon Kupfer. *Gräfenberg* erzielte mit dieser Art der Empfängnisverhütung bei seinen Patienten große Erfolge. [Graefenberg, 1930; Ludwig, 1976; Davis, 1972; Wagner et al., 1977]

Allerdings berichtet *Gesenius* 1935 von 445 Patientinnen, die an schwerer Adnexitis erkrankten, wovon 41 durch Sepsis starben. 1935 wurde dieser IUP-Typ von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie als fahrlässig bewertet. Zudem muss allerdings auch beachtet werden, dass im 3. Reich alle Maßnahmen der Bekämpfung der Geburtensenkung verurteilt wurden. [Gesenius, 1935; Ridder, 1979]

*Ota* führt 1934 ein modifiziertes Gräfenberg-IUP in Japan ein. Es bestand entweder aus mit Gold beschichtetem Silber oder aus reinem Gold. [Ota, 1934]

Eine Komplikation dieser bisher verwendeten IUPs in der vorantibiotischen Ära war die zunehmende Erkrankungsrate an Pelvic inflammatory disease. Sie wurde als Folge der IUP-Insertion vermutet. [Gupta, 1982]

Ab 1962 begann dann die Ära der modernen IUPs. Hierunter fallen die Spirale von Margulies, die Lippes-Schleife und das Dalkon-Schild von Lerner. [Ludwig, 1976] Die Schleife von *Lippes* enthielt

erstmalig Bariumsulfat, das die röntgenologische Kontrolle und Lagebestimmung ermöglichte, und einen Faden zur einfacheren Entfernung. [Lippes, 1962]

Nachdem immer wieder mit Blutungen, Schmerzen und Spontanausstoßung der IUPs gekämpft wurde entwickelten *Tatum et Zipper* das mit Kupferdraht umwickelte T-Modell (Kupfer-7 und Kupfer-T). Die Nebenwirkungen sollten mit diesen neuen Formen nun verringert werden. [Tatum et Zipper, 1968; Zipper et al., 1969]

Die ersten hormonfreisetzenden IUPs wurden 1971 von *Pandya et Scommegna* verbreitet. [1971]

Die Einführung der Kupfer Pessare in den frühen 70ern war ein besonderer Erfolg, denn aufgrund ihrer kleinen Form konnten sie bei einer Gruppe angewandt werden, bei der IUPs bisher kontraindiziert waren, nämlich bei Nulli-Para. [Booth et al., 1980]

Heute sind über 70 verschiedene IUP-Typen bekannt. [Gupta, 1982]  
Bei IUP-Trägerinnen sind bis heute die unterschiedlichsten Nebenwirkungen aufgetreten von denen hier einige aufgezählt werden: [Becker et al., 1996; Phupong et al., 2000; Burkman et al., 1982]

- Schwangerschaft
- Schmerzen
- Ausstoßung
- Blutungen
- Retrograde Penetration
- Intrauteriner Bruch
- Uterusperforation
- PID (= Infektionen, hierunter ist die genitale Aktinomykose die gefährlichste Infektion)

1976 wird die Wahrscheinlichkeit, dass eine IUP-Trägerin an PID erkrankt, mit 2-4% angegeben. [Buckley et Tolnai, 1976] Einen ähnlichen Wert von 3-5% liefert die Untersuchung von *Hager et Majmudar* 1979. Sie registrieren 500 000 Neuerkrankungen pro Jahr. [Hager et Majmudar, 1979]

Die pelvinen Entzündungen haben ihren Häufigkeitsgipfel bereits im 1. Jahr nach Insertion des Pessars. Wobei 80% aller IUP induzierten Komplikationen schon nach 3 Monaten Liegedauer auftreten. [Voigt et al., 1991; Tietze et Lewit, 1968; Tatum, 1977]

Immer häufiger und immer mehr Autoren sehen einen Zusammenhang zwischen der Erkrankung an genitaler Aktinomykose und dem Einsetzen oder Tragen von IUPs. [Fiorino, 1996; Kimberg et al., 1991; Majmudar, 1980; Burkman et al., 1982; Kaufman et al., 1980; Davis et Lesinski, 1970]

Die Erstbeschreibung einer Aktinomykose des Beckens bei IUP erfolgte durch Henderson 1973. [Henderson, 1973; Kurz et al., 2000]

In den 80er (USA) und 90er Jahren wurde in den Industriestaaten schließlich eine beträchtliche Zunahme von Genitalaktinomykose bei IUP-Trägerinnen registriert. [Blohmer et al., 1994; Neis et al., 1982]

Die Inzidenz der IUP induzierten Genitalaktinomykose reicht von 2,8% bis zu 22% in westlichen Studien. [Nayar et al., 1985]

Das generelle Risiko bei IUP Einlage an Aktinomykose zu erkranken ermitteln *Farley et al.* bei 1,6 pro 1000 Frauenjahren. Die Liegedauer wurde hierbei nicht berücksichtigt. [Farley et al., 1992; Horn et Bilek, 1995]

*Hamid* et al. geben 2000 in ihrer Statistik an, dass 3% aller Aktinomykosen des Menschen auf die Genitalaktinomykose fallen, verursacht durch ein IUP.

Eine interessante Beobachtung ist folgende, dass eine durch ein IUP verursachte Genitalaktinomykose in den meisten Fällen nur eine Körperseite, meist Tube und Ovar betrifft. [McCormick et Scorgie, 1977; Niebyl et al., 1978; Dawood et Birnbaum, 1975]

Wirkungsweise:

#### 1. Plastik-IUPs

Diese Pessare verändern an ihrer Auflagefläche das Endometrium und verhindern so die Implantation der Blastozyste. Die oberste Schichte des Endometriums zeigt Stellen mit atrophischem Deckepithel und dem darunter befindlichen freiliegendem Stroma. Die Öffnungen der Drüsen sind zu erkennen, jedoch fehlt das randständige Epithel an den Mündungen mit den typischen Zilienzellen. Die freie Wundfläche ist übersät mit Schorf und Fibrin mit dazwischenliegenden Granulozyten, Monozyten, Erythrozyten und Makrophagen. Das Bild gleicht einer reparativen Entzündungsreaktion, jedoch ist die Heilung und Reepitelialisierung des Defekts durch den Kontakt mit dem IUP ausgeschlossen. Sobald das Pessar entfernt wird, beginnt die Regeneration. [Mishell et al., 1964; Moyer et Shaw, 1973] Genauso wie die Schleimhautdefekte ist das Pessar auch von einer dünnen Schicht Leukozyten überzogen. [Davis, 1972] *Ludwig* untersuchte Hysterektomie-Präparate unter dem Rasterelektronenmikroskop und bestätigte die Defekte des Oberflächenepithels. Er beobachtete auch, dass die

Ziliogenese des Oberflächenepithels nicht mehr seinen ursprünglichen postmenstruellen Regenerationsrhythmus hat, sondern einen zeitlich verzögerten. Durch diese Diskoordination, die Oberflächenbeschädigung und die enzymatischen, proteolytischen Prozesse der Leukozyten wird das Implantieren der Blastozyste verhindert. [Ludwig, 1976; Knörr et al., 1966; Beller et al., 1984; Sagiroglu et Sagiroglu, 1970]

Hierfür ist es besonders wichtig, dass das IUP seinen richtigen Sitz im Fundus hat und nicht etwa im Isthmus. [Ludwig, 1976]

Eine weitere kontrazeptive Wirkung wird in der Beschädigung der Befruchtungsfähigkeit der Spermien gesehen. Diese wird durch Kontakt der Spermien mit dem enzymatisch aktiven Film der Leukozyten herabgesetzt. [Moyer et Shaw, 1973]

## 2. Kupferhaltige IUPs

An den Auflageflächen bewirken kupferhaltige Pessar neben der Oberflächenreaktion Eindrücke auf dem Endometrium. Dieses zeigt eine leichte Druckatrophie, das Epithel bleibt aber fast immer intakt. [Beller et al., 1984; Dallenbach et al., 1985]

Zusätzlich zur Oberflächenwirkung haben kupferhaltige IUPs noch viele weitere kontrazeptive Wirkungen, die sich aus einem endometrialen, muskulären, spermatoziden und mukolytischen Effekt zusammensetzen. [Oster et Salgo, 1975]

Die Wirkungsweise der Kupferpessare wurde experimentell ausreichend untersucht. [Tatum, 1977]

Das abgegebene Kupfer bleibt ohne systemischen Effekt. Am Endometrium löst es jedoch eine Fremdkörperreaktion aus,

mit einer heftigen entzündlichen Reaktion an den Auflageflächen. Die Fremdkörperreaktion verhält sich proportional zur Oberfläche des IUPs. Je größer das IUP desto heftiger die Oberflächenreaktion, desto sicherer die kontrazeptive Wirkung. [Beller et al., 1984; Knörr et al., 1982 ; Herting et Tauber, 1978]

Das Kupfer hemmt die Alphaamylase, welches die zyklische Glykogenbildung im Endometrium katalysiert. Zudem bildet es durch oxidative Vorgänge im Endometrium mit Natriumchlorid Kupfersalze. In dieser stabilen Form ist die Präsenz des Kupfers besonders gewährleistet. [Oster et Salgo, 1975; Ludwig, 1976] Durch diese, sowie auch durch die mechanische Wirkung des Pessars wird die Synthese von Prostaglandin F<sub>2</sub> alpha im Uterusmuskel angeregt. Dies bewirkt dann eine Anregung der Muskelkontraktion. Genauso kann auch die Gefäßwandmuskulatur beeinflusst werden, was zu regionalen Durchblutungsänderungen unterhalb des Deckepithels des Endometriums führen kann. Die Implantation der Blastozyste wird so verhindert. [Maddox, 1973]

Kupfer wirkt oligodynamisch auf Bakterien und spermatozid, wobei die Verminderung der Spermienzahl im Cavum uteri auch auf eine vermehrte Phagozytose zurückzuführen ist. [Oster et Salgo, 1975; Tauber, 1982; Beller et al., 1984]

Zusätzlich hemmt es die Muzinsynthese und verflüssigt den gebildeten Schleim. [Oster et Salgo, 1975]

### 3. Hormonfreisetzende IUPs

Diese Typen setzen in kleinen Dosen kontinuierlich Progesteron aus einem Depot in die Uterushöhle frei. Dies

bewirkt eine Depolimerisation des Endometriums und eine Viskositätsminderung des Cervixschleims zum Beginn der Ovulation. Somit ist der Schleim für die Spermien unpassierbar und es kann zu keiner Befruchtung kommen. [Beller et al., 1984]

Ein anderer Typ der Gestagen freisetzt wird von *Ludwig* beschrieben: Die in das Uteruscavum abgegebene Gestagenmenge wirkt lokal und nicht systemisch. Sie bewirkt eine Veränderung des Uterus im Sinne einer kontrazeptiven Dauerbehandlung mit einer Gestagen-Minipille. Die kontrazeptive Wirkung setzt sich hier aus der Kombination der Gestagenwirkung und des Oberflächeneffektes (Oberflächenbeschädigung) zusammen. [Ludwig, 1976]

#### 4.3.2.2.2 Keimbesiedelung

##### Veränderung und Besiedelung am IUP

Die Oberfläche der Kupfer- und Plastikpessar erfährt während sie in situ sitzen eine Veränderung: Bei kupferhaltigen Pessaren korrodiert sie bereits nach 12 Wochen. [Kosonen, 1978] Kunststoffpessare hingegen zeigen Oberflächenerosion erst nach 3 Jahren. Sie erscheinen nicht mehr glatt und einheitlich, sondern unregelmäßig. Es lassen sich Ablagerungen aus Proteinen, Kalzium und Eisen nachweisen. [Engineer et al., 1970; Johnson et al. 1976; Davis, 1977] Manchmal kann man Partikel des erodierten und kalzifizierten IUPs im nach Papanicolaou gefärbten Zervikovaginalschleim erkennen. Diese sind umgeben von Fremdkörperriesenzellen und Histozyten, sowie von Zellen der akuten und chronischen Entzündungsreaktion. [Koss, 1979; Frost, 1979]



Innerhalb dieser erodierten und kalzifizierten Areale entstehen Nischen, die besonders von Bakterien besiedelt werden. Hier herrschen auch für Aktinomyzeten geeignete Wachstumsbedingungen, da in diesen Nischen keine Immunreaktion des Körpers stattfindet. Dies wird hauptsächlich, aber nicht ausschließlich an Plastik-IUPs beobachtet. [Schmidt et al., 1980; Duguid et al., 1982] Bei Kupfer IUPs hat das Kupfer eine oligodynamische Wirkung auf die Bakterien. Dies könnte eine Erklärung für das verminderte Auftreten des oben beschriebenen Phänomens bei diesem IUP-Typ sein.

#### Veränderung der Vaginalflora

Das Vaginalsekret gesunder Frauen enthält normalerweise  $10^5$ - $10^9$  Keime pro ml. Im Sekret des gesunden Cervix werden keine oder nur sehr wenige Keime nachgewiesen, Uterus und Eileiter sind steril. [Hallmann et Burkhard, 1974; Eschenbach, 1980] Bakterien lassen sich in Uterus und Eileiter normalerweise nur bei Karzinomen oder bei vor kurzer Zeit erfolgter IUP-Insertion nachweisen. [Sparks et al., 1977]

Eine Funktion des Cervix besteht in der Abwehr von Bakterien, welche die Uterushöhle besiedeln wollen: Die Flussrichtung des Cervixschleims erfolgt in Richtung Vagina. Zusätzlich schlägt der pH von Uterus und Cervix in Richtung Vagina von alkalisch in sauer um und tötet so „Fremdbesiedeler“ ab, genauso wie das lokale Immunsystem. [Rebello et Green, 1975]

Den ersten Nachweis von Aktinomyzeten in Cervix und Vagina bei IUP-Trägerinnen lieferten *Gupta et al.* [1976]. Es folgten viele weitere Untersuchungen, die alle das Vorhandensein von

Aktinomyzeten dieserorts bestätigten. [Bhagavan et Gupta, 1978; Gupta, 1982; Niebyl et al., 1978 ; Bhagavan et al., 1982]

*Persson et Holmberg* [1984] analysierten die bakterielle Zusammensetzung der Schleimhautflora aus dem Genitaltrakt. Dafür wurden Sekretproben von drei unterschiedlichen Stellen, der Vagina, der Cervix und der Perinealregion genommen. Die Probeentnahme erfolgte 3 mal pro Woche und erstreckte sich über zwei Zyklen. Während der Menstruation wurden Proben von Tampons und Binden verwendet. *Persson et Holmberg* konnten bei allen Frauen *A. israelii* nachweisen. Bei 24% der Probandinnen wurden sie in den Perinealproben entdeckt, bei 13% in der Vagina und bei 6% in der Cervix. Das Auftreten von *A. israelii* im Genitaltrakt hing bei ihren Untersuchungen weder von anderen Mikroorganismen ab, noch von folgenden anderen Faktoren:

- Phase des Menstruationszyklus
- Menge der monatlichen Blutung
- Menge des Ausfluss
- pH-Wert der Vagina
- Verhütungsmethoden
- Hygieneprodukten

*Persson et Holmberg* [1984] kommen im Gegensatz zu vielen anderen Autoren zu dem Schluss, dass *A. israelii* in allen Bereichen des Genitaltrakts vorkommt und ein Bestandteil der dortigen Flora bei gesunden Frauen ist. [Yoonessi et al., 1985]

Zur gleichen Zeit berichten viele weitere Autoren von Aktinomyzetenachweis im Genitaltrakt von Frauen mit und ohne IUP. [Pine et al., 1985]

Die Nachweisrate von Aktinomyzeten schwankt je nach Vorhandensein einer entzündlichen Symptomatik zwischen 6 und 44%. [Bilek et Horn, 1993] Huss gibt eine Rate von 3,5% bei IUP-Trägerinnen an. [Huss et al., 1993]

Weitere Studien zeigen den direkten Flora-Vergleich zwischen IUP-Trägerinnen und Probandinnen ohne IUP: Bei Ersteren wurden bei 4%, bei Letzteren bei 3% *A. israelii* nachgewiesen. Der Nachweis wurde mittels kulturellen Verfahren und mit Immunfluoreszenstechnik erbracht. Dies ist ein weiterer Beweis, dass *A. israelii* Kommensalen der Schleimhaut des Genitaltraktes sind. Der Nachweis von *A. israelii* bedeutet nicht zwangsweise, dass die Patientinnen an Aktinomykose erkranken. [Persson et al., 1983; Dehal et al., 1998] So auch bei den untersuchten Patientinnen von *Hager et al.* [1979] und *Puchner et al.* [1994]; trotz Nachweis von Aktinomyzeten im Genitaltrakt traten keine Symptome einer Infektion auf.

Auch *Aubert et al.* [1980] kommen auf 3-4% Aktinomyzetenbesiedelung unter den IUP-Trägerinnen.

Weshalb die Patientinnen keine klinischen Symptome zeigen, obwohl sie Aktinomyzeten beherbergen ist allerdings unklar. [Aubert et al., 1980]

Eine mögliche Erklärung könnte die Tatsache sein, dass Aktinomyzeten um pathogen zu werden eine Begleitflora brauchen, die die Schleimhautbarriere zerstört und das Penetrieren in das Gewebe ermöglicht. Dieser weitere Faktor muss zusätzlich erfüllt sein. [Williams et al., 1990; Scribner et al., 2000]

Viele Autoren sind übereinstimmend der Meinung, dass die Anwesenheit eines IUP nicht die Qualität, sondern die Quantität der

Zusammensetzung der bakteriellen Vaginalflora beeinflusst. Es kommt bei IUP Anwendung zu einem Anstieg der Anaerobier. [Bhagavan et Gupta, 1978; Goldacre et al., 1979 ; Lippes, 1975 ; Salmi et al., 1976]

#### 4.3.2.2.3 Infektionsmodus und Pathogenese

Durch das liegende IUP verändert sich die Vaginalflora zu Gunsten der Begleitflora, die für eine aktinomykotische Infektion nötig ist. [Bilek et al., 1993]

Zusammen mit dieser müssen die Aktinomyzeten den zervikalen Schleimpfropf überwinden, der das Cavum uteri vor pathogenen Keimen schützt. Eine denkbare Möglichkeit bietet der Identifikationsfaden des IUP. Er dient als Leiter für die Aszension der Keime. [Feichter et al., 1978; Horn et Bilek, 1995; Agarwal, 1982] Zudem irritiert er die lokalen Abwehrmechanismen. [Rebello et Green, 1975]

Aber auch bei IUPs ohne Faden wurde Aktinomyzetenbesiedelung nachgewiesen. [Agarwal, 1982; Hager et Majmudar, 1979]

Eine weitere Möglichkeit der Keimverschleppung in die Uterushöhle besteht bei eingetretener Schwangerschaft trotz IUP. Dieses wird, mit seinem kontaminierten Faden, durch das nun kontinuierliche Wachstum des Uterus immer weiter in Richtung Cavum uteri befördert. Da der Faden bei jedem 2.-3. Pessar pathogene Keime aufweist, besteht bei eintretender Schwangerschaft in einer Reihe der Fälle die Gefahr der Infektion des Uterus und von Anteilen der Fruchtanlage. [Feichter et al., 1978]

Aktinomyzeten selbst sind nicht in der Lage die Gewebsoberfläche aufzulösen und zu durchdringen. Gewebsdefekte und oberflächliche Verletzungen des Endometriums werden fast immer durch liegende

IUPs verursacht. Sie schaffen somit eine Eindringpforte für die Aktinomyzeten. [Kirova et al., 1997]

Selbst bei Eingliederung des IUPs werden dem Endometrium feine Mikroverletzungen zugefügt, die zu lokalen Entzündungsherden führen können. Die durch die Entzündung bedingte Änderung des pH-Wertes und die herabgesetzte Sauerstoffversorgung schaffen optimale Bedingungen für das Wachstum der Aktinomyzeten und eine Infektion auf endogenem oder auf ascendierendem Weg. [Schubel et al., 1982; Szabo et al., 1981]

Beachtung sollte auch die Tatsache finden, dass ausschließlich durch die Insertion des IUP auch eine bakterielle Kontamination des Uteruscavum verursacht werden kann. [Ludwig, 1976; Kohoutek et Nozicka, 1978]

Generell kann gesagt werden, dass eine reduzierte Abwehrlage des Immunsystems das Pathogenwerden der Aktinomyzeten und den Ausbruch der Infektion begünstigt. [Huss et al., 1993; Salvat et al., 1989]

#### 4.3.2.2.4 Einfluss des IUP-Typs

Bei fast allen Formen intrauteriner Pessare ist eine Beckenaktinomykose beobachtet worden.

Kupferhaltige IUPs versus Plastik-IUPs:

*Mao et Guillebaud* [1984] fanden bei ihren Untersuchungen bei 79 Patientinnen actinomycetes like organisms (ALOs). (ALOs sind „Aktinomyzeten ähnelnde Organismen“. Sie bilden in den Abstrichen bestimmte Gewebemuster, die ein erfahrener Untersucher erkennen kann; die Erkennungsgenauigkeit liegt bei 95% bei der Färbung

nach Papanicolaou.) Von diesen hatten 67% ein Kupfer- und 33% ein Plastik-IUP.

Bei dem Vergleich von kupferhaltigen Pessaren mit Plastikpessaren kommen *Duguid* et al. zu dem Ergebnis, dass Letztere eine höhere Prädisposition für die Besiedelung mit ALOs zeigen. Dies sei besonders bei einem Langzeitgebrauch zu beobachten. Vermutlich ist die bakteriostatische Wirkung des Kupfers die Ursache für die geringere ALO Inzidenz. [Duguid et al., 1980]

*Fry* et al. [1980] sehen eine besondere Prävalenz der Aktinomyzeten bei Benutzerinnen des Dalkon-Schild.

Bei Studien von *Keebler* et al. [1983] zeigen 13,7% der Plastik-IUP-Trägerinnen, aber nur 2% der Kupfer-IUP-Anwenderinnen Aktinomyzeten im Cervix-smear.

Im Gegensatz hierzu kommen *Salmi* et al. bei ihren Studien auf ein anderes Ergebnis. Sie konnten bei dem Vergleich des Copper-T und des Lippes loop D IUP keinen Unterschied feststellen. Bei beiden Pessaren fiel eine Zunahme gewisser Bakterien in der Vaginalflora auf, die aber bei Entnahme der IUPs wieder verschwand. [Salmi et al., 1976]

*Buckley* et *Tolnai* [1976] entdeckten bei ihren Patientinnen ein erhöhtes Aktinomykoserisiko unter den Kupfer-IUP-Trägerinnen. Ihre Vermutung für die hier höhere Inzidenz sahen sie in der reduzierenden Wirkung des Metalls, was sich günstig auf das Wachstum der Anaerobier auswirke.

Kupfer-IUPs versus hormonfreisetzende IUPs:

*Merki-Feld* et al. [2000] verglichen die Inzidenz von ALOs bei dem Multiload Copper IUP (ML375) und dem levonorgestrel-releasing IUP (LNG-IUP). Voraussetzung war, dass das Pessar 9 Monate in

situ war. Der Unterschied des Ergebnisses ist signifikant. Unter den LNG-IUP-Benutzerinnen befanden sich bei 2,9% ALOs, bei den ML375-Trägerinnen bei 20%. Die Schlussfolgerung, dass das LNG-IUP weniger zur ALO-Besiedelung neigt, führt zur Konsequenz, dass dieses Pessar weniger häufig PID verursacht und somit seltener entfernt werden muss.

Verschiedene Kupferhaltige IUPs:

*Hermet* [1984] untersuchte verschiedene kupferhaltige Pessare. Hierbei zeigte sich folgendes Ergebnis: Das ML Cu-250 war bei 25,4% der Trägerinnen mit ALOs infiziert, das Cu-T bei 6,1% seiner Benutzerinnen und das Cu-7 bei 1,8%. Die Ursache dieses signifikanten Unterschiedes mit der höheren Disposition des ML Cu-250 bleibt noch zu klären. Vermutet werden hier Unterschiede in der Größe des IUPs und des Kupfer-Gehalts.

Einige Autoren konnten bei ihren Untersuchungen keine Unterschiede unter den verschiedenen Typen feststellen. [Dybdahl et al., 1991; Majmudar, 1980; Neis et al., 1982]

#### 4.3.2.2.5 Einfluss der IUP-Liegedauer

Viele Autoren behaupten, dass die Länge der IUP-Liegedauer mit der Inzidenz der Aktinomyzetenkolonisation zu korrelieren scheint. [Aubert et al., 1980; Mali et al., 1986 ; Kimberg et al., 1991; Schubel et al., 1982]

Aktinomykose kann kurze Zeit nach der Insertion des Pessars auftreten, es wird sogar schon von Infektionen nach 2 Monaten berichtet. Das Erkrankungsrisiko steigt allerdings mit zunehmender Liegedauer an. [Majmudar, 1980]

Bei einer Studie von *Petitti et al.* konnte gezeigt werden, dass nach 7-jähriger Liegedauer das Risiko einer Besiedelung mit ALOs steigt, dabei ist es egal, um welchen IUP Typ es sich handelt. Die ALOs wurden nach der Methode von Papanicolaou nachgewiesen. [Petitti et al., 1983]

*Curtis et Pine* geben an, dass bei IUP-Trägerinnen, bei denen keine Aktinomyzeten im cervix smear nachgewiesen werden konnten, die durchschnittliche Tragedauer bei 2,1 Jahren lag. Bei IUP-Anwenderinnen mit Aktinomyzetenachweis lag die durchschnittliche Tragedauer bei 5,3 Jahren. [Curtis et Pine, 1981]

Obwohl die meisten Autoren die Inzidenz der Aktinomyzetenbesiedelung mit zunehmender Liegedauer des IUP bestätigen, zeigt im Gegensatz hierzu eine Studie von *Persson et Holmberg* [1984] keinen Unterschied in der Tragedauer von  $36 \pm 6$  Monaten und  $60 \pm 6$  Monaten.



#### **4.4 Klinisches Bild**

Die genitale Aktinomykose zeigt ein großes Spektrum an klinischen Formen. Sie kann asymptomatisch verlaufen, schleichend, bis hin zu heftig ausgebildeten massiven Symptomen. Diese zeigen aber nur 50-70% der Patientinnen. Es ist deshalb nicht immer einfach die Aktinomykose als eine solche Erkrankung zu identifizieren. [Adachi et al., 1985; Kamprath et al., 1997; Möbius, 1963]

Genauso unterschiedlich kann die Erkrankungsdauer sein, es wird von wenigen Monaten bis hin zu einigen Jahren berichtet. Allerdings ist heute dank der möglichen adäquaten Antibiotika die Erkrankungsdauer im Vergleich zu der vorantibiotischen Ära deutlich kürzer. Auch die Letalität fällt wesentlich geringer aus. [Helwig, 1925; Paalman et al., 1949]

Bemerkenswert ist die Entdeckung, dass das typische Krankheitsbild der genitalen Aktinomykose nur dann ausgelöst wird, wenn es sich um virulente Aktinomyzeten handelt. So kann man davon ausgehen, dass es sich um avirulente Aktinomyzeten handelt, wenn sie zwar im „cervix smear“ nachgewiesen werden können, aber bei der Patientin keine klinischen Symptome vorhanden sind. [Wassmund, 1938]

Nach *Lomax et al.* [1976] hingegen ist der Krankheitsverlauf eher von der Virulenz der Begleitkeime als von der der Aktinomyzeten abhängig.

Beim Vergleich der vielen Patientenfälle aus der Literatur fällt auf, dass sich der klinische Verlauf der Genitalaktinomykose in unterschiedlich Stadien gliedern lässt:

1. Anfangsstadium
2. Tumorstadium
3. Fistelstadium

#### **4.4.1 Anfangsstadium**

Der Anfang einer genitalen Aktinomykose kann sehr unterschiedlich sein. Die Krankheit kann schlagartig beginnen, sie kann sich aber auch langsam einschleichen. Dieses Stadium ist allerdings immer geprägt von Schmerzen. [Daniel et Mavrodin, 1934] Diese werden unterschiedlich beschrieben, sie sind meist nicht näher bestimmbar, können plötzlich auftreten und auch länger anhalten. Teils treten sie verstärkt während der monatlichen Blutung auf. [Glaesmer-Zaff, 1952; Williams et al., 1990] Die Schmerzen nehmen mit fortschreitendem Verlauf der Erkrankung meistens zu.

Die Qualität des Schmerzes wird oft als bohrend oder stumpf bezeichnet. [Jauer et Busch, 1975] Es wird von krampfartigen, kolikartigen Schmerzattacken berichtet, bis hin zu einer langen Dauer, sodass die Patientinnen oft nicht mehr in der Lage sind sich zu bewegen und somit längere Bettruhe benötigen. [Kolonja, 1946; Daniel et Mavrodin, 1934]

Die Lokalisation des Schmerzes wird unterschiedlich angegeben. Einige Patientinnen können das Schmerzzentrum nicht genau definieren, andere beschreiben deutlich den Ort. [Horalek, 1926] So kann der Schmerz verstärkt aus dem Hypogastricum kommen, der Umbilicalgegend oder dem Pleurabereich. Auch die Rippengegend

und die Lenden können betroffen sein. Gelegentlich werden auch die Schenkelregion und das Kreuzbein als Schmerzmittelpunkt beschrieben. [Daniel et Mavrodin, 1934] *Draper et Studdiford* [1926] schreiben von Schmerzen in der Vagina und dem Rectum.

Ein weiteres Symptom kann der bei manchen Frauen verstärkt auftretende Ausfluss sein. Er ist von unterschiedlicher Konsistenz, dünn bis dickflüssig und auch von unterschiedlicher Färbung: weißlich bis gelb. In einigen Fällen wurde purulenter Ausfluss beobachtet, es wurden auch Beimengungen von Blut entdeckt. [Buckley et Tolnai, 1976; Daniel et Mavrodin, 1934 ; *Draper et Studdiford*, 1926; Duguid et al., 1982; Kimberg et al., 1991; Kolonja, 1946 ; Rosival, 1950]

Störungen der Menstruation gehören auch zum Symptomkreis der genitalen Aktinomykose. Von Amenorrhoe, Oligorrhoe bis hin zu Dauerblutungen von 2-3 Wochen werden auch einzelne „Zwischenblutungen“ beobachtet. [Horalek, 1926; Daniel et Mavrodin, 1934; Tietze, 1930; Surur, 1974; Haselhorst, 1928; Hauptstein, 1960]

Weitere, häufig auftretende Symptome betreffen den Magen-Darmbereich, von wo die Infektion oft ihren Ausgang nimmt. Hier wird häufig von Diarrhoe und Obstipation berichtet, wobei beides isoliert, aber auch in alternierendem Wechsel auftreten kann. Der Stuhl kann auch Beimengungen von Blut, Schleim und Eiter enthalten. Es kann sogar ein Ileus auftreten. Übelkeit und Erbrechen werden auch häufig beobachtet. [Daniel et Mavrodin, 1934; Spickett et Kipping, 1985; Kimberg et al., 1991; Helwig, 1925; Kolonja, 1946; Drew, 1981; Martius, 1930; Loth, 1956; Rossow, 1939; Maroni et Genton, 1986]

Erstes Zeichen einer genitalen Aktinomykose kann auch ein leichter Anstieg der Temperatur sein. Dies muss nicht immer vorhanden sein. Es kann aber auch zu hohem Fieber kommen. Schüttelfrost, Schweißausbrüche, besonders in der Nacht, wurden auch beobachtet. [Surur, 1974; Daniel et Mavrodin, 1934; Martius, 1930; Haselhorst, 1928; Horalek, 1926, Mayer-Rohn, 1958]

#### **4.4.2 Tumorstadium**

In diesem Stadium bildet sich im Abdomen und im Becken ein Abszess aus, der zunächst hart, dann aber durch zentrale Kolliquation weicher wird. Es besteht die Tendenz zur schrankenlosen Ausbreitung. Der auf Tumorgroße heranwachsende Prozess ist meist sehr druckschmerzhaft und kann bis auf Kindskopfgröße zunehmen. Die Abgrenzbarkeit des Pseudotumors ist oft schwer, da er infiltrativ wächst und somit kein definitiver Übergang zu gesundem Gewebe tastbar ist. Aufgrund des infiltrativen Wachstums kann der untersuchende Arzt anfangs als Differentialdiagnose einen malignen Tumor oft nicht ausschließen. Der Pseudotumor kann zunächst beweglich, später unverschieblich sein; er wird manchmal als derb beschrieben, andere stellen eine Fluktuation fest. [Martius, 1930; Jauer et Busch, 1975; Schubel et al., 1982; Kamprath, 1997; Spagnuolo et Fransioli, 1982; Szendi, 1954; Scribner et al., 2000; Hamid et al., 2000]

Durch den sich ohne Rücksicht auf Nachbarstrukturen ausbreitenden Pseudotumor kann die Funktion der betroffenen Organe bisweilen beeinträchtigt werden. So kommt es bei Ausbreitung zur Blase zu Miktionsstörungen. Auch Stenosierung von Ureter und Dickdarm ist beobachtet worden. Der im 1. Stadium schon eintretende Wechsel von Obstipation und Diarrhoe, sowohl

auch die Erscheinung des Ileus lässt sich hierdurch begründen. Defäkationsbeschwerden können ebenfalls auftreten. [Kolonja, 1946; Daniel et Mavrodin, 1934; Drew, 1981]

Breitet sich der Tumor in Richtung des Musculus iliopsoas aus, ist dies von heftigen Schmerzen vor allem in der Hüfte begleitet. Es können Psoaskontrakturen ausgelöst werden. [Haselhorst, 1928; Glaesmer-Zaff, 1952; Putnam et al., 1950]

In diesem Stadium setzt der Gewichtsverlust der Patientinnen bereits langsam ein, der dann aber im Übergang zum 3. Stadium immer deutlicher wird. Es wird dann von enormen Gewichtsabnahmen, bis zu mehreren Kilogramm in wenigen Monaten, berichtet. *Kolonja* schreibt von einer Patientin, die in 6 Monaten 34 kg verlor. [Kolonja, 1946, Garbin et al., 1994; Duguid et al., 1982; Theodoropoulos et Haarmann, 1995 ; Bessenay, 1999]

#### **4.4.3 Fistelstadium**

Dieser Zeitraum ist neben vielen anderen Symptomen hauptsächlich geprägt von riesigen chronischen Abszessen. Diese Pseudotumoren perforieren spontan oder bilden multiple Fisteln aus, sowohl nach innen, als auch nach außen an die Oberfläche. Aus diesen entleert sich dann fötid riechender Eiter. Bricht der Pseudotumor in die Blase ein, so wird von Blut und Pusbeimengung im Urin berichtet. Fistelt der Tumor in den Darm, so enthält der Stuhl Eiter und Blut. Exsudate können sich in die Parametrien ergießen. [Daniel et Mavrodin, 1934; Paalman et al., 1949; Putnam et al., 1950]

Der Allgemeinzustand der Patientinnen verschlechtert sich in dieser Phase rapide. Die enormen Gewichtsabnahmen, die in Stadium 2 meist schon beginnen, setzten sich drastisch fort. Sie können bis zur völligen Abmagerung und absoluter Erschöpfung reichen. Es kann

ein Zustand der Kachexie eintreten, mit völligem Erliegen der körpereigenen Abwehrkräfte. [Loth, 1956; Kolonja, 1946]

Dieses Stadium ist begleitet von weiteren Symptomen wie hohem Fieber, andauernden Menstruationsstörungen, Zunahme des Pulses, absoluter Abgeschlagenheit, Nausea, Erbrechen. Die Symptome der vorhergehenden Stadien verstärken sich meist zunehmend.

Über die gesamte Erkrankungszeit kann eine Veränderung einiger Blutparameter beobachtet werden. Die Abweichung der Normwerte tritt mit Fortschreiten der Krankheit immer deutlicher hervor und lässt sich in dem letzten Stadium am besten nachweisen.

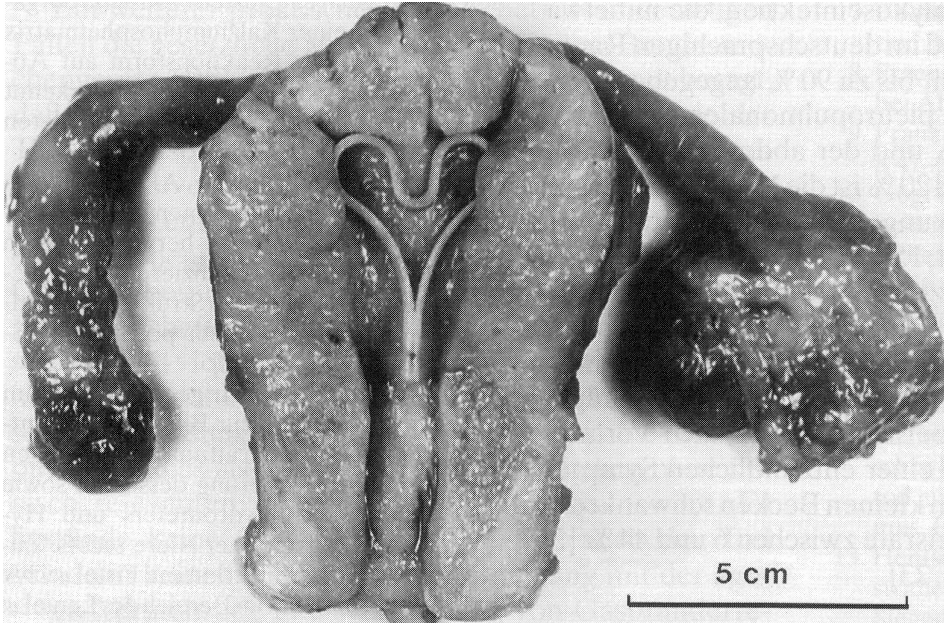
Beispielsweise weisen fast alle Patientinnen eine Leukozytose auf. Es werden Werte von 14000 bis 22000 pro mm<sup>3</sup> registriert. *Draper* und *Studdiford* [1926] zählten 25000/mm<sup>3</sup>. [Jauer et Busch, 1975; Kolonja, 1946; Garbin et al., 1994]

Wenn die Patientinnen genesen und eine Heilung eingetreten ist, so muss an dieser Stelle noch erwähnt werden, dass immer daran zu denken ist, dass stets Rezidive auftreten können. Davor warnten bereits 1934 *Daniel* und *Mavrodin*.

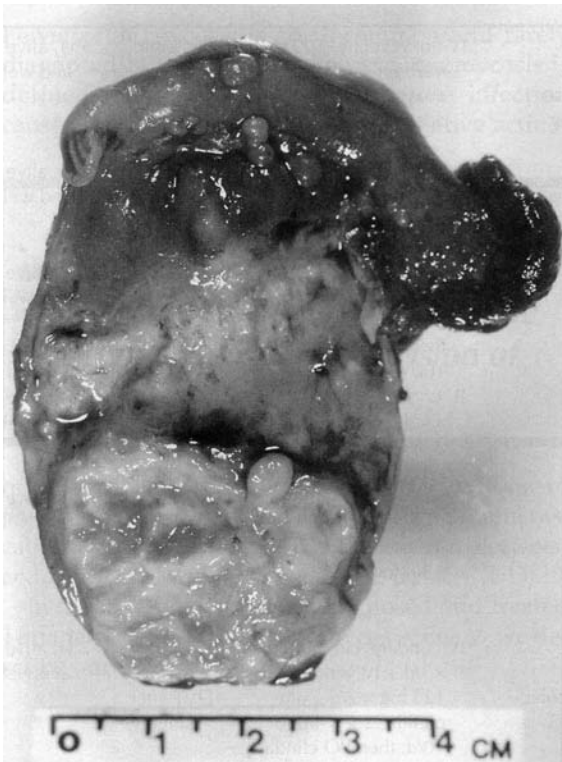
#### **4.5 Pathologische Anatomie und Histologie**

Die genitale Aktinomykose kann alle weiblichen Geschlechtsorgane befallen, bevorzugt aber sind die Ovarien und die Tuben. [Butas, 1970]

Ist die Infektion schon in fortgeschrittenem Zustand, so finden sich oft Konglomerate und Verwachsungen, so dass die einzelnen Organe als solche oft nicht mehr zu erkennen sind. Uterus, Adnexen, das parametrane Gewebe, die Bauchwand und umliegende Organe wie Blase und Darm können mit dem Konglomerattumor verbacken sein. Er kann laut *Surur* jede Größe annehmen. Die chronischen multiplen Abszesse weisen Schwielen- und Granulombildung auf, zuerst sind sie hart, werden dann aber durch die Einschmelzungen im Zentrum weich. Das Gewebe ist fibrös und avaskulär. Der enthaltene Eiter wird entweder durch spontane Ruptur oder durch Fistelung an die Oberfläche oder in benachbarte Organe entleert. [Kolonja, 1946; Barrett, 1981; Surur, 1974]



*Abb.7: Salpingitis actinomycotica rechts und aktinomykotischer Tuboovarialabszess links bei intrauterin liegendem IUP. Gleichzeitig eine Cervicitis actinomycotica. [Horn et Bilek, 1993]*



*Abb. 8: Aktinomykose des Ovar. [Atad et al., 1999]*



Ovar:

Die befallenen Ovarien weisen eine Schwellung auf. Die Größe kann von Walnussgröße bis über Faustgröße so zunehmen, dass fast das gesamte Becken davon ausgefüllt wird. Die Oberfläche des derben Tumors ist meist höckerig, knotig, sie kann aber auch erodiert oder einfach nur glatt sein. *Braby et al.* berichten, dass bei einigen Patienten die Oberfläche ein wie von Motten angenagtes Aussehen habe.

Reichen die tiefer gelegenen Eiterherde bis dicht unter die Oberfläche, erscheint die bucklige Vorwölbung gelb und hebt sich deutlich von der grauweißen oder grau-roten Farbe der übrigen Oberfläche ab.

Die vergrößerten Ovarien sind oft weich, von fluktuierender, elastischer Konsistenz, manchmal können sie aber auch hart sein. [Heim, 1932; Pederson et Virata, 1976 ; Braby et al., 1964; Neis et al., 1982; Paalman et al., 1949; Breyer, 1961]

Makroskopisch zeigt die Schnittfläche des aufgequollenen Ovars multilokuläre Kavernen, die klein oder größer sein können, bis zu 2 cm Durchmesser. Gefüllt sind sie mit gelber, schleimiger, eitriger Flüssigkeit, die meist Drusen enthält. Diese kleinen Abszessherde sind wabenartig getrennt durch feste Gewebiszüge, ihre Farbe ist milchig-weiß bis grau-schwarz. Die Schnittfläche des Tumors hat ein schwammartiges, wabiges Aussehen. Die eitrig gefüllten Höhlen lassen ihn als „wurmstichig“ erscheinen. Bei Druck auf das Ovar tritt der Eiter in Form von Pfröpfen aus den Kavernen heraus. [Paalman et al., 1949; Pederson et Virata, 1976; Heim, 1932; Horalek, 1926] Enthält das Ovar weniger fibröses Netzwerk, das die einzelnen Hohlräume voneinander abgrenzt, so erscheint die Schnittfläche

nicht wabenartig sondern eher einheitlich gelb. Erst bei genauem Hinsehen erkennt man die feine wabige Unterteilung.

Die in dem Eiter enthaltenen Drusen müssen makroskopisch nicht immer erkennbar sein. Oft sind die Aktinomyzetenansammlungen erst unter dem Mikroskop zu identifizieren. Sie erscheinen sandkornartig, ihre Farbe variiert von schwefelgelb bis braun und schwarz. [Nürnberger, 1926]

Das erkrankte Ovarium kann vollkommen frei in einer Eiterhöhle oder in aktinomykotisches Granulationsgewebe gebettet liegen. Dieses enthält meist multiple Fistelgänge. Gewöhnlich ist es aber von festen Adhäsionen umgeben. Verwachsungen mit Beckenbindegewebe, Dünndarm, Rectum oder Sigma wurden beobachtet. [Nürnberger, 1926]

Mikroskopisch erkennt man an Stelle des eigentlichen Ovarparenchyms dichtes, fast homogenes, fibröses Granulationsgewebe. Je nach Dauer und Stadium des Krankheitszustandes ist das Ovarialparenchym mehr oder weniger durch das aktinomykotische Gewebe ersetzt. Es können Reste des Ovarialparenchyms mit Eifollikeln vorhanden sein. [McCormick et Scorgie, 1977; Nürnberger, 1926] In dem Granulationsgewebe befinden sich Zonen vieler kleiner Mikroabszesse, deren Zentrum eine käsige Nekrose enthält. Diese Nekrose ist die Einschmelzung polymorphkerniger Leukozyten mit Aktinomyzeten. Umgeben ist dieses eingeschmolzene Gewebe von einem Saum aus Lymphozyten und Plasmazellen. Eingelagert finden sich immer wieder Schichten von Granulationsgewebe die große, blasige Zellen enthalten, sogenannte fettreiche Schaumzellen oder von *Nürnberger* auch als Pseudoxanthomzellen bezeichnet. Nach außen hin findet

man eine stark zunehmende, fibroblastische Reaktion. Blutgefäße und in diesem Gewebe endende Kapillaren sind, im Gegensatz zur Tuberkulose- oder Syphiliserkrankung gut erhalten. [Paalman et al., 1949; Nürnberger, 1932; Knake et Zeiss, 1955] Die straffen Gewebzüge die die einzelnen Hohlräume voneinander trennen bestehen aus lockerem und dichtem Bindegewebe mit dünnen, langgestreckten Zellkernen. Die Bindegewebsfasern werden als homogen, fibrinoid, hyalin und auch als sklerotisch beschrieben. [Nürnberger, 1926]

Tube:

Einen isolierten Befall der Tuben findet man nur äußerst selten, meist sind sie mit dem Uterus oder den Ovarien gemeinsam betroffen und an diese durch Adhäsion und Wandverschmelzung angeheftet. Auch mit dem umgebenden Gewebe wie mit der Beckenwand und mit dem Coecum kommen Verwachsungen vor. Es kann sich ein sogenannter Konglomerattumor bilden. Es liegen aber auch zahlreiche Fälle vor in denen sie nur isoliert entzündlich verändert sind. [Knake et Zeiss, 1955; Schmidt, 1924; Braby et al., 1964; Surico, 1999; Glaesmer-Zaff, 1952]

Makroskopisch erscheinen die erkrankten Tuben mehr oder weniger stark verdickt und geschlängelt. Sie können auch als kleinere oder größere Eitersäcke erscheinen.

Bei *Hartl* wies die Tube einer Patientin nur eine Schwellung der Schleimhautfalten auf. Die Schleimhaut kann intakt, aber auch stellenweise zerstört sein. *Nürnberger* berichtet über Patientinnen bei denen die Tubenschleimhaut von gelben Flecken durchsetzt war. Bei einer anderen Patientin enthielt die Tubenwand zahlreiche

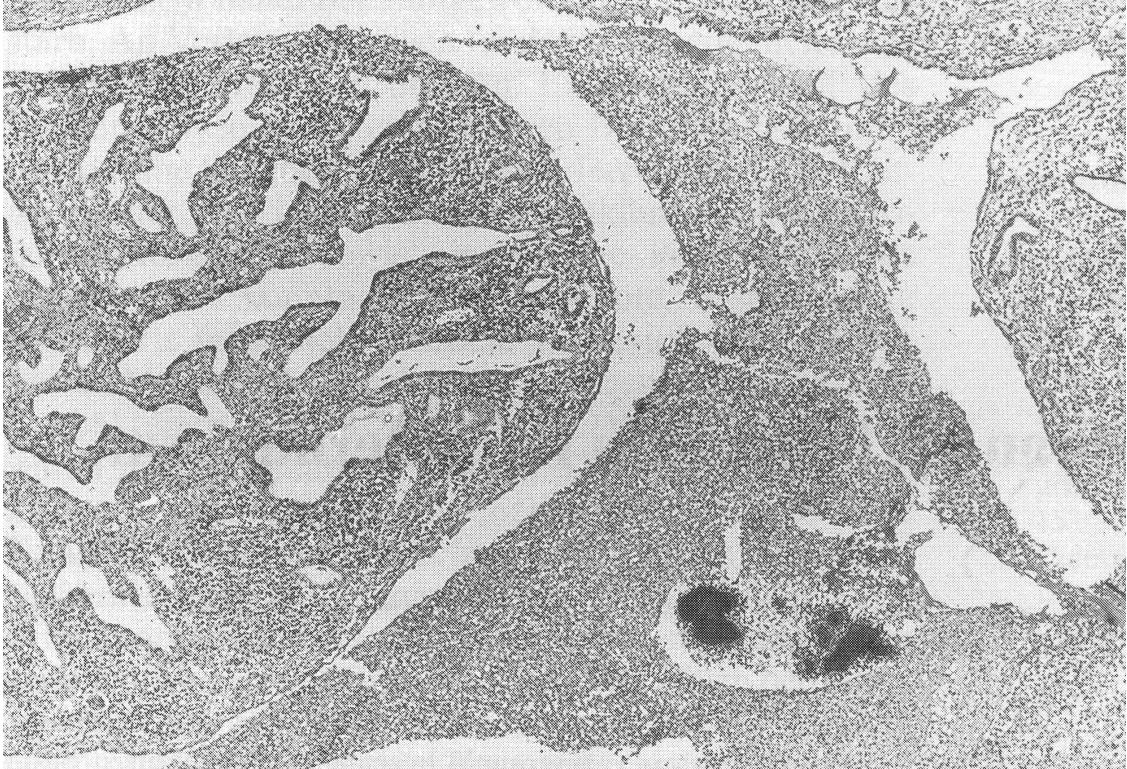
kleine Zysten. Im eitrigen Sekret waren Massen von Aktinomyzetendrusen zu finden.

Die Konsistenz der Tube wird in den meisten Fällen als prall beschrieben. [Nürnberger, 1926]

Histologisch fällt die ausgedehnte, kleinzellige Infiltration der Schleimhautfalten auf. Das Epithel kann adenomartige Wucherungen zeigen, bei den meisten Patientinnen fehlt es aber. [Nürnberger, 1926] Im Schleimhautstroma finden sich kleinere und größere Herde eines zellreichen Granulationsgewebes. Es zeigen sich polymorphkernige Leukozyten und Fibroblasten. Stellenweise werden Haufen von Eosinophilen gefunden. Auch Pseudoxanthomzellen und junges Bindegewebe sind vorhanden. [Hartl, 1951, Nürnberger, 1932]

Die normale Tubenstruktur kann je nach Schwere der Infektion gänzlich zerstört und durch Granulationsgewebe ersetzt sein. Im fortgeschrittenen Zustand erscheint die innere Schicht gefäßarm und teils nekrotisch, wobei in den peripheren Schichten noch viele erweiterte Kapillaren zu finden sind. Submucosa und Schleimhaut können ganz zerstört sein.

Mikroskopisch werden regelmäßig Aktinomyzetendrusen im Eiter enthaltenden Tubenlumen nachgewiesen. [Nürnberger, 1926]



*Abb. 9: Salpingitis actinomycotica mit akuter entzündlicher Schwellung der Tubenzotten. Frei im Lumen, im Abszesseiter, Aktinomykosedrusen; Vergrößerung 49,5:1. [Horn et Bilek, 1993]*

#### Uterus:

Wie die Tube, so ist auch der Uterus selten isoliert von einem aktinomykotischen Prozess betroffen. Meist bildet er zusammen mit den Adnexen einen Konglomerattumor. Dieser kann so groß werden, dass er das gesamte Becken ausfüllt. [Asuncion et al., 1984; Hüffer, 1922; Kolonja, 1946; Kimberg et al., 1991]

Der Uterus stellt sich bis auf die Portio als schwammiges Gebilde dar, die Portio besteht meist aus derbem, weißem, fibrösem Gewebe. [Nürnberg, 1926]

Bei einer Patientin von *Hüffer* zeigt das Uteruscavum makroskopisch eine knollige, raue, stellenweise granuliert Oberfläche. Die Ausbuchtungen sind kleinhöckerig bis pflaumengroß und von unregelmäßiger Gestalt. Die Konsistenz wird

als teils derb, teils weich, elastisch beschrieben. Die Wände des Uterus sind allgemein verdickt. Bei der Schnittflächenaufsicht zeigt sich die Knollenstruktur stark zerfasert, sie hebt sich deutlich von der Uterusmuskulatur ab. Die Vorwölbungen sind von blasser, gelbgrüner Farbe und man kann erkennen, dass die Fasern einzelne Höhlen und Gänge abtrennen. Hüffer [1922] beschreibt den Anblick als „wurmstichiges“ Aussehen.

Bei einer Patientin *Kolonjas* [1946] entfernte dieser mit einem scharfen Löffel ein makroskopisch bröckeliges, grünlich-gelbes Material von weicher Konsistenz.

Beim Aufschneiden des Uterus finden sich nach Schilderung Nürnbergers [1926] oft zahlreiche Eiterherde mit intensiv gelber Farbe. Zwischen diesen ist derbes, fibröses Gewebe zu erkennen von milchweißem Aussehen.

Mikroskopisch handelt es sich hierbei um leukozytäre Exsudate mit zahlreichen Aktinomyzetendrusen.

Bei der Patientin Hüffers lassen sich im Übergangsgewebe des aktinomykotischen Herdes in das Uterusgewebe zahlreiche Abszesse mit vielen Drusen finden. „Sie scheinen sich förmlich immer tiefer in das Uterusgewebe hineinzubohren, bis in die Muscularis.“ Hier sind auch zahlreiche Leukozyteninfiltrate zu sehen, die das Bindegewebe, das die einzelnen (auch makroskopisch sichtbaren) Kavernen voneinander trennt, fast überall zu überlagern scheinen. Auch etwas Granulationsgewebe ist zu finden, das die Uterusmuskulatur ersetzt, sowie einige Pseudoxanthomzellen. In den Eiterhöhlen liegen dicht gepackt Leukozyten. Serosa und Subserosa sind erhalten, schwielig verdickt und zeigen Fibrinauflagerungen. [Hüffer, 1922]

Parametrium:

Die Parametrien sind meist in Verbindung mit anderen Geschlechtsorganen befallen. Es kommt oft zu Verwachsungen mit Uterus und Adnexen.

Das gesamte Beckenbindegewebe scheint in eine derbe, schwielige, verdickte Masse verwandelt. Es ist von Bindegewebszügen deutlich gefeldert, zahlreiche kleine und große mit Eiter gefüllte Hohlräume sind zu finden. Der Eiter ist meist zäh, grüngelb und es lassen sich in den meisten Fällen makroskopisch Aktinomyzetendrusen nachweisen. [Barth, 1928; Mitra, 1924/25] Die Abszesse zeigen eine starke Neigung zum Durchbruch nach außen. So ist oft die Perforation durch die vordere Bauchwand zu beobachten, meist in der rechten und linken regio hypogastrica. Fistelungen in das Rectum, die Vagina und die Blase sind meist regelmäßig zu finden.

Mikroskopisch erkennt man derbe Bindegewebszüge, die die einzelnen Abszesshöhlen voneinander trennen. Die Zerfallskavernen sind mit lockerem aktinomykotischem Granulationsgewebe ausgekleidet. Im Abszessinhalt (leukozytäres Exsudat) sind Drusen zu erkennen. [Nürnberg, 1926]

## 4.6 Mikrobiologie

### Mikroskopie

Mikroskopisch erscheinen die Aktinomyzeten als grampositive, ungefähr 1µm dicke Stäbchen und Fäden, die kolbenartig verdickt sein können. Sie sind unregelmäßig gebogen und gewellt. Ihre Verzweigungen lassen die Fäden als Myzelien erscheinen.

Aktinomyzeten bilden Kolonien mit geflechtsartiger Anordnung. (=Drusen) Sie imponieren als „spinnenförmige“ Gebilde. Mikroskopisch erkennt man hier ein zentrales Geflecht grampositiver Bakterienfäden, in der Peripherie werden sie von einem Kranz gramnegativer Kolben (=kolbenartige Verdickung der Aktinomyzeten = clubs) umgeben. Hierbei hängen die spitzen Enden mit dem Fadengeflecht zusammen. [Ryan, 1990; Richtsmeier et Johns, 1979; Frost, 1979; Wilson, 1983] Eine besonders gut geeignete Färbetechnik stellt die Färbung nach Papanicolaou dar. Auch die Hämatoxilin-Eosin- sowie die PAS-Färbung sind möglich, ihre Detailgenauheit ist leider nur befriedigend. [Gupta, 1982]

### Kultur

Die fermentativen, nicht säurefesten Aktinomyzeten sind kultivierbar. Da sie fakultativ anaerob-carboxiphile Bakterien sind, ist hierfür eine Reduktion der atmosphärischen Sauerstoffspannung und eine erhöhte Kohlenstoffdioxidkonzentration nötig. [Schaal, 1994] Die Anzüchtung sollte auf festen Nährmedien (Kochblutagar, BHIA) bei 37 °C erfolgen. Das erste Ablesen der Kultur kann nach 48 Stunden erfolgen, es haben sich sogenannte „raue Kolonien“ gebildet. Sie sind klein, fadenknäuelartig, undurchsichtig und festhaftend. Einige „glatte Kolonien“ können auch gefunden werden, sie sind rund,



weiß-glänzend und nicht haftend. Diese Mikrokulturen entwickeln sich nach 7-14 Tagen zu Makrokulturen, wobei die „rauen Kolonien“ eine himbeerartige Form mit gelapptem Rand entwickeln und die „glatten Kolonien“ eine runde, konvexe Oberfläche aufweisen. [Horn et Bilek, 1995 ; Gerenscer, 1981 ; Pine, 1981]

Die Anzüchtung einer Kultur auf flüssigen Nährmedien ist auch möglich, auch hier können raue und glatte Kolonien unterschieden werden.

Für eine sicher mikroskopische Identifikation der Kultur sollten ausschließlich junge Kulturen herangezogen werden. Sie weisen ein typisch myzeliales Wachstum auf. Nach ca. 10-14 Tagen ähneln die Kolonien typischen Bakterienkolonien mit dichtem, granuliertem Zentrum und radiär fädigem Saum. [Schaal, 1984; Lentze, 1969]

#### Fluoreszenztechnik

Gupta [1982] beschreibt ausführlich die Identifikation und Darstellung von *Actinomyces israelii* mittels Immunfluoreszenztechnik. Hierfür erforderliche Antisera werden auf unterschiedliche Weise hergestellt. Eine meist angewandte Methode ist die Gewinnung von Antiserum aus Kaninchen. Hier werden zellhaltige Suspensionen in Kaninchen injiziert. Das isolierte Antiserum wird anschließend mit fluoreszierendem Isothiocyanate (FITC) kombiniert. Aufgrund der spezifischen Polysaccharide, Polypeptide, Nukleopeptide und Glykane werden Aktinomyzeten auf diese Weise eindeutig identifiziert.

#### Polymerase chain reaction (PCR)

Als Bakterien enthalten Aktinomyzeten DNA. Diese für Aktinomyzeten spezifische DNA Sequenz kann mit der Polymerase-

Kettenreaktion nachgewiesen werden. Hierfür sind Polymerasen und synthetisch hergestellte „DNA–Sequenzstücke“ nötig. [Wittke et al., 2004; Powledge, 2004]

### Serologie

Will man Aktinomykose serologisch nachweisen, so müssen spezifische Antikörper gegen Aktinomyzeten identifiziert werden. Diese können mittels Immunelektrophorese bestimmt werden. [Holmberg et Forsum, 1973 ; Beedham et al.,1979 ; Holmberg, 1981]

#### **4.7 Genitale Aktinomykose und Schwangerschaft**

Über Genitalaktinomykose während der Schwangerschaft gibt es in der Literatur sehr wenige Veröffentlichungen.

Dies mag zum einen darin begründet liegen, dass diese Infektion zu diesem Zeitpunkt sehr selten manifest wird.

Eine weitere Möglichkeit kann in dem heute fast ausschließlichen Auftreten von Genitalaktinomykose bei IUP-Trägerinnen gesehen werden. Diese Patientinnen, die ein erhöhtes Risiko eingehen an genitaler Aktinomykose zu erkranken, wirken allerdings einer möglichen Schwangerschaft durch ihr liegendes Pessar entgegen.

Poncet hat bereits zu Beginn des 20. Jahrhunderts Wechselbeziehungen zwischen Schwangerschaft und Aktinomykose festgestellt, wobei es gleich war, an welcher Körperstelle die Aktinomykose lokalisiert war: [Hüffer, 1922]

1. Die Schwangerschaft verhindert die aktinomykotische Infektion zwar nicht, hemmt aber deren Ausbreitung.
2. Geburt und danach folgendes Wochenbett haben einen negativen Einfluss auf den Verlauf der Infektion. In dieser Zeit kann es zur Verschlimmerung der Aktinomykose kommen.
3. Die Infektion hat keinen Einfluss auf die Entbindung an sich, sowie auf das Kind. Das Kind trage also keinen Schaden.

Die Aussagen Poncets sind kritisch zu werten:

Zu 1.) *Hüffer* merkt an, dass der Zeitpunkt der aktinomykotischen Infektion im Fall seiner Patientin, sowie wohl auch bei den meisten Patientinnen nicht genau ermittelt werden kann. Es ist somit also unmöglich festzustellen, ob sich die Schwangerschaft hemmend auf die Aktinomykose auswirkt. [Hüffer, 1922]

Zu 2.) Dies wird auch von *Hüffer*, *Rossow* und *Nürnbergger* bestätigt. Auch sind 1954 2 Fälle von Genitalaktinomykose nach Schwangerschaft von Szendi berichtet worden. Es sollen bis dato 160 Fälle in der Weltliteratur bekannt geworden sein. *Nürnbergger* schließt zusätzlich noch die Laktationsperiode mit zu den verschlimmernd wirkenden Faktoren ein, liefert aber keine Begründung weshalb. [Hüffer, 1922; Rossow, 1939; Nürnbergger, 1924; Nürnbergger, 1926; Szendi, 1954; Möbius, 1963]

Bei der Geburt kommt es zu starken Muskelkontraktionen, was ein Aufbrechen der abgekapselten aktinomykotischen Herde bewirken kann. Die Aktinomykoseprozesse sind durch bindegewebige Schwielen abgekapselt. Dieses Schwielen- und Granulationsgewebe wird von ganz besonderer Brüchigkeit und Sprödigkeit charakterisiert. Ein Grund hierfür ist die Fähigkeit der Aktinomyzeten, besonders die elastischen Gewebsanteile einzuschmelzen. Der Geburtsakt an sich wirkt also wie ein Trauma und kann zur Ruptur der bisher „ruhenden“ aktinomykotischen Prozesse führen. Somit ist leicht verständlich, dass es nach der Geburt zu einer Verschlimmerung der Infektion kommen kann. Beachtung sollte auch der labile Allgemeinzustand der Patientin mit reduzierten Abwehrkräften direkt nach der Geburt finden. [Hüffer, 1922]

Allgemein kann gesagt werden, dass es bei gewaltsamer Zerrung oder starker Kompression zur Propagation der latenten aktinomykotischen Herde kommen kann. [Hüffer, 1922]

*Daniel* et *Mavrodin* schließen sich der allgemeinen Meinung, dass Entbindung und Stillen den Verlauf der Infektion verschlimmere, an. Was den Einfluss der Schwangerschaft auf die Aktinomykose

betrifft, sind sie aber gegensätzlicher Meinung. *Daniel et Mavrodin* behaupten, dass sich auch die Laktationsperiode verschlechternd auf den Krankheitszustand der Patientinnen auswirkt. [Daniel et Mavrodin, 1934]

Zu 3.) *Rossow* bestätigt diese Aussage. Allerdings wurde bei seiner Patientin erst 6 Monate nach der Entbindung die Genitalaktinomykose diagnostiziert. Die Patientin klagte allerdings während der ganzen Schwangerschaft schon über Schmerzen in der rechten Unterleibsregion. [Rossow, 1939]

*Daniel et Mavrodin* sehen beim Stillen die Gefahr der Infektion des Kindes. Es müsste aus diesem Grund davon dringend abgeraten werden. [Daniel et Mavrodin, 1934] Näher begründet wird dies allerdings nicht.

Eine derartige Übertragung der Erkrankung auf das Kind scheint in der heutigen Zeit mit dem jetzigen Verständnis und Wissenstand über die Pathogenese der Aktinomykose allerdings sehr unwahrscheinlich. Dies gilt zumindest für die geschlossene Form der Aktinomykose. Bei der offenen, perforierten Form, bei der auch die Begleitflora vorhanden ist, kann das Risiko der Infektion derzeit nicht sicher ausgeschlossen werden.

Beachtung sollte auch der in der Schwangerschaft gehäuft auftretenden Obstipation geschenkt werden. Durch das längere Verweilen des Darminhaltes kann es zu Darmschleimhautdefekten kommen, die für Aktinomyzeten als Eindringpforte genutzt werden können.

Des weiteren sollte auch an die Lageveränderung der Organe gedacht werden, die mit fortschreitender Schwangerschaft dichter

gedrängt liegen. Somit wird die Ausbreitung der Infektion vereinfacht.

*Abadi et Abadi* [1996] berichten 1996 von einer Patientin, bei der in der 25. Schwangerschaftswoche Chorioamnionitis diagnostiziert wurde, es wurde eine Infektion mit Aktinomyzeten nachgewiesen. Die Patientin hatte Frühwehen. Sie wurde mit Tocolytica, Dexamethason und Ampicillin therapiert. Laboruntersuchungen schlossen sich an. Die Ruptur der Fruchtblase wurde herbeigeführt, es zeigte sich eine faulig riechende aktinomykotische Flüssigkeit. Kurz darauf brachte sie Zwillinge zur Welt. Die beiden Neugeborenen wurden zur Sicherheit mit Ampicillin und Gentamycin behandelt, obwohl im Blut keine Aktinomyzeten nachgewiesen werden konnten. Die Untersuchung der Plazenta bestätigte die Chorioamnionitis. Histomorphologisch wurden Aktinomyzeten nachgewiesen. Eine Kultur wurde jedoch nicht angelegt.

## **4.8 Diagnostik**

Die Diagnose der Aktinomykose stellt sich oft nicht sehr einfach dar. Viele Patientinnen zeigen lange Zeit keine Symptome und gehen oft erst zum Arzt, wenn sich die Infektion schon weit ausgebreitet hat. [Daniel et Mavrodin, 1934]

Das seltene Auftreten dieser Infektion kommt erschwerend hinzu. [Williams et al., 1990]

Bereits 1926 forderte *Nürnberger* schon: „Unter diesen Umständen gibt es nur ein Mittel, das in vielen Fällen eine Diagnose ermöglicht, und dieses Mittel besteht darin, dass man überhaupt an die Möglichkeit einer Aktinomykose denkt.“

So kann es durchaus geschehen, dass durch irrtümliche Diagnosen und erfolglose monatelange Behandlungsversuche erst nach Monaten die richtige Diagnose auf die Aktinomykose fällt. [Szendi, 1954] Besonders in den frühen Stadien der Infektion ist es nicht einfach die Krankheit zu erkennen, eine enge Zusammenarbeit zwischen Kliniker und Pathologe ist erforderlich. [Kimberg et al., 1991]

Genauso sollte die Tatsache Beachtung finden, dass bei Laboruntersuchungen die Ergebnisse durch die vorherige Antibiotikatherapie verfälscht, bzw. negativ sein können. [Horn et Bilek, 1995]

### **4.8.1 Klinisch/ Chemische Untersuchungen**

„Im Hinblick auf die Klinik ist es eine Eigentümlichkeit der inneren Genitalaktinomykose, dass sie keine kennzeichnenden Symptome aufweist.“ [Szendi, 1954] So kann die Infektion völlig symptomlos beginnen und sich langsam einschleichen. Genauso wird aber auch

von fulminantem Verlauf berichtet. [Adachi et al., 1995; Kamprath et al., 1997; Möbius, 1963]

Wichtig ist dabei, sobald einige der möglichen Symptome auftreten, die Eventualität einer Infektion mit Aktinomykose in Betracht zu ziehen. Eine rein klinische Diagnose der geschlossenen Genitalaktinomykose, also ohne Fistelung und Ruptur von Abszessen, ist allerdings nicht möglich. [Nürnberger, 1926]

Einige mögliche Symptome und auch chemische Parameter, die den Arzt auf die Möglichkeit der Aktinomykoseinfektion aufmerksam machen sollten, sind nun aufgelistet.

Symptome: [Szendi, 1954; Schubel et al., 1982; Kimberg et al., 1991]

- Schmerzen im abdominalen und genitalen Bereich
- Fieber
- Müdigkeit, Schwäche und Abgeschlagenheit
- Ausfluss mit unterschiedlichen Färbungen und Beimengungen von Blut und Eiter
- Schwellung und Tumorbildung im Abdominal- und Genitalbereich, diese können Fluktuation aufweisen oder bretthart sein, charakteristisch ist auch deren Rezidivfreudigkeit
- Rötung der brettharten, geschwollenen Areale
- Abszesse mit Fistelungen und Eiteraustritt: Der Eiter weist einen fötiden Geruch auf. In ihm können Drusen enthalten sein, die makroskopisch als stecknadelkopfgroße gelblich bis bräunliche Körnchen erscheinen. Manchmal sind sie aber auch glasig durchscheinend. Der Nachweis von „Körnchen“ im



Eiter beweist aber noch nicht, dass tatsächlich eine Aktinomykose vorliegt. Es kann sich bei diesen Körnchen auch um Fibrinflocken oder Gewebsbröckchen handeln. Wichtig ist es daher diese Körner mikroskopisch zu untersuchen. [Nürnberger, 1926]

- Eiterbeimischungen im Urin oder Stuhl, oft in Verbindung mit Wechsel von Obstipation und Diarrhoe
- Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, bis hin zu Gewichtsverlust, der enorm sein kann. Im späten Krankheitszustand wird von Kachexie berichtet.

Die Patientinnen klagen meist über mehrere Symptome.

Zusätzlich hilfreich ist auch die Kontrolle einiger Blut-Parameter, die die Verdachtsdiagnose einer Genitalaktinomykose bekräftigen können.

Laborchemische Blut-Parameter: [Kurz et al., 2000; Daniel et Mavrodin, 1934; Szendi, 1954]

- Anämie
- Leukozytose
- Lymphozytose
- Eosinophilie
- Thrombozytose
- BSK erhöht
- CrP-Wert erhöht
- Erhöhung der Akute-Phase-Proteine in der Serumselektrophorese
- Zur Zeit gibt es keine geeigneten serologischen Tests auf dem Markt obwohl bereits von einem möglichen Test berichtet

wurde: Im Serum von IUP-Trägerinnen, die an Aktinomykose erkrankt waren, wurden Präzipitate von *A. israelii*-Zytoplasmaantigenen und von zirkulierendem C1-bindendem Immunkomplex, der IgG und IgA enthielt nachgewiesen. Es wurde daraus die Schlussfolgerung gezogen, dass serologische Tests dieserart sehr sinnvoll für die Bestimmung der Aktinomykose sind. [Kimberg et al., 1991; Gupta et al., 1976]

#### **4.8.2 Mikrobiologie und Morphologie**

Anaerobe Kultur:

Proben für diese Kulturen sollten aus Abszessen gewonnen werden, eher als aus Blut oder serösen Exsudaten oder der Peritonealhöhle. [Kimberg et al., 1991]

Die Probeentnahme kann durch Cervix-Abstrich, perkutane Aspiration oder durch Laparotomie erfolgen. [Pollock et al., 1978; Persson et Holmberg, 1984]

Die Proben sollten in geeigneten reduzierenden Medien (z. B. Port-A-Cul®) transportiert werden. Der Transport sollte vier Stunden nicht überschreiten und bei 4 bis 8°Celsius erfolgen. [Horn et Bilek, 1995] Aktinomyzetenkulturen wachsen sehr langsam. Sie sind sehr sensitiv gegenüber Penicillin, schon geringe Dosen davon können zum Ergebnis einer „negativen“ Kultur führen.

Eine Schwierigkeit stellen die sehr schnell wachsenden anaeroben Begleitkeime dar, die die Aktinomyzeten wahrlich überwuchern und so deren Identifikation unmöglich machen. [Duguid et al., 1982; Kimberg et al., 1991] Ein weiterer kritischer Punkt, der ein falsches

negatives Kulturergebnis liefern kann ist die vorherige Behandlung der Patientin mit Antibiotika. [Horn et Bilek, 1995]

Eine positives Kulturergebnis zeigt sich in 0-50% der Fälle. [Kimberg et al., 1991]

Die Kultur wird erst mal nach 48 Stunden und dann im Intervall von zwei Tagen bis zu 14 Tagen abgelesen. [Horn et Bilek, 1995]

Zytologische Identifikation:

Eine Möglichkeit der Sofortdiagnostik im Labor stellt das Quetschpräparat in der Gram- oder der Methylenblaufärbung dar. [Horn et Bilek, 1995]

*Gupta* et al. entdeckten 1976 in „Fast smears“ (=panzervikovaginaler Abstrich) Aktinomyzeten. Er benutzte hierfür die Färbung nach Papanicolaou. Heute werden mit dieser Färbung ALOs nachgewiesen. [Gupta, 1982; Kimberg et al., 1991; Luff et al., 1978]

In „Fast-smears“ können Aktinomyzeten mikroskopisch in verschiedenen Erscheinungsformen imponieren. Meist treten sie aber als isolierte, unregelmäßige, dichte, „spinnenförmige“ Gebilde unterschiedlicher Größe auf. Sie sind dunkelbraun bis schwarz gefärbt. Die Keime sind rechtwinklig verzweigt und besitzen radiär angeordnete, am Ende verdickte „Fäden“, die aus dem dichten dunklen Kern herausragen. [Naib, 1974; Frost, 1979; Koss, 1979]

Die Hämatoxilin-Eosin-Färbung liefert nicht so klare und morphologisch genaue Details wie die Papanicolaou-Färbung, auch die PAS Färbetechnik liefert ungenügende Ergebnisse. [Gupta, 1982]

Immunfluoreszenztechnik:

*Gupta* bezeichnete die Identifikation von Aktinomyzeten mittels fluoreszierendem Antiserum bereits 1982 als die beste Nachweismethode für Aktinomyzeten mit der höchsten Spezifität und Sensitivität. Ein weiterer Vorteil dieser Methode gegenüber kulturellen Verfahren besteht auch in geringerem Zeitaufwand. [Holmberg et Forsum, 1973]

Polymerase chain reaktion

Bei diesem schnellen und preiswerten Verfahren werden Aktinomyzeten anhand ihrer spezifischen DNA-Sequenz identifiziert. [Powledge, 2004] Die Polymerase Kettenreaktion gilt als sehr sichere Nachweismethode. [Wittke et al., 2004]

Serologie:

Eine weitere Möglichkeit eine akute Aktinomykose zu diagnostizieren besteht in der Serologie. Bei diesem Verfahren werden Antikörper gegen *Actinomyces* mittels Immunelektrophorese bestimmt. [Barnham et al., 1978; Beedham et al., 1979; Holmberg et Forsum , 1973]

#### **4.8.3 Pathologie**

Durch operativ gewonnene Präparate kann sowohl makroskopisch, als auch mikroskopisch eine Verdachtsdiagnose gestellt werden:

Makroskopie:

Oft zu sehen ist im Operationssitus eine Verschmelzung und Aneinanderheftung der verschiedenen Organe miteinander. Es können auch Fistelungen in benachbarte Organe oder an die Körperoberfläche vorhanden sein, durch die der Eiter entleert wird. [Nürnberg, 1926]

Diese Diagnose kann auch durch Laparoskopie getätigt werden.  
[Huss et al., 1993; Kamprath et al., 1997]

Makroskopisch stellt sich die Schnittfläche der gewonnenen Präparate oft „wurmstichig“ dar. Es sind einige Kammern zu erkennen, die mit Eiter gefüllt sind. Es können Drüsen sichtbar sein.  
[Nürnberger, 1926]

Mikroskopie und Histologie:

Histomorphologisch zeigt sich ein florierendes, chronisch granulomatöses Entzündungsgewebe. [Williams et al., 1990]

Ein typischer aktinomykotischer Abszess weist eine äußere Zone von Granulationsgewebe um ein Zentrum, bestehend aus einer käsigen Einschmelzung aus polymorphkernigen Leukozyten mit Aktinomyzeten, auf. Die Granulationszone enthält kollagenes Bindegewebe, Fibroblasten, einige Lymphozyten, Plasmazellen und Riesenzellen. Plasmazellen sind vor allem bei chronischer Erkrankung zu finden. In 75% der Läsionen sind große Schichten von Schaumzellen zu sehen, die das Zentrum direkt umgeben.  
[Kimberg et al., 1991]

Wichtig ist, dass die intraoperative Schnellschnittuntersuchung nicht immer fehlerfrei ist. [Bilek et Horn, 1995]

#### **4.8.4 Bildgebende Verfahren**

In der heutigen Zeit kann zusätzlich eine Computertomographie oder eine Magnetresonanztomographie eingesetzt werden. Doch trotz dieser modernen bildgebenden Verfahren ist es nicht immer möglich die richtige Diagnose zu finden. Die sich darstellenden Strukturen werden häufig mit einer Neoplasie verwechselt. [Kurz et al., 2000; Theodoropoulos et Haarmann, 1995 ; Hawnaur et al.,

1999] Beispielsweise gelangen es *Hamid* et al. nicht, bei einer Patientin mittels CT- und Ultraschalluntersuchung einen Abszess von einer karzinomatösen Veränderung zu unterscheiden. [Hamid et al., 2000]

In wieweit die erhöhte Frequenz der Vaginosonographie zur besseren Diagnostik der Aktinomykose beiträgt, kann derzeit nicht beantwortet werden. Fest steht allerdings, dass kleine nicht palpable Tuboovarialabszesse wegen ihrer typischen, teilweise flüssig-zystischen, teilweise eitrigen, echodichten Strukturen speziell vaginosonographisch gut darstellbar sind. [Puchner et Egarter, 1995; Huss et al., 1993]

#### **4.8.5 Differentialdiagnosen**

Die seltenen aktinomykotischen Veränderungen werden in den allermeisten Fällen verkannt. Meistens werden sie wegen ihrer Klinik und Morphologie für einen fortgeschrittenen karzinomatösen Prozess gehalten. [Jatzko et Henning, 1984; Spagnuolo et Fransioli, 1981] Auch Entzündungsprozesse wie die Appendizitis, Divertikulitis, Endometritis erscheinen manchmal wie eine Aktinomykose. Die Abgrenzung gegen eine abdominelle Tuberkulose, einen möglichen Morbus Crohn, oder einen Ileus ist nicht einfach. [Jatzko et Henning, 1984; Schubel et al., 1982; Puchner et al., 1994] Auch ein PID kann sich hinter den Symptomen einer Aktinomykose verbergen. [Surur, 1974]

In den meisten Fällen kann die endgültige Diagnose erst nach chirurgischer Exzision gestellt werden, in der Gewebematerial und – flüssigkeit gewonnen werden. Die histologische und mikrobiologische Untersuchung sichert anschließend die richtige Diagnose. [Jatzko et Henning, 1984]

*Gupta* [1982] lieferte eine Aufstellung, der Differentialdiagnosen zu Aktinomyzeten in der Papanicolaou-Färbung:

- Filamentöse Strukturen, die Aktinomyzeten ähneln:  
Candida, Aspergillus, Nocardia, Penicillium, Trichophyton, Fibrinfäden, Schleimfäden, Baumwoll- und Synthetikfasern aus Tampons.
- Nichfilamentöse Strukturen, die Aktinomyzeten ähneln:  
Streptokokken in dichten Aggregaten, Laktobazillen, Hämatoxilin-Pigment, Spermatozoen, Haematoidinkristalle, anderes Fremdmaterial

Obwohl der Nachweis von ALOs mit der Färbung von Papanicolaou sensitiver ist, als der kulturelle, ist diese Methode immer noch von Mängeln in Sensitivität und Spezifität behaftet. In dem „smear“ können andere Organismen oder Artefakte das Auftreten von ALOs simulieren und somit falsch positive Ergebnisse liefern. *Garland et Rawling* [1993] bevorzugen den Nachweis von *A. israelii* mit Immunfluoreszenstechnik. *Jarvis* bestätigt in seinen Untersuchungen die bessere Sensitivität der mikroskopischen Untersuchung mit Papanicolaou Färbung gegenüber der kulturellen Methode, sowie auch *Duguid et al.*, die zusätzlich auch die Immunfluoreszenstechnik befürworten. Sie fanden heraus, dass mit dieser Technik die Unterscheidung von Aktinomyzeten und von Aktinomyzeten ähnelnden Bakterien möglich ist. Sie hoffen, dass künftig mit noch besseren Antiseren (durch monoklonale Antikörper hergestellt mit der Hybridzellmethode) eine verbesserte Genauigkeit in der Identifikation möglich ist als bisher. [*Jarvis*, 1985; *Duguid et al.*, 1982]

*Puchner et Egarter* [1995] zeigen sich mit der Sensitivität der Auswertung eines zytologischen Abstriches der Portio uteri bezüglich der Aktinomykose nicht zufrieden; die Spezifität erreiche aber einen ausreichend hohen Wert. Kultureller Nachweis bringe keine Verbesserung der Sensitivität, wohl aber die Identifizierung mit der Immunfluoreszenz-Antikörpertechnik. Diese Methode wäre wohl auch als Screening-Test denkbar.



## **4.9 Therapie und Prophylaxe**

Die Therapie der Genitalaktinomykose gestaltete sich in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts vielfältiger als heute. Viele verschiedene Therapiemethoden wurden ausprobiert und eingesetzt. Heute behandelt man fast ausschließlich chirurgisch und medikamentös mit Antibiotika. Bei den heute häufiger auftretenden Fällen von Aktinomykose bei IUP-Trägerinnen muss das Pessar sofort entfernt werden und die entsprechende chirurgische und antibakterielle Therapie eingeleitet werden. [Majmudar, 1980]

### **4.9.1 Chemotherapie**

#### Sulfonamide

Die Einführung der Sulfonamide zur Therapie der Genitalaktinomykose hatte eine bedeutende Besserung der Prognose der Patientinnen zur Folge. Die Heilung konnte von 16% auf 38,7% gesteigert werden. [Putnam et al., 1950]

Die Sulfonamide haben eine hemmende und abtötende Wirkung auf *Actinomyces israelii*.

Es wird ein hoher Sulfonamidspiegel von 5mg-10mg über lange Zeit benötigt. [Schmidt, 1949] Walter et Heilmeyer [1954] rieten zur Tagesdosis von 8-10g.

Das wohl am meisten verwendete und bewährteste Sulfonamid ist das Supronal. [Kaufman et Voegt, 1951; Hartl, 1951]

Mit Aufkommen der Antibiotika, vor allem dem Penicillin galten die Sulfonamide nicht mehr als ausreichend. [Kaufman et al., 1951]

## Antibiotika

Durch die Antibiotika ist die Letalität von 85% vor der Penicillinära auf heute (1984) 4% gesunken. [Blohmer et al., 1994]

Die Antibiotika der Wahl sind heute die Penicilline und deren Derivate. Tetracycline, Chinolone und Makrolide sind auch sehr wirksam.

Die Verabreichung kann per oral oder parenteral erfolgen. Die Therapiedauer sollte mindestens 3 Wochen betragen, je nach Krankheitszustand auch länger. [Vendittelli et al., 1997]

Auch *Fiorino* und *Blohmer* et al. sehen, abgesehen von einer Allergie, keinen Anlass von der Wahl des Penicillins abzuraten. Begonnen werden soll mit hochdosierter intravenöser Gabe, *Fiorino* injiziert 18 Millionen U am Tag für 4 Wochen intravenös, gefolgt von oraler Gabe von 6 Monaten bis zu 1 Jahr. Eine Kombination aus Ampicillin mit Clindamycin oder von Ampicillin mit Metronidazol hat sich als sehr gut erwiesen. Bei Penicillinallergie kann man zu Tetracyclinen, Erythromycin und Clindamycin greifen. Adjuvant eingesetzte Antibiotika sind Cephalosporine, Aminoglykoside, Ciprofloxacin und Metronidazol. [Fiorino, 1996; Blohmer et al. 1994; Atad et al., 1999; Ko-Kivok-Yun et al., 1997] *Kimberg* et al. [1991] weisen aber auf die geringe/bzw. keine Wirksamkeit des Metronidazol/bzw. der Aminoglykoside hin.

*Huss* et al. dosieren Penicillin G in hohen Dosen von 10-50 Millionen Einheiten pro Tag, *Horn* et *Bilek* geben geringere Dosen an: 10-20 Millionen Einheiten pro Tag.. [Huss et al., 1993; Horn et Bilek, 1995] *Theodoropoulos* et *Haarmann* [1995] verabreichen eine tägliche Menge von 10- 20Millionen Einheiten Amoxicillin. Die Gabe kann sich je nach Krankheitszustand bis zu einem Jahr ziehen.

Generell kann gesagt werden, dass die Wahl des Antibiotikums bei den meisten Ärzten auf das Penicillin fällt. Die Bakterien sind dafür gewöhnlich sensitiv, es ist sehr kostengünstig und es gibt zahlreiche klinische Studien. [Petrone et al., 1999]

Zusätzlich kann der Rückgang der Abszesse mit bildgebenden Verfahren überwacht werden. Dafür kann neben dem Röntgen die Computertomographie oder auch die Magnetresonanztomographie herangezogen werden. [Kurz et al., 2000; Kamprath et al., 1997; Hawnaur et al., 1999] Auch der Einsatz der Sonographie wäre hier denkbar.

#### **4.9.2 Operative Maßnahmen**

Das Ideal der chirurgischen Therapie ist die restlose Entfernung des aktinomykotischen Herdes aus dem Körper. [Nürnberger, 1926; Henderson, 1973; Seligman et al., 1976] Dieses Prinzip gilt bei der Behandlung der Aktinomykose der äußeren Genitalien. Bei Befall der inneren Genitalien ist ein derartig radikaler Eingriff in der Regel oft nicht möglich. In diesen Fällen muss man sich auf palliative chirurgische Maßnahme beschränken: Abszesseröffnung und bestmögliche Entfernung des erkrankten Gewebes. Die Gefahr einer Operation besteht in der Verletzung benachbarter Strukturen und Organe, sei es unbeabsichtigt, oder bedingt durch das infiltrative Ausbreiten der Aktinomykose [Nürnberger, 1926]

Die Ausdehnung des operativen Eingriffs richtet sich nach dem Organbefall. Bei nur einseitiger Erkrankung einer Adnexe ist ein konservatives Vorgehen, also nur unilaterale Adnexektomie, möglich. Somit kann die Fertilität erhalten bleiben. [Neis et al., 1982] *Fiorino* und auch viele weitere Autoren sind der Ansicht, dass heute bei Patientinnen zuerst eine antibiotische Abdeckung erfolgen soll,

gefolgt von der chirurgischen Intervention. Diese soll aber auf das Beseitigen der obstruktiven Symptome limitiert sein (z.B. Obstruktion der Urethra, der Ureter etc.), genauso wie auf das Drainieren der Abszesse. Es kann dann, mit langzeitiger Antibiotikatherapie bis hin zu 1 Jahr, auf eine weitere ausgedehnte chirurgische Intervention verzichtet werden. [Fiorino, 1996; Reyal et al., 1990]

Die präoperative antibiotische Abdeckung wird auch von *Hamid et al.* [2000] gefordert. Sie sollte idealerweise die Länge von 1 Monat aufweisen, sonst sei mit einer hohen Morbidität zu rechnen.

#### **4.9.3 Therapie in der Schwangerschaft**

Nach Poncet wurde den Kranken damals 0,5g-1g Jodkali oder Jodipin innerlich verabreicht. Man beschränkte sich auf eine lokale medikamentöse Behandlung des aktinomykotischen Herdes: Reinigen und Spülen der Abszesse mit Kupfersulfatlösung oder Lugolscher Lösung oder Jodtinktur.

Mit chirurgischen Eingriffen kann man in der Gravidität nicht zurückhaltend genug sein. Auch die Röntgenbestrahlung soll am besten ganz vermieden werden, da sie unter Umständen zu einer Fruchtschädigung führen kann.

In der damaligen Zeit, Anfang des 20. Jahrhunderts, glaubt man noch an den hemmenden Einfluss der Schwangerschaft auf die Aktinomykose. Umso einfacher fiel damals die Entscheidung, die Aktinomykose in diesem Zustand nur lokal medikamentös zu therapieren. Im Wochenbett dagegen musste vom ersten Tag an sofort jede mögliche Therapie gegen die Infektion eingeleitet werden. [Nürnbergger, 1926; Daniel et Mavrodin, 1934]

*Abadi et Abadi* berichteten 1996, dass bis zu diesem Zeitpunkt erst drei Fälle von Infektion der Plazenta mit Aktinomyzeten in der englischen Literatur bekannt gewesen sind. Ihre Patientin wurde, sofort nach Nachweis der Infektion in der 25. Schwangerschaftswoche, mit Ampicillin behandelt. Sie und das Ungeborene wurden somit vor schlimmeren Folgen der Infektion geschützt. Eine Frühgeburt konnte nicht verhindert werden. Den Neugeborenen, es waren Zwillinge, wurde sofort nach der Geburt Ampicillin und Gentamycin verabreicht, um einer Sepsis vorzubeugen.

#### **4.9.4 Prophylaxe**

Die Genitalaktinomykose kommt in der heutigen Zeit meist immer in Verbindung mit einem IUP vor. Um Infektionen durch das IUP vorzubeugen wird es unter streng aseptischen Bedingungen inseriert. Vagina und Portio müssen desinfiziert werden. Als bester Zeitpunkt eignet sich der letzte Tag der Menstruation und die beiden darauffolgenden Tage. Nach einer Geburt sollte mindestens 5 Wochen mit der Einlage gewartet werden. [Döring, 1978; Knörr et al., 1982] Nach der Insertion sollte nach 4 Wochen eine Lagekontrolle des IUPs erfolgen, die alle 6 Monate zu wiederholen ist. [Döring, 1978]

Ein regelmäßiger Wechsel des IUPs ist sehr wichtig: Plastikpessars sollten alle 2 Jahre, Kupfer-IUPs öfter, ausgetauscht werden. [Buckley et Tolnai, 1976] Das IUP sollte nach Möglichkeit keinen Kontrollfaden haben.

Um Komplikationen zu vermeiden sollte die IUP-Einlage nur durch einen erfahrenen Gynäkologen ausgeführt werden, nicht durch

medizinisches Hilfspersonal. Dies ist in Entwicklungsländern und in den USA der Fall. [Knörr et al., 1982]

Um eine sich einschleichende Genitalaktinomykose zu vermeiden oder auch um eine asymptomatische Besiedelung mit Aktinomyzeten im Genitaltrakt zu entdecken, empfiehlt sich bei IUP Entfernung ein routinemäßig durchgeführter zervikaler Abstrich. Dieser sollte mittels Papanicolaou Färbung auf Aktinomyzeten untersucht werden, genauso wie auch das IUP auf Aktinomyzetenbesiedelung hin kontrolliert werden sollte.

Eine Untersuchung des „Smear“ muss regelmäßig erfolgen. [Buckley et Tolnai, 1976; Szabo et al., 1981]

Darüber hinaus sollte bei Beschwerden durch das IUP bei dessen Entfernung eine (Strich-)Abrasio durchgeführt werden. Die Differentialdiagnose eines Malignoms muss immer in Erwägung gezogen werden. [Neis et al., 1982]

Fällt der Aktinomyzetenachweis positiv aus, muss eine entsprechende Therapie eingeleitet werden und das IUP, falls vorhanden, entfernt werden. [Dehal et al., 1998; Majmudar, 1980; Garland et Rawling, 1993]

Eine Möglichkeit besteht auch in der routinemäßigen Untersuchung der Oberflächenauflagerungen am entfernten IUP. Wenn hier Aktinomyzetenbesiedelung nachgewiesen wird, sollte für die Dauer von 1 bis maximal 2 menstruellen Zyklen gewartet werden. Es wird davon ausgegangen, dass sich in diesem Zeitraum die durch das IUP gesetzten Defekte reepithelialisiert haben und dass sich die Mikroflora wieder normalisiert hat. Manche Autoren empfehlen vor Einsetzen des IUPs eine zytologische oder histologische Kontrolle, *Bilek et al.* [1993] halten dies nicht für nötig. Bei ihren Patientinnen,

mit histologisch nachgewiesenen Aktinomyzetenkolonien bei liegendem IUP, entwickelten sich keine Beschwerden. *Horn et Bilek* [1995] inserierten die neuen IUPs 4 bis 8 Wochen nach der Entfernung der Vorherigen.

*Maroni et al.* hingegen sind Befürworter dieser histologischen oder zytologischen Kontrolle. Da manche Berichte sogar Komplikationen nach der Entfernung von IUPs beschreiben, obwohl die Patientinnen asymptomatisch waren, propagieren *Maroni et al.* in diesen Fällen die Behandlung mit Antibiotika. Sobald dann ein „aktinomyzetenfreier“ Zyklus nachgewiesen wird, kann das neue IUP eingesetzt werden. [*Maroni et Genton*, 1986]

*Mao et Guillebaud* therapierten 50 IUP-Trägerinnen, bei denen ALOs im „Smear“ nachgewiesen wurden. Unter diesen Patientinnen befanden sich einige wenige die über Schmerzen im Beckenbereich oder über Ausfluss klagten. Viele zeigten keine Symptome einer Infektion. Die Therapie bestand lediglich in der Entfernung der IUPs, wobei bei 7 Frauen gleich im Anschluss ein neues Kupfer IUP gesetzt wurde. Nach 6-12 Monaten konnte bei keiner Patientin ein positiver „Smear“ nachgewiesen werden. [*Mao et Guillebaud*, 1984]

*Drew* [1981] wiederum fordert die Gabe von Antibiotika in diesen Fällen.

Welcher Therapieansatz, ob nur IUP-Wechsel oder ob begleitende Antibiotikatherapie bei der asymptomatischen Verlaufsform richtig ist, ist anhand der bis heute erschienen Berichte nicht zu klären. *Puchner et al.* [1994] behandelten ihre Patientinnen bei Aktinomyzetenachweis deshalb sicherheitshalber immer mit IUP-Wechsel und Antibiotikatherapie.

#### **4.10 Prognose**

In der vorantibiotischen Ära lag die Letalität der Genitalaktinomykose bei 80-90%. [Krieg et Staib, 1966] Heute wird sie mit 0-10% angegeben. [Henderson, 1973] Auch wenn die Genitalaktinomykose die am schwersten beeinflussbare Form der Aktinomykosen ist, [Kolonja, 1946; Stange, 1951] so werden heute fast alle Patientinnen geheilt. Die Folgen hängen von der frühzeitigen Diagnose und damit von der Ausbreitung der Infektion ab. Dementsprechend mehr oder weniger ausgedehnt folgt die chirurgische Behandlung. Auf diese kann in einigen Fällen dank der heutigen Antibiotikatherapie auch verzichtet werden. Somit ist es möglich Organe in ihrer vollen Ausdehnung mit uneingeschränkter Funktion zu erhalten. 1977 berichteten *Hart et al.* von einer einseitigen Salpingoophorektomie. Die Patientin konnte vollständig geheilt werden. 7 Monate später wurde sie schwanger.

Dieser enorme Fortschritt, ist besonders für junge Frauen wichtig, die noch einen Kinderwunsch haben. [Hart et al., 1977] Dieser Fall zeigt sehr deutlich, dass in der heutigen Zeit mit modernen therapeutischen Methoden gute Erfolge zu erzielen sind.

Die Erkrankungsrate der Genitalaktinomykose ist mit Zunahme der IUP-Trägerinnen deutlich angestiegen. Seit den 80er Jahren ist der Trend der IUP-Insertion aber wieder rückläufig. [Tauber, 1984] Somit kann auf einem Rückgang der Genitalaktinomykose gehofft werden. Hierzu gibt es derzeit leider keine neuesten Studien. Die Wahrscheinlichkeit an Genitalaktinomykose zu erkranken lag unter den IUP-Trägerinnen 1999 bei 3%. [Muntinghe et al., 1999] Es wäre denkbar diese 3% senken zu können, wenn routinemäßige und regelmäßige Prophylaxe unter den IUP-Benutzerinnen betrieben



würde. Somit kann die symptomlose Aktinomyzetenbesiedelung im Genitaltrakt früh entdeckt und sofort behandelt werden.

## 5 Diskussion

Bei der Genitalaktinomykose handelt es sich um eine sehr seltene Infektionskrankheit. Sie tritt weltweit sporadisch und rassenunabhängig auf, sie ist nicht meldepflichtig. [Waldman et Fisher, 1984; Peabody et Seabury, 1957]

Für das in Vergangenheit eher vereinzelt Auftreten der Krankheit könnten wohl mehrere Gründe in Frage kommen:

- Zu Beginn des Bekanntwerdens der neuen Infektionskrankheit Aktinomykose, war noch großes Unwissen über die Existenz der Krankheit verbreitet. [Daniel et Mavrodin, 1934] Eine Krankheit von deren Existenz ein Arzt nichts wusste, konnte somit nicht diagnostiziert werden.
- Weiterhin bereitete zu diesen frühen Zeiten auch die Diagnose der Aktinomykose besondere Schwierigkeiten, so dass die Infektion bei vielen Patientinnen oftmals nicht als solche erkannt wurde. [Adachi et al., 1985] Bei vielen Patientinnen führte die Fehldiagnose zur falschen Therapie und somit oftmals zum Tod der Erkrankten. Heute trifft dieses Argument wohl eher nicht mehr zu. Bei heutigen Labortests und definitiver Erregerbestimmung kann selbst die vorher falsche klinische Diagnose im Labor aufgeklärt und die adäquate Therapie eingeleitet werden.
- Ein weiterer Grund für das früher geringere Auftreten der Infektion stellt wohl auch die damals nur seltene Veröffentlichung der bekannten Fälle dar. Die Infektionskrankheit ist bis heute nicht meldepflichtig. Es könnte

von einer wesentlich höheren Inzidenz ausgegangen werden, als tatsächlich dokumentiert ist.

- Es ist auch denkbar, dass einige Patientinnen zufälligerweise frühzeitig mit Antibiotika therapiert wurden, und somit die Aktinomykose nicht mehr als solche erkannt wurde. Durch Zufall und Glück konnten somit wohl auch einige Patientinnen geheilt werden. Die Anzahl dieser Patientinnen scheint aber eher vernachlässigbar gering auszufallen.

Bei Vergleich der Literaturangaben fällt seit 1881 ein ständiger Anstieg der dokumentierten Genitalaktinomykoseinfektionen auf, besonders in den letzten 20 Jahren. Bei genauer Analyse ist dies bereits schon ab 1954 deutlich zu sehen. *Cobellis* [2001] sieht den Grund hierfür in der vermehrten Anwendung von Intrauterinpressaren. Die Ära der modernen IUPs begann Anfang der 60er Jahre [Ludwig, 1976] was mit Sicherheit mit einer vermehrten Insertion von IUPs korreliert.

Eine weitere Tatsache, die auch Beachtung finden sollte, ist, dass bei heutigem Wissensstand und bei heutigen Untersuchungsmöglichkeiten, im Gegensatz zu früheren Verhältnissen, die Diagnose der Genitalaktinomykose mit Sicherheit einfacher zu stellen ist. Auch die erhöhte Frequenz der Routineuntersuchungen bei IUP-Wechsel oder Entfernung trägt zur heutigen höheren Inzidenz von Genitalaktinomykose bei. Dadurch werden Infektionen diagnostiziert, die früher wahrscheinlich für längere Zeit unentdeckt geblieben wären. Dies führt in der heutigen Zeit zu einer scheinbar höheren Morbidität als früher. Der auffallend starke Anstieg der Erkrankungen ab den 60er Jahren ist wohl aber dennoch eher der erhöhten IUP-Benutzerrate zuzuschreiben.

Vielleicht könnte der Anstieg aber auch mit einer plötzlich aufkommenden „Dokumentationsfreudigkeit“ dieser Fälle im Zusammenhang stehen.

Betrachtet man die Geschlechtsverteilung der Erkrankung an Aktinomykose, so fällt auf, dass 1969 die Erkrankungsverteilung männlich zu weiblich 3:1 betrug. [Lentze, 1969] Bis heute hat die Morbidität bei den Männern ab- und bei Frauen zugenommen, was die Untersuchungen von *Weese et Smith* [1975], *Schaal* [1984] und *Bennhoff* [1984] belegen. *Bennhoff* kommt bei seinen Ergebnissen 1984 auf die Verteilung von 60% weibliche und 40% männliche Erkrankte. Wodurch könnte dieser Wandel hervorgerufen worden sein?

Die früher angenommene Vermutung *Bennhoffs*, dass das allgemein aggressivere Verhalten der Männer ein höheres Verletzungsrisiko bedingt und somit das vermehrte Auftreten bei Männern belegen soll, scheint fraglich. Dies würde als Konsequenz bedeuten, dass die Aggressivität der Männer über die Jahre gesunken und die der Frauen angestiegen sein müsste. *Bennhoffs* Behauptung scheint wohl eher unglaublich zu sein.

Ob die unterschiedliche Geschlechtsverteilung durch verschiedene hormonelle Einflüsse hervorgerufen wird, so wie *Schaal* [1984] es vermutet, ist ungewiss und unbewiesen. Kann dies der Grund für einen derart gravierenden Wandel in der Geschlechtsverteilung sein? Wohl eher nicht.

Es wäre am ehesten denkbar, dass die Ursache der veränderten Geschlechtsverteilung in der vermehrten Anwendung und Insertion von IUPs zu sehen ist. Der daraus resultierende Anstieg der

weiblichen Genitalaktinomykosen könnte so beträchtlich gewesen sein, dass er die Geschlechtsverteilung maßgeblich beeinflusst.

Die Altersspanne der an Genitalaktinomykose erkrankten Frauen bewegt sich zwischen 15 und 60 Jahren. [Helwig, 1925]

Das ermittelte Durchschnittsalter beträgt 34,4 Jahre. [Seligman, 1976]

*Gutmann* [1990] ermittelt bei seinen Untersuchungen einen Erkrankungsgipfel im Altersbereich von 26 bis 30 Lebensjahren.

Der Grund für das häufigere Auftreten der Infektion bei mittelalten bis älteren Frauen könnte durch das häufigere Anwenden eines IUP in dieser Altersklasse vermutet werden. Jüngere Frauen nehmen von dieser Kontrazeptionsmethode vermehrt wegen der Komplikationshäufigkeit Abstand.

Der Altersbereich bis zu 15 Jahren und ab 60 Jahren wird mit einer geringeren Morbidität belegt. Dies ist eine stimmige Beobachtung, da Sexualkontakt bei Frauen vor der Geschlechtsreife und bei Frauen im höheren Alter vermindert, bzw. kaum stattfindet. Somit ist das verminderte Infektionsrisiko in diesem Altersbereich sinnvoll zu erklären.

In Deutschland trifft der bevorzugte Organbefall der Aktinomykose eindeutig den zervikofazialen Bereich. Prozentuale Verteilungsangaben bewegen sich hierfür im Bereich von 57%-97%. [Schaal, 1984; Eckerhardt et al., 1982; Hanf et Hanf, 1955] Auf den genitalen und abdominellen Bereich fallen hingegen nur 0,5% bis 15% der Infektionen.

In den USA werden für den Abdomino-/Genitalbereich wesentlich höhere Werte, bis zu 50%, angegeben als im Zervikofazialbereich.

[Kobayashi, 1973; Bennhoff, 1984] Für diese unterschiedliche Verteilung gibt es keine plausible Erklärung. *Bennhoff* vermutet allerdings einen Zusammenhang zwischen der abnehmenden Zahl maxillofazialer Verletzungen im Straßenverkehr und dem geringeren zervikofazialen Aktinomykosebefall. Ob dieser Zusammenhang tatsächlich wahrscheinlich ist, bleibt fragwürdig. Vielleicht ist der Unterschied aber auch in einer höheren IUP-Benutzerrate in den USA als in der BRD zu suchen.

Im weiblichen Genitaltrakt kann die Aktinomykose jede Lokalisation betreffen.

*Kleine* [1937] konnte keinen isolierten Befall der Ovarien, der Vulva, des Uterus und der Tuben feststellen. *Ingalls et Merendino* [1952] sowie auch *Butas et al.* stellen hingegen hauptsächlich isolierten Befall der Ovarien oder Tuben fest. Die häufigste Kombination stellen Ovar und Tube dar. [Hanf et Hanf, 1955; Gutmann, 1990]

Der Ausgangspunkt der Infektion ist, laut *Kleine* [1937], zu 50% die Ileocoecalgegend, weshalb die rechte Körperhälfte vermehrt betroffen sein soll als die linke. [Seligman et al., 1976] Bei 90% der Patientinnen von *Seligman* nahm die Infektion ihren Ausgang vom Appendix. Auch *Henderson* [1973] sowie *Brenner et Gering* [1967] stützen diese Beobachtung.

*Dawood et Birnbaum* [1975] und *Niebyl et al.* [1978] hingegen lehnen die Bevorzugung einer bestimmten Seite ab, sprechen sich aber für einen hauptsächlich unilateralen Befall aus. Der Grund hierfür sei der einseitige Aktinomyzetenbefall des Corpus luteum während der Ovulation. Diese These wird allerdings nicht weiter begründet und scheint klärungsbedürftig.

*Paalman et al.* [1949] begründen den bevorzugten Befall des Ovars zum Zeitpunkt der Ovulation durch die Ovarialwunde nach dem Follikelsprung. Diese stellt eine günstige Eindringpforte für die Aktinomyzeten dar. Des Weiteren ist das Ovar nicht von einer schützenden Schicht Peritoneum überzogen und somit von fortgeleiteten Infektionen (aus dem Darm) leichter angreifbar. Diese Theorie scheint glaubhaft, dennoch ist sie bis heute nicht bewiesen. Es ließ sich auch kein weiterer Hinweis der Bezug auf diese Vermutung nimmt in der untersuchten Literatur finden, womit davon ausgegangen werden kann, dass dieser Infektionsweg heute wohl doch als eher zweitrangig oder doch unmöglich angesehen werden kann.

Die Infektion des äußeren Genitales scheint sehr selten aufzutreten. Es sind nur drei Fälle von *Knake et Zeiss* [1955] bekannt. Es könnte auch möglich sein, dass diese Patientenfälle, falls mehr vorhanden sind, eher zur Aktinomykose der Haut gezählt worden sind.

Die Letalität der Genitalaktinomykose lag in der vorantibiotischen Ära bei 80%-90%. [Krieg et Staib, 1966] Es konnte über die Jahre eine kontinuierlich Abnahme verzeichnet werden, in der heutigen Zeit wird sie mit 0%-10% angegeben. [Henderson, 1973]

Ein deutlicher Peak in der Überlebensrate wurde durch den Einsatz von Sulfonamiden und Penicillin verzeichnet. *Dolouche et Peltier* [1969] senkten die Letalität bei ihren Patientinnen 1946 von 54% auf 18%.

Die Fragwürdigkeit, ob die Senkung der Letalitätsrate auf die Einführung der Antibiotika und Sulfonamide zurückzuführen ist, scheint unumstritten. Die Therapie mit diesen Medikamenten stellt einen Meilenstein in der Geschichte der Aktinomykosebehandlung

dar. Eine Therapie in der heutigen Zeit wäre ohne Antibiose undenkbar.

Aktinomyzeten sind fakultativ pathogene Kommensalen der Schleimhautoberfläche. Um pathogen werden zu können benötigen sie einen Gewebsdefekt, anaerobe Verhältnisse und bestimmte Begleitkeime. Dass die aktinomykotische Infektion ausnahmslos mischinfiziert ist, bestätigt *Holm*. [1950]

*Holm* [1951] machte allerdings die interessante Entdeckung, dass nach Penicillingabe die Aktinomyzeten restlos abgetötet waren, jedoch einige penicillinresistente Bakterien der Begleitflora nicht. Diese erhielten eine aktinomykoseähnliche Infektion aufrecht. Der Versuch eine neue Infektion ohne Anwesenheit von Aktinomyzeten auszulösen scheiterte.

An dieser Stelle wäre interessant, mit welcher Intensität und Schwere die Infektion ihren weiteren Verlauf genommen hat, und wie lange sie wohl noch angedauert hätte. Könnte dies vielleicht auch mit den häufig auftretenden Rezidiven in Zusammenhang stehen? Wäre es denkbar, dass diese restlichen Keime ein Wiederansiedeln der Aktinomyzeten begünstigen und somit ein erneutes Aufflammen der Aktinomykose auslösen? Dieser Gedanke sollte weiter verfolgt und abgeklärt werden.

Dieses Phänomen ist auch ein wichtiges Indiz dafür, dass die antibiotische Therapie nicht nur durch Penicillin allein, sondern durch eine Kombination von verschiedenen Antibiotika erfolgen sollte, um möglichst alle pathogenen Keime abzutöten.

Als Infektionswege für die genitale Aktinomykose kommen mehrere in Betracht. Hier hat sich aber, beginnend ab Mitte der 60er Jahre, ein Wandel vollzogen:



Kurz erwähnt werden soll der exogene Infektionsmodus. Durch Kauen von Gräsern und Getreide, sowie das bloße Liegen im Stroh habe früher zu schweren aktinomykotischen Infektionen geführt. [Klinger, 1921] Dieser Irrglaube wurde aber bald widerlegt und nicht mehr in Betracht gezogen.

Neue Theorien des endogenen Infektionsweges stellten die hämatogene und lymphogene Metastasierung dar, wobei hierfür keine eindeutigen Beweise gefunden werden konnten. Der Nachweis von Myzelfäden in Leukozyten bei einigen Patientinnen sollte keinesfalls als Beweis gelten, dass Leukozyten als Transportmedium dienen. Zu diesem Zeitpunkt der Forschung wusste man womöglich noch nicht einmal, dass es sich bei dem Erreger um Bakterien und nicht um Pilze handelt, sonst hätte man nicht von „Myzelfäden“ gesprochen.

Die Theorie, warum in der Darmwand der Nachweis der Eintrittsstelle nicht gelang, sei durch deren vorzügliche Regenerationsfähigkeit begründet, scheint schon eher glaubhaft. Hier muss bedacht werden, dass es sich als äußerst schwierig darstellt eine winzige Pforte in einem mehrere Meter langen Verdauungstrakt zu suchen. Die technischen Voraussetzungen zu Beginn des 20 Jahrhunderts stellten mit Sicherheit ein großes Problem dar. [Brunner, 1907; Barrett et al., 1981]

Bei einer Patientin von *Robinson* [1918] konnten tief im Stroma eines Ovars Aktinomyzetenkolonien nachgewiesen werden, direkt unter dem Keimepithel jedoch keine. Dies könnte ein Hinweis auf eine hämatogene Streuung sein, es muss allerdings auch noch an die lymphogene Metastasierung gedacht werden.

Der lymphogene Ausbreitungsweg bleibt bis heute kontrovers diskutiert. Eindeutige Nachweise gibt es keine, jedoch halten manche Autoren wie *Barth* [1928] oder *Bhagavan et Gupta* [1978] diesen Weg für möglich, dennoch aber für selten. Ein Gegenargument für diese Form der Verbreitung liefert *Hüffer* [1922]: Aktinomyzeten sind unbeweglich und zu groß für das Lymphkanalsystem. Diese Erklärung erscheint logisch und wird wohl solange als These bestehen bleiben, bis ein eindeutiger Nachweis von Aktinomyzeten im Lymphbahnsystem gelingen sollte. Dem bisher einzigen Fall, in dem ein Lymphknoten involviert gewesen sein soll, sollte keine Beweiskraft für diesen Infektionsweg gezollt werden. Es ist nicht eindeutig klar, von wo aus die Infektion in diesem Fall ihren Ursprung nahm, ob tatsächlich durch die Lymphwege oder doch durch Fortleitung der Infektion aus benachbartem Gewebe, selbst der Blutweg kann nicht ausgeschlossen werden.

Der häufigste Infektionsmodus, auf dem bis Mitte der 60er Jahre die meisten Genitalaktinomykosen ausgelöst wurden, stellt der endogene, fortgeleitete Weg durch den Darm dar. Die Statistiken von *Hüffer* [1922] und *McCarthy* [1955] belegen dies. *McCarthy* lokalisiert bei 91% seiner Patienten die primär Läsion im Appendix- und Iliocoecalbereich. Das längere Verweilen des Darminhaltes in diesem Abschnitt greift die Darmoberfläche an und schafft so eine Eintrittspforte für die Aktinomyzeten. Die Infektion kann sich von hier durch die innige Lagebeziehung des Appendix zu den weiblichen Geschlechtsorganen besonders gut auf diese ausbreiten. [Hanf et Hanf, 1955; Hüffer, 1922] Es scheint somit plausibel, dass dieser Infektionsweg in der Ära vor der Verbreitung der IUPs den

häufigsten darstellte. Auch heute noch sind Fälle dokumentiert, bei denen diese Ausbreitung stattgefunden hat.

Der letzte zu diskutierende Infektionsmodus bleibt der der endogenen Infektion durch den Genitalschlauch. Die Besiedelung des Genitaltraktes mit Aktinomyzeten ist mehrfach nachgewiesen und auch allgemein anerkannt worden. [Szendi, 1954; Burkman et al., 1982] Die Keime, sowie auch die nötige Begleitflora, können dorthin auf verschiedene Weise übertragen werden: Durch Analsex aus dem Gastrointestinaltrakt, durch Speichel bei orogenitalen Sexualpraktiken oder auch durch unsaubere, unsterile Instrument, kriminelle Aborte etc. [Hanf et Hanf, 1955; Gupta et Woodruff, 1982] Einen überzeugenden Hinweis für die Übertragung der Aktinomyzeten durch orogenitale Sexualpraktiken stellt die Tatsache dar, dass in Indien diese Sexualpraktiken nicht praktiziert werden, wohingegen in westlichen Ländern schon. Die Aktinomyzetenbesiedelung des Genitaltraktes bei Frauen in Indien ist auffällig selten. Bei Frauen in westlichen Ländern lassen sich häufig Aktinomyzeten nachweisen. [Nayar et al., 1985]

Wie es nun zu einer Ausbreitung und Verschleppung der Keime in weitere Bereiche der Genitalorgane kommt, bleibt zu diskutieren. Aktinomyzeten sind unbeweglich und somit nicht in der Lage entgegen der Sekretionsrichtung/dem Flimmerstrom zu wandern. Ebenfalls erschwert die zentrifugale Muskelkontraktion von Richtung Eileiter und Uterus ein Fortkommen der Keime. [Hüffer, 1922; Mitra, 1924/25; Tönnies, 1911] Es wird weiterhin vermutet, dass die zyklische pH Verschiebung während der Menstruation die Vermehrung der Aktinomyzeten verhindert. [Knake et Zeiss, 1955] Des weiteren glauben einigen Autoren an eine Uterusresistenz

gegen Aktinomykose. Dieser Gedanke stützt sich auf die Wirkung des Menotoxins, es habe Fermentcharakter und wirke lytisch. Ob diese Vermutung sich bewahrheitet bleibt zu beweisen. Dagegen sprechen allerdings die zahlreichen, dokumentierten Infektionen des Uterus aus der Vergangenheit.

Im Gegensatz zu früher stellt den heute häufigsten und bereits ab Mitte der 60er Jahre immer öfter auftretenden Infektionsmodus die endogene Infektion in Verbindung mit einem IUP dar. In den 80er (USA) und 90er Jahren wurde in den Industriestaaten eine beträchtliche Zunahme der Genitalaktinomykose, induziert durch ein IUP, registriert. [Blohmer et al., 1994; Neis et al., 1982] Im Jahr 2000 belegt eine Statistik von *Hamid et al.*, das 3% aller Aktinomykosen die Genitalaktinomykosen betreffen, die durch ein IUP ausgelöst worden sind.

Viele Autoren bestätigen die Veränderung der Vaginalflora bei IUP-Trägerinnen. Auffällig ist hier das vermehrte Auftreten von Aktinomyzeten. [Bhagavan et Gupta, 1978; Niebyl et al., 1978] Es gibt vermehrt Hinweise, dass sich die bakterielle Zusammensetzung der Flora bei Anwesenheit eines IUP nicht, wie vermutet, in der Qualität, sondern nur in der Quantität ändert. Es kommt zu einem Anstieg der Anaerobier. [Goldacre et al., 1979 ; Lippes, 1975 ; Salmi et al., 1976] Dies wird durch den Nachweis von Aktinomyzeten auch bei nicht-IUP-Trägerinnen bestätigt. Der Nachweis bei IUP-Trägerinnen liegt bei 4%, bei Abwesenheit eines IUP bei 3%. Der Unterschied ist aber nicht gravierend, sondern nur 1%.

Zusätzlich vermehren sich auch die anaeroben, nötigen Begleitkeime. Bemerkenswert ist auch die Tatsache, dass nach IUP-Entfernung die Aktinomyzeten in vielen Fällen nicht mehr

nachweisbar sind. [Bilek et Horn, 1993] Dies ist ein bedeutender Hinweis auf den begünstigenden Einfluss des IUP auf das Wachstum der Aktinomyzeten.

Der Identifikationsfaden vieler IUPs stellt den Weg als Leiter für die Aszension der Keime in das Cavum uteri dar. [Feichter et al., 1978]. *Elstein* [1967] berichtet von einer bedeutend höheren Rate pelviner Infektionen bei Trägerinnen von IUPs mit Faden gegenüber denen ohne. Besonders die multifilamenten Fäden, wie sie bei dem Dalkon Schild verwendet wurden, galten als besonders gute Leiter. Das Dalkon Schild wurde wegen der besonderen Infektionsgefährlichkeit aus dem Handel genommen. [Lee et al., 1983] Andere Autoren hingegen betrachten die Theorie des Identifikationsfadens als Keimleiter nicht als erwiesen. [Tietze et Lewit, 1970]

Es muss also noch einen anderen Weg der Keimaszension geben. Darauf deutet auch die Tatsache, dass bei fast allen Formen der IUPs Genitalaktinomykose und Aktinomyzetenachweis beobachtet worden ist, selbst bei fadenlosen IUPs. [Agarwal, 1982] Ob diese Aktinomykosen ausschließlich auf anderem Wege, also nicht durch das IUP, verursacht worden sind, ist nicht bekannt. Dies ist wohl aber eher unwahrscheinlich. Es bleibt also weiterhin ungeklärt wie die Keime auf das IUP und in das cavum uteri gelangen. Durch unsauberes Arbeiten und kontaminierte IUPs oder Instrumente bei der Insertion allein lässt sich die Vielzahl der IUP-Trägerinnen mit Aktinomyzetenachweis nicht erklären. [Ludwig, 1976] Diese ungeklärte Tatsache gibt also weiterhin Anlass zur Nachforschung.

Bewiesen allerdings ist die korrosive Veränderung der IUP-Oberfläche in Abhängigkeit von der Liegedauer. Kupfer-IUPs korrodieren schneller als Plastik-IUPs.

Auf der Oberfläche sind Ablagerungen aus Proteinen, Kalzium und Eisen nachweisbar. In diesen erodierten und kalzifizierten Arealen bilden sich Nischen, die besonders geeignete Wachstumsbedingungen für Aktinomyzeten aufweisen. [Kosonen, 1978; Engineer et al., 1970; Davis, 1977]

Dies soll besonders bei Plastik-IUPs nachzuweisen sein. [Schmidt et al., 1980; Duguid et al., 1982]

Hinsichtlich des Einflusses des IUP-Typs auf die Genitalaktinomykose gibt es unterschiedliche Ansichten.

Nach *Duguid et al.* [1980] zeigen Plastikpessare eine höhere Prädisposition der ALO-Besiedelung als kupferhaltige. *Keebler et al.* [1983] wiesen bei 13,7% der Plastik-IUP-Trägerinnen Aktinomyzeten im Cervix-smear nach, bei Kupfer-IUP-Trägerinnen nur bei 2%. Andere Autoren schreiben den Kupfer-IUP-Trägerinnen ein erhöhtes Aktinomykoserisiko zu. Die reduzierende Wirkung des Metalls wirke sich günstig auf das Wachstum der Anaerobier auf. [Buckley et Tolnai, 1976] Hiergegen spricht aber die allgemein bekannte oligodynamische Wirkung des Kupfers. Somit erscheint die Vermutung von *Buckley et Tolnai* nicht sinnvoll.

Beim Vergleich von LNG-IUP-Trägerinnen gegenüber den Multiload Copper-IUP-Trägerinnen (ML375) fällt in einer Studie von *Merki-Feld et al.* [2000] eine deutlich geringere ALO-Besiedelung bei dem hormonfreisetzendem IUP auf. Andere Studien hingegen belegen keine Unterschiede bei den verschiedenen IUP-Typen. [Dybdahl et al., 1991 ; Majmudar, 1980 ; Neis et al., 1982] Weshalb es bei einigen Studien zu signifikanten Unterschieden kommt und bei anderem wiederum zu keinem ist unklar. Aus diesem Grund soll vorerst keiner IUP-Gruppe ein erhöhtes Aktinomykoserisiko

zugeschrieben werden. Hierfür wäre es sinnvoll weitere Studien durchzuführen, mit einer größeren Patientinnenzahl als bisher.

Anders verhält es sich mit der IUP-Liegedauer.

Im Gegensatz zu *Persson et Holmberg* [1984] bestätigen die meisten Studien einen Zusammenhang zwischen der IUP-Liegedauer, der Aktinomyzetenbesiedelung der Schleimhaut und der des IUPs. Die durchschnittliche Tragedauer des IUPs, bei der noch keine Aktinomyzeten nachgewiesen werden konnten lag bei 2,1 Jahren. Diejenige, bei der eine Infektion auftrat, bei 5,3 Jahren. [Curtis et Pine, 1981]

In den meisten Studien war es egal um welchen IUP-Typ es sich handelte. [Petitti et al., 1983] Es bleibt als Schlussfolgerung festzuhalten, dass bei längerer Tragedauer des IUPs das Risiko einer Besiedelung mit Aktinomyzeten steigt.

Ein wichtiger Aspekt, dem dringende Beachtung geschenkt werden muss, ist die Tatsache, dass nicht alle Frauen, bei denen Aktinomyzeten im cervix-smear nachgewiesen wurden, auch klinisch an den Symptomen einer Aktinomykose leiden.

*Persson et al.* [1983] und *Dehal et al.* [1998] folgerten daraus, dass der Nachweis von Aktinomyzeten nicht zwingend die eigentliche Infektion und Erkrankung an Aktinomykose nach sich zieht.

Die Ursache für die klinische Symptombefreiheit ist unklar.

Es ist aber auch allgemein bekannt, dass Aktinomyzeten der Bestandteil einer gesunden Flora im Genitaltrakt sein können, so wie sie auch im Gastrointestinaltrakt und in der Mundhöhle vorkommen können ohne pathogen zu wirken. [Persson et Holmberg, 1984]

*Wassmund* [1938] bezeichnet diesen „inaktiven“, keine klinischen Symptome verursachenden Zustand der Aktinomyzeten als avirulent.

Eine mögliche Erklärung hierfür könnte die fehlende Begleitflora sein, die als Wegbereiter unabdingbar ist. Ohne diese ist es den Aktinomyzeten nicht möglich in das Gewebe einzudringen und eine Infektion zu verursachen. Die Aktinomyzeten bleiben somit apathogen.

Des Weiteren könnte auch die Quantität der Aktinomyzeten Einfluss auf das Ausbrechen der Krankheit haben. Bei der Schleimhautflora gesunder Frauen ohne IUP ist eine geringe Anzahl Aktinomyzeten beobachtet worden. Bei Frauen mit IUP ist dies durch die Nischenbildung mit optimalen Wachstumsbedingungen am IUP für Aktinomyzeten und deren Begleitkeime eher nicht zutreffend. In letzteren Fällen wird Genitalaktinomykose gehäuft diagnostiziert. Durch die quantitativ höhere Präsenz der Aktinomyzeten könnte somit das Risiko, an Genitalaktinomykose zu erkranken erhöht sein. Allerdings muss in diesen Fällen auch beachtet werden, dass das liegende IUP Gewebsläsionen verursacht und somit den Aktinomyzeten eine stetige Eindringpforte schafft. Außerdem werden bei IUP Trägerinnen auch gehäuft Begleitkeime der Aktinomykose nachgewiesen. Die Quantität der Aktinomyzeten scheint hier wohl nicht allein ein begünstigender Faktor für das Ausbrechen der Infektion zu sein.

Weshalb es also bei Frauen mit Aktinomyzetenachweis in der Schleimhautflora zu keinem Ausbruch der Krankheit kommt, bleibt weiterhin unklar. Vielleicht scheint allein die gute Abwehrkraft des



Immunsystems eine ausreichende, plausible Erklärung hierfür zu sein.

Die Genitalaktinomykose zeigt einen nicht immer einheitlichen Krankheitsverlauf. Bei der Analyse der in der Literatur geschilderten Fälle kann jedes Krankheitsstadium auftreten. Es wird aber nicht immer zwangsläufig jedes Stadium erreicht. Die Krankheit kann über längeren Zeitraum in einem der Stadien stagnieren. Genauso kann sie auch lange Zeit symptomlos bleiben, wie bei vielen Frauen, bei denen Aktinomyzeten in hoher Konzentration im Cervix smear nachgewiesen wurden, die aber an keinerlei Symptomen litten. Fulminantes und rapides Fortschreiten des Krankheitszustandes kommt auch vor.

Nach der Heilung ist bei einigen Patientinnen von Rezidiven berichtet worden. [Daniel et Mavrodin, 1934] Dieser wichtige Aspekt sollte heute immer noch beachtet werden. Besonders bei diesen Frauen ist es extrem wichtig routinemäßige Kontrolluntersuchungen durchzuführen. Es ist hier mit Sicherheit auch ratsam, falls Kontrazeption nötig ist, auf den Einsatz eines IUPs zu verzichten. Über derartige Fälle ist in der Literatur leider nicht berichtet worden.

Einen gesonderten Fall stellt die Genitalaktinomykose während der Schwangerschaft dar. Da mir in der zugänglichen Literatur leider nur eine Patientengeschichte vorliegt, ist es nicht möglich zu vergleichen und definitive Schlussfolgerungen zu ziehen. *Abadi et Abadi* [1996] berichten aber, dass in der englischen Literatur über drei weitere Infektionen mit Aktinomyzeten in der Schwangerschaft berichtet wurde. In allen Fällen wurde die Diagnose durch vorgeburtliche Untersuchungen gestellt. Der Nachweis der

Chorioamnionitis wurde histologisch bestätigt. Aktinomyzeten wurden nach der Geburt in der Plazenta histomorphologisch nachgewiesen. Bei dem mir vorliegendem Fall von *Abadi et Abadi* wäre noch ein kultureller Nachweis wünschenswert gewesen. Es wird leider nicht genau beschrieben, wie weit fortgeschritten die Infektion bereits war. Bei den neugeborenen Zwillingen konnten keine Aktinomyzeten im Blut nachgewiesen werden. Die Zwillinge wurden in der 25. Woche geboren. Ob die Frühgeburt mit der Infektion der Aktinomyzeten in Zusammenhang steht ist unklar, kann also nur vermutet werden. Hierfür müssen weitere derartige Fälle dokumentiert und analysiert werden. Die Mutter der Zwillinge konnte mit Antibiotikatherapie geheilt werden.

Die Diagnose der Aktinomykose kann mit Sicherheit nicht als einfach bezeichnet werden. Ein Großteil der Gynäkologen hat im Umgang mit dieser Infektionskrankheit keine Erfahrung, da sie eine seltene Erkrankung ist.

Die frühen Symptome dieser Erkrankung können ebenso auf andere genitale Infektionsprozesse hindeuten, die wesentlich häufiger vorkommen.

Genauen Aufschluss über die Erkrankung liefern mikrobiologische und morphologische Untersuchungen. Diese Nachweismethoden gelten als recht sichere Verfahren, wenn alle zu beachtenden Kriterien streng ausgeführt werden. Ein positives Kulturergebnis zeigt sich in nur 0%-50% der Fälle. [Kimberg et al., 1991] Ein Nachteil hier ist die lange Wartezeit auf das Ergebnis, die sich bis zu 14 Tagen erstrecken kann.

Die zytologische Identifikation stellt eine Sofortdiagnostik in der Methylenblau- oder der Gramfärbung dar. Weite Verbreitung findet auch die Färbemethode nach Papanicolaou. Diese liefert bessere morphologische Details als die Hämatoxilin-Eosin-Färbung und die PAS-Färbetechnik. [Gupta, 1982] Die Färbung nach Papanicolaou wird von vielen Autoren routinemäßig zum Nachweis von AOLs in zervix-smears eingesetzt.

Als sicherstes Identifikationsverfahren ist hier noch die Immunfluoreszenztechnik anzuführen, die sich durch höchste Spezifität und Sensitivität auszeichnet. Ein Vorteil gegenüber dem kulturellen Verfahren besteht hier auch in dem geringeren Zeitaufwand.

In der heutigen Ära der modernen Medizintechnik werden auch Computertomographie(CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) erfolgreich eingesetzt. Es stellt sich allerdings in fast allen Fällen die Differentialdiagnose der Neoplasie, sodass eine eindeutige Diagnose auch hiermit nicht möglich ist. Auch die Untersuchung mit Sonographie bereitet diesbezüglich noch immer Probleme. [Hawnaur et al., 1999 ; Hamid et al., 2000] Anderer Meinung sind Puchner et Egarter [1995], kleine nicht palpable Tubovarialabszesse seien wegen ihrer typischen teilweise flüssig-zystischen, teilweise eitrig echodichten Strukturen speziell vaginosonographisch gut darstellbar.

Die adäquate Therapie der Genitalaktinomykose besteht nach heutigem Wissensstand in der operativen Ausräumung des infizierten Gewebes, soweit dies möglich ist. Zusätzlich sollte eine kombinierte Langzeitgabe ausgewählter Antibiotika erfolgen. [Hamid et al., 2000 ; Nürnberger, 1926, Henderson, 1973]

Eine präoperative antibiotische Abdeckung von 1 Monat, wie sie *Hamid* fordert, scheint sinnvoll, da das Antibiotikum längere Zeit benötigt, bis es das avaskuläre, fibröse Gewebe durchdringt und somit die Infektionsorte erreicht. Deshalb ist es auch ratsam eine hohe Dosierung des Antibiotikums anzusetzen. Bei besonders fortgeschrittenem, bedrohlichem Krankheitszustand kann diese präoperative antibiotische Abdeckung allerdings nicht eingehalten werden. Doch diese Patientenfälle sind dank der guten Diagnoseverfahren und Routineuntersuchungen (Prophylaxe) heute äußerst selten.

Um Infektionen mit Genitalaktinomykose vorzubeugen empfiehlt sich ein regelmäßiger Wechsel der IUPs. Plastikpessare sollten alle 2 Jahre ausgetauscht werden, Kupfer-IUPs öfter. [Buckley et Tolnai, 1976] Bei der Entfernung des IUPs sollte routinemäßig ein Abstrich erfolgen, der auf Aktinomyzeten untersucht werden sollte. Falls Aktinomyzeten nachweisbar sind, gibt es geteilte Meinungen über die weitere Behandlung. Einige Autoren warten nach Entfernung 4 bis 8 Wochen mit der Insertion eines neuen IUPs bis sich die Mikroflora wieder normalisiert hat und keine Aktinomyzeten mehr nachweisbar sind. [Maroni et Genton, 1986] *Bilek et Horn* [1993] halten keine neue zytologische oder histologische Kontrolle vor erneuter Insertion für nötig. Bei ihren Patientinnen, die so therapiert wurden, entwickelten sich keine Beschwerden.

*Drew* [1981] fordert bei Nachweis von Aktinomyzeten bei IUP Entfernung zusätzlich eine antibiotische Therapie.

Welche der unterschiedlichen Methoden die richtige ist, ist nicht eindeutig zu sagen. Die Sicherste dürfte bei Aktinomyzetenachweis sicherlich die IUP-Entfernung mit anschließendem Abwarten der

erneuten Insertion sein, bis keine Keime mehr nachweisbar sind. In besonders hartnäckigen Fällen sollte die Gabe eines Antibiotikums überlegt werden. Hier sollte nicht gezögert werden!

Die chirurgische Therapie kann in einigen speziellen Fällen umgangen, oder nur eingeschränkt ausgeführt werden, sodass benachbarte wichtige Organe mit ihrer Funktion erhalten werden können. Somit ist heute ein mit Sicherheit weniger invasives Eingreifen in einigen speziellen Situationen mit besonders strenger Beobachtung der Patientinnen möglich. Eine Patientin von *Hart* [1977] musste sich somit nur einer einseitigen Salpingoophorektomie unterziehen und behielt so die Fertilität. Tatsächlich brachte die Patientin wenige Monate später ein Kind zur Welt. Dies wäre zu Beginn des 20. Jahrhunderts undenkbar gewesen und beweist den Fortschritt in der Behandlung der Genitalaktinomykose.

Wenn in der heutigen Zeit davon ausgegangen werden kann, dass die Genitalaktinomykose hauptsächlich durch IUPs ausgelöst wird, leider gibt es hierfür keine Statistik, (die mir zugängliche Literatur in der heutigen Zeit zeigt fast ausschließlich solche Patientenfälle) so ist es interessant sich die Entwicklung der IUP-Benutzerrate anzuschauen:

- Im Jahr 1970: 53 Millionen Benutzerinnen
- Im Jahr 1977: 56 Millionen Benutzerinnen
- Im Jahr 1981: 60,5 Millionen Benutzerinnen [Liskin, 1982]

*Tauber* bemerkte aber im Jahr 1984 einen rückläufigen Trend der IUP Insertionen. Diesen rückläufigen Trend zugrundegelegt, kann folglich auch mit einem korrelierendem Rückgang der

Genitalaktinomykose gerechnet werden, wenngleich dieser auch gering sein mag. Auf eine verkürzte Erkrankungsdauer wirken sich die heute guten chirurgischen und antibiotischen Therapiemöglichkeiten günstig aus.

Wichtig ist, die IUP-Trägerinnen auf ein erhöhtes Infektionsrisiko mit Aktinomyzetenkeimen hinzuweisen und sie über die mögliche Folge einer Genitalaktinomykose aufzuklären. Es sollte keine IUP-Insertion ohne regelmäßige Kontrollen auf Aktinomyzeten erfolgen.

## **6 Zusammenfassung**

Das erste Auftreten von Aktinomykose beim Menschen wurde 1878 durch den Berliner Chirurgen James Israel berichtet. 1881 wurde der erste Fall einer Genitalaktinomykose bekannt.

Die Aktinomykose ist eine chronisch-eitrige Infektionskrankheit mit charakteristischem Auftreten von multiplen Abszessen und Fistelungen. Sie weist eine außergewöhnlich starke Rezidivhäufigkeit auf.

Die Aktinomykose gliedert sich in fünf verschiedene Formen:

1. Zervikofaziale Aktinomykose
2. Thorakopulmonale Aktinomykose
3. Abdominalaktinomykose
4. Urogenitalaktinomykose
5. Aktinomykosebefall anderer Organe wie des ZNS durch hämatogene Streuung

In dieser Arbeit wird zunächst ganz allgemein über die eigentlichen Erreger der Aktinomykose informiert, sowie über die notwendigen Begleitkeime. Ätiologie und Pathogenese werden diskutiert, hierbei wird besonders der endogene Infektionsmodus hervorgehoben. Es schließen sich die Ergebnisse epidemiologischer Untersuchungen an, die auf Erkrankungshäufigkeit, Geschlechtsverteilung, Erkrankungsalter und Prädilektionsstellen Auskunft geben.

Nach einer genaueren Beschreibung des klinischen Bildes der Aktinomykose werden die Diagnosemöglichkeiten erläutert.

Auch Differentialdiagnosen sowie Therapiemöglichkeiten und Prophylaxemethoden werden im allgemeinen Teil kurz erwähnt,

wobei hier der Antibiotika und der operativen Therapie in der heutigen Zeit besondere Bedeutung zukommt.

Diese Arbeit beschäftigt sich speziell mit dem gynäkologischen Manifestationsort der Aktinomykose.

Zunächst werden hier der geschichtliche Verlauf und die Epidemiologie der Genitalaktinomykose beschrieben. Im folgenden Teil „Ätiologie und Pathogenese“ wird unterschieden zwischen den Genitalaktinomykosen mit und ohne kontrazeptive(n) Maßnahmen. Eine erhöhte Morbidität fällt hier besonders bei IUP-Trägerinnen auf, weshalb auch die unterschiedlichen IUP-Typen näher beschrieben werden und deren pathogene Wirkung gesondert erläutert wird.

Anschließend wird die Klinik der Genitalaktinomykose genauestens beschrieben, die sich in drei Abschnitte einteilt, (1. Anfangsstadium 2. Tumorstadium 3. Fistelstadium), sowie auch die pathologische Anatomie.

Die Diagnostik der Genitalaktinomykose kann mit klinisch chemischen Untersuchungen erfolgen, aber auch durch mikrobiologische oder bildgebende Verfahren. Die verschiedenen Differentialdiagnosen werden diskutiert, die wohl am häufigsten gestellte ist die Neoplasie.

Auf den speziellen Fall der Genitalaktinomykose während der Schwangerschaft wird in einem gesondertem Kapitel kurz eingegangen. Hierüber ist in der Weltliteratur allerdings sehr wenig veröffentlicht worden.

Die heutige Therapie der Genitalaktinomykose stellt die operative Sanierung in Verbindung mit der antibiotischen Behandlung dar.



Um einer Genitalaktinomykose vorzubeugen sollten vor allem bei der Risikogruppe der IUP-Trägerinnen prophylaktische Maßnahmen ergriffen werden.

## 7 Literaturverzeichnis

- 1 **Abadi Maria A, Abadi Jacobo.** Actinomyces chorioamnionitis and preterm labor in a twin pregnancy: A case report. am j obstet gynecol 1996; 175: 1391-1393.
- 2 **Adachi Akinori, Kleiner George J, Bezahler Gerald H, Greston Wilma Markus, Frieland Gerald H.** Abdominal Wall Actinomycosis Associated wit an IUD. A Case Report. j reprod med 1985; 30: 145-148.
- 3 **Agarwal Anupam.** Pelvic Actinomycosis and the Intrauterine Device. j fam pract 1982; 14: 155-159.
- 4 **Asuncion CM, Cinti Dorothy C, Hawkins Harold B.** Abdominal Manifestations of Actinomycosis in IUD Users. j clin gastroenterol 1984; 6: 343-348.
- 5 **Atad Jack, Hallak Mordechai, Sharon Avi, Kitzes Ruth, Kelner Yanina, Abramovici Haim.** Pelvic Actinomycosis Is Long-Term Antibiotic Therapy Necessary. j reprod med 1999; 44: 939-944.
- 6 **Aubert Josep M, Gebeaux-Castadot Marie-Jeanne, Boria Maria C.** Actinomyces in the Endometrium of IUD Users. contraception 1980; 21: 577-583.
- 7 **Axhausen G.** Die Kieferaktinomykose. Bericht IX. Internat. Zahnärztekongreß 1936 Nr. 20.
- 8 **Bankl H.** Aktinomykose. In: Holzner HJ. Hrsg. Arbeitsbuch für Pathologie II. 4. Aufl. München-Wien-Baltimor: Urban - Schwarzenberg-Verlag; 1985: 696-697.
- 9 **Barnham M, Burton AC, Copland P.** Pelvic actinomycosis associated with IUCD. br med j 1978; 1: 719-720.
- 10 **Barrett, Jeffrey M, Growdon James H, Vanhooydonk John E.** Pelvic Actinomycosis Associated With Intrauterine Contraceptive Devices. j tenn med assoc 1981; 74: 492-493.
- 11 **Bartels Loren J, Vrabec Donald P.** Cervicofacial Actinomycosis. arch otolaryngology 1978; 104: 701-708.

- 12 **Barth Hermann.** Über Parametritis actinomycotica und ihre Entstehung. arch gynaekol 1928; 134: 310- 321.
- 13 **Batty Isabel.** Actinomyces Odontolyticus, A New Species Of Actinomycete Regularly Isolated From Deep Carious Dentine. j path bact 1958; 75: 455-459.
- 14 **Bauer Max.** Beobachtungen über die Aktinomykose. inaug-diss. Erlangen-Nürnberg, 1973.
- 15 **Becker R, Hatzmann W, Bader W.** Risiken und Nebenwirkungen heute gebräuchlicher Pessare. gyne 1996; 17: 73-82.
- 16 **Beedham T, Ellice R, Smith H, Usherwood MMcD.** Female genital actinomycosis. europ j obstet gynecol 1979; 9: 341-345.
- 17 **Beller FK, Wagner H, Schweppe KW.** Intrauterin pessare. Entwicklung, Wirkungsweise, Anwendung, Nebenwirkungen. In: Beller FK, Schweppe KW, Wagner H. Hrsg. Weinheim-Dearfield Beach, Florida-Basel: Edition Medizin; 1984.
- 18 **Bennhoff David F.** Actinomycosis: Diagnostical And Therapeutic Considerations And A Review Of 32 Cases. laryngoscope 1984; 94: 1198-1217.
- 19 **Bessenay F, Bonnier P, Cohen D, Crebassa B, Charpin C, Piana L.** L'actinomycose pelvienne tumorale: A propos de deux cas. contracept fertil sex 1999; 27: 56-60.
- 20 **Bhagavan Belur S, Gupta Prabodh K.** Genital Actinomycosis And Intrauterine Contraceptive Devices. hum pathol 1978; 9: 567-578.
- 21 **Bhagavan Belur S, Ruffier Jose, Shinn Barbara.** Pseudoactinomycotic radiate granules in the lower female genital tract: Relationship to the Splendore-Hoeppli Phenomen. hum pathol 1982; 13: 898-904.

- 22 **Bilek K, Horn LC, Schinagl Angelika.** Tumorförmige Aktinomykose des kleinen Beckens bei liegendem Intrauterinpeessar. gynäkologe 1993; 26: 346-348.
- 23 **Bisping W.** Die Bedeutung der Aktinomykose als Zooanthroponose und als Berufskrankheit. landarzt 1959; 35: 1171.
- 24 **Blohmer J-U, Hufnagl U, Lau H-U, Kürten A, Bollmann R.** Die Intrauterinpeessar-assoziiere genitale Aktinomykose. fortschr med 1994; 112: 305-307.
- 25 **Bonnez William, Lattimer Gary, Mohanraj Navaratnasingam AC, Johnson, Theodore H.** Actinomyces naeslundii as an Agent of Pelvic Actinomycosis in the Presence of an Intrauterine Device. j clin microbiol 1985; 21: 273-275.
- 26 **Booth Margaret, Beral Valerie, Guillebaud John.** Effect of age on pelvic inflammatory disease in nulliparous women using a copper 7 intrauterine contraceptive device. br med j 1980; 281: 114.
- 27 **Bostroem.** Untersuchungen über die Aktinomykose des Menschen. beitr pathol anat allg pathol 1891; 9: 1-240.
- 28 **Braby Howard H, Dougherty Cary M, Mickal Abe.** Actinomycosis of the Female Genital Tract. obstet gynecol 1964; 23: 580-583.
- 29 **Braude AJ.** Actinomycosis. In: Braude AJ, Davis CE, Fierer J. Hrsg. Medical microbiology and infectious diseases. Philadelphia-London-Toronto-Mexico City-Sydney-Tokyo: Saunders Company; 1981.
- 30 **Brede HD.** Zur Aetiologie und Mikrobiologie der Aktinomykose. zbl bakt 1 abt orig 1959; 174: 110.
- 31 **Brenner Richard W, Gehring Samuel W.** Pelvic Actinomycosis in the Presence of an Endocervical Contraceptive Device. obstet gynecol 1967; 29: 71-73.
- 32 **Breyer K.** Aktinomykose der weiblichen Genitalien. zentralbl gynakol 1961; 83: 738-743.

- 33 **Brown James R.** Human Actinomycosis. Hum pathol 1973; 4: 319-323.
- 34 **Brown R, Bancewicz J.** Uretric obstruction due to pelvic actinomycosis. brit j surg 1982; 69: 1254-1258.
- 35 **Brückel Kurt.** Zur Aktinomykose-Behandlung. dt med wschr 1958; 83: 1549-1551.
- 36 **Brunner C.** Tuberkulose, Aktinomykose, Syphilis des Magen-Darmkanals. dtsch chir 1907; 46e; Stuttgart: Enke-Verlag.
- 37 **Buchanan Audria M, Scott Jamon L, Gerencser Mary Ann, Beaman Blaine L, Jang Spencer, Beberstein Ernst L.** Actinomyces hordeovulneris sp. nov., an Agent of Canine Actinomycosis. int j syst bacteriol 1984; 34: 439-443.
- 38 **Buchanan BB, Pine I.** Characterization of a Propionic Acid Producing Actinomycete, Actinomyces propionicus, Sp.nov. j gen microbiol 1962; 28: 305-323.
- 39 **Buchanan RE.** Sudies in the nomenclature of classification of the bacteria. j bacteriol 1918; 3: 27-61.
- 40 **Büchs H.** Der aktinomykotische Mischinfekt im Kiefer-Gesichtsbereich. dtsch zahnaerztl z 1967; 22: 1039-1046.
- 41 **Buckle JW, Tolnai G.** An alert to genital actinomycosis. can med assoc j 1976; 115: 1193-1194.
- 42 **Burkman Ronald, Schlesselman Sarah, CaffreyMc Lee, Gupta Prabodh K, Spence Michael.** The relationship of genital tract actinomycetes and the development of pelvic inflammatory disease. am j obstet gynecol 1982; 143: 585-589.
- 43 **Butas CA, Read SE, Coleman RE, Abramovitch H.** Disseminated actinomycosis. can med assoc j 1970; 103: 1069-1071.

- 44 **Canzler E, Rothe K.** Intrauterine Empfängnisverhütung. Teil I: Historische Entwicklung. dtsch gesundheitswesen 1971; 26 : 1074-1077.
- 45 **CarthyMac Joan.** Actinomycosis Of The Female Pelvic Organs With Involvement Of The Endometrium. j pathol bacteriol 1955; 69: 175-179.
- 46 **Chakrabarty Debabrata, Wessely Zelma.** Ovarian Actinomycosis. ny state j med 1978; 78: 806-809.
- 47 **Cobellis Luigi, Messalli Enrico M, Pierno Gabriella.** Pelvic actinomycosis in menopause: a case report. maturitas 2001; 39: 79-81.
- 48 **CormickMc John F, Scorgie Robert DF.** Unilateral Tubo-ovarian Actinomycosis in the Presence of an Intrauterine Device. am j clin pathol 1977; 68: 622-627.
- 49 **Cornell VH.** Actinomycosis of Tubes and Ovaries. am j pathol 1934; 10: 519-530.
- 50 **Curtis Earnest M, Pine Leo.** Actinomyces in the vaginas of women with and without intrauterine contraceptive devices. am j obstet gynecol 1981; 140: 880-884.
- 51 **Dallenbach Hellweg G, Poulsen H.** Atlas der Histopathologie des Endometriums. Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo: 1985.
- 52 **Daniel C, Mavrodin D.** Die Aktinomykose der weiblichen Geschlechtsorgane. zentralbl gynakol 1934; 58: 2986-2989.
- 53 **Das DK.** Actinomycosis in fine needle aspiration cytology. cytopathol 1994; 5: 243-250.
- 54 **Davis Hugh J, Lesinski John.** Mechanism of Action of Intrauterine Contraceptives in Women. obstet gynecol 1970; 36: 350-358.
- 55 **Davis Hugh J.** Intrauterine contaceptive devices: Present status and future prospects. am j obstet gynecol 1972; 114: 134-151.

- 56 **Davis MI Jeff.** Analysis Of Forty-Six Cases Of Actinomycosis With Special Reference To Its Etiology. *am j surg* 1941; 52: 447-457.
- 57 **Davis RH.** Calcium carbonate and intrauterine device. *lancet* 1977; 2: 762.
- 58 **Dawood M Yusoff, Birnbaum Stanley J.** Unilateral Tubo-ovarian Abscess and Intrauterine Contraceptive Device. *obstet gynecol* 1975; 46: 429-432.
- 59 **Dehal Stacy A, Kaplan Mark A, Brown Raymond, Robinson Toni M, Chatwani Ashwin.** Clinically Inapparent Tuboovarian Actinomycosis in a Woman with an IUD A Case Report. *j reprod med* 1998; 43: 595-597.
- 60 **Dent VE, Williams RAD.** *Actinomyces howellii*, a New Species from the Dental Plaque of Dairy Cattle. *int j syst bacteriol* 1984; 34: 316-320.
- 61 **Dolouche, Peltier.** Zitiert nach Arzt GA. Aktinomykose. In: Gsell O, Mohr W. Hrsg. *Infektionskrankheiten. Band 3. Berlin-Heidelber-New York: Springer Verlag; 1969: 149-220.*
- 62 **Döring GK.** Empfängnisverhütung. Ein Leitfaden für Ärzte und Studenten. Stuttgart; 1978.
- 63 **Draper JW, Studdiford WE.** Report of a case of actinomycosis of the tubes and ovaries. *am j obstet gynecol* 1926; 11: 603-608.
- 64 **Drew NC.** Genital And Pelvic Actinomycosis. Case Report. *br j obstet gynaecol* 1981; 88: 776-777.
- 65 **Duguid Helen, Parratt David, Traynor Robert, Taylor Diane, Duncan Ian D, Elias-Jones John, Duguid Robert.** Studies on uterine tract infections and the IUCD with special reference to actinomycetes. *br j obstet gynaecol* 1982; 89: 32-40.
- 66 **Duguid Helen, Parratt David, Traynor Robert.** Actinomyces-like organisms in cervical smears from women using intrauterine contraceptive devices. *br med j* 1980; 281: 534-537.

- 67 **Dybdahl H, Hastrup J, Bannrup, U.** The Clinical Significance of Actinomyces Colonization as Seen in Cervical Smears. *acta cytol* 1991; 35: 142-143.
- 68 **Eckhard R, Meyer zum Büschenfelde KM, Mössner G, Bommer W.** Aktinomykose. In: Kühn HA, Schirmeister J. Hrsg. *Innere Medizin. Ein Lehrbuch für Studierende der Medizin und Ärzte.* Begründet von Heilmeyer L. 4. Auflage. Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag; 1982.
- 69 **Elstein M, Birnberg C, Mills W.** Pelvic inflammation and the intrauterine cotraceptive device. *proc roy soc med* 1967; 60: 397-398.
- 70 **Engineer AC, Dasgupta PR, Kar AB.** Chemical composition of the deposit formed on the Lippes Loop after prologed use. *am j obstet gynecol* 1970; 106: 315-316.
- 71 **Eschenbach DA.** Epidemiology and diagnosis of acute pelvic inflammatory disease. *obstet gynecol* 1980; 55: 142-153.
- 72 **Farley Timothy MM, Rowe Patrick J, Rosenberg Michael J, Chen Jian-Hua, Meirik Olav.** Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: an international perspective. *lancet* 1992; 339: 785-788.
- 73 **Feichter GE, Tauber PF, Rosenthal E, Ludwig H.** Zur bakteriellen Besiedlung kupferhaltiger Inrauterinpressare. *geburtsh frauenheilk* 1978; 38: 904-914.
- 74 **Feifel G, Wiebecke B, Beyer J.** Chirurgische Aspekte zur Diagnostik und Therapie der Aktinomykose. *dt med wschr* 1974; 99: 1016-1022.
- 75 **Feige Axel, Rempen Andreas, Würfel Wolfgang, Jawny Johannes, Caffier Hans.** *Frauenheilkunde, Fortpflanzungsmedizin, Geburtsmedizin, Onkologie; München Jena ; 2001: 339-340.*
- 76 **Finch BE, Green H.** *Contraception Through The Ages.* Springfield, Illinois; 1963: 174.



- 77 **Fiorino Anthony S.** Intrauterine Contraceptive Device-Associated Actinomycotic Abscess And Actinomyces Detection On Cervical Smear. *obstet gynecol* 1996; 87: 142-149.
- 78 **Frable WF.** Thin-needle aspiration biopsy, a personal experimece with 469 cases. *am j clin pathol* 1976; 65: 168-182.
- 79 **Franke F.** Untersuchungen zur Ätiologie der Gesäugeaktinomykose des Schweins. *zbl bakt abt I, orig, reihe A* 1973; 223: 111-124.
- 80 **Frost JK.** Gynecologic and obstetric clinical cytopathology. In: Novac ER, Woodruff JD. Hrsg. *Novak's Gynecologic and Obstetric Pathology*. 8. Aufl. Philadelphia: Saunders WB; 1979: 732-736.
- 81 **Fry R, Linder AM, Bull MM.** Actinomycete-Like Organisms in Cervicovaginal Smears. *s afr med j* 1980; 57: 1041-1043.
- 82 **Garbin O, Hummel M, Camus E, Dellenbach P.** Actinomycose pelvienne: intérêt du diagnostic préopératoire, A propos d'un cas. *j gynécol obstét biol reprod* 1994; 23: 395-401.
- 83 **Garland Suzanne M, Rawling Don.** Pelvic Actinomycosis in Association with an Intrauterine Device. *aust nz j obstet gynaecol* 1993; 33: 96-98.
- 84 **Gerencser MA.** Actinomycosis. In: Balows A, Hausler WJ. Hrsg. *Diagnostic procedures for: Bacterial, mycotic and parasitic infections*. 6. Aufl. Washington D.C.: American Public Health Association; 1981: 143-157.
- 85 **Gesenius H.** Die Gefährlichkeit der Intrauterinpressare. *zentralbl gynakol* 1935; 59: 2168-2178.
- 86 **Gins HA, Paasch E.** Bakteriologische Befunde bei klinischer Aktinomykose. *zbl bakt 1 abt orig* 1940; 145: 402.

- 87 **Glaesmer-Zaff Marius.** Ein Schulfall einer Ovarialaktinomykose. zentralbl gynakol 1952; 74: 1927-1932.
- 88 **Gledhill WE, Casida LE.** Predominant catalase-negative soil bacteria. II. Occurrence and characterization of Actinomycetes humiferus. appl microbiol 1969; 18: 114-121.
- 89 **Goldacre MJ, Watt B, Loudon Nancy, Milne LJR, Loudon JDO, Vessey MP.** Vaginal microbial flora in normal young women. br med j 1979; 1: 1450-1455.
- 90 **Golde Steven H, Israel Robert, Ledger William J.** Unilateral tuboovarian abscess: A distinct entity. am j obstet gynecol 1977; 127: 807-810.
- 91 **Graefenberg E.** An intrauterine contraceptive method. In: Sanger M, Stone HM. editors. The Practice of Contraception: An International Symposium and Survey. Proceedings of the Seventh international Birth Control Conference, Zurich, Switzerland; September 1930; Baltimore: Williams and Wilkins; 1931: 33-34.
- 92 **Guidry DJ.** Actinomycosis. In: Uelinger E, Bubarsch O, Henke F. Hrsg. Handbuch der speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie. Band 3, Teil 5. Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag; 1971: 1019-1058.
- 93 **Gupta PK, Woodruff JD.** Actinomyces in vaginal smears. jama 1982; 247: 1175-1176.
- 94 **Gupta Prabodh K, Hollander David H, Frost John K.** Actinomycetes in Cervico-Vaginal Smears: An Association With IUD Usage. acta cytol 1976; 20: 295-297.
- 95 **Gupta Prabodh K.** Intrauterine Contraceptive Devices: Vaginal Cytology, Pathologic Changes and Clinical Implications. acta cytol 1982; 26: 571-613.
- 96 **Gutmann Thomas.** Über die Aktinomykose der Tube nach IUP-Einlage. inaug-diss. Erlangen-Nürnberg, 1990.

- 97 **Hager W David, Majmudar B.** Pelvic actinomycosis in women using intrauterine contraceptive devices. *am j obstet gynecol* 1979; 133: 60-63.
- 98 **Hager WD, Douglas B, Majmudar B, Naib MZ, Williams OJ, Ramsey C, Thomas J.** Pelvic colonization with *Actinomyces* in woman using intrauterine contraceptive devices. *am j obstet gynecol* 1979; 135: 680-684.
- 99 **Hallmann L, Burkhardt F.** *Klinische Mikrobiologie.* Stuttgart-New York: 1974: 36.
- 100 **Hamid D, Baldauf JJ, Cuenin C, Ritter J.** Treatment strategy for pelvic actinomycosis: case report and review of the literature. *eur j obstet gynecol reprod biol* 2000; 89: 197-200.
- 101 **Hanf Ursula, Hanf Günter.** Ein Beitrag zum Infektionsmodus der weiblichen Genitalaktinomykose. *geburtsh frauenheilk* 1955; 15: 366-376.
- 102 **Hart Annelise.** Über Morbidität und Mortalität der Aktinomykose. *inaug-diss.* Kiel, 1950.
- 103 **Hart William R, Youngdahl Donald, Hnat Richard.** Full-Term Pregnancy after Pelvic Actinomycosis. *j reprod med* 1977; 19: 36-38.
- 104 **Hartl Hubert.** Zur Kenntnis der Genitalaktinomykose der Frau. *arch gynaekol* 1951; 179: 677-693.
- 105 **Harvey IC, Cantrell JR, Fisher AM.** Actinomycosis: Its recognition and treatment. *ann intern med* 1957; 46: 868-884.
- 106 **Haselhorst G.** Aktinomykose der weiblichen Genitalorgane als Abtreibungsfolge. *arch gynaecol* 1928; 134: 561.
- 107 **Hauptstein Peter.** Aktinomykose im Bereich des kleinen Beckens nach Abortus. *muench med wochenschr* 1960; 120: 1778-1781.
- 108 **Hausmann Heinz.** Ein Fall einer ascendierenden Genital-Aktinomykose und seine Heilung in moderner Schau. *zentralbl gynakol* 1952; 74: 645-649.

- 109 **Hawnaur JM, Reynolds K, GettiganMc C.** Magnetic resonance imaging of actinomycosis presenting as pelvic malignancy. *br j radiol* 1999; 72: 1006-1011.
- 110 **Heim K.** Geschlossene Aktinomykose des Eierstocks. *zentralbl gynakol* 1932; 21: 1266-1271.
- 111 **Heinrich K.** *aerztl wochenschr* 1949: 740.
- 112 **Helwig Ferdinand C.** Actinomycosis Of The Ovary And Tube. *surg gynecol obstet* 1925; 40: 502-509.
- 113 **Henderson Simon R.** Pelvic Actinomycosis Associated with an Intrauterine Device. *obstet gynecol* 1973; 41: 726-732.
- 114 **Hermet Renata.** Type of Intrauterine Device and Actinomyces-Like Organisms: Is There a Correlation?. *acta cytol* 1984; 28: 774-775.
- 115 **Herting W, Tauber PF.** Endometrium-Zytologie bei kupferhaltigen Intrauterinpressaren. *fortschr med* 1978; 96: 311-314.
- 116 **Hill Gale B.** Infektionen des weiblichen Genitaltraktes aus der Sicht des klinischen Bakteriologen. *geburtsh frauenheilk* 1980; 40: 955-960.
- 117 **Hohenbleicher F, Hohenbleicher R, Hallfeldt KH.** Die Aktinomykose des Sigma als obstruierende Raumforderung im kleinen Becken, eine Falldarstellung. *chirurg* 2002; 73: 733-735.
- 118 **Holm Per.** Studies on the aetiology of human actinomycosis. *acta path microbiol scand* 1950, 27: 736-751.
- 119 **Holm Per.** Studies On The Aetiology Of Human Actinomycosis. II. Do The "Other Microbes" Of Actinomycosis Possess Virulence? *acta path microbiol scand* 1951; 28: 391-406.

- 120 **Holmberg K.** Immunodiagnosis of human actinomycosis. In: Schaal KP, Pulverer G. Hrsg. Actinomycetes. zbl bakt suppl 11. Sturrgar-New York: Fischer-Verlag; 1981.
- 121 **Holmberg Kenneth, Forsum Urban.** Identification of Actinomyces, Arachnia, Bacterionema, Rothia, and Probionibacterium Species by Defined Immunofluorescence. appl microbiol 1973; 25: 834-843.
- 122 **Holmberg Kenneth, Nord Carl-Erik, Wadström Torkel.** Serological studies of Actinomyces israelii by Crossed Immuno-electrophoresis. infect immun 1975; 12: 387-403.
- 123 **Horalek F.** Aktinomykose des Genitales, speziell des Ovariums. zentralbl gynakol 1926; 22: 1487-1488.
- 124 **Horn LC, Bilek K.** Reaktive und areaktive Aktinomykose-Infektion des weiblichen Genitale und Abgrenzung zur Pseudoaktinomykose. zentralbl gynakol 1995; 117: 466-471.
- 125 **Horn LC, Bilek K.** Genitale Aktinomykose der Frau bei liegendem Intrauterinpeppar. pathologie 1993; 14: 101-104.
- 126 **Hüffer Ernst.** Über Aktinomykose der weiblichen Genitalien, speziell des Uterus. mschr gebh u gynäk 1922; 58: 197-210.
- 127 **Huss M, Bongain A, Hofman P, Gugenheim J, Gillet, JY.** Un diagnostic difficile: l'abcès actinomycosique pelvi-abdominal. j gynecol biol reprod 1993; 22: 843-847.
- 128 **Ikeda Y, Ikeda K.** Über Aktinomykosis der weiblichen Geschlechtsorgane. zentralbl gynakol 1932; 56: 782-783.
- 129 **Ingalls EG, Merendino KA.** Actinomycosis of the female genitalia. Case report and review of literature. west j surg obstet gynecol 1952; 60: 476-479.

- 130 **Jarvis D.** Isolation and identification of actinomycetes from women using intrauterine contraceptive devices. *j infect* 1985; 10: 121-125.
- 131 **Jatzko G, Henning K.** Sigma-Rectumstenose bei utero-rectaler Actinomykose. *chirurg* 1984; 55: 125-127.
- 132 **Jauer PChr, Busch B.** Beitrag zur weiblichen Genitalaktinomykose. *zentralbl gynakol* 1975; 97: 228-231.
- 133 **Johnson AB, Maness RF, Wheeler RF.** Calcareous deposits formed on IUPs in human exposures. *contraception* 1976; 14: 507-517.
- 134 **Kahle M, Walther H, Schmidt G, Hellmeier S.** Die abdominelle Aktinomykose. *dt med wschr* 1993, 118: 775-779.
- 135 **Kamprath Sabine, Merker A, Kühne-Heid R, Schneider A.** Abdominale Aktinomykose bei IUD. *zentralbl gynakol* 1997; 119: 21-24.
- 136 **Karabanov VS.** Über Aktinomykose der weiblichen Genitalorgane. *a kus gin* 1953; 51.
- 137 **Kaufman David W, Shapiro Samuel, Rosenberg Lynn, Monson Richard R, Miettinen Olli S, Stolley Paul D, Slone Dennis.** Intrauterine contraceptive device use and pelvic inflammatory disease. *am j obstet gynecol* 1980; 136: 159-162.
- 138 **Kaufmann L, Voegt H.** Kombinierte Penicillin-Supronalbehandlung der Aktinomykose. *aerztl wochenschr* 1951; 6: 293- 296.
- 139 **Keebler Craig, Chatwani Ashwin, Schwartz Robert.** Actinomycosis infection associated with intrauterine contraceptive devices. *am j obstet gynecol* 1983; 145: 596-599.
- 140 **Kimberg M, Sonnendecker EWW, Simon GB.** Uterine actinomycosis. A case report and review. *s afr med j* 1991; 60: 360-363.
- 141 **Kirova Youlia M, Feuilhade F, Belda-Lefèfre Marie A, BourgeoisLe Jean P.** Intrauterine device-associated pelvic actinomycosis: a rare disease mimicking advanced ovarian cancer: a case report. *eur j gynaecol oncol* 1997; 18: 502-523.

- 142 **Kleine HO.** Beobachtungen über Ovarialaktinomykose. zentralbl gynakol 1937; 61: 745-751.
- 143 **Klingen H.** Beitrag zur geschlossenen Aktinomykose des Eierstocks. zentralbl gynakol 1933; 57: 269-272.
- 144 **Klinger R.** Untersuchungen über menschliche Aktinomykose. zbl bakteriol 1912; 62: 191-200.
- 145 **Klinger R.** Zur Aetiologie der Aktinomykose. zbl bakteriol 1921; 85: 357-359.
- 146 **Knake Hans-Joachim, Zeiss Karl-Heinz.** Primäre Abdominalaktinomykose mit sekundärer Ausbreitung auf beide Tuben und Netz. geburtsh frauenheilk 1955; 15: 816-822.
- 147 **Knörr K, Knörr-Gärtner H, Beller FK, Lauritzer C.** Lehrbuch der Geburtshilfe und Gynäkologie. Berlin Heidelberg New York; 1982.
- 148 **Kobayashi GS.** Actinomycetes: The fungus-like bacteria. In: Wood WB, CarthyMc M. Hrsg. 2.Auflage. Hagerstown-Maryland-New York-Evanston-San Francisco-London: Harper & Row-Verlag; 1973: 871-879.
- 149 **Kohoutek M, Nozicka Z.** Tubaraktinomykose als Komplikation der intrauterinen Antikonzeption. zentralbl gynakol 1978; 100: 179-182.
- 150 **Ko-Kivok-Yun P, Charasson T, Halasz A, Rournié A.** Abcès actinomycosique pelvien et stérilet. contracept fertil sex 1979; 25: 239-241.
- 151 **Kolonja S.** Aktinomykose der weiblichen Genitalorgane. wien klin wochenschr 1946; 58: 684-686.
- 152 **Koshiyama Masafumi, Joshida Masumi, Fujii Haruko, Nanno Hidetaka, Hayashi Michiharu, Tauchi Kunihiko, Kaji Yasushi.** Ovarian actinomycosis complicated by diabetes mellitus simulating an advanced ovarian carcinoma. eur j obstet gynecol reprod biol 1999; 87: 95-99.

- 153 **Kosonen A.** Corrosion of copper in utero. fertil steril 1978; 30: 59-65.
- 154 **Koss LG.** Diagnostic cytology and its histopathologic bases. Philadelphia; 1979: 340.
- 155 **Kraemer Hans.** Zur abdominalen Aktinomykose und ihrer Behandlung. muench med wochenschr 1959; 101: 2009- 2010.
- 156 **Krieg H, Staib F.** Zur Abdominalaktinomykose der Frau. gynaecologia 1966; 162: 256-264.
- 157 **Küppers V, Bender HG.** Physiologie der Vagina. In: Bender HG, Hrsg. Gutartige gynäkologische Erkrankungen I. 4. Aufl. München Jena: Urban & Fischer Verlag; 2002: 41-45.
- 158 **Kurz R, Amon K, Laqua D, Fischbach F, Buck J, Heinkelein J.** Aktinomykose des kleinen Beckens bei liegendem IUP. z gastroenterol 2000; 38: 375-379.
- 159 **Lang-Roth R, Schippers C, Ecker HE.** Die zervikale Aktinomykose. Eine seltene Differentialdiagnose des Parotistumors. hno 1998; 4b: 354-358.
- 160 **Lee Nancy C, Rubin George L, Grimes David A.** Measures of Sexual Behavior and the Risk of Pelvic Inflammatory Disease. obstet gynecol 1991; 77: 425-430.
- 161 **Lee NC, Rubin GL, Ory HW, Burkman RT.** Typ of intrauterine device and the risk of pelvic inflammatory disease. obstet gynecol 1983; 62: 1-6.
- 162 **Lee Yi-Chun, Min Dorothy, Holcomb Kevin, Buhll Ann, DiMaio Therese, Abulafia Ovadia.** Case Report Computed Tomography Guided Core Needle Biopsy Diagnosis of Pelvic Actinomycosis. gynecol oncol 2000; 79: 318-323.
- 163 **Lentze FA.** Die Aktinomykosen und die Nocardiosen. In: Grumbach A, Kikuth W. Hrsg. Die Infektionskrankheiten des Menschen und ihre Erreger. Band1. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme-Verlag; 1969: 954-973.



- 164 **Lentze FA.** Zur Aetiologie und spezifischen Diagnostik der Aktinomykose. *medizin klinik* 1950; 45: 992-998.
- 165 **Lentze FA.** Die Aktinomykose und verwandte Fadenpilzinfektionen. In: Gundel M. Hrsg. *Die ansteckenden Krankheiten*. Stuttgart: 1950: 589.
- 166 **Lentze Friedrich.** Zur Frage einer komplexen Aetiologie der Aktinomykose und ihrer Bedeutung für die Therapie. *aerztl forsch* 1958; 12: 205-208.
- 167 **Lieblein V.** Über die Aktinomykose der Haut. *beitr z klin chir* 1900; 27: 766.
- 168 **Linke, Mechelke.** *aerztl wochenschr* 1948: 299.
- 169 **Lippes J.** A study of intrauterine contraception: Developement of a plastic loop. In : Tietze C, Lewit S. Hrsg. *Intrauterine contraceptive devices*. Amsterdam: Excerpt Medica; 1962: 69-75.
- 170 **Lippes L.** Infection and the IUD. *contraception* 1975; 12: 103-106.
- 171 **Liskin L.** IUDs: An appropriate contraceptive for many women. *popu rep [B]* 1982; 4: 101-135.
- 172 **Lomax Charles W, Harbert Guy M, Thornton W Norman.** Actinomycosis of the Female Genital Tract. *obstet gynecol* 1976; 48: 341-346.
- 173 **Loth Myrna F.** Actinomycosis Of The Fallopian Tube. *am j obstet gynecol* 1956; 72: 919-921.
- 174 **Luckhaupt H, Ahrens A.** Anaerobierinfektionen im Kopf-/Halsbereich. *hno* 1993; 41: 222-229.
- 175 **Ludwig H.** Das Intrauterinpessar zur Kotrazeption. Wirkungsweise, Erfahrung, Komplikationen. *geburtsh frauenheilk* 1976; 36: 97-108.

- 176 **Luff Ronald D, Gupta Prabodh K, Spence Michael R, Frost John K.** Pelvic Actinomycosis and the Intrauterine Contraceptive Device. *am j clin pathol* 1978; 69: 581-586.
- 177 **Maddox IS.** The role of copper in prostaglandin synthesis. *biochim biophys acta* [Amst] 1973; 306: 74.
- 178 **Majmudar B.** Actinomycosis And The IUD: Infection Under Diagnosed. *south med j* 1980; 73: 835-836.
- 179 **Mali Bapurao, Joshi Jayashree V, Wagle Usha, Hazari Kamal, Shah Rashmi, Chadha Usha, Gokral Jyotsna, Bhawe Geeta.** Actinomyces in Cervical Smears of Women Using Intrauterine Contraceptive Devices. *acta cytol* 1986; 30: 367-371.
- 180 **Mannheim S.** Hyperbaric oxygen in the treatment of actinomycosis. *j am med assoc* 1969; 201: 252-253.
- 181 **Mao K, Guillebaud J.** Influence of Removal of Intrauterine Contraceptive Devices on Colonisation of the Cervix by Actinomyces-Like Organisms. *contraception* 1984; 30: 535-544.
- 182 **Maroni Enrico S, Genton Claude Y.** IUD-Associated Ovarian Actinomycosis Causing Bowel Obstruction. *arch gynecol* 1986; 239: 59- 62.
- 183 **Martius H.** Ueber weibliche Genitalaktinomykose. Ein durch Röntgenstrahlen geheilter Fall. *muench med wochenschr* 1930; 77: 392-393.
- 184 **Merkel Julie.** Beitrag zur Aktinomykose der weiblichen Genitalien. *inaug-diss. Hamburg*; 1945.
- 185 **Merki-Feld Gabriele S, Lebeda Elisabeth, Hogg Brigitte, Keller Paul J.** The Incidence of Actinomyces-like Organisms in Papanicolaou-stained Smears of Copper- and Levonorgestrel-Releasing Intrauterine Devices. *contraception* 2000; 61: 365-368.

- 186 **Meyer-Rohn J.** Klinik und Therapie der Aktinomykose und Nocardiose. therap berichte 1958; 30: 135.
- 187 **Miller J.** Die Aktinomykose des Eierstockes. In: Lubarsch O, Henke F. Hrsg. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Band 7, Teil 3. Berlin: Springer-Verlag; 1937: 154-159.
- 188 **Mishell DR, Bell JH, Freedman RK, Moyer DL.** Studies of the endometrium in patients using intrauterine contraceptive devices: evaluation of bacteriologic methods in culturing endometrial tissue. In: Segal SJ, Southam AL, Shafer KD. Intrauterine contraception. Exerpt medica International Congress Series 86; 1964: 166.
- 189 **Mitchell RG.** Aktinomykose. In: Warrel DA. Hrsg. Infektionskrankheiten. Weinheim: VCH Verlagsgesellschaft mbH; 1990: 390-392.
- 190 **Mitra Subodh.** Über Aktinomykose der weiblichen Geschlechtsorgane, besonders der Portio uteri. z geburtshilfe gynaekol 1924/1925; 88: 249-261.
- 191 **Möbius W.** Infiltrat der Parametrien durch Aktinomykose nach operiertem und bestrahltem Collumcarcinom. arch geschwulstforsch 1963; 22: 7-13.
- 192 **Monte de la SM, Gupta PK, White CL.** Systemic Actinomyces infection. A potential complication of intrauterine contraceptive devices. jama 1982; 248: 1876-1877.
- 193 **Mook van WNKA, Limonis FSM, Schneeberger PM, Opstal van JL.** A rare case of disseminated actinomycosis caused by Actinomyces meyeri. neth j med 1997; 51: 39-45.
- 194 **Mousseau PA, Mousseau-Brodu MC.** L'actinomycose abdominale. j chir [Paris] 1973; 106: 565-588.

- 195 **Moyer DL, Shaw ST.** Intrauterine devices: Biological action. In: Hafez ESE, Evans TN. Hrsg. Human reproduction. New York: Harper & Row; 1973: 309.
- 196 **Müller R, Winkler R, Dunker H, Heusermann H.** Akutes Abdomen bei abdomineller Aktinomykose. leber magen darm 1996; 26: 109-112.
- 197 **Müller Solveigh.** Untersuchungen über das Vorkommen von Aktinomyzeten im Genitaltrakt von Frauen mit und ohne Intrauterinpeessar. inaug-diss. Kirchberg; 1988.
- 198 **Müller-Holzner E, Ruth NR, Abfalter E, Schröcksnadel H, Dapunt O, Martin-Sances L, Nogales FF.** IUD-associated Pelvic Actinomycosis: A Report of Five Cases. int j gynecol pathol 1995; 14: 70-74.
- 199 **Muntinghe FLH, Emmen L, Oeseburg HB, Wijnja L.** Pelvic actinomycosis 5 years after removal of an intra-uterine contraceptive device. neth j med 1999; 55: 160-162.
- 200 **Naib ZM.** Cytology of nonviral infections diseases. New York; 1974.
- 201 **Nayar Mohini, Chandra Hithilesh, Chitraratha K, Das Subodh Kumarri, Chowdhary Gauri Rai.** Incidence of Actinomycetes Infection in Women Using Intrauterine Contraceptive Devices. acta cytol 1985; 29: 111-116.
- 202 **Neis KJ, Schöndorf NK, Uhl UJ, Veldung A.** Die Aktinomykose des weiblichen Genitaltraktes bei IUP-Trägerinnen. geburtsh frauenheilk 1982; 42: 48-51.
- 203 **Neuber Eduard.** Mit spezifischem Rekonvaleszentenserum geheilte Aktinomykosefälle. wien klin wochenschr 1937; 50b: 1176- 1178.
- 204 **Neuber Eduard.** Spezifische Diagnostik und Therapie der Aktinomykose. klin wochenschr 1940; 19: 736-741.
- 205 **Niebyl Jennifer R, Parmley Tim H, Spence Michael R, Woodruff J Donald.** Unilateral Ovarian Abscess Associated with the Intrauterine Device. obstet gynecol 1978; 52: 165-168.

- 206 **Niederau W, Pape W, Schaal KP, Höffler U, Pulverer G.** Zur Antibiotikabehandlung der menschlichen Aktinomykosen. *dt med wschr* 1982; 107: 1279-1283.
- 207 **Nürnbergger L.** Aktinomykose, Echinokokkus, Bilharziosis. In: Halban Josef, Seitz Ludwig, Hrsg. Ein Handbuch der Frauenheilkunde und Geburtshilfe. Band V Teil I. Berlin, Wien: Urban & Schwarzenberg; 1926: 225-254.
- 208 **Nürnbergger.** Aktinomykose der weiblichen Genitalien. *zentralbl gynakol* 1932; 56: 1925-1926.
- 209 **Ober William B.** Effects of oral and intrauterine administration of contraceptives on the uterus. *hum pathol* 1977; 8: 513-527.
- 210 **O'Brian PK.** Abdominal and endometrial actinomycosis associated with an intrauterine device. *can med assoc j* 1975; 112: 596-597.
- 211 **Ohnesorge V.** Schädigung durch Silkwormsterilette. *muench med wochenschr* 1927; 74: 419-420.
- 212 **Oster G, Salgo MP.** The copper intrauterine device and its mode of action. *new engl j med* 1975; 293: 432.
- 213 **Ota T.** A study on the birth control with an intrauterine instrument. *jpn j obstet gynecol* 1934; 17: 210-214.
- 214 **Paalman Russel J, Dockerty Malcolm B, Mussey Robert D.** Actinomycosis Of The Ovaries And Fallopian Tubes. *am j obstet gynecol* 1949; 58: 419-431.
- 215 **Pandya GN, Scommegna A.** Intrauterine progesterone releasing devices: a clinical trial. *adv plann parent* 1971; 7: 103-108.
- 216 **Peabody J Winthrop, Seabury John H.** Actinomycosis and Nocardiosis. *j chronic dis* 1957; 5: 374- 403.
- 217 **Peabody JW, Seabury JH.** Actinomycosis and Nocardiosis: A review of basic differences in therapy. *am j med* 1960; 28: 99-115.

- 218 **Pederson John, Virata Rodelino L.** Ovarian Abscess Secondary to Actinomyces Israelii. wis med j 1976; 75: 47-49.
- 219 **Persson Elisabeth, Holmberg Kenneth, Dahlgren S, Nilsson L.** Actinomyces Israelii in the Genital Tract of Women With and Without Intra-Uterine Contraceptive Devices. acta obstet gynecol scand 1983; 62: 563-568.
- 220 **Persson Elisabeth, Holmberg Kenneth.** Genital Colonization By Actinomyces Israelii And Serologic Immune Response To The Bacterium After Five Years Use Of The Same Copper Intra-Uterine Device/ A Longitudinal Study Of Actinomyces Israelii In The Female Genital Tract. acta obstet gynecol scand 1984; 63: 203-216.
- 221 **Persson Elisabeth, Holmberg Kenneth.** Clinical Evaluation of Precipitin Tests for Genital Actinomycosis. j clin microbiol 1984; 5: 917-922.
- 222 **Peters.** Schädigung durch Silkwormsterilette. muench med wochenschr 1927; 47: 770.
- 223 **Petitti Diana B, Yamamoto David, Morgenstern Nathan.** Factors associated with actinomyces-like organisms on Papanicolaou smear in users of intrauterine contraceptive devices. am j obstet gynecol 1983; 145: 338-341.
- 224 **Petrone Louis R, Sivalingam Jocelyn J, Vaccaro Alexander R.** Actinomycosis-An Unusual Case of an Uncommon Disease. j am board fam pract 1999; 12: 158-161.
- 225 **Phupong Vorapong, Sueblinvong Tanasak, Pruksananonda Kamthorn, Taneepanichskul Surasak, Triratanachat Surang.** Uterine perforation with Lippes Loop Intrauterine Device-associated Actinomycosis. contraception 2000; 61: 347-350.

- 226 **Pine L.** Actinomyces and microaerophilic Actinomycetes. In: Braude AJ, Davis CE, Fierer J. Hrsg. Medical microbiology and infectious diseases. Philadelphia-London-Toronto-Mexico City-Sydney-Tokyo: W.B. Saunders Company; 1981: 448-467.
- 227 **Pine Leo, Curtis Ernest M, Brown June M.** Actinomyces an the intrauterine contraceptive device: Aspects of the fluorescent antibody stain. am j obstet gynecol 1985; 152: 287-290.
- 228 **Pine Leo, Malcolm Georgia Bradley, Curtis Earnest M, Brown June M.** Demonstration of Actinomyces and Arachnia Species in Cervicovaginal Smears by Direct Staining with Species-Specific Fluorescent-Antibody Conjugate. j clin microbiol 1981; 13: 15-21.
- 229 **Piotrow PT.** Intrauterine devices. Population Report. Series B. Population Information Program. Johns Hopkins University, Baltimore; 1979: 13-69.
- 230 **Pollock Philip G, Meyers David S, Frable William J, Valicenti Joseph F, Koontz Frank P, Beavert Carolyn S.** Rapid Diagnosis of Actinomycosis by Thin-needle Aspiration Biopsy. am j clin pathol 1978; 70: 27-30.
- 231 **Powledge Tabitha M.** The Polimerase Chain Reaction vom 03.08.2004. Verfügbar unter: <http://www.faseb.org/opa/bloodsupply/pcr.html>.
- 232 **Puchner T, Egarter C.** Aktinomykose und Intrauterinspirale. geburtsh frauenheilk 1995; 55: 280-282.
- 233 **Puchner T, Egarter C, Reisenberger K, Kiss H.** Aktinomykose und Intrauterinspirale 4 Kasuistiken. geburtsh frauenheilk 1994; 54: 311-313.
- 234 **Pust K.** Ein brauchbarer Frauenschutz. dt med wschr 1923; 49: 959-963.
- 235 **Putnam Harrison C, Dockerty Malcolm B, Waugh Joh M.** Abdominal Actinomycosis, An Anasysis Of 122 Cases. surgery 1950; 28: 781-800.

- 236 **Rebello R, Green FHY.** A Study Of The Secretary Immune System Of The Female Genital Tract. *brit med j* 1975; 82: 812-816.
- 237 **Reist Alfred.** Die Gefahren der zur Konzeptionsverhütung intrauterin eingeführten sogenannten Sterilette oder Obturatoren, sowie des Fructulets von Nassauer. *schweiz med wochenschr* 1924; 29: 650-657.
- 238 **Reyal F, Grynberg H, Sibony O, Molinié V, Galeazzi G, Barge J, Engelmann P.** Actinomycose pelvienne. *presse medicale* 1999; 28: 2113-2116.
- 239 **Richtsmeier William J, Johns Michael E.** Actinomycosis Of The Head And Neck. *crc crit rev clin lab sci* 1979; 11: 175-202.
- 240 **Ridder D.** Das Intrauterinpessar. Überblick über Geschichte, Wirkungsweise, allgemeine und klinische Erfahrungen. Inaug.-Diss. Berlin; 1979.
- 241 **Rippon JW.** Medical mycology. Philadelphia-PA; 1974. S: 13-28.
- 242 **Robinson MR.** Actinomycosis of both ovaries and fallopian tubes. *surg genecol obstet* 1919; 29: 569.
- 243 **Rodloff AC.** Spezielle Bakteriologie. In: Hahn H, Falke D, Kaufmann SHE, Ullmann U, Hrsg. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 3. Aufl. Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag; 1999. 372-373, 396.
- 244 **Rosebury Theodor.** The Parasitic Actinomycetes And Other Filamentous Microorganisms Of The Mouth. *bacteriol rev* 1942; 6: 189-223.
- 245 **Rosival S.** Ein Fall von Aktinomykose. *wien klin wochenschr* 1950; 62: 699-700.
- 246 **Rossow Gerhard.** Aktinomykose des Eierstocks. *zentralbl gynakol* 1939; 63: 757-760.



- 247 **Rud Jorgen.** Cervicofacial actinomycosis. *j oral surg* 1967; 25: 229-235.
- 248 **Ryan Kenneth J.** Actinomyces and Nocardia. In: Sherris John C, Hrsg. *An Intraduction to Intectious Diseases*. 2nd edition. New YorkK Elsevier Science Publishing; 1990: 463-466.
- 249 **Sagiroglu N, Sagiroglu E.** Biologic mode of action of the Lipes-loop in intrauterine contraception. *am j obstet gynecol* 1970; 106: 506-515.
- 250 **Salmi Tuula, Järvinen Helinä, Rauramo Lauri, Timonen Henri.** Cervical Bacterial Flora in Women Fitted With A Copper-Releasing Intra-Uterine Contraception Device (IUD). *acta obstet gynecol scand* 1976; 55: 317- 320.
- 251 **Salvat J, Slamani L, Knopf JF, Nicora C.** Actinomycose tubo-ovarienne, stérilet et chimothérapie pour cancer du sein. *j gynecol obstet biol reprod* 1998; 27: 529-532.
- 252 **Schaal Klaus P.** Die Aktinomykosen des Menschen - Diagnose und Therapie. *dtsch aerztebl* 1979; 31: 1997-2006.
- 253 **Schaal KP, Pulverer G.** Actinomycetes. Stuttgart-NewYork: 1981.
- 254 **Schaal KP.** Die Aktinomyzeten. In: Brandis H, Egger HJ, Köhler W, Pulverer G, Hrsg. *Lehrbuch der Mirobiologie*. 7. Aufl. Stuttgart: Gustav-Fischer Verlag; 1994: 563-580.
- 255 **Schaal KP.** Aktinomykose. In: Brandis H, Otte HJ. Hrsg. *Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie*. 5. Aufl. Stuttgart-New York: Gustav Fischer-Verlag; 1984: 443-452.
- 256 **Schaal KP.** Actinomyces. In: Sneath PHA, Mair NS, Sharpe ME, Holt JG. Hrsg. *Bergy's Manual for Systematic Bacteriology*. Volume 2. Baltimore-Los Angeles-Sydney: Williams & Wilkins-Verlag; 1986: 443-452.

- 257 **Schaal KP.** Actinomyces. revue de l'institut pasteur [Lyon] 1981; 14: 278-288.
- 258 **Schaal P, Hee-Joo Lee** Actinomycete infections in humans - a review. gene 1992; 114/115: 201-211.
- 259 **Schiffer MA, Elguezabal A, Sultana M, Allen AC.** Actinomycosis infections associated with intrauterine contraceptive devices. obstet gynecol 1975; 45: 67-72.
- 260 **Schmidt Theo.** Beitrag zur Genitalaktinomykose. zentralbl gynakol 1924; 48: 26-28.
- 261 **Schmidt WA, Bedrossian CWM, Ali V, Webb JA, Bastian FO.** Actinomycosis and intrauterine contraceptive devices. The clinicopathologic entity. diagn gynecol obstet 1980; 2: 165-177.
- 262 **Schmidt WE.** Zur Behandlung der Lungen- und Bauch-Spätaktinomykose mit Penicillin. therap gegenw 1949; 88: 41.
- 263 **Scholtz HG.** Wesen und Technik der Jod-Iontophorese. dtsh zahn mund kieferhkl 1936; 3: 129.
- 264 **Schubel H-W, Matthé M, Süffert D, Lorenz G.** Zur primären Genital-Aktinomykose der Frau. zentralbl gynakol 1982; 104: 375-380.
- 265 **Schugt P.** Parametritis aktinomykotika. mschr gebh gynaek 1925; 69: 192.
- 266 **Schugt P.** Zur Klinik der Genitalaktinomykose beim Weibe. muench med wochenschr 1930; 77: 394-396.
- 267 **Scribner Dennis R, Baldwin Jonathan, Johnson Gary A.** Actinomycosis mimicking a Pelvic Malignancy, A Case Report. j reprod med 2000; 45: 515-518.
- 268 **Seligman Paul A, Plaut Martin E, Lippes Jack, Monte Mario.** Tubo-Ovarian Actinomycosis. ny state j med 1976; 76: 278-280.
- 269 **Simon Claus, Stille W.** Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis. Stuttgart, New York: 2000: 55, 73, 386.

- 270 **Slack John.** The Source Of Infection In Actinomycosis. *j bacteriol* 1942; 43: 193-209.
- 271 **Smego Raymond A, Foglia Ginamarie.** Actinomycosis. *clin infect dis* 1989; 26: 1255-1263.
- 272 **Smego Raymond A.** Actinomycosis. In: Hoeprich Paul D, Jordan M Colin, Ronald Allan R. Hrsg. Infectious diseases, a treatise of infectious processes. 5th edition. Philadelphia: J. B. Lippincott Company; 1994: 493- 497.
- 273 **Southam AL.** Historical review of intrauterine devices. In: Segal SJ, Southam AL, Shaffer KD. Hrsg. Intrauterine contraception: Proceedings of the Second International Conference. New York: Excerpt Media; 2-3 Oktober 1964: 3-5.
- 274 **Spagnuolo Philip J, Fransioli Mary.** Intrauterine Device-associated Actinomycosis Simulating Pelvic Malignancy. *am j gastroenterol* 1981; 75: 144-147.
- 275 **Sparks RA, Purrier BGA, Watt PJ.** The bacteriology of the cervix and uterus. *br j obstet gynecol* 1977; 84: 701-704.
- 276 **Spence Michael R, Gupta Prabodh K, Frost John K, King Theodore M.** Cytologic detection and clinical significance of *Actinomyces israelii* in women using intrauterine contraceptive devices. *am j clin pathol* 1978; 131: 295-298.
- 277 **Spickett GP, Kipping RA.** Pelvic actinomycosis presenting with rectal stricture. *j r soc med* 1985; 78: 674-676.
- 278 **Stange Hans-Herbert.** Die exogene Aktinomykose des weiblichen Genitale. *zentralbl gynakol* 1951; 73: 1689-1694.
- 279 **Stanley TV.** Deep Actinomycosis In Childhood. *acta paediatr scand* 1980; 69: 173-176.

- 280 **Stevenson AEM.** Actinomycosis of the ovaries and fallopian tubes; report of a case. *j obst gyn brit empire* 1957; 64: 365-359.
- 281 **Storms V, Hommez J, Devriese LA, Vaneechoutte M, BaereDe T, Baele M, Coopman R, Verschraegen G, Gillis M, Haesebrouck F.** Identification of a new biotype of *Actinomyces hypovaginalis* in tissues of pigs during diagnostic bacteriological examination. *vet microbiol* 2002; 84: 93-102.
- 282 **Surico N, Ribaldone R, Baj G, Arnulfo A.** A modern diagnostic dilemma: pelvic malignancy versus actinomycosis. A case report with preventive, diagnostic and therapeutic strategies. *eur j gynaecol oncol* 1999; 20: 74-75.
- 283 **Surur Fouad.** Actinomycosis of Female Genital Tract. *ny state j med* 1974; 74: 408-411.
- 284 **Szabo LG, Esztergaly S, Dzvonyar I.** Genitale Aktinomykose nach Einsetzen von Intrauterinpressaren (IUD) und Präventionsmöglichkeiten. *zentralbl gynakol* 1981; 103: 115-120.
- 285 **Szendi B.** Konservative Behandlung von genitaler Aktinomykose mit Penicillin. *gynaecologia* 1954; 137: 161-170.
- 286 **Tagesgeschichte.** *klin wochenschr* 19.08.1924; 34: S. 1559.
- 287 **Tatum HJ, Zipper JA.** The "T" intrauterine contraceptive device and recent advances in hormonal anticonceptional therapy. Presented at Sixth Northeast obstetrics and Gynecology Congress, Bahia, Brazil, October 4-9 1968: 6.
- 288 **Tatum HJ.** Clinical aspects of intrauterine contraception. *fertil steril* 1977; 28: 3-18.
- 289 **Tatum HJ.** Copper-bearing intrauterine devices. *clin obstet gynec* 1974; 17: 93.
- 290 **Tauber PF.** Die intrauterine Kontrazeption. *gynäkologe* 1984; 17: 185-193.

- 291 **Tauber PF.** Immunproteine und Enzyme im Endometrium und in uterinen Sekreten. Stuttgart-New York: 1981: 131-143.
- 292 **Theodoropoulos G, Haarmann W.** Abdominelle Aktinomykose bei Tubovarialabszeß. zentralbl gynakol 1995; 117: 494-497.
- 293 **Thomsen K, Humke W.** Zur Anatomie und Physiologie der Vagina. In: Käser O, Friedberg V, Ober KG, Thomsen K, Zander J. Hrsg. Gynäkologie und Geburtshilfe Band III. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1981: 54-55.
- 294 **Thor Ann D, Young Robert H, Clement Philip B.** Pathology of the Fallopian Tube, Broad Ligament, Peritoneum, and Pelvic Soft Tissues. hum pathol 1991; 22: 856-867.
- 295 **Tietze C, Lewit S.** Evaluation of intrauterine devices. Ninth progress report of the cooperative statistical program. stud fam plann 1970; 59: 1-40.
- 296 **Tietze C, Lewit S.** Clinical experience with intra-uterine devices: pregnancies, expulsions and removal. j reprod fertil 1968; 17: 443.
- 297 **Tietze K.** 7 Fälle schwerster Schädigung durch Intrauterin pessare ( ein Fall von isolierter Genitalaktinomykose). dt med wschr 1930; 56: 1307-1309.
- 298 **Toennies W.** Ein Fall von primärer Ovarialaktinomykose. inaug-diss: Straßburg; 1911.
- 299 **Vendittelli F, Mousteau A, Gallais A, Janky E, Tabaste JL, Roudier M.** Actinomycose pelvienne sur stérilet, Apropos de 2 cas. j gynecol obstet biol reprod 1997; 26: 166- 168.
- 300 **Voigt R, Wagnitz S, Stech D.** Nebenwirkungen bei Intrauterin pessaren- eine retrospektive Studie. geburtsh frauenheilk 1991; 51: 199- 202.

- 301 **Wagner H, Beller FK, Bröcker W.** Untersuchungen über die kontrazeptive Wirkung des Gräfenberg-Ringes. Eine historische Reminiszenz. *geburtsh frauenheilk* 1977; 37: 124-128.
- 302 **Waldman RH, Fisher MA.** Actinomycetes. In: Waldman RH, Kluge RM, Hrsg. *Textbook of infectious diseases*. New York: Medical Examination Publishing Company; 1984: 923-931.
- 303 **Walter AM, Heilmeyer L.** *Antibiotica-Fibel*. Stuttgart: 1954: 214.
- 304 **Walter AM.** Aktinomykose. *dt med wschr* 1959; 82: 1421- 1422.
- 305 **Walthard M.** Zur Pathogenese der Sterilettinfektion. *schweiz med wochenschr* 1924; 29: 649-650.
- 306 **Walther Fritz.** Die Geschichte der Aktinomykose. *inaug-diss: Quakenbrück*; 1941.
- 307 **Wassmund Martin.** Pseudoaktinomykose oder echte Aktinomykose? *dt med wschr* 1938; 44: 1316- 1320.
- 308 **Weese WC, Smith IM.** A study of 57 cases of actinomycosis over a 36-year period. *arch intern med* 1975; 135: 1562-1568.
- 309 **Williams CE, Lamb GHR, Lewis-Jones HG.** Pelvic actinomycosis: beware the intrauterine contraceptive device. *br j radiol* 1990; 63: 134-137.
- 310 **Wilson G.** Actinomyces, Nocardia and Actinobacillus. In: Wilson G, Miles A, Parker MT. Hrsg. *Topley and Wilson's principles of bacteriology, virology and immunity*. 7. Aufl. Volume 2. London: Arnold-Verlag; 1983: 31-39.
- 311 **Wittke JW, Gerritzen A, Köster HD, Kühn-Velten WN, Klingler K.** Mikrobiologie vom 03.08.2004. Verfügbar unter: <http://www.schiwara.de/deutsch/analysen.html>.

- 312 **Witwer MW, Farmer MF, Wand JS, Solomon LS.** Extensive actinomycosis associated with an intrauterine contraceptive device. *am j obstet gynecol* 1977; 128: 913-914.
- 313 **Yoonessi Mahmood, Crickard Kent, Cellino Ivonne S, Satchidanand Sateesh K, Fett Wolfgang.** Association of Actinomyces and Intrauterine Contraceptive Devices. *j reprod med* 1985; 30: 48-52.
- 314 **Zaino Richard J, Robboy Stanley j, Bentley Rex, Kurman Robert.** Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. New York, Berlin, Heidelberg: 1994.
- 315 **Zajicek J.** Aspiration biopsy cytology. Part I. Cytology of the supradiaphragmatic organs. In: Karger S. Hrsg. Monographs in clinical Cytology. Vol. 4. New York; 1974.
- 316 **Zenker R, Rosenthal A.** Die Strahlenpilzerkrankung (Aktinomykose). In: Zenker R, Rosenthal A. Hrsg. Handbuch der ges Unfallhkl. Stuttgart: Enke-Verlag; 1955.
- 317 **Zipper JA, Tatum HJ, Pastene L, Medel M, Rivera M.** Metallic copper as an intrauterine contraceptive adjunct to the "T" device. *am j obstet gynecol* 1969; 105: 1274-1278.
- 318 **Zoller Rüdiger.** Die Genital-Aktinomykose der Frau. Zugleich ein Bericht über zwei Kasuistiken an der I. Frauenklinik der Universität München. inaug-diss: münchen; 1964.

## **8 Danksagung**

Bedanken möchte ich mich zuerst bei Herrn Prof. Dr. Dr. E. R. Weissenbacher für die freundliche Überlassung des Themas und die Unterstützung während der Fertigstellung meiner Arbeit.

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. H. Spitzbart, der mit großer fachlicher Kompetenz, viel Geduld und stets sofortiger Hilfsbereitschaft das Fortschreiten meiner Promotion betreute.

Mein persönlicher Dank richtet sich an meine Eltern, die in allen Lebensphasen immer verlässlich hinter mir stehen, mich unterstützen, motivieren und mir meine Ausbildung ermöglicht haben; weiterer persönlicher Dank gilt meinem Lebenspartner Harald Möller.



## 9 Curriculum vitae

### Persönliche Daten:

Name:	Julia Katharina Parr
Anschrift:	Heckenrosenstrasse 5, 82031 Grünwald
Geburtsdatum:	01.03.1976
Geburtsort:	Hanau
Familienstand:	ledig

### Schulbildung:

1982-1984	Grundschule Süd des Main-Kinzig-Kreises Bruchköbel
1984-1987	Volksschule Alzenau-Michelbach
1987-1996	Spessart-Gymnasium Alzenau
1996	Allgemeine Hochschulreife

### Hochschulbildung:

1996-2002	Studium der Zahnmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
04/1998	Naturwissenschaftliche Vorprüfung
10/1999	Zahnärztliche Vorprüfung
07/2002	Zahnärztliche Prüfung

### Approbation:

01.08.2002	durch das bayerische Staatsministerium für Arbeit und
------------	---

Sozialordnung, Familie, Frauen  
und Gesundheit

Berufliche Tätigkeiten:

10/2002-06/2003

Ausbildungsassistentin in der  
Praxis Dr. Lentner, Marquartstein

seit 09/2003

Ausbildungsassistentin in der  
Praxis Dr. Bruns, München

Grünwald, im August 2004