

10 Infektionskrankheiten

10.1 Virusinfektionen – 827

- 10.1.1 Masern – 827
- 10.1.2 Röteln (Rubeolen) – 828
- 10.1.3 Varizellen Herpes zoster – 829
- 10.1.4 Infektionen durch Herpes-simplex-Viren – 831
- 10.1.5 Infektiöse Mononukleose – 832
- 10.1.6 Zytomegalie – 834
- 10.1.7 Pocken – 835
- 10.1.8 Virusinfektionen des Respirationstraktes – 835
- 10.1.9 Influenza – 837
- 10.1.10 Mumps – 839
- 10.1.11 Virusdysenterie – 840
- 10.1.12 Poliomyelitis – 841
- 10.1.13 Coxsackie-Virus-Infektionen – 842
- 10.1.14 ECHO-Virus-Infektionen – 843
- 10.1.15 Tollwut (Rabies) – 843
- 10.1.16 Von Arthropoden übertragene virale Zooanthroponosen – 844
- 10.1.17 Von Nagetieren übertragene virale Zooanthroponosen – 850
- 10.1.18 Infektionen durch Filoviren – 852

10.2 Bakterielle Infektionen – 852

- 10.2.1 Chlamydien-Infektionen – 853
- 10.2.2 Rickettsiosen – 855
- 10.2.3 Mykoplasma-Infektionen – 858
- 10.2.4 Staphylokokkeninfektionen – 859
- 10.2.5 Streptokokkeninfektionen – 862
- 10.2.6 Diphtherie – 865
- 10.2.7 Listeriose – 866
- 10.2.8 Tetanus – 868
- 10.2.9 Botulismus – 869
- 10.2.10 Meningokokkeninfektionen – 870
- 10.2.11 Gonorrhö – 872
- 10.2.12 Bartonellose – 874
- 10.2.13 Legionellose – 875
- 10.2.14 Pertussis (Keuchhusten) – 876
- 10.2.15 Salmonellose – 877
- 10.2.16 Shigellose (Bakterienruhr) – 880
- 10.2.17 Escherichia-coli-Infektionen – 881
- 10.2.18 Yersinien-Infektionen – 882
- 10.2.19 Cholera – 884
- 10.2.20 Campylobacter-Enteritis – 886

- 10.2.21 Brucellosen – 886
- 10.2.22 Tularämie – 887
- 10.2.23 Leptospirose – 887
- 10.2.24 Lyme-Borreliose – 888
- 10.2.25 Rückfallfieber – 890
- 10.2.26 Syphilis (Lues) – 891

10.3 Infektionen durch Protozoen – 894

- 10.3.1 Trypanosomiasis – 894
- 10.3.2 Leishmaniosen – 897
- 10.3.3 Malaria – 898
- 10.3.4 Toxoplasmose – 902
- 10.3.5 Amöbiasis – 904
- 10.3.6 Giardiasis – 905
- 10.3.7 Kryptosporidiose – 906
- 10.3.8 Isosporiasis – 907
- 10.3.9 Cyclosporiasis – 907
- 10.3.10 Mikrosporidiose – 907

10.4 Infektionen durch Helminthen – 908

- 10.4.1 Schistosomiasis (Bilharziose) – 908
- 10.4.2 Befall mit Leber- und Darmegel – 909
- 10.4.3 Paragonimiasis – 911
- 10.4.4 Taeniasis – 911
- 10.4.5 Diphyllbothriose – 912
- 10.4.6 Hymenolepiasis – 913
- 10.4.7 Echinokokkose – 913
- 10.4.8 Askaridiasis – 914
- 10.4.9 Enterobiasis – 915
- 10.4.10 Trichuriose – 916
- 10.4.11 Ancylostomatidose – 916
- 10.4.12 Strongyloidose – 917
- 10.4.13 Filariasis – 917
- 10.4.14 Dracunculiasis – 920
- 10.4.15 Trichinellose – 920

10.5 Pilzinfektionen – 921

- 10.5.1 Primäre Systemmykosen – 921
- 10.5.2 Opportunistische Systemmykosen – 923
- 10.5.3 Pneumozystis-Infektion – 925

10.6 Prionenkrankheiten – 926

- 10.6.1 Allgemeines – 926
- 10.6.2 Klinische Syndrome – 927

10.1 Virusinfektionen

Virusinfektionen

- Masern
- Röteln (Rubeolen)
- Varizellen (Herpes zoster)
- Infektionen durch Herpes-simplex-Viren
- Infektiöse Mononukleose
- Zytomegalie
- Pocken
- Virusinfektionen des Respirationstraktes
 - Rhinovirus-Infektionen
 - Coronavirus-Infektionen
 - RSV-Infektionen
 - Parainfluenzavirus-Infektionen
 - Adenovirus-Infektionen
- Influenza
- Mumps
- Virusdysenterie
- Poliomyelitis
- Coxsackie-Virus-Infektionen
- ECHO-Virus-Infektionen
- Tollwut (Rabies)
- Von Arthropoden übertragene Zoonosen
 - Zentraleuropäische Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)
 - Weitere Virus-Enzephalitiden
 - Gelbfieber
 - Dengue-Fieber
 - Weitere Virusinfektionen mit hämorrhagischem Fieber
 - Rift-Valley-Fieber
 - Krim-Kongo-Fieber
 - Kyasanur-Forest- und Omsk-Fieber
 - Pappataci-Fieber (Sandfly Fever)
 - Weitere virale Fieber-Myalgie-Syndrome
 - Virale Polyarthritiden-Rash-Syndrome
- Von Nagetieren übertragene virale Zoonosen
 - Lymphozytäre Choriomeningitis
 - Lassa-Fieber
 - Südamerikanische hämorrhagische Fiebersyndrome
 - Hanta-Fieber
 - Pumonales Hanta-Virus-Syndrom
- Infektionen durch Filoviren
 - Marburg-Viruskrankheit
 - Ebolavirus-Infektion

10.1.1 Masern

Erreger. Morbilli-Virus, ein RNA-Virus aus der Familie der Paramyxoviren.

Epidemiologie. Verbreitung weltweit. Durchseuchungsgrad früher sehr hoch, seit Einführung der Schutzimpfung in westlichen Ländern stark rückläufig. Am häufigsten erkranken Kinder im Vorschulalter.

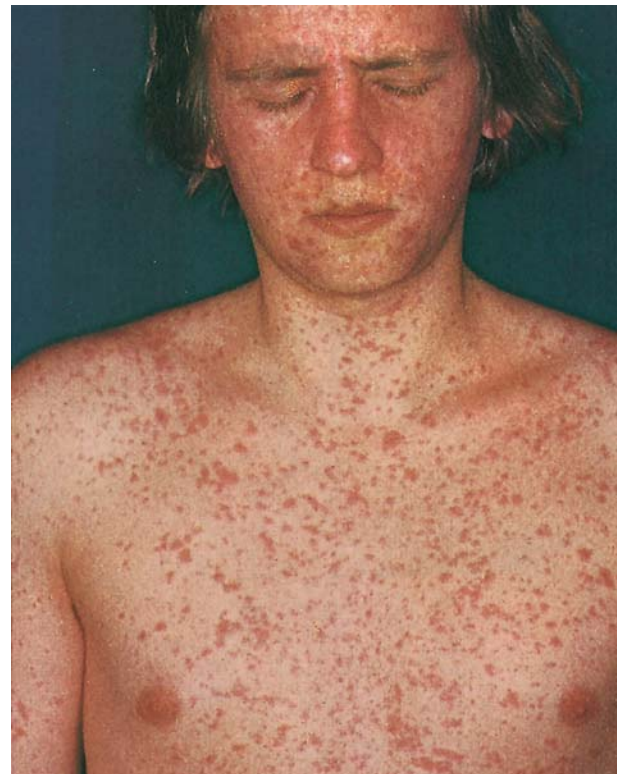
Ansteckungsmodus: Tröpfcheninfektion. **Kontagiosität:** 2 Tage vor Symptombeginn bis 4 Tage nach Auftreten des Exanthems.

Klinik.

Incubationszeit: 10 Tage.

Prodromalstadium: Fieber bis 40,6 °C, Unwohlsein, Appetitmangel, Konjunktivitis mit Lichtscheu, Rhinitis, Laryngitis, trockene Tracheobronchitis, zuletzt kalkspritzerartige weiße Koplik-Flecken an der Wangenschleimhaut.

Exanthemstadium: Beginnt 14 Tage nach der Infektion. Dunkelroter, grobfleckiger, auch konfluierender, makulopapulöser, nicht juckender Hautausschlag, der sich von kranial nach kaudal über den ganzen Körper ausbreitet (■ Abb. 10.1). Klingt nach 4 Tagen in der Ausbreitungsrichtung unter bräunlicher Verfärbung allmählich ab, zuletzt schuppig. Das Fieber geht am 5. Tag des Exanthems zurück, bei Komplikationen verzögert. Krankheitsdauer insgesamt 10 Tage. Milder Verlauf bei partieller Immunität durch aktive oder passive Vakzination.



■ **Abb. 10.1.** Masernexanthem (aus Braun-Falco et al. Dermatologie und Venerologie. Springer, Berlin 2005)

Komplikationen: Häufiger bei Erwachsenen und immunsupprimierten Patienten. Virusbefall der T-Lymphozyten schwächt die Immunabwehr und begünstigt bakterielle Superinfektionen.

Organmanifestationen:

- **Respirationstrakt:** Sekundäre bakterielle Otitis media. Virale oder sekundäre bakterielle Pneumonie. Reaktivierung einer Tuberkulose.
- **Gastrointestinaltrakt:** Gastroenteritis, Hepatitis (Transaminasenanstieg), Adenitis mesenterialis, Appendizitis, Ileocolitis.
- **Zentralnervensystem:** Parainfektiose Enzephalitis zwischen dem 3. und 9. Tag nach Beginn des Exanthems. Wahrscheinlich durch eine immunologische Kreuzreaktion gegen Myelinproteine, nicht direkt durch das Virus bedingt. Mentale Retardierung und Epilepsie können zurückbleiben, Letalität 10%. Sehr selten ist eine subakute sklerosierende Panencephalitis bei Kindern unter 2 Jahren, verbunden mit extrem hohen Antikörpertitern im Serum und Liquor.

Diagnostik. Resultiert aus dem typischen klinischen Bild mit Prodromie und Umgebungserkrankungen. Allergische Exantheme verursachen Juckreiz.

Laboruntersuchung: Nachweis des Masernvirus im Sputumausstrich mit monoklonalen fluoreszierenden Antikörpern. Antikörperanstieg (IgM) 1–2 Tage nach Exanthembeginn.

Differenzialdiagnosen. Scharlach, Mononukleose, Toxoplasmose und Infektionen mit *Mycoplasma pneumoniae* sind bakteriologisch bzw. serologisch abzugrenzen.

Prophylaxe.

Passive Immunisierung: Zur Postexpositionsprophylaxe von Säuglingen ab dem 4. Lebensmonat und schwächlichen Kleinkindern mit Standard-Gammaglobulin (0,25 ml/kg) oder frischem Elternblut intramuskulär.

Aktive Immunisierung: Erstimpfung im 15. Lebensmonat, Zweitimpfung im 4. bis 5. Lebensjahr mit vermehrungsfähigem, virulenzabgeschwächtem Masernvirus, am besten in Form der kombinierten Maser-Mumps-Röteln-Vakzine. Die Restvirulenz kann zu Temperaturerhöhung und leichtem Exanthem führen.

Kontraindikationen: Gravidität, Allergie gegen Hühnereiweiß, aktive Tuberkulose.

Therapie. Vitamin A senkt bei Kindern, besonders in den Entwicklungsländern Morbidität und Mortalität. Dosis 30–60 mg je nach Alter als Einmalgabe. Bei Patienten mit primärer Immunschwäche kommt Ribavirin in Betracht.

Bei **Sekundärinfektionen** Antibiotika. Im Übrigen nur unterstützende Maßnahmen.

10.1.2 Röteln (Rubeolen)

Erreger. Rötelnvirus, ein RNA-Virus aus der Familie der Togaviren.

Epidemiologie. Verbreitung weltweit, seit Einführung der Schutzimpfung rückläufig. Wegen geringer Anfälligkeit ist das epidemische Auftreten selten. Befällt überwiegend Schulkinder. Subklinische Infektionen sind häufig.

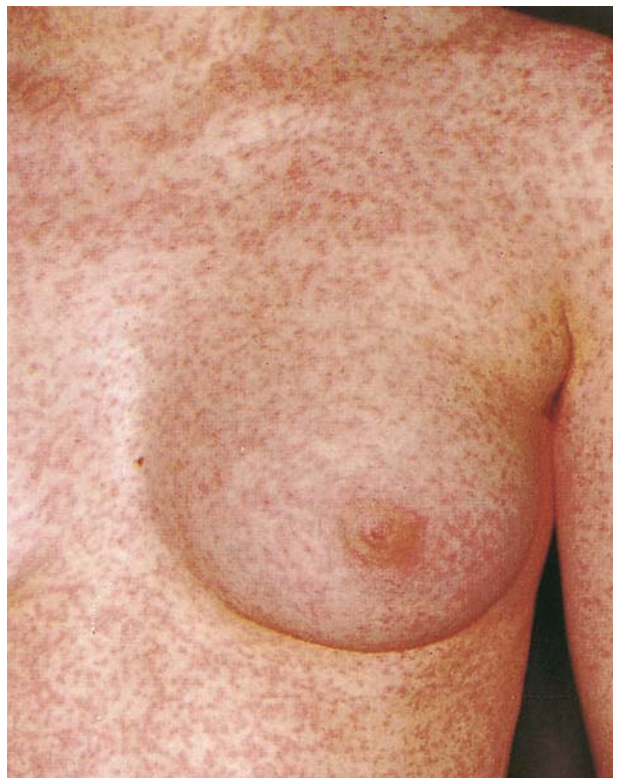
Ansteckungsmodus: Tröpfcheninfektion, aber nur bei engem Kontakt, da das Virus außerhalb des menschlichen Körpers schnell inaktiv wird. Kontagiosität: 7 Tage vor und 7 Tage nach dem Auftreten des Exanthems.

Klinik.

Inkubationszeit: 12–23, im Durchschnitt 18 Tage.

Prodromalstadium: Für 1–2 Tage Mattigkeit, Kopfschmerzen, leichte katarrhalische Erscheinungen, geringes Fieber. Bei Kindern bleiben Prodromi häufig aus oder unbemerkt.

Exanthemstadium: Hellroter, diskreter, diffuser makulöser Hautausschlag. Am ersten Tag am deutlichsten im Gesicht und am Oberkörper, am zweiten Tag auf die Extremitäten und in die Peripherie übergehend (■ Abb. 10.2). Schon am 3. und 4. Tag ab-



■ **Abb. 10.2.** Exanthem bei Röteln (aus Braun-Falco et al. Dermatologie und Venerologie. 5. Aufl., Springer, Berlin 2005)

blassend. Diskrete rote Flecken am Gaumen. Gleichzeitig Anschwellung der nuchalen, okzipitalen und retroaurikulären Lymphknoten, die schon vor dem Exanthem beginnt. Die Temperatur kann auf 38–38,5 °C ansteigen oder normal bleiben. Der Verlauf ist meistens leicht.

Komplikationen:

- **Rubeolenembryopathie:** Mütterliche Infektionen im ersten Trimester der Schwangerschaft führen in 50% der Fälle zur Infektion des Feten mit Fehlbildungen an den gerade in Entwicklung begriffenen Organen: Katarakte (5. Woche), Herz- und Gefäßfehlbildungen (5.–7. Woche), Innenohrschwerhörigkeit (8.–9. Woche), nach der 20. Woche noch isolierte Taubheit. Abortrate bei Infektion in den beiden ersten Monaten 14%. Beim Nachweis einer Rötelinfection im ersten Trimester (IgM-Nachweis oder Titeranstieg) ist eine Interruption angezeigt. Wenn die Exposition weniger als 5 Tage zurückliegt, kann eine passive Immunisierung durchgeführt werden.
- **Arthritis:** An Finger-, Hand- und Kniegelenken, fast nur bei Frauen. Spontanheilung nach einigen Wochen.
- **Thrombopenische Blutungen:** In einem von 3000 Fällen, Dauer bis zu einigen Monaten.
- **Enzephalitis:** Fünffach seltener als nach Masern. Letalität 20–50%.

Diagnostik. Klinisches Bild und Antikörpernachweis (ELISA): Im Serum IgM-Antikörper oder 4-facher Titeranstieg von IgG-Antikörpern. Bei Verdacht auf konnatale Rötelinfection Virusisolierung aus dem Nasensekret. Im Blutbild Leukopenie und atypische Lymphozyten.

Prophylaxe.

Passive Immunisierung: Mit Rötel-Immunglobulin zur Postexpositionsprophylaxe in der Schwangerschaft. Zur Prophylaxe bzw. Mitigierung der Röteln und ihrer Komplikationen in jedem Lebensalter, möglichst kurz nach der Exposition.

Aktive Immunisierung: Mit Röteln-Vakzine, am besten in Kombination mit Lebendimpfstoffen gegen Masern und Mumps (MMR) bei allen Kindern zwischen dem 12. und 15. Lebensmonat. Zur Verhütung der Embryopathie Impfung aller seronegativen Mädchen im Alter zwischen 11 und 14 Jahren. Keine Impfung 3 Monate vor und während einer Schwangerschaft.

10.1.3 Varizellen Herpes zoster

Erreger. Varizellen-Zoster-Virus (VZV), DNA-Virus aus der Familie der Herpesviren. Verursacht bei der Primärinfektion die Varizellen (Windpocken), bei der endogenen Reaktivierung den Herpes zoster (Gürtelrose).

Epidemiologie.

Varizellen: Verbreitung weltweit, bei allen Rassen endemisch auftretend, sehr ansteckend. Betroffen sind hauptsächlich Kinder zwischen dem 2. und 6. Lebensjahr.

Herpes zoster: Reaktivierung des in Spinalganglien latent persistierenden Virus bei Immunitätsverlust im Alter (zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr, 5–10 Fälle auf 1000 Personen) oder bei krankheitsbedingter Immunschwäche (z.B. Lymphome, Leukämien, immunsuppressive Therapie, Zustand nach Knochenmarktransplantation).

Klinik.

Varizellen

Inkubationszeit: Im Durchschnitt 14–17 Tage.

Symptome: Krankheitsbeginn meistens ohne Prodromi mit Fieber (37,8–39,4 °C) und einem juckenden, makulopapulösen Exanthem, dessen Effloreszenzen schnell vesikulär und vesikopustulär werden und nach dem Aufkratzen verkrusten (▣ Abb. 10.3). Typisch ist das schubweise Fortschreiten des Exanthems über einige Tage und das dadurch bedingte Nebeneinander von Effloreszenzen unterschiedlichen Alters. Am stärksten befallen werden Gesicht und Oberkörper. Läsionen treten auch am behaarten Kopf, an der Rachenschleimhaut und der Vagina auf. Der Schweregrad variiert erheblich. Nach 2–3 Wochen fallen die Krusten ab. Das Allgemeinbefinden ist gewöhnlich nur wenig beeinträchtigt.

Komplikationen: Bakterielle Superinfektion der Haut nach Aufkratzen der Läsionen. Parainfektiose Meningoenzephalitis 3–10 Tage nach Beginn des Exanthems, meistens gutartig verlaufend. Varizellenpneumonien, bevorzugt bei Erwachsenen, mit hohem Fieber, Hämoptysen und pleuritischem Brustschmerz. Auch Myokarditiden, Nephritiden, Arthritiden und asymptotische Hepatitiden kommen vor.

Diagnostik. Zu sichern durch das typische Exanthem, eine zurückliegende Exposition und den Antikörpernachweis.

Herpes Zoster

Prodromi: Intensive, manchmal von Fieber begleitete Schmerzen in einem Dermatome, in das die Viren aus dem entzündeten Spinalganglion entlang der sensiblen Nerven einwandern.

Symptome: 48–72 Stunden nach Einsetzen der Schmerzen entsteht im Bereich eines Dermatoms ein makulopapulöses, oft bandförmiges Exanthem, dessen Effloreszenzen, schnell in Bläschen und Pusteln übergehen und später verkrusten (▣ Abb. 10.4). Nach dem Abfallen der Krusten kann die Haut normal oder atrophisch sein. Am häufigsten sind die Dermatome T3–L3 betroffen, nicht selten aber auch die Trigeminusäste (hauptsächlich der N. ophthalmicus). Beim Zoster oticus treten Otagien, Hypo- oder Hyperakusis, Drehschwindel und Erbrechen auf. Bei



■ **Abb. 10.3.** Varizellen (aus Braun-Falco et al. Dermatologie und Venerologie. 5. Aufl., Springer, Berlin 2005)

schlechter Abwehrlage (in etwa 2–5% aller Fälle) kann sich ein generalisierter Zoster mit kutaner Dissemination, Pneumonitis und Hepatitis entwickeln. **Normalverlauf:** Abheilung der Hautveränderungen in 10 Tagen bis 4 Wochen.

Komplikationen: Hauptsächlich jenseits des 50. Lebensjahres monatelange quälende Neuralgien im betroffenen Dermatom nach Abheilung der Hautläsionen. Bakterielle Superinfektion der Effloreszenzen. Meningoenzephalitiden mit Fieber, Kopfschmerz und Erbrechen. Selten zerebrale granulomatöse Angiitis mit kontralateraler Hemiplegie.

Diagnostik. Ergibt sich aus dem schmerzhaften Prodromalstadium und der Begrenzung des Exanthems auf ein einzelnes Dermatom. In Zweifelsfällen Virusnachweis im Pustelabstrich mittels fluoreszierender monoklonaler Antikörper. Im neuralgischen Vorstadium ist die Diagnose kaum möglich. Es kann in seltenen



■ **Abb. 10.4.** Zoster im Segment Th6 links (aus Braun-Falco et al. Dermatologie und Venerologie. 5. Aufl., Springer, Berlin 2005)

Fällen die einzige Manifestation des Zosters bleiben, der dann nur serologisch zu erfassen ist.

Prophylaxe. Isolierung erkrankter Personen. Möglichkeiten der Immunprophylaxe sind:

- **Passive Immunisierung:** Mit Varizellen-Zoster-Immunglobulin vom Menschen innerhalb von 96 Stunden nach Exposition durch Personen mit Varizellen oder Zoster.

Indikation: Bei immungeschwächten Kindern, immunkompetenten, empfänglichen Erwachsenen und Neugeborene frisch erkrankter Mütter.
- **Aktive Immunisierung:** In den USA wird die Impfung mit abgeschwächter Varizellenvakzine (OKA) empfohlen bei:
 - Kindern vom vollendeten 1. bis zum 12. Lebensjahr, sofern sie noch keine Infektion hatten (eine Dosis)
 - seronegativen Erwachsenen (2 Dosen im Abstand von 4–6 Wochen). Das Ziel ist eine starke Eindämmung der Varizellen und des Zosters im Alter und bei Immungeschwächten. Die in Deutschland verfügbare Vakzine soll erst ab dem 12. Lebensjahr verwendet werden.
- **Medikamentöse Prophylaxe:** Bei Risikopatienten jenseits der 96-Stunden-Grenze bis zu 7 Tagen nach der Exposition mit Valacyclovir oder Famciclovir.

Therapie.

Varizellen

Betruhe während des Fiebers. Gute Hygiene mit täglichem Baden, Feuchtigkeit lindert Juckreiz. Kürzung der Fingernägel. Lokalthherapie mit Nebacetin- oder Thyrothricin-Puder gegen bakterielle Sekundärinfektion.

Eine orale Behandlung mit Acyclovir (Zovirax®) kommt bei Erwachsenen (5×800 mg/Tag für 5–7 Tage) und Kindern <12 Jahren (20 mg/kg alle 6 Std.) nur in Betracht, wenn sie innerhalb von 24 Stunden nach Beginn des Exanthem eingeleitet wird. Bei Immunschwäche muss Acyclovir intravenös gegeben

10.1 · Virusinfektionen

werden (10–12,5 mg/kg alle 8 Std. für 7 Tage). Acetylsalicylsäure ist bei Kindern wegen Gefahr eines Reye-Syndroms kontraindiziert.

Herpes zoster

Lokalbehandlung mit Nebacetinpuder. Antivirale Therapie mit Acyclovir (800 mg p.o. alle 4 Std. für 5–7 Tage). Muss innerhalb von 48–72 Stunden begonnen und bei immungeschwächten Patienten intravenös durchgeführt werden (Acyclovir 10–12,5 mg/kg 8-stündlich über 7 Tage). Für die orale Therapie bei Erwachsenen ist Famciclovir (3×500 mg/Tag für 7 Tage) vorzuziehen.

10.1.4 Infektionen durch Herpes-simplex-Viren

Erreger. Herpes-simplex-Virus Typ 1 (HSV-1) und Typ 2 (HSV-2), DNA-Viren aus der Familie der Herpes-Viren. Beide Viren bleiben lebenslang im Organismus und geben zu endogenen Rezidiven Anlass. Während der Latenz sind sie in Ganglienzellen lokalisiert, aber nicht als Viruspartikel, sondern als in das Genom der Wirtszelle inkorporierte virale DNA. Zur Aktivierung der Virussynthese kommt es durch fieberhafte Infekte, immunsuppressive Therapie, Sonnenbrand, gastrointestinale Erkrankungen, hormonelle Einflüsse (Menstruation), psychische Traumata und andere belastende Einwirkungen. Nach der Reaktivierung kehren die Viren via Nervenfasern in das ursprüngliche Invasionsgebiet zurück und können dort wieder Läsionen setzen.

Epidemiologie. Verbreitung weltweit. Der Durchseuchungsgrad mit HSV-1 erreicht im 5. Lebensjahrzehnt über 90%. Die HSV-1-Infektion erfolgt meistens im Kindesalter, wobei 99% der Fälle subklinisch verlaufen.

Ansteckungsmodus: Tröpfen- und Schmierinfektion. Das HSV-2 wird überwiegend beim Geschlechtsverkehr übertragen. Die Durchseuchung beginnt daher erst nach der Pubertät. Von den Erwachsenen sind etwa 25% seropositiv, Frauen etwas häufiger als Männer. Auch die HSV-2-Infektion kann subklinisch verlaufen, so dass es zahlreiche nicht identifizierte Carrier gibt. Häufig inapparent bleiben nicht nur die Primärinfektionen mit beiden Viren, sondern auch die mit Virusausscheidung einhergehenden Reaktivierungen, was die Ermittlung der Ansteckungsquelle sehr erschwert.

Klinik.

Inkubationszeit: 1–26 Tage, im Durchschnitt 6–8 Tage.

Orofaziale Infektion: Die Primärinfektion manifestiert sich als Gingivostomatitis (Abb. 10.5) und Pharyngitis mit Bläschenbildung und schmerzhaften, gelblich belegten Ulzera an der Schleimhaut der ganzen Mundhöhle, mitunter auch am Lippenrot und in der Umgebung des Mundes. Sie wird von Fieber, Abgeschlagenheit und submandibulären Lymphknotenschwellungen begleitet. Reaktivierungen des Virus führen zum rezidivierenden Herpes labialis mit gruppenförmig angeordneten, in



■ **Abb. 10.5.** Gingivostomatitis herpetica (aus Braun-Falco et al. Dermatologie und Venerologie. 5. Aufl., Springer, Berlin 2005)

Verkrustung übergehenden Bläschen am äußeren und inneren Lippenrand. Infektionen durch reaktiviertes Virus können auch das Auge (Keratokonjunktivitis herpetica) und das ZNS (Meningoencephalitis herpetica) befallen. Bei Kindern mit Neurodermitis droht durch Virusabsiedlung in den Hautläsionen das gefürchtete generalisierte Eczema herpeticatum Kaposi, das mit hohem Fieber und großer Hinfalligkeit einhergeht.

Genitale Infektionen: Die Primärerkrankung ist eine fieberhafte Vulvovaginitis mit Schleimhautschwellung, Bläschen, Pusteln und kleinen Ulzera Bereich von Vagina, Vulva und der umgebenden Haut. In 80% der Fälle sind Urethra und Zervix mitbetroffen. Beim Mann ist der Penis entzündet, vor allem im Sulcus coronarius. Reaktivierungen des Virus führen zu weniger ausgedehnten Bläschenausschlägen im Urogenitalbereich und nicht mehr zum Temperaturanstieg.

Herpes-Panaritium: Über Hautabschürfungen kann das Virus in Finger eindringen, die mit infektiösen Hautläsionen in Berührung gekommen sind. Infizierte Finger schwellen rot an und weisen an der Spitze zahlreiche kleine Pusteln auf.

Viszeraler Herpes simplex: Isolierte Manifestationen sind eine ulzerierende Ösophagitis mit Retrosternalschmerz und Dysphagie, eine fokale nekrotisierende Segmentpneumonie und eine

Hepatitis mit Ikterus und Transaminasenanstieg im Serum. Disseminierte Herpes-simplex-Infektionen mit ausgedehnten Hautveränderungen, multiplen Organmanifestationen und hohem Fieber werden bei angeborener und erworbener Immunschwäche, chemotherapeutisch behandelten Tumoren, Verbrennungen, nach Transplantationen und als Komplikation schwerer Infektionskrankheiten beobachtet. Dabei spielt das Versagen der zellulären Immunabwehr eine größere Rolle als ein Antikörpermangel.

Diagnostik. Der Lokalbefund (Bläschenbildung auf erythematösem Untergrund) ist nicht beweisend (Verwechslungsmöglichkeit mit Varizellen). **Zytologisch** sind in Abstrichen vom Bläscheninhalt oder Ulkustrand Riesenzellen mit typischen intranukleären Einschlüssen nachzuweisen. Zu sichern ist die Diagnose durch **Virusanzüchtung** in verschiedenen Zellkultursystemen. Die Identifizierung des Virus gelingt auch mit **immunologischen Methoden des Antigennachweises** und mit der Polymerasekettenreaktion (PCR). **Antikörperbestimmungen** erfassen die HSV-Carrier und liefern bei Serokonversion im Krankheitsverlauf die Diagnose.

Prophylaxe. Eine Schutzimpfung gibt es bisher nicht. Kondome verhüten die Ansteckung mit Herpes genitalis. Bei häufigen Rezidiven und Hochrisikopatienten kommt eine zeitlich begrenzte prophylaktische Chemotherapie (► unten) in Betracht.

Therapie. Das Standardmittel ist Acyclovir. Durch Hemmung der viralen DNA-Synthese beschleunigt es die Rückbildung der Allgemeinsymptome und der Hautveränderungen. Bei mukokutanen Läsionen wird es per os (5-mal tgl. 200 mg für 5 Tage) oder intravenös (5 mg/kg alle 8 Std.), bei ZNS- und viszeralem Befall ausschließlich intravenös (bis 10 mg/kg alle 8 Std.) appliziert. Zur oralen Therapie eignen sich auch Famciclovir (3-mal tgl. 250 mg) und Valaciclovir (3-mal tgl. 1000 mg). Für resistente Fälle kommen Cidofovir und Foscarnet in Betracht. Die Lokalbehandlung ist von begrenzter Wirksamkeit. Gebräuchlich sind Cremes mit Aciclovir, Penciclovir oder Foscarnet.

10.1.5 Infektiöse Mononukleose

Erreger. Epstein-Barr-Virus (EBV), ein DNA-Virus aus der Familie der Herpes-Viren. Infiziert ausschließlich B-Lymphozyten (auch in den Krypten der Tonsillen) und Epithelzellen des Nasopharynx, da beide als einzige Zelltypen Rezeptoren für EBV besitzen. Replikation und Freisetzung des EBV erfolgen hauptsächlich im befallenen Epithel. In der replikativen Phase exprimiert das Virusgenom frühe und späte Proteine (»Early«- und »Late«-Antigene), gegen die diagnostisch wichtige Antikörper gebildet werden. Von den zirkulierenden B-Lymphozyten ist in der akuten Phase nur einer von 1000 infiziert. Nach der Genesung beträgt die Relation 1:10⁶. Nur wenige der befallenden B-Lymphozyten

produzieren EBV. Die meisten bleiben latent infiziert mit einer sich zum Ring schließenden Virus-DNA, produzieren weiter Antikörper und dazu mehrere viruskodierte nukleäre Antigene (EBNA). Antikörper gegen diese Proteine sind bei allen Infizierten lebenslang nachzuweisen (► unten). In vitro latent infizierte B-Lymphozyten werden in unbegrenzt teilungsfähige Lymphoblasten transformiert, ein als Immortalisierung bezeichnetes Phänomen. In vivo induzieren die latent infizierten B-Lymphozyten mit Virusantigenen an ihrer Oberfläche eine immunologische Abwehrreaktion der stark proliferierenden T-Lymphozyten und Makrophagen. Außerdem findet eine polyklonale Aktivierung nicht infizierter B-Lymphozyten statt, die humorale Antikörper gegen körpereigene und Virusantigene bilden. Die klinischen Erscheinungen der Mononukleose an den Schleimhäuten und im lymphatischen Gewebe sind eine Folge der immunologischen Abwehrreaktionen. Bei angeborenen oder erworbenen Defekten der zellulären Immunabwehr werden latent infizierte B-Lymphozyten nicht ausreichend supprimiert. Durch unkontrollierte Proliferation können dann poly- und monoklonale maligne Lymphome entstehen.

Epidemiologie. Das EBV ist weltweit verbreitet und befällt die Mehrzahl der Menschen als lebenslange latente Infektion. Mit wenigen Ausnahmen wird sie im Kindesalter symptomlos oder als leichte Pharyngitis durchgemacht und hinterlässt Immunität. Das Krankheitsbild der Mononukleose resultiert in 75% der Fälle bei Erstinfektion junger Erwachsener im Alter zwischen 17 und 25 Jahren und tritt nach dem 40. Lebensjahr nur noch extrem selten auf. Ansteckungsquelle sind meistens asymptomatische Virusausscheider. Die Übertragung erfolgt durch intensiven Kontakt mit infektiösem Mundspeichel, vor allem beim Küssen (kissing disease), wahrscheinlich auch beim Trinken aus derselben Flasche. Die EBV-Infektion scheint außerdem an der Pathogenese von 3 B-Zellmalignomen immunsupprimierter Patienten beteiligt zu sein. Es sind das Burkitt-Lymphom, der Morbus Hodgkin und die nach Transplantationen vorkommende myeloproliferative Erkrankung.

Klinik.

Inkubationszeit: 4–6 Wochen.

Prodromi: Kopfschmerzen, Mattigkeit, Gliederschmerzen für 1–2 Wochen.

Symptome: Fieber, in 4–8 Tagen intermittierend oder kontinuierlich bis 40 °C steigend. Anorexie, Übelkeit, kein Erbrechen. Starke Schwellung und Rötung der Tonsillen (■ Abb. 10.6) mit meist konfluierenden gelblichen Belegen, die leicht abzustreifen sind. Schwellung auch der Uvula und der Lymphfollikel an der Rachenwand. Petechien am Übergang vom harten zum weichen Gaumen, daneben Stomatitis und Gingivitis. Meistens erhebliche Dysphagie, Mundatmung bei Verlegung des Nasenpharynx, oft etwas Husten. Manchmal Konjunktivitis mit Lidödem, selten Uveitis und Neuritis optica. In allen Fällen generalisierte Lymphknotenschwellung, besonders im nuchalen und okzipitalen Be-



■ **Abb. 10.6.** Tonsillitis bei Mononukleose mit stark vergrößerte Tonsillen ohne Eiterpfropfe (aus Braun-Falco et al. Dermatologie und Venerologie. 5. Aufl., Springer, Berlin 2005)

reich. Milzvergrößerung bei 50% der Patienten, Lebervergrößerung mit leichtem Ikterus bei 25%.

Diagnostik. Die Diagnostik ergibt sich aus klinischem Befund, Lymphoidzellen im Blutausstrich, positivem Paul-Bunell-Test und dem Nachweis spezifischer EBV-Antikörper. Frische Infektion bei Nachweis von IgM-anti-VCA und der Konstellation IgG-anti-VCA positiv, IgG-anti-EBNA negativ. Eine frische Infektion ist beim Vorliegen von IgG-anti-EBNA auszuschließen. Die Diagnose einer chronisch-aktiven EBV-Infektion ist problematisch, allenfalls bei persistierenden hohen Titern von IgG-anti-VCA und fehlenden Antikörpern gegen EBNA vertretbar.

Laborbefunde

Blutbild: Leukozytose von $10 \times 10^3/\text{mm}^3$ bis $20 \times 10^3/\text{mm}^3$ mit absoluter Lymphozytose. Im Ausstrich über 10% der charakteristischen Lymphoidzellen. Das sind überwiegend zytotoxische CD8-T-Lymphozyten, größer als normale Lymphozyten, mit mehr basophilem, granulafreiem Zytoplasma und weniger pyknotischem Kern, der Nukleolen aufweisen kann. Vermehrt sind auch die Monozyten.

Paul-Bunell-Test: Erfasst heterophile Antikörper gegen Schaf-, Rinder und Pferdeerythrozyten, die ein für die Mononukleose charakteristisches Immunphänomen darstellen, obwohl sie nicht mit EBV reagieren. Sie entstehen neben anderen Antikörpern (► unten) im Rahmen einer polyklonalen Stimulation der B-Lymphozyten durch das EBV. Ein auslösendes Antigen wurde bisher nicht gefunden. Die heterophilen Antikörper treten in den ersten 2 Wochen auf und erreichen in der 2. und 3. Woche die höchsten Titer. Der Agglutinationstest mit Formaldehyd-behandelten Pferdeerythrozyten hat eine diagnostische Genauigkeit von 99%.

Spezifische EBV-Antikörper: Bei Krankheitsbeginn sind IgM-anti-VCA-Antikörper nachzuweisen. Sie werden gegen das in der späten Replikationsphase produzierte Viruskapsid-Antigen (VCA) gebildet und erreichen in der zweiten Woche den höchsten Titer. Danach werden sie von IgG- und IgA-anti-VCA-Antikörpern abgelöst. Erstere haben in der dritten Woche maximale Titer und persistieren lebenslang. Passagere Antikörper gegen das Antigen D der Frühphase der Virusreplikation (IgG-anti-EA [D]) mit einem Titergipfel in der zweiten Woche treten nur bei 80–85% der Patienten auf. Erst nach mehreren Wochen erscheinen Antikörper gegen die nukleären Antigene (IgG-anti-EBNA) und bleiben auf Dauer nachweisbar.

Sonstige Antikörper: Dazu gehören Autoantikörper gegen zelluläre Antigene in T- und B-Lymphozyten, Myelomzellen, glatten Muskelzellen, Schilddrüse und Magen, ferner Rheumafaktoren und Anti-Cardiolipinantikörper. Sie scheinen das Ergebnis einer polyklonalen Aktivierung von B-Lymphozyten und kaum von pathogenetischer Bedeutung zu sein.

Leberfermente: In 40–100% der Fälle sind die Serumwerte der LDH, alkalischen Phosphatase, GOT und GPT mäßig erhöht, bei einem Drittel auch das Bilirubin mit Maximalkonzentrationen bis 8 mg/dl. Biopsisch findet man mononukleäre periportale Infiltrate, kaum Leberzellnekrosen. Mit permanenter Leberschädigung ist nicht zu rechnen.

Komplikationen: Häufigkeit unter 1%.

- **Milzruptur:** In 0,2% der Fälle, spontan oder durch Traumen.
- **Blut:** Hämolytische Anämien mit positivem Coombs-Test. Thrombopenische Purpura, leichte Granulozytopenie, selten Knochenmarksuppression mit aplastischer Anämie.
- **Herz:** EKG-Veränderungen (ST/T-Abschnitt), Myokarditis, Perikarditis.
- **Atemwege:** Obstruktion durch Pharynxödem, sekundäre Streptokokkenangina, Segmentpneumonie, Pleuritis.
- **Nervensystem:** Mononeuritis, Fazialisparese, Meningitis, Enzephalitis, Guillain-Barré-Syndrom
- **Abdominalorgane:** Sehr selten Leber- und Niereninsuffizienz.
- **Nieren:** Leichte Albuminurie und Hämaturie.

Differenzialdiagnosen. Blutbildveränderungen mit Lymphoidzellen wie bei der Mononukleose kommen bei Zytomegalieinfektion, Toxoplasmose und Infektion mit Herpesvirus 6 und Hepatitisviren vor. Bei diesen Krankheiten werden aber keine heterophilen Antikörper gebildet.

Therapie. Verfügbar sind weder eine Immunprophylaxe noch eine spezifische Behandlung. Die akute Mononukleose klingt im Laufe einiger Wochen ab und ist gewöhnlich nach 2 Monaten ausgeheilt. Todesfälle kommen äußerst selten vor. Acyclovir ist unwirksam. Starke Rachensymptome und hohes Fieber sprechen schnell auf eine kurzzeitige Prednisonbehandlung an. Eine durch Abstrich

gesicherte sekundäre Streptokokkenangina ist mit Penicillin zu behandeln. Ampicillin verursacht nicht selten Exantheme.

10.1.6 Zytomegalie

Erreger. Zytomegalievirus (CMV), ein DNA-Virus aus der Familie der Herpesviren. Sein Name rührt von der starken Größenzunahme CMV-befallener Zellen her, die außerdem durch einen großen eosinophilen Einschluss im Zellkern gekennzeichnet sind. Das CMV infiziert unterschiedliche Zelltypen. Entweder vermehrt es sich unter Lyse der Zellen oder die Infektion bleibt bis zu einer Reaktivierung latent. In vitro wächst das CMV vorzugsweise in menschlichen Fibroblasten.

Epidemiologie. Infektionen mit dem weltweit verbreiteten CMV bestehen lebenslang. Die Primärinfektion erfolgt meistens im Kindesalter und bleibt ebenso wie eine Reaktivierung des CMV bei immunkompetenten Personen in den meisten Fällen asymptomatisch. Der Durchseuchungsgrad variiert zwischen 30 und 90%. Er nimmt unter schlechten hygienischen Lebensbedingungen zu. Virushaltig sind Milch, Speichel, Fäzes, Urin, Samenflüssigkeit, Organtransplantate und Blutkonserven, die das CMV in Monozyten beherbergen.

Ansteckungsmodus: Schmier- und Tröpfcheninfektion bei wiederholten engen Kontakten (Kindergärten). Übertragung beim Geschlechtsverkehr, durch Bluttransfusionen und Organtransplantate, diaplazentar auf den Feten bei primärer, seltener bei reaktivierter Infektion der Mutter während der Schwangerschaft. Erheblich gefährdet sind Patienten mit angeborener oder erworbener Immunschwäche, weil ihnen schwere generalisierte Infektionen mit tödlichem Ausgang drohen.

Klinik.

Inkubationszeit: 20–60 Tage.

Zu unterscheiden sind:

- **Kongenitale CMV-Infektion:** Bei mütterlicher Primärinfektion in der Schwangerschaft wird das CMV auf etwa 50% der Feten übertragen. Von den Infizierten erkranken 5% an einer disseminierten CMV-Einschlusskrankheit mit Mikrozephalie, zerebralen Kalkablagerungen, mentaler Retardierung, Krampfanfällen, interstitieller Pneumonie, Hepatomegalie und Thrombopenie in wechselnden Kombinationen und Schweregraden. Frühgeburten sind häufig. Die Mortalität beträgt 20–30%. Von den bei der Geburt asymptomatischen Kindern entwickeln 5–25% im Laufe der nächsten Jahre psychomotorische Störungen, Seh- und Gehörschäden und dentale Anomalien.
- **Perinatale CMV-Infektion:** Die Ansteckung erfolgt bei der Passage des Geburtskanals oder durch die Muttermilch. Von den länger als einen Monat gestillten Säuglingen seropositiver Mütter werden 40–60% infiziert. Die Mehrzahl bleibt asymptomatisch. Vereinzelt kommt es zur CMV-Pneumo-

nie, Hepatitis, Anämie und Lymphozytose, sowie zu Mischinfektionen mit Chlamydia trachomatis und P. carinii, besonders bei Frühgeburten.

- **CMV-Mononukleose:** Das der EBV-Mononukleose ähnliche Krankheitsbild ist die klinische Manifestation einer CMV-Primärinfektion bei immunkompetentem Individuen jenseits der Neugeborenenperiode. Es ist relativ selten, kommt in jedem Alter vor, nach Bluttransfusionen, hauptsächlich aber bei jungen Erwachsenen, deren häufigster Ansteckungsmodus der Sexualkontakt ist.

Symptome: Langsam ansteigendes Fieber bis 40 °C über mehrere Tage, Abgeschlagenheit, Gliederschmerzen, Pharyngitis und Halslymphknotenschwellung (schwächer als bei EBV-Mononukleose), Milzvergrößerung.

Seltene Komplikationen: Segmentpneumonie, Pleuritis, Myokarditis, Arthritis und Enzephalitis. Die Erkrankung heilt in 2–6 Wochen ab, kann aber eine monatelange Asthenie hinterlassen.

Laborbefunde: Absolute und relative Lymphozytose, Vermehrung der Monozyten. Im Blutausstrich über 10% Lymphoidzellen (aktivierte CD8-T-Lymphozyten). Im Serum keine heterophilen Antikörper (Paul-Bunnell-Test negativ). Dadurch von der EBV-Mononukleose sicher zu unterscheiden.

- **CMV-Infektion bei Immunschwäche:** Störungen der Immunabwehr, insbesondere der T-Zellenfunktion, lassen das relativ harmlose CMV zu einem häufigen und äußerst gefährlichen Krankheitserreger werden. Es ist das wichtigste virale Pathogen für organtransplantierte Patienten und AIDS-Kranke. Erhöht anfällig sind auch langfristig immunsuppressiv behandelte Patienten mit Kollagenkrankheiten Leukämien und anderen Malignomen.

Symptome: Beginn mit anhaltendem Fieber, Unwohlsein, Schwäche, Anorexie, Glieder- und Gelenkschmerzen. In der **Initialphase** bereits Leberfunktionsstörungen, Leukopenie, atypischen Lymphozyten und Thrombopenie. Mit Tachypnoe, Hypoxie, trockenem Husten und retikulonodulären Infiltraten im **Röntgenbild** manifestiert sich dann eine interstitielle Pneumonie. Hinzu kommen oft gastrointestinale Ulzera wechselnder Ausbreitung im Ösophagus, Magen, Dünndarm und Dickdarm. Nach Lebertransplantationen steht eine Hepatitis im Vordergrund.

Diagnostik. Virusnachweis im Urin, Speichel, Blut, Zervixsekret, Sperma oder im Biopsiematerial (Lunge, Leber) auf Gewebekulturen menschlicher Fibroblasten, wo das CMV abhängig von der Titerhöhe nach wenigen Tagen oder einigen Wochen spezifische zytopathogene Effekte (»Eulenaugen«) erzeugt. Eine schnellere, ähnlich empfindliche Methode ist die DNA-Hybridisierung. Positive Befunde sind nur im Zusammenhang mit dem klinischen Bild zu verwerten, da die Virusausscheidung nach einer primären oder reaktivierten Infektion monatelang andauern kann. Bei Immunschwächekrankheiten, insbesondere AIDS, sind gleichzeitig vorhandene konkurrierende Infektionserreger in Betracht zu ziehen.

10.1 · Virusinfektionen

Die Antikörperbestimmung ist nur bei einem Titeranstieg um 4 Stufen oder dem Nachweis von IgM-Antikörpern aussagefähig, beweisend aber erst im Zusammenhang mit der Virusisolierung.

Therapie. Eine Vakzine zur aktiven Schutzimpfung gibt es noch nicht. CMV-negative Patienten mit hohem Risiko sollten Blutspenden und Transplantate nur von CMV-negativen Spendern erhalten. Zusätzlich kann eine passive Immunisierung mit CMV-Immunglobulin erfolgen.

Als **antivirales Chemotherapeutikum** ist das Nukleosidderivat Ganciclovir wirksam. Es hemmt die DNA-Polymerase des CMV. Die Ansprechraten liegen zwischen 50 und 90%. Einleitung: Täglich 2 Infusionen mit 5 mg/kg über 2–3 Wochen. Erhaltungstherapie: Über mehrere Monate eine Infusion zu 5 mg/kg an 5 Tagen der Woche oder 3 g täglich per os. Nebenwirkungen: Leukopenie (30%), Thrombopenie und Anämie.

Äquivalente Aktivität gegen CMV besitzt Foscarnet, das aber toxischer ist und gewöhnlich erst bei Ganciclovir-Resistenz eingesetzt wird. Man infundiert für 2 Wochen alle 8 Stunden 60 mg/kg und danach langfristig einmal täglich 90–120 mg. Orale Präparate stehen nicht zur Verfügung.

10.1.7 Pocken

Erreger. Variola-Virus, ein DNA-Virus der Gattung Orthopox aus der Familie der Poxviren. Verwandte Viren: Alastrim-Virus, das eine leichte Form der Pocken hervorrief und das für die aktive Immunisierung gegen Pocken verwendete Vaccinia-Virus, das in der Natur nicht vorkommt (wahrscheinlich ein hybrides Virus aus Variolavirus und Kuhpockenvirus, bei wiederholten Viruspassagen entstanden). Einziger Wirt ist der Mensch.

Epidemiologie. Der letzte Pockenfall trat 1977 in Somalia auf. Im Jahre 1980 wurden die Pocken von der WHO als ausgerottet deklariert. Die Pflicht zur Schutzimpfung ist seit 1982 weltweit aufgehoben. Die Übertragung von Mensch zu Mensch erfolgte aeren durch Tröpfchen- und Staubinhalation.

Klinik. Nur noch von historischem Interesse. Nach hochfieberhaftem Initialstadium vesikuläres Pockenexanthem am ganzen Körper, das unter erneutem Fieberanstieg pustulös wird und verkrustet. Im Gegensatz zu den Varizellen sind alle Effloreszenzen im gleichen Entwicklungsstadium. Komplikationen: Schwere Blutungen, sekundäre bakterielle Pneumonien, Kreislaufversagen, Enzephalomyelitiden. Mortalität bis zu 40%, beim Alastrim-Virus 2%.

10.1.8 Virusinfektionen des Respirationstraktes

In diesem Abschnitt werden die durch Viren verursachten sog. grippalen Infekte oder Erkältungskrankheiten behandelt. Es sind

gewöhnlich leichte, spontan abheilende Infektionen, die teils die oberen, teils die unteren Atemwege oder beide betreffen. Bei Säuglingen, Kleinkindern und Patienten mit Immunschwäche können sie aber einen schweren Verlauf nehmen. Die echte Virusgrippe (Influenza), eine schwere Allgemeininfektion, wird gesondert dargestellt.

Rhinovirus-Infektionen

Erreger. Rhinoviren sind RNA-Viren aus der Familie der Picornaviren. Vermehren sich bevorzugt bei 33–34 °C, der Temperatur in den Nasenwegen. Über 100 Serotypen wurden erfasst.

Epidemiologie. Vorkommen weltweit, hauptsächlich bei Säuglingen und Kleinkindern. Anteil an den Erkältungskrankheiten der Erwachsenen 15–40%.

Übertragung: Durch Tröpfcheninfektion und Hand-zu-Hand-Kontakt mit anschließender Selbstinokulation in die konjunktivale oder Nachenschleimhaut. Ansteckungsgefahr in Kindergärten und Familien.

Klinik.

Inkubationszeit: 1–2 Tage.

Symptome: Beginn mit Nasenkatarrh, Niesen und Anschwellen der Nase. Anschließend schmerzhafte Rötung der Rachenschleimhaut, die auch als Initialsymptom auftreten kann. Nasensekret wässrig und schleimig, Gelbfärbung nur bei eitriger bakterieller Sekundärinfektion. Allgemeinbefinden kaum beeinträchtigt, in der Regel kein Fieber. Spontane Rückbildung nach 4–9 Tagen.

Komplikationen: Selten treten Sinusitis und Otitis durch Störung des Sekretabflusses, bei Kleinkindern auch Bronchitis, Bronchiolitis und Bronchopneumonie auf.

Diagnostik. Auf eine ätiologische Diagnose wird allgemein verzichtet. Möglich ist sie durch Anzüchtung des Virus aus Nasensekret in der Gewebekultur. Antikörperbestimmungen haben wegen der Vielzahl der Serotypen keine praktische Bedeutung.

Therapie. Symptomatisch mit abschwellenden Nasentropfen oder Phenylpropanolamin-Präparaten per os. Antibiotika nur bei bakterieller Superinfektion (Otitis, Sinusitis). Körperliche Schonung. Vakzinen zur aktiven Schutzimpfung sind nicht verfügbar.

Coronavirus-Infektionen

Erreger. Die Coronaviren, benannt nach den keulenförmigen Fortsätzen an ihrer Oberfläche, bilden eine eigene Familie. Es sind RNA-Viren, von denen 3 Untergruppen isoliert wurden (B814, 229E, OC43).

Epidemiologie. Coronaviren verursachen rund 10% der grippalen Infekte. Die Rate seropositiver Personen variiert in verschiedenen Populationen von 12 bis über 80%.

Übertragung: Durch Tröpfcheninfektion.

Klinik.

Inkubationszeit: 3 Tage.

Symptome: Nasenkatarrh, Niesen, Rachenreizung, gewöhnlich kein Fieber. Asthma und chronische Bronchitiden können exazerbieren. Bei Säuglingen und Rekruten wurden Pneumonien beobachtet. Durchschnittliche Krankheitsdauer 6–7 Tage. Die Immunität ist nur kurzdauernd.

Therapie. Symptomatisch wie bei Infekten durch Rhinoviren. Eine Schutzimpfung gibt es nicht.

RSV-(Respiratory-Syncytial-Virus-)Infektionen

Erreger. Das RS-Virus gehört zur Familie der Paramyxoviren. Es ist ein RNA-Virus und nach den vielkernigen Synzytien benannt, zu denen benachbarte Zellen nach der Infektion fusionieren. Man unterscheidet die Gruppen A und B sowie zahlreiche Subtypen.

Epidemiologie. Verbreitung weltweit. Jährliche Epidemien von mehrmonatiger Dauer im Spätherbst und Winter. Höchste Erkrankungsrate bei Säuglingen im 2. und 3. Lebensmonat. Im Kindesalter erkrankt überwiegend der untere, bei Erwachsenen in leichterer Form der obere Respirationstrakt.

Übertragung: Tröpfcheninfektion durch Husten und Niesen, Kontakt mit kontaminierten Fingern und Gegenständen, anschließend Selbstinokulation der Nasenschleimhaut oder Konjunktiven. Keine vollständige und länger anhaltende Immunität, daher häufige Rezidive. Dauer der Virusausscheidung 14 Tage oder länger.

Klinik.

Inkubationszeit: 4–6 Tage.

Symptome: Bei Kindern Beginn mit Nasenkatarrh, Mattigkeit und Fieber, nachfolgend Tracheobronchitis mit Husten und Giemen, in schweren Fällen Bronchiolitis und Pneumonie mit Tachypnoe, Dyspnoe und Hypoxie. Todesfälle kommen vor, besonders bei Frühgeburten und kongenitalen Vitiern. Bei Erwachsenen grippaler Infekt mit Kopfschmerz, Unwohlsein, etwas Fieber, Schnupfen, Rachenreizung und Husten. Gefährliche Pneumonien bei Transplantierten und anderen immungeschwächten Individuen.

Diagnostik. Verdacht wecken Epidemiesituation und Umgebungserkrankungen bei Kindern. Virusnachweis im Nasen- oder Rachensekret durch Anzüchtung und immunologische Identifizierung in der Gewebekultur. Ein beweisender Antikörperanstieg um 4 Titerstufen ist erst im Verlauf zu ermitteln.

Therapie. Symptomatisch mit hustenstillenden, analgetischen und fiebersenkenden Mitteln. Bei schweren Respirationsstörungen Sauerstoffbeatmung, nötigenfalls Intubation und künstliche Beatmung. Immunglobuline mit hochtitrigen RSV-Antikörpern schützen bei Risikopatienten vor schweren bronchopulmonalen

Manifestationen. Brauchbare Vakzine sind nicht verfügbar. Impfungen mit abgetöteten Viren haben bei Kindern die Erkrankung potenziert.

Parainfluenzavirus-Infektionen

Erreger. Parainfluenzaviren der Serotypen 1–4, RNA-Viren, die zur Familie der Paramyxoviren gehören. Die Virushülle enthält wie beim Influenzavirus ein Glykoprotein, das als Hämagglutinin wirkt und Neuraminidase-Aktivität besitzt.

Epidemiologie. Verbreitung der Typen 1–3 weltweit, für den Typ 4 nicht umfassend ermittelt. Epidemien durch die Typen 1 und 2 treten im Herbst, durch den Typ 3 zu allen Jahreszeiten auf. Bei Kindern wird der untere Respirationstrakt befallen, bei Erwachsenen überwiegend der obere. An den Atemwegsinfektionen im Kindesalter haben Parainfluenzaviren einen Anteil von 4–22%. Typ 1 ist der häufigste Erreger eines Krupp (entzündliche Kehlkopfenge mit Atemnot und Pfeifgeräusch). Typ-2-Infektionen verlaufen ähnlich, aber milder. Typ 3 verursacht hauptsächlich Bronchiolitiden und Pneumonien. Erwachsene und ältere Kinder erkranken gewöhnlich mit leichten Erkältungssymptomen.

Übertragung: Tröpfcheninfektion und enger persönlicher Kontakt. Zweit- und Drittinfektionen mit dem gleichen Stamm sind nicht selten, da nur Teilimmunität entsteht. Rezidive verlaufen aber weniger schwer.

Klinik.

Inkubationszeit: 3–6 Tage.

Symptome: Bei Kindern akuter Infekt mit Fieber bis 40 °C, Schnupfen, Halsschmerzen und trockenem Husten, der in eine Laryngotracheobronchitis vom Krupp-Typ oder eine Bronchopneumonie übergehen kann. Das Fieber dauert 1–3 Tage, bei tiefen Atemwegssymptomen eine Woche oder länger. Bakterielle Komplikationen sind selten. Bei Erwachsenen dominieren Heiserkeit und Husten. Immunsupprimierte Patienten können an schweren Pneumonien erkranken.

Diagnostik. Virusnachweis im Bronchialsekret durch Anzüchtung und zytologische oder immunologische Identifizierung. Antikörpernachweis nur bei mindestens 4-fachem Titeranstieg diagnostisch verwertbar.

Therapie. Bettruhe, Luftbefeuchtung und symptomatische Mittel gegen Husten und Fieber. Bei bakterieller Superinfektion Antibiotika. Bei Krupp mit akuter Ateminsuffizienz Sauerstoffinhalation, Adrenalin und parenteral hochdosierte Glukokortikoide. Effektive Vakzine gibt es bisher nicht.

Adenovirus-Infektionen

Erreger. Adenoviren, nach der erstmaligen Anzüchtung auf Explantaten von Adenoiden so benannt, sind DNA-Viren. Von den humanpathogenen Formen der Adenovirusfamilie sind 47 ver-

10.1 · Virusinfektionen

schiedenen Serotypen bekannt. Sie befallen hauptsächlich die Schleimhäute des Respirations-, Darm- und Harntraktes und die Konjunktiven. Es kommt auch zu latenten Infektionen. Die Virusausscheidung kann nach einer Erkrankung lange persistieren.

Epidemiologie. Verbreitung weltweit mit hohem Durchseuchungsgrad schon im Kindesalter. Fast 100% der Erwachsenen haben Antikörper gegen multiple Serotypen. Zwischen 5 und 10% der Kinder sind Virusträger. Die klinischen Manifestationen variieren mit dem Serotyp.

Übertragung: Sie erfolgt durch Tröpfcheninfektion, in Schwimmbädern und durch Schmutz- und Schmierinfektionen vor allem in Gemeinschaftsunterkünften. Da Adenoviren im Stuhl ausgeschieden werden, ist mit fäko-oraler Ansteckung zu rechnen.

Klinik.

Inkubationszeit: 5–7 Tage.

Den verschiedenen Serotypen sind folgende Krankheitsbilder zuzuordnen:

- **Akute febrile Atemwegserkrankung bei Kindern (Typen 1, 3, 5, 6):** Lokale Ausbrüche in Haushalten und Kindergärten. **Symptome:** Fieber, Pharyngitis mit lymphoide Hyperplasie und Schwellung der Halslymphknoten, dazu manchmal Tracheitis und Bronchitis mit persistierendem trockenem Husten, bei Säuglingen auch bedrohliche Pneumonien. Selten Fieber ohne lokale Befunde.
- **Akute Atemwegserkrankung bei Erwachsenen (Typen 4, 7, 14, 21):** Typisches Vorkommen bei Wehrdienstleistenden im Manöver. **Symptome:** Ansteigendes Fieber bis 39 °C, Kopf- und Gliederschmerzen, Rhinitis, Pharyngitis mit Halslymphknotenschwellung, trockener Husten, manchmal pneumonische Herdschatten. Krankheitsdauer 10–14 Tage.
- **Akutes Pharyngokonjunktivales Fieber (Typen 3, 7):** Vorkommen bei Kindern und Jugendlichen, sporadisch bei Erwachsenen. Ansteckung nicht selten in Schwimmbädern. **Symptome:** Hohes Fieber, Konjunktivitis, Pharyngitis mit katarrhalischer oder folliculärer Tonsillitis und schmerzhafter Halslymphknotenschwellung. Die Konjunktivitis ist zuerst einseitig. Bei manchen Personen kann sie ohne Fieber und Pharyngitis auftreten. Krankheitsdauer 1–2 Wochen.
- **Epidemische Keratokonjunktivitis (Typen 8, 19, 37):** Starke Kontagiosität, Familien- und Hausinfektionen (durch gemeinsam benutzte Gegenstände, besonders Handtücher), Übertragung in Augenarztpraxen (Tonometer, Tropfflaschen). **Symptome:** Zuerst erkrankt ein Auge, nach 8–10 Tagen das zweite meistens schwächer. Eine Hornhautbeteiligung kann ausbleiben. Krankheitsdauer 3–4 Wochen.

Weitere Manifestationen:

- akute Gastroenteritiden bei Kleinkindern (Typen 40, 41)
- hämorrhagische Zystitiden bei abwehrgeschwächten Personen (Typen 11, 21).

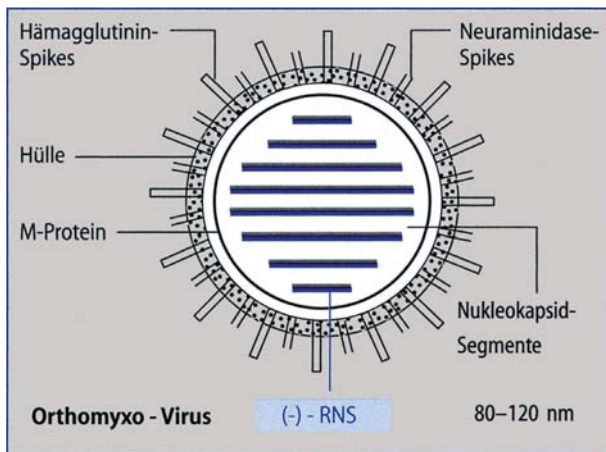
Diagnostik. Hinweise geben klinisches Bild und Umgebungserkrankungen. Sicherung der Diagnose durch Virusnachweis im Untersuchungsmaterial (Konjunktival- und Rachenabstrich, Sputum, Urin, Stuhl), der in Gewebekulturen und mittels DNA-Hybridisierung gelingt. Serotypenbestimmung mittels KBR, wobei der Titer um 4 Stufen steigen muss.

Therapie. Symptomenbezogene unspezifische Maßnahmen. Antivirale Substanzen stehen nicht zur Verfügung. Schutzimpfung möglich gegen Serotypen 4 und 7 bei Soldaten. Dazu wird nicht abgeschwächte Viruskultur in magensaftresistenten Kapseln appliziert, das auf diesem Weg keine Krankheitserscheinungen hervorruft, aber Immunität erzeugt.

10.1.9 Influenza

Erreger. Influenzaviren sind RNA-Viren aus der Familie der Orthomyxoviren. Die 3 humanpathogenen Typen A, B und C unterscheiden sich in der Antigenstruktur ihrer Nukleoproteine und Matrixproteine, aber auch in ihren biologischen Eigenschaften. Der Typ A (Abb. 10.7) verursacht die häufigsten und schwersten Grippeepidemien, der Typ B weniger gravierende Ausbrüche, der Typ C nur selten klinische Erscheinungen. An ihrer Oberfläche tragen die Grippeviren Spikes mit einem Hämagglutinin (Antigen H) und etwas kürzere Spikes mit einer Neuraminidase (Antigen N). Das Hämagglutinin verbindet sich mit dem Virusrezeptor der Wirtszellen. Anschließend spaltet die Neuraminidase die am Rezeptor lokalisierte Neuraminsäure ab. Influenza-A-Viren werden nach Varianten ihrer H- und N-Antigene in Subtypen unterteilt und durch Ursprungsort, Isolatnummer, Jahr der Isolierung und den Subtyp gekennzeichnet. Beispiel: Influenza A/Johannesburg/33/94/(H3N2). Bei den Influenzaviren B und C werden keine Subtypen der H- und N-Antigene unterschieden. Das Influenzavirus A zeichnet sich durch eine ausgeprägte Tendenz zu spontanen periodischen Variationen seiner H- und N-Antigene aus. Damit durchbricht es immer wieder die ohnehin relativ kurzdauernde durch vorausgegangene Infektionen erlangte humorale Immunität, die hauptsächlich an Antikörper gegen die H- und N-Antigene gebunden ist. Größere Variationen (Antigen-Shifts) kommen vielleicht durch Gen-Austausch (reassortments) mit tierischen Viren (von Vögeln?) zustande, kleinere (Antigen-Drifts) durch Punktmutationen der Hämagglutinin- oder Neuraminidase-Gene.

Epidemiologie. Die Virusgrippe tritt in beiden Hemisphären ausschließlich während der Wintermonate auf. Pandemien (alle 10–15 Jahre) und Epidemien (alle 1–3 Jahre) werden nur durch



■ **Abb. 10.7.** Strukturschema des Influenza-Virus (aus Hahn et al. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 5. Aufl., Springer, Berlin 2004)

Influenzavirus A verursacht, jährliche lokale Ausbrüche auch durch Influenzavirus B, die seltenen sporadischen Fälle vorwiegend durch Influenza Virus C. Anfällig sind alle Altersklassen, besonders Säuglinge, Kleinkinder, alte Menschen und solche mit kardialen oder pulmonalen Vorerkrankungen. Die Ansteckung erfolgt durch Tröpfcheninfektion (Husten und Niesen). Die Kontagiosität ist sehr hoch. In den USA erkrankte während der Pandemie 1957 die Hälfte der städtischen Bevölkerung. In den 10 Epidemien zwischen 1971 und 1991 kam es zu je 20.000 bis 40.000 grippebedingten Todesfällen.

Klinik.

Inkubationszeit: 18–72 Stunden, je nach Größe des Inokulum. Die Virusausscheidung endet 2–5 Tage nach Erkrankungsbeginn.

Symptome: Im typischen Fall abrupt auftretendes Fieber von 39–40 °C, verbunden mit starkem Krankheitsgefühl, heftigen Kopf- und Gliederschmerzen, Schnupfen, Brennen im Rachen und trockenem Husten, begleitet von Schmerzen hinter dem Brustbein. Bei unkompliziertem Verlauf klingen Fieber und Beschwerden innerhalb einer Woche allmählich ab, gefolgt von einer asthenischen Phase, die vor allem bei älteren Patienten mehrere Wochen dauern kann. Leichte, afebrile Formen der Grippe können einer gewöhnlichen Erkältung ähneln, die schwersten gehen mit einem Kreislaufkollaps und großer Hinfalligkeit einher.

Komplikationen

Viruspneumonie: Durch das Influenzavirus selbst verursachte interstitielle Pneumonie. Weniger häufig, aber gravierender als eine sekundäre bakterielle Pneumonie. Besonders anfällig sind Herzranke.

Symptome: Persistierendes Fieber, zunehmende Dyspnoe und Zyanose, Husten mit wenig, manchmal blutigem Sputum, fehlender oder geringer Auskultationsbefund bei diffusen inter-

stiellen Infiltraten im Röntgenbild. Mit der Blutgasbestimmung objektivierbare Hypoxie. Normale oder niedrige Leukozytenwerte.

Sekundäre bakterielle Pneumonie: Meistens verursacht durch Pneumokokken, Staphylococcus aureus und Haemophilus influenzae. Erhöhtes Risiko bei bestehenden Herz- und Lungenkrankungen und alten Patienten.

Symptome: Wiederanstieg des Fiebers nach 3–4 Tagen, produktiver Husten mit eitrigem Sputum, Atemnot, pneumonischer Auskultationsbefund bei ausgedehnten Verschattungen im Röntgenbild, Leukozytose.

Gemischte virale und bakterielle Pneumonie: Häufiger als die isolierten Formen mit Kombination der Symptomatik. Im Bronchialsekret Viren und Bakterien nebeneinander nachweisbar.

Toxisches Schocksyndrom: Kreislaufversagen bei schwerer bakterieller Superinfektion der Lunge.

Myokarditis und Perikarditis: Autoptisch nachgewiesen bei der Grippeepidemie 1918/19, gegenwärtig selten. EKG-Veränderungen beruhen wohl meistens auf Exazerbation vorbestehender Herzerkrankungen.

Myositis: Im Gegensatz zur den gewöhnlich starken Myalgien kein häufiges Vorkommnis. Lokalisation hauptsächlich in den Beinen. Manifestiert sich mit Schwellungen und hochgradiger Druckempfindlichkeit der betroffenen Muskeln. CPK und Aldolase im Serum steigen an, manchmal resultiert eine Myoglobinurie.

ZNS-Beteiligung: Beobachtet werden Meningismus mit und ohne Liquorveränderungen (aseptische lymphozytäre Meningitis), sekundäre eitrige Meningitis, parainfektiose Enzephalitis, Querschnittsmyelitis, Guillain-Barré-Syndrom, Labyrinthitis mit Hörsturz.

Reye-Syndrom: Vorkommen bei Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahre mit Influenza A, Influenza B und Varizellen, die Acetylsalicylsäure erhalten.

Symptome: Anhaltendes Erbrechen, Stupor, Krämpfe, Koma, Zeichen der Leberschädigung (Transaminasenanstieg ohne Ikterus) und Hypoglykämie. Mortalität 50%. Ursache ist eine Schädigung der Mitochondrien von Leber, Gehirn und Muskulatur, die wahrscheinlich durch kombinierte Effekte des Erregers und der Acetylsalicylsäure zustande kommt. Seit der Warnung vor Aspirin ist die Häufigkeit des Syndroms stark rückläufig. Einzelfälle kommen auch ohne Acetylsäureeinnahme vor.

Diagnostik. Ergibt sich gewöhnlich aus der epidemischen Situation. Zu sichern durch Virusisolierung während der ersten Tage aus Nasensekret, Rachenspülwasser oder Sputum in Gewebekulturen oder angebrüteten Hühnereiern. Die Identifizierung und

Subtypenbestimmung gelingt mit immunologischen Methoden. Serologisch ist die Diagnose nur retrospektiv zu stellen. Sie erfordert einen mindestens 4-fachen Titeranstieg der komplementbindenden Antikörper, die am Ende der ersten Krankheitswoche erscheinen und ihren höchsten Wert am Ende der zweiten Woche erreichen. Eine bakterielle Superinfektion ist am eitrigen Sputum, in der Sputumkultur (vorher im Gram-gefärbten Ausstrich) und an der Leukozytose zu erkennen.

Prophylaxe.

Immunprophylaxe: Wirksam ist die aktive intramuskuläre Schutzimpfung mit Vakzine aus den vorherrschenden Influenzastämmen (A und B), die jedes Jahr ermittelt werden. Sie enthalten inaktiviertes ganzes Virus oder Virusbestandteile. Wenn eine starke Antigenverschiebung neu auftritt, ist kein ausreichender Schutz gewährleistet. Die Impfung sollte im Frühherbst erfolgen und jährlich wiederholt werden, da der Impfschutz nur etwa 1 Jahr vorhält. Impfkandidaten: Nach dem 6. Lebensmonat Patienten aller Altersklassen mit Herz- und Lungenkrankheiten und geschwächter Immunabwehr, gesunde Personen jenseits des 65. Lebensjahres, Personen mit hohem Ansteckungsrisiko (Ärzte, Pflegepersonal), Personen in wichtigen beruflichen und öffentlichen Positionen. **Nebenwirkungen:** Etwas Unwohlsein und leichtes Fieber (5%), mäßige Rötung und Druckempfindlichkeit an der Injektionsstelle (30%). **Kontraindikation:** Erwiesene Allergie gegen Eier, da die Viren auf Eiern gezüchtet werden. Vielversprechend und bei Kindern erfolgreich erprobt sind die in Deutschland noch nicht zugelassenen nasal zu applizierenden Impfstoffe mit abgeschwächtem Lebendvirus.

Chemoprophylaxe: Gelingt gegen Influenza A mit dem Virustatikum Amantadin (2-mal tgl. 100 mg per os während 4–6 Wochen) und mit den neuen **Neuraminidase-Inhibitoren** (► unten).

Therapie.

Allgemeine Maßnahmen: Betruhe bis 3 Tage nach Entfieberung, Azetaminophen gegen Fieber und Schmerzen, Acetylsalicylsäure nicht bei Kranken unter 18 Jahren. Kodein gegen starken Husten. Ausreichende Flüssigkeitszufuhr, Deckung des täglichen Vitamin-C-Bedarfs (100 mg).

Virustatika: Amantadin hemmt die Vermehrung von Influenzavirus A. Innerhalb von 48 Stunden nach dem Einsetzen der Symptome begonnen, bewirkt das Mittel eine Reduzierung der systemischen und respiratorischen Erscheinungen um >70%. Neu ist die Prophylaxe und Therapie mit **Neuraminidase-Inhibitoren**. Sie zerstören den Rezeptor für das Hämagglutinin des Virus und damit seine Ausbreitung. Präparate:

- Oseltamivir (Tamiflu®) Dosis 2-mal 75 mg/Tag p.o. für 5 Tage
- Zanamivir (Relenta®) Dosis pro Tag 2-mal 2 Inhalationen des Pulvers (3,6 mg) mit dem Diskhaler über 5 Tage. Für beide Präparate gilt, dass die Behandlung in den ersten 48 Stunden nach Symptombeginn erfolgen muss.

Antibiotika: Indiziert bei begründetem Verdacht auf eine bakterielle Superinfektion, die meistens auch gut anspricht. In Betracht kommen Makrolide, Tetracycline, Aminopenicilline und penicillinasefeste Penicilline. Die Wirksamkeit sollte durch Resistenzprüfung in einer vor Therapiebeginn angelegten Bakterienkultur überprüft werden.

Maßnahmen bei Komplikationen: Intensivbehandlung mit Sauerstoffzufuhr und Sekretabsaugung bei Schwerkranken. Nach Bedarf Herz- und Kreislaufmittel sowie Infusionen. Bei bedrohlicher expiratorischer Dyspnoe durch ein Larynxödem Tracheotomie.

10.1.10 Mumps

Erreger. Mumpsvirus, ein RNA-Virus aus der Familie der Paramyxoviren, von dem nur ein Antigenotyp bekannt ist.

Epidemiologie. Die auch als Parotitis epidemica oder Ziegenpeper bezeichnete Krankheit kommt weltweit vor. Ihre Häufigkeit ging in den Ländern mit verbreiteter aktiver Schutzimpfung der Kinder stark zurück, so in den USA von 152.209 berichteten Fällen im Jahre 1968 auf 1.537 im Jahre 1994. Früher traten Epidemien alle 2–5 Jahre auf, meistens im Winter und Frühjahr. Betroffenen waren hauptsächlich Kinder im Alter zwischen 5 und 15 Jahren. Gegenwärtig herrschen kleinere Endemien vor, in Schulen, Lagern, beim Militär und in Populationen mit großer Wohndichte. Dabei sind die Erkrankten bis zu 50% junge Erwachsene. Kinder bleiben im ersten Lebensjahr gewöhnlich verschont.

Übertragung: Tröpfcheninfektion und Kontakt mit kontaminierten Gegenständen in der Umgebung der Infizierten. Die Erregerausscheidung beginnt 6 Tage vor und endet 3 Wochen nach Krankheitsausbruch. Während dieser Zeit besteht Kontagiosität. In einem Drittel der Fälle, die trotzdem ansteckend sind, verläuft die Infektion subklinisch.

Klinik.

Inkubationszeit: 14–18 Tage. In dieser Zeit Virusreplikation im Epithel des oberen Respirationstraktes und Virämie mit Drüsen- und ZNS-Befall.

Prodromi: Mattigkeit, Kopf- und Gliederschmerzen, Anorexie, subfebrile Temperaturen. Dauer meistens einen Tag, selten bis zu einer Woche.

Die entzündlichen **Manifestationen** der Mumpsinfektion erstrecken sich einzeln oder kombiniert auf die **Parotis**, das **Pankreas**, die **Hoden** und das **ZNS**. Nur sehr selten sind weitere Organe betroffen.

Parotitis: Leitsymptom des Mumps mit meistens doppelseitiger, oft im Abstand von 1–2 Tagen nacheinander auftretender Schwellung der Parotiden, die nach 2–3 Tagen ihr Maximum erreicht und den Raum zwischen Mastoid und Unterkiefer ausfüllt. Ver-

bunden mit Schmerzen beim Kauen, Schlucken und Sprechen sowie starker lokaler Druckempfindlichkeit. Die Temperatur kann für einige Tage auf 39 °C steigen. Manchmal Mitbeteiligung der submandibulären und sublingualen Speicheldrüsen. Allmählicher Rückgang der Schwellungen innerhalb einer Woche ohne Spätfolgen.

Pankreatitis: Seltene Komplikation gegen Ende der ersten Woche mit Übelkeit, Erbrechen und Oberbauchschmerzen. Bei Mitbeteiligung des Inselzellsystems flüchtige diabetische Stoffwechselstörung. Spontanremission in 1–2 Wochen.

Orchitis: Vorkommen erst nach der Pubertät, in etwa 20% der Fälle. Manchmal einzige Manifestation des Mumps. Beginn der Orchitis eine Woche nach der Parotitis mit erneutem Temperaturanstieg und sehr schmerzhafter Anschwellung meistens nur eines Hodens auf das Mehrfache der normalen Größe. Eine Hodenatrophie kann zurückbleiben, betrifft aber nicht die Hormonbildung. Infertilität droht nur bei dem seltenen Befall beider Hoden. Bei Patientinnen bleibt eine Gonadenbeteiligung meistens verborgen, weil sie weitaus geringere Beschwerden verursacht.

Neurologische Manifestationen: Zwischen 5 und 15% der Kinder und Erwachsenen erkranken an aseptischer Mumps-Meningitis, die vor oder während der Parotitis auftritt, mitunter auch isoliert. Symptome sind **Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen** und **Benommenheit**, im Liquor initial Segmentkernige und niedrige Zuckerwerte, kurz darauf nur Lymphozyten. **Seltene Vorkommnisse:** Fazialisparese, Diplopie, Optikusneuritis, Enzephalitis mit hohem Fieber, zerebelläre Ataxie und Querschnittsmyelitis. Meningitis und Paresen heilen folgenlos ab. Enzephalitiden können Defekte hinterlassen.

Diagnostik. Kein Problem bei evidenter Ansteckungsquelle und akuter doppelseitiger Parotitis. Virusnachweis im Speichel mittels Anzüchtung auf Gewebekulturen und immunologischer Identifizierung.

Serologisch: Antikörpernachweis vom Typ IgM mit dem hochspezifischen Immunadsorptionstest (ELISA).

Differenzialdiagnosen. Parotitiden durch andere Viren (Parainfluenzavirus Typ 3, Coxsackieviren, Influenzavirus A). Bakterielle Parotitis hinfalliger Patienten. Nichtentzündliche doppelseitige Parotisschwellungen bei Diabetes mellitus, chronischem Alkoholismus und Urämie, granulomatöse bei Sarkoidose und Sjögren-Syndrom. Einseitige Parotisschwellung durch Parotismischtumoren, Zysten und bei Strikturen oder Speichelsteinen im Ausführungsgang.

Prophylaxe. Vorbeugung gegen Ansteckung durch Isolierung der Patienten bis zum Abklingen der Parotisschwellung.

Aktive subkutane Schutzimpfung: Erfolgt mit abgeschwächter Lebendvakzine bei Kindern im **Alter von 15 Monaten**, am

besten zusammen mit der Masern-Mumps-Rötel-Vakzine. **Zweitimpfung vor Schuleintritt.** Die Impfung kann bei älteren Kindern und Erwachsenen nachgeholt werden. Junge Männer sollten so vor der Orchitis geschützt werden. In 95% der Fälle wird Dauerimmunität erzielt. Rekonvaleszenten sind lebenslang immun. **Kontraindikationen** gegen die Impfung: Behandlung mit Glukokortikoiden, immungeschwächte Empfänger, Schwangerschaft. HIV-Infizierte vertragen die Impfung.

Therapie. Betruhe bis nach der Entfieberung. Kalte oder warme Kompressen auf die Parotisschwellungen, Analgetika, flüssigbreiige Kost, Mundpflege. Bei Orchitis Hochlagerung mit einem Kissen unter dem Skrotum, Alkoholumschläge. Bei Meningitis nur pflegerische Maßnahmen und Analgetika. Glukokortikoide werden bei schweren Entzündungsreaktionen empfohlen, sind aber umstritten.

10.1.11 Virusdysenterie

Erreger.

Rotaviren: RNA-Viren mit 4 humanpathogenen Serotypen aus der Familie der Reoviridae.

Caliciviren: RNA-Viren, benannt nach kelchartigen Vertiefungen (calices) an ihrer Oberfläche. Darunter hauptsächlich das Norwalk-Virus aus dieser Familie.

Die Dyenterieviren zerstören im Dünndarm die reifen Zellen an der Zottenspitze, deren Ersatz durch ungenügend resorbierende unreife Zellen zu osmotischen Diarrhöen führt.

Epidemiologie. Verbreitung weltweit, Auftreten epidemisch, endemisch und sporadisch. Die meisten Menschen erwerben Antikörper gegen diese Viren, überwiegend im frühen Kindesalter. Die Mehrzahl der Infektionen verläuft subklinisch. Am häufigsten erkranken Säuglinge und Kinder unter 3 Jahren, Erwachsene vor allem im Alter und bei Immunschwäche. Rotaviren verursachen etwa 10% der Reisediarrhöen. Wegen unvollständiger und zeitlich begrenzter Immunität kommen Rezidive vor. Die Virusausscheidung im Stuhl kann lange persistieren, auch nach subklinischer Infektion.

Übertragung: Fäkal-orale Schmierinfektion.

Klinik.

Incubationszeit: 1–4 Tage.

Prodromi: Unwohlsein, Kopfschmerzen, abdominale Missempfindungen, mitunter Erkältungserscheinungen.

Symptome: Bei Kleinkindern akuter Beginn mit Erbrechen, subfebrilen Temperaturen und wässrigen Diarrhöen. In schweren Fällen 10–40 Entleerungen pro Tag, die zur Exsikkose mit Leibkrämpfen führen können. Todesfälle im Kreislaufchock kommen vor. Dauer der Durchfälle 4–5 Tage, danach spontane Besserung. Häufiger sind die mittelschweren und leichteren Fälle, besonders bei Infektionen mit dem Norwalk-Virus.

Diagnostik. Im Gegensatz zu bakteriellen Dysenterien sind die reichlichen wässrigen Stühle geruchlos und enthalten weder Erythrozyten noch Leukozyten. Bei Nahrungsmittelvergiftungen durch Staphylokokken beginnt der Brechdurchfall schon wenige Stunden nach dem Essen. Rotaviren lassen sich per Immunassay direkt im Stuhl nachweisen, da dieser das Virus in hoher Konzentration enthält. Das Norwalk-Virus ist im Stuhl schwieriger zu erfassen (zuverlässig mit der Polymerase-Kettenreaktion).

Serologie: Spezifischer Antikörpernachweis im Serum für beide Virusarten.

Therapie. In schweren Fällen Bettruhe. Orale bzw. intravenöse Rehydratation. Bei Kindern ist manchmal die Klinikeinweisung erforderlich. Schutz vor Ansteckung durch sorgfältige Hygiene. Vakzine sind nicht verfügbar und wegen der befristeten Immunität fragwürdig.

10.1.12 Poliomyelitis

Erreger. Polioviren der Serotypen I, II und III mit einem RNA-Genom, zugehörig den Enteroviren aus der Familie der Picornaviren. Die Enteroviren, zu denen auch Coxsackie- und Echoviren zählen, sind nach ihrer Eigenschaft benannt, sich im Darm zu vermehren. Darmerkrankungen verursachen sie nicht.

Epidemiologie. Durch flächendeckende Vakzination konnte die früher weltweite Verbreitung der Poliomyelitis auf wenige regionale Vorkommen in Afrika unterhalb der Sahara, im indischen Subkontinent und in einigen südlichen Republiken der früheren Sowjetunion reduziert werden. Einzelne in Europa und Nordamerika aufgetretene Fälle wurden aus diesen Regionen eingeschleppt. Die Kontagiosität ist sehr hoch, doch verlaufen die meisten Infektionen inapparent. Von einer Epidemie sprach man bei 5–10 Paralysefällen pro Jahr auf 100.000 Einwohner. Paralytische Formen werden begünstigt, wenn in der Inkubationszeit folgende exogene Faktoren einwirken: Traumen, Überanstrengung, Durchnässung, Sonnenbrand, Operationen (Tonsillektomie) und Gravidität.

Ansteckungsmodus: Direkte Übertragung von Mensch zu Mensch über Fäzes und Rachensekret; indirekte Übertragung durch kontaminierte Fliegen, die Speisen und Getränke verunreinigen. Vereinzelt paralytische Fälle von Poliomyelitis kommen heute noch nach der oralen Impfung mit Lebendvakzine vor, bei den Empfängern, aber auch bei ungenügend geimpften Personen in deren Umgebung. Das Risiko erwies sich bei Säuglingen als erhöht, die während 30 Tagen nach Applikation des Impfstoffs irgendwelche intramuskulären Injektionen (z.B. Antibiotika) erhalten hatten.

Klinik.

Inkubationszeit: 7–9 Tage bis zum Beginn der Prodromi.

Prodromi: Fieber bis 39 °C, Kopf- und Gliederschmerzen, Mattigkeit, auch Halsweh und Husten, manchmal Erbrechen und Leibschmerzen. Dauer etwa 3 Tage. Die abortiven Verlaufsformen sind damit schon überstanden.

Aseptische Meningitis: 5–6 Tage nach Beginn und 3 Tage nach dem Ende der Prodromi erneuter Fieberanstieg bis 39 °C, heftige Kopf- und Rückenschmerzen, Nackensteifigkeit, Erbrechen und Benommenheit. Auf dieser Stufe ist innerhalb von 4–10 Tagen eine Abheilung der Poliomyelitis möglich (meningeale Form).

Paralytisches Stadium: Von 100 Infizierten erreicht es bei Epidemien nur einer. Es beginnt nach dreitägiger Meningitis auf der Höhe des Fiebers, aus einer adynamischen Phase heraus. Durch Ganglienzellschädigung im Vorderhorn des Rückenmarks kommt es zu nicht streng symmetrischen schlaffen Paresen überwiegend proximaler Muskelgruppen, verbunden mit Tonusverlust, Muskelschmerz und Aufhebung der Eigenreflexe. Auch höhere Regionen des ZNS können befallen werden.

Lokalisationstypen:

- **Spinale Form:** Lähmung einzelner Muskelgruppen bis zur Tetraplegie. Atemmuskellähmung (Zwerchfell und Interkostalmuskeln) bei Befall des Zervikalmarks.
- **Bulbopontine Form:** Hirnnervenlähmung mit Schluckstörungen (Aspirationsgefahr) und zentraler Atemlähmung (Befall des Atemzentrums). Final auch Lähmung des Vasomotorenzentrums.
- **Bulbospinale Form:** Kombination von spinalen und bulbären Lähmungen.
- **Enzephalitische Form:** Hohes zentrales Fieber, Agitiertheit, Somnolenz, Krämpfe, extrapyramidale Zeichen, daneben häufig noch spinale und bulbäre Symptome.

Verlauf: Neue Lähmungen treten 14 Tage nach Krankheitsbeginn nicht mehr hinzu. Die Rückbildung der Paresen nimmt Wochen oder Monate in Anspruch. Bei 50% der Patienten bleiben keine Residuen zurück, bei 25% leichte bis mittelschwere, bei 25% schwere Beeinträchtigungen. Mortalität bei Kindern 1–4%, bei Erwachsenen bis zu 10%.

Diagnostik. Erregernachweis durch Anzüchtung aus Stuhl, Rachenabstrich oder Liquor in Gewebekulturen.

Serologie: Titeranstieg der Antikörper (Neutralisationstest und Komplementbindungsreaktion) nach 8–14 Tagen. Polyneuritiden lassen sich klinisch durch den symmetrischen Befall peripherer Muskeln und zusätzliche Sensibilitätsstörungen von der Poliomyelitis unterscheiden.

Prophylaxe. Durch aktive Immunisierung ist ein 100%iger Schutz vor der Infektion mit dem Wildtyp-Stamm des Poliovirus zu erzielen, in absehbarer Zeit voraussichtlich auch die vollständige Eradikation der Poliomyelitis. Zur Verfügung stehen die trivalente orale Poliovirus-Vakzine (OPV) aus abgeschwächten Lebend-

viren und die inaktivierte Poliovirus-Vakzine (IPV), die i.m. appliziert wird.

Im Jahr 2001 gab es nur noch 11 Länder, in denen Wildtyp-Poliovirus übertragen wurde, hauptsächlich in Indien, Pakistan, Nigeria, Afghanistan und Somalia (insgesamt 476 Fälle). Neuerdings sind nun Poliomyelitisausbrüche durch Poliovirus aus der oralen Poliovakzine beobachtet worden (Haiti, Dominikanische Republik, Ägypten, Philippinen). Daraufhin wurde in den USA ein Programm zur Impfung aller Kinder mit IVP-Impfstoff aufgelegt.

Schutzimpfung mit oraler Poliovirus-Vakzine (OPV): Wird heute nicht mehr empfohlen (► oben).

Schutzimpfung mit inaktivierter Poliovirus-Vakzine (IPV-e): Gewährleistet Schutz vor Impfpoliomyelitis, da die Vakzine kein vermehrungsfähiges Virus enthält. **Grundimmunisierung:** Ab dem 3. Lebensmonat 2-mal im Abstand von 8 Wochen eine Impfdosis. Noch bessere Schutzimpfung, wenn die zweite Impfung 6 Monate nach der ersten erfolgt. **Auffrischimpfungen:** Im Abständen von 10 Jahren. Neuerdings wird zur Vermeidung der Impfpoliomyelitis empfohlen, Kindern ab 3. Lebensmonat im Abstand von 8 Wochen 2 Dosen IPV-e zu geben, gefolgt von 2 Dosen OPV. Die Impfung mit IPV-e ist auch für Erwachsene sicherer. Geeignet ist IPV-e für Patienten mit geschwächter Immunabwehr und HIV-Infektion. **Kontraindikation:** Schwangerschaft.

Therapie. Antivirale Chemotherapeutika gegen die Poliomyelitis gibt es nicht. Immunglobuline kommen zu spät. Bei Prodromi und Meningitis pflegerische Maßnahmen und Analgetika. Im paralytischen Stadium Lagerung, Überwachung der Atmung (cave: Lungenatelektase), heiße Packungen auf die gelähmten Muskelgruppen zur Schmerzlinderung. Bei bulbären Störungen Sondenernährung, bei respiratorischer Insuffizienz Tracheotomie und künstliche Beatmung. Orthopädische Nachbehandlung der Lähmungen. Maßnahmen zur beruflichen Rehabilitation.

10.1.13 Coxsackie-Virus-Infektionen

Erreger. Coxsackie-Viren der Gruppe A (24 Serotypen) und der Gruppe B (6 Serotypen), beide Enteroviren aus der Familie der Picornaviren mit einem RNS-Genom.

Epidemiologie. Weltweite endemische Verbreitung mit hohem Durchseuchungsgrad der Bevölkerung. Die meisten Infektionen verlaufen klinisch inapparent.

Ansteckungsmodus: Fäkal-orale Schmutz- und Schmierinfektion. Die klinischen Manifestationen sind für beide Coxsackie-Virus-Gruppen unterschiedlich.

Klinik.

Infektionen mit Coxsackie-Virus A

Inkubationszeit: 3–6 Tage.

Klinische Manifestationen:

- **Herpangina:** Vorkommen am häufigsten bei Säuglingen und Kindern. Akuter Beginn mit Fieber, Kopf- und Muskelschmerzen. Dann stechnadelkopf- bis linsengroße Bläschen am vorderen Gaumenbogen, weichen Gaumen, an der Uvula und an den Tonsillen.
- **Sommergrippe:** 2–5 Tage anhaltendes Fieber mit Kopf- und Gliederschmerzen während der Sommermonate.
- **Aseptische Meningitis bzw. Meningoenzephalitis:** Nach 2–5-tägigem Prodromalstadium mit den Symptomen der fieberhaften Sommergrippe folgt ein 1–2-tägiges Latenzstadium. Danach wieder Temperaturanstieg, starke Kopfschmerzen, Erbrechen und Nackensteifigkeit. Im Liquor lymphozytäre Pleozytose (50/3–500/3 Zellen) und leicht erhöhte Eiweißwerte. In 10% der Fälle leichte bis schwere enzephalitische Manifestationen (Bewusstseinsverlust, Tremor, Krämpfe, spastische Paresen).
- **Paralytische Erkrankung:** Der Poliomyelitis ähnliches Krankheitsbild, meistens mit monophasischem Fieverlauf und vorwiegendem Befall des Schultergürtels. Bessere Rückbildungstendenz der Lähmungen als bei der Poliomyelitis, keine ausgeprägten Muskelatrophien.
- **Fieberhafte Exantheme:** Isoliert oder zusammen mit aseptischer Meningitis auftretend. Der Ausschlag ist rötelförmig, masernähnlich oder makulopapulös, auch hämorrhagisch und vesikulär. In manchen Fällen Bläschenbildung an Handtellern und Fußsohlen, kombiniert mit einer Stomatitis. Vorkommen hauptsächlich bei Kindern.

Infektionen mit Coxsackie-Virus B

Inkubationszeit: 2–6 Tage.

Klinische Manifestationen:

- **Epidemische Pleurodynie (Bornholmer Krankheit):** Akuter Beginn mit Fieber und plötzlich auftretenden heftigen, oft intermittierenden Muskelschmerzen im unteren Thoraxbereich und Epigastrium, die sich bei tiefem Durchatmen und Husten verstärken. Die betroffenen Muskeln sind druckschmerzhaft und verhärtet. Zusätzlich bestehen Kopfschmerzen hinter den Augen. Auch die Kombination mit einer Meningitis ist möglich. Abklingen der Beschwerden nach 2–4 Tagen. Rezidive nach Tagen oder Wochen kommen vor. Die Diagnose ist bei Epidemien nicht schwierig. In isolierten Fällen sind Oberbaucherkrankungen, Herzinfarkt und Pleuritis auszuschließen.
- **Myokarditis oder Perikarditis:** Coxsackie-B-Viren (Typen B2 und B4) verursachen etwa ein Drittel der akuten Myokarditiden. Am häufigsten sind Neugeborene, Adoleszenten und junge Erwachsene betroffen. Den kardialen Manifestationen geht gewöhnlich ein fieberhafter Infekt der oberen Atemwege voraus.
- **Myokarditissymptome:** Tachykardie, Zyanose, Kardiomegalie; im Echokardiogramm abnorme linksventrikuläre Wandbewegungen; im EKG abnorme ST-Segmente

und T-Zacken, Extrasystolie, Vorhofflimmern, Reizleitungsstörungen; in schweren Fällen, besonders bei Neugeborenen und Säuglingen kongestive Herzinsuffizienz mit Lungenstauung. Bei Myokardnekrosen Anstieg der Kreatinkinase im Serum.

- **Perikarditissymptome:** Retrosternale Schmerzen, Reizhusten, Tachykardie, Dyspnoe, perikarditisches Reiben, Perikarderguss im Echokardiogramm, ST-Hebung im EKG. Die Perikarditis tritt isoliert auf oder als Begleitperikarditis bei einer Myokarditis.

Prognose: In den meisten Fällen Spontanheilung innerhalb einiger Wochen. Todesfälle bei Neugeborenen nicht selten, bei Erwachsenen nur vereinzelt. Einige Patienten bleiben symptomatisch und haben nach Jahren eine dilatative Kardiomyopathie.

- **Aseptische Meningitis bzw. Meningoenzephalitis:** Klinisches Bild wie bei der Infektion mit Coxsackie-Virus A (► oben).

Diagnostik. Virusnachweis bei der Herpangina im Rachenspülwasser oder -abstrich, ansonsten im Stuhl bzw. Liquor. Isolierung des Typ A im Tierversuch an der saugenden Maus, des Typ B in Zellkulturen.

Serologie: Sie sichert ein 4facher Titeranstieg der Antikörper gegen Coxsackie-Virus A bzw. B im Neutralisationstest und bei der Komplementbindungsreaktion. Letztere ist nur 4–5 Monate positiv, während neutralisierende Antikörper lebenslang nachweisbar bleiben.

Therapie. Sie beschränkt sich auf Bettruhe, Analgetika und Antipyretika. Weder eine Schutzimpfung noch antivirale Chemotherapie stehen gegen die Coxsackie-Viren zur Verfügung.

10.1.14 ECHO-Virus-Infektionen

Erreger. Gruppe der ECHO-Viren (34 Serotypen), zugehörig den RNA-haltigen Enteroviren aus der Familie der Picornaviren.

Epidemiologie. Endemische Verbreitung weltweit. Hoher Durchseuchungsgrad mit überwiegend inapparenten Infektionen, meistens schon im Kindesalter.

Ansteckungsmodus: Schmier- und Schmutz-, selten Tröpfcheninfektion. Nach Erregervermehrung im Darmtrakt kommt es über eine Virämie zum Organbefall (Zentralnervensystem, Haut, obere Luftwege).

Klinik.

Inkubationszeit: 5–10 Tage.

Aseptische Meningitis: Endemien durch die Typen 4, 6, 9, 16 und 30. Akuter Krankheitsbeginn mit Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit und Fieber. Nicht selten von einem Exanthem begleitet. Im Liquor bis zu 1000/3 Zellen (Lymphozyten). Nur selten enze-

phalitisches Manifestationen mit Somnolenz, motorischer Unruhe und Halluzinationen. In der Regel Spontanheilung ohne Residuen. In der Rekonvaleszenz vegetative Regulationsstörungen.

Fieberhaftes Exanthem: Beginn mit Temperaturanstieg. Oft erst bei der Entfieberung makulopapulöse Effloreszenzen von 1–2 mm Durchmesser, vorwiegend im Gesicht, auf der Brust und am Rücken. Manchmal zugleich Bläschen und Ulzerationen an der Mundschleimhaut.

Respiratorische Infekte: Schnupfen, Halsschmerzen, Kopf- und Gliederschmerzen bei mäßigem Fieber. Verursacht durch die Typen 4, 7, 11, 20 und 28.

Diagnostik. Erregernachweis in der Rachenspülflüssigkeit, im Stuhl oder im Liquor durch Anzüchtung in der Gewebekultur. Ein positiver Stuhlbefund kommt auch bei Gesunden vor. Serodiagnose retrospektiv bei 4fachem Titeranstieg der neutralisierenden Antikörper im Serum.

Therapie. Keine Möglichkeit der Schutzimpfung und spezifischen Behandlung. Beschränkung auf symptomatische Maßnahmen.

10.1.15 Tollwut (Rabies)

Erreger. Rabies- oder Lyssavirus, ein RNA-Virus aus der Familie der Rabdoviren. Besondere Affinität zum Nervengewebe erlangt das Virus durch ein Glykoprotein an seiner Oberfläche, das sich mit Azetylcholinrezeptoren verbindet.

Epidemiologie. Primär ist die Tollwut eine epidemisch und endemisch in den meisten Regionen der Erde verbreitete Zoonose.

Erregerreservoir: In Europa und Amerika Füchse und andere Wildtiere, in Asien Wölfe und Hunde, in Mittel- und Südamerika Blut saugende Fledermäuse (Vampire), in Afrika Schakale.

Übertragung: Von Tier zu Tier durch Biss, Lecken frischer Wunden, Verzehr infizierter Beute und virushaltige Aerosole in Fledermaushöhlen. Aus den Wildtierreservaten schwappt die Infektion auf Haustiere (Hund, Katze) über, die zur Hauptinfektionsquelle für den Menschen werden. Häufigster Übertragungsmodus in Europa ist der Biss durch einen tollwütigen Hund. Aus infektiösem Tierspeichel kann das Virus auch durch zerkratzte Haut und intakte Schleimhaut eindringen.

Alle Säugetiere können an Tollwut erkranken. Dagegen bleiben Fledermäuse gesund, obwohl ihr Speichel eine hohe Viruskonzentration aufweist. In Mexiko und Südamerika infizieren sie ganze Rinderherden. Am empfänglichsten sind Hunde und Füchse. Der Biss eines infektiösen Tieres führt beim Menschen in 30–60% der Fälle zur Tollwut. Gesichtsverletzungen sind erheblich gefährlicher als Bisse ins Bein. Bei einer Letalität von 100% ist pro Jahr weltweit mit 30.000 Todesfällen an Tollwut zu rechnen.

Die Inkubationszeit bei Hunden und Katzen beträgt 3–8 Wochen. Kontagiosität, d.h. Erregerausscheidung mit dem Speichel, besteht vom Ende der Inkubationszeit bis zum Tod des Tieres, der

in allen Fällen innerhalb der ersten 10 Krankheitstage eintritt. Die klinischen Stadien der Tollwut sind bei Hund und Mensch sehr ähnlich (► unten).

Klinik.

Inkubationszeit: In 90% der Fälle 20–90 Tage. Bei Gesichtsverletzungen kürzer (Durchschnitt 35 Tage) als bei Extremitätenverletzungen (Durchschnitt 52 Tage). An der Eintrittspforte verweilt das Virus etwa 6 Tage. Es vermehrt sich dort in den quergestreiften Muskelzellen, dringt dann in den sensorischen Nerven langsam bis zum Rückenmark vor und von hier aus ziemlich schnell ins Gehirn, wo es sich erneut stark vermehrt. Anschließend gelangt das Virus über efferente, vorwiegend autonome Nervenbahnen in viele Organe und Gewebe, darunter die Speicheldrüsen, die es reichlich ausscheiden.

Das **klinische Bild** wird von den multiplen Läsionen des ZNS bestimmt. Im Zytoplasma befallener Neuronen entstehen aus viralem Nukleoprotein die für die Tollwut typischen Negri-Körperchen.

Prodromalstadium: Unwohlsein, Schwäche, Anorexie, Fieber, raues Gefühl in der Kehle. **Typisch:** Schmerzen oder Parästhesien an der Bissstelle (vermutlich durch Läsionen im zugehörigen Spinalganglion). Dauer 1–4 Tage.

Erregungsstadium: Beginn 2–10 Tage nach den Prodromi. **Symptome:** Hohes Fieber, exzessive motorische Aktivität, Agitiertheit, periodische Erregungszustände bis zu Tobsuchtsanfällen, Verwirrtheit, Halluzinationen. Dazu faszikuläre Muskelzuckungen, Tremor und tonisch-klonische Krämpfe. Bei Schluckversuchen schmerzhafte spastische Kontraktionen der Schlundmuskulatur, auch schon beim Anblick von Getränken (Hydrophobie). Oft tritt bereits in dieser Phase nach 3–4 Tagen im Koma der Exitus ein.

Lähmungsstadium: Schließt an das Erregungsstadium an mit Augenmuskellähmungen, Hemiparese der betroffenen Körperseite, aufsteigender schlaffer Lähmung und finaler Lähmung des Atem- und Kreislaufzentrums. Die Überlebenszeit nach Beginn der klinischen Tollwutsymptome beträgt maximal 20 Tage.

Diagnostik. Intra vitam durch Erregernachweis mittels Immunfluoreszenz in einem Abklatschpräparat von der Kornea oder in Hautbiopsien. Post mortem Virusisolierung in Zellkulturen oder durch Verimpfen auf Säuglingsmäuse. Eine Serodiagnostik ist wegen der spät einsetzenden Antikörperbildung nicht möglich. Die serologische Untersuchung kann aber zur Überprüfung des Impfeffektes dienen.

Therapie. Gegen die manifeste Tollwut gibt es kein Medikament. Die passive Immunisierung kommt zu spät. Symptomatisch werden Dauerschlaf mit Barbituraten, Sondenernährung und künstliche Beatmung angewandt.

❗ **Morphium ist wegen der Steigerung der Erregbarkeit nicht geeignet.**

Prophylaxe.

Postexpositionsprophylaxe

Die Empfindlichkeit des Rabiesvirus gegen desinfizierende Mittel und sein langsames Vordringen zum ZNS ermöglichen auch nach der Ansteckung noch eine fast immer erfolgreiche Prophylaxe. Sie umfasst die :

- **lokale Wundbehandlung:** Intensive Wundreinigung unter fließendem Leitungswasser mit 20%iger Seifenlösung. Anschließend Desinfektion mit 40–70%igem Alkohol oder jodhaltiger Lösung (Betaisadonna®).
- **Immunprophylaxe** mit einer Kombination von passiver und aktiver Schutzimpfung:
 - **Passive Immunisierung:** Sofortige Applikation von humanem Rabiesimmunglobulin (Berirab®) in einer Dosis von 20 IE/kg. Eine Hälfte dieser Dosis wird in die Wunde infiltriert, die andere wird in den M. deltoideus injiziert.
 - **Aktive Immunisierung:** Vom Impfstoff HDCV (human diploid cell vaccine) aus inaktiviertem Rabiesvirus (Rabivac®) wird je eine Dosis an den Tagen 0, 3, 7, 14, 30 fakultativ auch 90 i.m. in das Deltoideusareal injiziert. Lokale Schmerzen und systemische allergische Reaktionen treten danach selten auf.

Indikationen: Sofortige Impfung bei jedem Wildtierbiss und in Endemiegebieten bei jedem Hunde- und Katzenbiss. Außerhalb von Endemiegebieten bei Biss durch tollwütige oder wegen unprovozierter Attacken tollwutverdächtiger Hunde und Katzen, die unerkant entkommen sind. Keine Impfung bei Biss durch gesunde Hunde und Katzen außerhalb von Endemiegebieten. In solchen Fällen sind die Tiere 10 Tage zu beobachten. Wenn sie während dieser Zeit erkranken, was bei infizierten Tieren stets der Fall ist, sofortige Kombinationsimpfung.

Präexpositionsprophylaxe

Personen mit erhöhtem Tollwutrisiko (Tierhändler, Forstpersonal, Veterinäre, Laboranten, Tierpfleger) können vorbeugend geimpft werden. Man injiziert dazu an den Tagen 0, 7 und 21 je eine Dosis intramuskulär, vorzugsweise in den M. deltoideus. Anschließend sind in 2–6-jährigen Abständen Antikörperbestimmungen durchzuführen. Bei Titerabfall unter 1:5 ist eine Auffrischimpfung mit einer Dosis i.m. erforderlich. Vorgeimpfte Personen erhalten nach einer Exposition kein Rabiesimmunglobulin, sondern nur zweimal HDCV an den Tagen 0 und 3.

10.1.16 Von Arthropoden übertragene virale Zooanthroposen

Durch weltweite Reisen werden zunehmend auch Europäer den sog. Arbovirusinfektionen (Arbo = arthropode born) in fernen Ländern ausgesetzt, die an die Verbreitungsgebiete der verschiedenen Insektenarten gebunden sind. Die Virusübertragung erfolgt vom Vertebratenwirt (Säugetiere, Vögel), der die Infektion

meistens gut übersteht, auf Blut saugende Insekten (Stechmücken, Stechfliegen, Zecken) und von diesen auf den Menschen. Bei einigen Insekten erfolgt die Weitergabe des Virus auch intraovariell, d.h. durch Infektion der Eier. Die Prophylaxe besteht in der Abschirmung gegen Insekten und Insektenbekämpfung, nur begrenzt durch Schutzimpfungen.

Zentraleuropäische Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)

Erreger. FSME-Virus, ein RNA-Virus aus der Familie der Flaviviren. Überträger sind Zecken der Gattung *Ixodes ricinus* (»Holzbock«). In Europa weit verbreitet. Bevorzugte Biotope sind Nadel-, Laub- und Mischwälder mit viel Unterholz und dichter Grünzone.

Epidemiologie. Vorkommen in Südost- und Mitteleuropa, in Deutschland vor allem in Bayern und Baden-Württemberg. Sie treten zwischen April und Oktober, am häufigsten im Juni und Juli auf. Besonders gefährdet sind Förster, Jäger und Waldarbeiter. Nur 10% der Stiche von infizierten Zecken führen zur Erkrankung.

Klinik.

Inkubationszeit: 3–14 Tage.

1. Phase (Generalisierungsstadium): Fieber, katarrhalische Erscheinungen, Kopf-, Gelenk- und Muskelschmerzen. Dauer 2–4 Tage. Die Erkrankung kann damit schon enden.

2. Phase: Beginnt nach kurzem Intervall mit erneutem Fieber und Symptomen der **Meningitis**, in ernstesten Fällen auch der **Enzephalitis**: Hyperkinesen, Krämpfe, Bewusstseins-, Schlaf- und Sensibilitätsstörungen, Hirnnervenausfälle und Psychosen. Bei der myelitischen Form treten schlaffe Paresen vorwiegend der Arme und des Schultergürtels auf. Dauer 8–12 Tage. Nach Enzephalitis verzögerte Rekonvaleszenz, in 10% der Fälle Spätfolgen. Letalität 1%.

Diagnostik. Indizien sind vorausgegangener Zeckenstich im Endemiegebiet, doppelgipflige Fieberkurve und klinisches Bild. Virusisolierung nur in der virämischen 1. Phase möglich. Sero-diagnose: Nachweis spezifischer IgM-Antikörper.

Prophylaxe.

Präexpositionsprophylaxe: Aktive Immunisierung mit inaktiviertem (auf Maushirn und Hühnerembryonalzellen vermehrtem) FSME-Virus. **Dosis:** 2 Impfungen i.m. im Abstand von 14 Tagen bis 3 Monaten. Auffrischimpfung nach 3 Jahren. Gelegentlich Lokalreaktionen, selten systemische Allergie, vereinzelt Nervenentzündungen, auch des Gehirns. **Kontraindikation:** Autoimmunkrankheiten.

Postexpositionsprophylaxe: Passive Immunisierung mit humanem Immunglobulin, das Antikörper gegen das FSME-Virus enthält (Encegam®). Indiziert während einer Endemie 1–4 Tage nach einem Zeckenstich. **Dosis:** Einmalig 0,2 ml/kg intramuskulär. Gibt 60%igen Schutz.

➤ Aktive Schutzimpfung frühestens 4 Wochen später.

Therapie. Keine Möglichkeit einer antiviralen Chemotherapie.

Weitere Virus-Enzephalitiden Russische Frühsommerenzephalitis

Erreger. RNA-Flavivirus. **Überträger:** Zecken. **Hauptwirt** Nagetiere.

Vorkommen. Asien, mehrere hundert Fälle pro Jahr.

Klinik. Akuter Beginn mit Fieber um 39 °C. Enzephalitis mit Bewusstseinsverlust, epileptiformen Krämpfen und Hemiparesen. Schädigung des vegetativen Nervensystems. Mortalität 20%.

St. Louis-Enzephalitis

Erreger. RNA-Flavivirus. **Überträger:** Stechmücken (*Culex*). **Hauptwirt** Vögel.

Vorkommen. Zentrale und westliche Staaten der USA, ca. 100 Fälle pro Jahr, mehrere tausend bei Epidemien.

Klinik. Hochfieberhafte Enzephalitis mit Lichtscheu, Bewusstseins- und Sprachstörungen. Schweregrad und Residuen mit dem Alter zunehmend. Mortalität 7%.

Japanische B-Enzephalitis

Erreger. RNA-Flavivirus. **Überträger:** Stechmücken (*Culex*). **Hauptwirt** Vögel, außerdem Pferde und Schweine.

Vorkommen. Ganz Ostasien, hauptsächlich in Bereich bewässerter Reisfelder. Bis zu 25.000 Fälle pro Jahr.

Klinik. Überwiegend inapparente Infektionen. Enzephalitiden in der Hälfte der Fälle schwer, mit Lungenerscheinungen einhergehend (Mortalität 20–50%).

Prophylaxe. Aktive Schutzimpfung mit inaktivierter Vakzine möglich. Vor Reisen in ländliche Gebiete Ostasiens empfehlenswert.

West-Nil-Fieber

Erreger. RNA-Flavivirus. **Überträger:** Stechmücken (*Culex*). **Hauptwirt** Vögel.

Vorkommen. Ost- und Westafrika, Süd- und Südostasien, Mittelmeerstaaten.

Klinik. Häufigste Manifestation ist ein fieberhafter Infekt mit Kopf- und Augenschmerzen, rauhem Hals, Übelkeit, Erbrechen und Arthralgien. Daneben kommen Meningoenzephalitiden und Enzephalitiden vor, hauptsächlich bei Kindern und alten Leuten.

Powassan-Enzephalitis

Erreger. RNA-Flavivirus. **Überträger:** Zecken (*Ixodes cookei*). **Hauptwirt** kleine Säugetiere.

Vorkommen. Im Osten Kanadas und der USA, sehr selten.

Klinik. Schwere Enzephalitis, häufig mit Residuen.

Pferdeenzehalitiden (östliche, westliche und venezuelanische)

Erreger. RNA-Alphaviren aus der Familie der Togaviren. **Überträger:** Stechmücken. **Hauptwirte** Vögel, seltener Pferde.

Vorkommen. Östliche Form in Sumpfgebieten entlang der Ostküste der USA. Westliche Form in den westlichen und zentralen Staaten der USA und in Kanada. Venezuelanische Form in Venezuela, Ecuador, Kolumbien, Peru, Mexiko und in den Südstaaten der USA. Es kommt hauptsächlich zum endemischen Befall der Pferde und relativ selten zur Übertragung auf den Menschen.

Klinik. Die östliche Form der Pferdeenzehalitis verläuft sehr schwer (Mortalität 50–75%), die westliche deutlich leichter (Mortalität 3–7%). Die venezuelanische Form verläuft überwiegend als Infekt ohne ZNS-Beteiligung, die enzephalitische Variante hat eine Mortalität von 10%. Vakzine ist nicht allgemein verfügbar.

California-, La-Crosse- und Jamestown-Canyon-Enzephalitis

Erreger. RNA-Viren der California Serogroup, aus der Familie der Bunyaviren. Vorherrschend ist das La-Crosse-Virus. **Überträger:** Stechmücken. **Hauptwirte** Nagetiere, bei Endemien auch der Mensch.

Vorkommen. Jährlich etwa 70 Fälle im mittleren Westen, in zentralen und östlichen Staaten der USA. Die Enzephalitisrate unter den Infizierten beträgt <1:1000. Kinder unter 15 Jahren erkranken am häufigsten.

Klinik. Akuter Beginn mit Fieber, Kopfschmerz, Lethargie, Koma (30%), fokale Krämpfe, Hemiparese, spastische Zeichen. Leukozytose bis 20.000/mm³. Mortalität <0,5%, Residuen in 10% der Fälle.

Diagnostik. Durch Nachweis von IgM-Antikörpern.

Therapie. Symptomatisch.

Gelbfieber

Erreger. Gelbfiebervirus, ein RNA-Virus aus der Familie der Flaviviren. **Überträger:** Stechmücken (Moskitos) der Gattung *Aedes* und *Haemagogus*.

Epidemiologie. Gelbfieber tritt heute nur noch in tropischen Gebieten Afrikas (jährlich mehrere tausend Fälle) sowie in Süd- und

Zentralamerika (jährlich mehrere hundert Fälle) auf. Natürliches Virusreservoir sind verschiedene Affenarten, unter denen das Virus durch *Haemagogus*-arten verbreitet wird (Dschungelgelbfieber). Wird ein Mensch in diesen Infektionszyklus eingeschlossen, erfolgt die weitere Krankheitsausbreitung in menschlichen Siedlungsgebieten von Mensch zu Mensch (Stadtgelbfieber), übertragen durch anthrophile Stechmücken, z.B. *Aedes aegypti*. Das Gelbfieber wurde deshalb zur gemeingefährlichen quarantäneverpflichteten Krankheit erklärt.

Klinik. Die Erkrankung gehört in die Kategorie des hämorrhagischen Fiebers, das von diversen Viren verursacht wird.

Inkubationszeit: 3–6 Tage.

1. Phase (Generalisationsstadium): Akuter Beginn mit Fieber von 39–40 °C mit relativer Bradykardie, Gesichtsrötung, Konjunktivitis, Kopf- und Gliederschmerzen, epigastrischen Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Unruhe und Reizbarkeit. Dauer 2–5 Tage. Danach Fieberabfall, in leichteren Fällen Ende der Krankheit.

2. Phase (Organstadium): Nach 1–2 fieberfreien Tagen erneut Temperaturanstieg. Bewusstseinstörung, Verwirrtheit, Ikterus, Hämatemesis und massive Albuminurie mit Oligurie, Petechien und Schleimhautblutungen, Thrombopenie und Leukopenie.

Komplikationen: Coma hepaticum, Kreislaufchock bei disseminierter intravaskulärer Gerinnung (durch Endothelschädigung), Niereninsuffizienz. Nur 10–20% der Infektionen verlaufen schwer (Letalität 80%), die übrigen leicht oder inapparent.

Diagnostik. Indizien sind die Trias Ikterus, Hämorrhagien und Albuminurie, sowie Bradykardie und Leukopenie. Virusnachweis im Blut während der initialen Virämie durch Übertragung auf Mäuse.

Serologie: Titeranstieg neutralisierender und komplementbindender Antikörper im Serum.

Prophylaxe. Vor Reisen in Endemiegebiete aktive Immunisierung mit abgeschwächter Lebendvakzine (Stamaril®). **Dosis:** Einmal 0,5 ml intramuskulär. Auffrischimpfung nach 10 Jahren. In Endemiegebieten Kontrolle über die Mücken und Immunisierung der Bevölkerung.

Therapie. Isolierung in abgeschirmten Räumen, die mit Insektiziden behandelt wurden. Antivirale Chemotherapeutika sind unwirksam. Symptomatische Behandlung mit Flüssigkeitszufuhr, antiemetischen und antipyretischen Mitteln. Bei Anzeichen disseminierter intravaskulärer Gerinnung (verlängerte Thrombinzeit, niedriges Fibrinogen, Fibrinogenspaltprodukte, Thrombopenie) vorsichtige Heparinisierung.

Dengue-Fieber

Erreger. Dengueviren der Serotypen 1–4, RNA-Viren aus der Familie der Flaviviren. Die Bezeichnung Dengue (portug. = steif, geziert) bezieht sich auf den steifen Gang der in ihrer Beweglichkeit eingeschränkten Patienten. **Überträger:** Stechmücken der Gattung *Aedes* und *Stegomyia*. **Hauptwirt** ist der Mensch selber.

Epidemiologie. Endemisches und sporadisches Vorkommen in den Tropen und Subtropen, hauptsächlich im Verbreitungsgebiet der Stechmücke *A. aegypti*. Große Dengue-Epidemien traten 1922 in Texas und in den 1950er Jahren in Südostasien auf. Bei einer Primärinfektion resultiert das klassische benigne Denguefieber. Die entstehenden Antikörper schützen aber nur vor einer Zweitinfektion vom gleichen Serotyp. Im Falle einer Reinfektion mit anderen Serotypen kann es zum schweren hämorrhagischen Fieber und zum Dengue-Schock-Syndrom kommen. Ursache dafür ist eine überschießende Abwehrreaktion durch die nicht protektiven Antikörper, die sich dennoch mit den Viren verbinden und eine intensive Aktivierung der Makrophagen bewirken.

Klinik.

Inkubationszeit: 2–7, gewöhnlich 5 Tage.

Klassisches Denguefieber: Akuter Beginn mit Fieber um 40 °C, starkem Krankheitsgefühl, Kopf- und Augenschmerzen. Dazu heftige Myalgien und Arthralgien, besonders in den Kniegelenken. Häufig auch flüchtiger Rash, generalisierte Lymphknotenschwellungen, Rhinitis, Pharyngitis, Anorexie, Nausea und Durchfälle. Entfieberung nach einer Woche. Einen Tag später, meistens unter erneutem Temperaturanstieg, makulopapulöses Exanthem am Rumpf, das sich auf Extremitäten und Gesicht ausdehnt, oft von Petechien an Haut und Schleimhäuten begleitet. **Seltene Organmanifestationen:** Meningitis, Enzephalitis, Myelitis, Polyneuritis, Subikterus und Orchitis. **Typische Laborbefunde:** Leukopenie mit relativer Lymphozytose, Thrombopenie, Transaminasenanstieg.

Exanthem und Fieber klingen in wenigen Tagen ab. Myalgien können die Rekonvaleszenz verzögern.

Hämorrhagisches Fieber und Dengue-Schock-Syndrom: Betroffenen sind überwiegend Kinder unter 12 Jahren. Am gefährlichsten ist eine Infektion mit Serotyp 2 nach überstandener Infektion mit Serotyp 1. **Symptome:** 2–5 Tage nach Fieberbeginn Purpura, Petechien, Ekchymosen, manchmal Epistaxis, Hämatemesis und Melaena. Blutungen und gesteigerte Gefäßpermeabilität können zum Schocksyndrom mit Lethargie, Blutdruckabfall, perioraler Zyanose, Hepatomegalie und Pleuraergüssen führen. **Laborbefunde:** Die Leukozyten sind in 30% der Fälle erhöht, die Thrombozyten stets deutlich vermindert. In schwersten Fällen kommt es zur disseminierten intravaskulären Gerinnung.

Der Schock dauert nur wenige Tage und wird bei optimaler Intensivpflege meistens überstanden. Mortalität unter solchen Bedingungen niedriger als 3%.

Diagnostik. Hinweisend sind epidemiologische Situation, klinische Indizien (Myalgien, Arthralgien, biphasischer Fieverlauf, Lymphknotenschwellung, Exanthem). Serodiagnose durch Nachweis spezifischer IgM-Antikörper. Die Virusisolierung ist schwierig und nicht praktikabel.

Therapie. Nur symptomatisch. Eine Vakzine gibt es nicht. Virustatika sind unwirksam. Eindämmung der Krankheit nur durch Bekämpfung der Stechmücken.

Weitere Virusinfektionen mit hämorrhagischem Fieber Rift-Valley-Fieber

Erreger. RNA-Phlebovirus aus der Familie der Bunyaviren. **Überträger:** Verschiedene Stechmücken, die auch transovariell infiziert werden. **Hauptwirt** Schafe und Rinder. Keine Übertragung von Mensch zu Mensch.

Vorkommen. Kenia (Rift Valley), Sub-Sahara, Ägypten, Madagaskar.

Klinik.

Inkubationszeit: 2–5 Tage.

Symptome: Häufigste Manifestation ist ein **Fieber-Myalgie-Syndrom**. Nur eine Minderheit der Infizierten erkrankt an schwerem hämorrhagischen Fieber mit petechialen und konjunktivalen Blutungen, deutlicher Leberbeteiligung und hypovolämischen Zirkulationsstörungen infolge gesteigerter Gefäßpermeabilität (Mortalität 50%). Selten resultieren nach milder Infektion zum Zeitpunkt der Antikörperbildung eine hämorrhagische Retinitis oder eine typische virale Enzephalitis.

Therapie. Bei hämorrhagischem Fieber könnte nach veterinärmedizinischen Erfahrungen Ribavirin i.v. gerechtfertigt sein. Ansonsten ist die Behandlung symptomatisch. Eine inaktivierte Vakzine ist wirksam, aber nicht allgemein verfügbar. Zur Eindämmung von Epidemien wäre eine Schutzimpfung des Viehbestandes mit abgeschwächter Lebendvakzine erforderlich.

Krim-Kongo-Fieber

Erreger. Nairovirus mit RNA Genom aus der Familie der Bunyaviren. **Überträger:** Zecken (*Hyalomma*). **Hauptwirte** sind Vieh und Haustiere, die selbst nicht erkranken, aber virämisch werden.

Ansteckungsmodus: Direkte Übertragung von erkrankten Menschen und Schlachttieren bei intensivem Blutkontakt und mit kontaminierten Nadeln.

Vorkommen. Afrika, Mittlerer Osten, Balkan, Südrussland.

Klinik. Inkubationszeit 3–12 Tage. Schweres hämorrhagisches Fieber mit starker Leberschädigung, die zum Ikterus führen kann. In vielen Fällen Zeichen der disseminierten intravaskulären Gerinnung (Mortalität 50%).

Therapie. Ribavirin i.v. und Intensivpflege.

Kyasanur-Forest- und Omsk-Fieber

Erreger. RNA-Flaviviren. **Überträger:** Zecken. **Hauptwirt:** Wirbeltiere.

Vorkommen. Indien, Westsibirien.

Klinik. Hämorrhagische Fieber, manchmal gefolgt von einer Virusenzephalitis.

Therapie. Nur symptomatisch. Gegen das Kyasanur-Forest-Fieber gibt es eine Schutzimpfung mit inaktivierter Vakzine.

Pappataci-Fieber (Sandfly Fever)

Erreger. Phlebovirus mit RNA-Genom aus der Familie der Bunyaviren.

Überträger: Sandmücke *Phlebotomus papatasi*. **Übertragungsmodus:** Vertikale Übertragung transovariell (von weiblichen Mücken auf die Eier); einziger Zwischenwirt ist der Mensch.

Epidemiologie. Endemisch mit hohem Durchseuchungsgrad in trockenwarmen Gebieten Südosteuropas, Nordafrikas, Asien und Südamerikas. Immunität wird meistens im Kindesalter erworben. Es erkranken hauptsächlich Besucher und Militärpersonal, die keinen Immunschutz besitzen. Ausbrüche unter unhygienischen Bedingungen in Kriegen und bei Naturkatastrophen.

Klinik. Gutartiges Fieber-Myalgie-Syndrom.

Inkubationszeit: 3–6 Tage.

Symptome: Fieberanstieg ohne Prodromi auf 39–40 °C. Gesichtsröte, Stirnkopfschmerz, Augenbrennen, Lichtscheu, injizierte Konjunktiven, Myalgien im Nacken und Rücken. Dazu Inappetenz, Obstipation oder Diarrhöe. Kein Hautausschlag, keine ZNS-Beteiligung Bradykardie und Leukopenie. Abfall des gutartigen Fiebers nach 2–3 Tagen mit völliger Rückbildung aller Symptome.

Diagnostik. Virusnachweis im Blut während der Fiebertage. Später durch Virusneutralisationstest.

Therapie. Bettruhe, Analgetika. Prophylaxe durch Mückenbekämpfung innerhalb und außerhalb der Wohnungen.

Weitere virale Fieber-Myalgie-Syndrome

Toskana-Virus-Krankheit

Erreger. Phlebovirus mit RNA-Genom aus der Familie der Bunyaviren. **Überträger:** Sandmücke *Plebotomus perniciosus*.

Übertragungsmodus: Vertikale transovarielle Übertragung. Infektionsweg Mensch → Mücke → Mensch.

Vorkommen. Norditalien (Landbevölkerung, Urlauber).

Klinik. Meistens unkompliziertes kurzes Fieber mit Myalgien. Selten aseptische Meningitis.

Therapie. Symptomatisch.

Punta-Toro-Virus-Krankheit

Erreger. Phlebovirus mit RNA-Genom aus der Familie der Bunyaviren. **Überträger:** Sandmücken.

Vorkommen. Kanalzone, Panama, Kolumbien mit starker Durchseuchung der Bewohner tropischer Wälder.

Klinik. Unkompliziertes Fieber mit Myalgien.

Therapie. Symptomatisch.

Bunyamwera-Virus-Infektionen

Erreger. Bunyamwera-Virus mit RNA-Genom aus der Familie der Bunyaviren. **Überträger:** Stehmücken. **Hauptwirte** Vertebraten.

Vorkommen. Hauptsächlich in Afrika. Verwandte Viren in Europa (Colovo-Virus), Südostasien (Batai-Virus), Südamerika (Wyeomyia Virus), Mittelamerika (Fort Sherman Virus).

Klinik. Gutartige fieberhafte Infekte mit Myalgien.

Therapie. Symptomatisch.

Gruppe C-Virus-Infektionen

Erreger. RNA-Viren aus der Familie der Bunyaviren. **Überträger:** Stehmücken, Wirte Vertebraten.

Vorkommen. Südamerika, hauptsächlich im Dschungel.

Klinik. Gutartiger fieberhafter Infekt mit Myalgien.

Therapie. Symptomatisch.

Tahyna-Virus-Infektionen

Erreger. RNA-Virus aus der California-serogroup, zur Familie der Bunyaviren gehörig. **Überträger:** Stehmücken. **Hauptwirte** Vertebraten.

Vorkommen. Mittel- und Westeuropa (Tschechien und Slowakei).

Klinik. Fieberhafter Infekt mit Kopfschmerzen, Myalgien, Pharyngitiden, Rhinitiden und Konjunktivitiden, selten aseptische Meningitis.

Therapie. Symptomatisch.

Prophylaxe. Durch Mückenbekämpfung.

Oropouche-Fieber

Erreger. RNA-Virus aus der Familie der Bunyaviren. **Überträger:** Mücken (*Culicoides paraensis*). **Hauptwirt** Vertebraten.

Vorkommen. Südamerika (große Epidemien in Brasilien und Peru).

Klinik. Fieber mit Myalgien, manchmal Hautausschlag und aseptische Meningitis.

Therapie. Symptomatisch.

Colorado-Zeckenfieber

Erreger. Coltivirus mit RNA-Genom aus der Familie der Reoviren. **Überträger:** Zecken. **Hauptwirt** Vertebraten.

Vorkommen. In den gebirgigen Westregionen der USA auf 1200–1300 m zwischen März und November.

Klinik. Fieber und Myalgien, manchmal auch flüchtiger Hautausschlag (Rash). Dauer 7–10 Tage. **Seltene Manifestationen:** Meningoenzephalitis, Hämorrhagien, Karditis, Orchitis, Pneumonie, Leukopenie und Thrombopenie.

Diagnostik. Virusnachweis in Erythroblasten des Knochenmarks mittels Immunfluoreszenz.

Therapie. Symptomatisch.

Orbivirus-Infektionen

Erreger. Verschiedene Orbiviren mit RNA-Genom aus der Familie der Reoviren. **Überträger:** Zecken. **Hauptwirte** Vertebraten.

Vorkommen. Orungo-Virus im tropischen Afrika; Kemerova-Komplex (Kemerova-, Lipovnik und Tribec-Viren) in Russland und Zentraleuropa.

Klinik. Fieber und Myalgien, mitunter auch neurologische Manifestationen.

Therapie. Symptomatisch.

Virale Polyarthritiden-Rash-Syndrome Sindbis-Virus-Infektionen

Erreger. RNA-Alphaviren aus der Familie der Togaviren. **Überträger:** Stechmücken. **Hauptwirte** Vögel.

Vorkommen. Afrika, Asien, Australien. Nordeuropäische Stämme: Pogosta disease (Finnland), Okelbo disease (Schweden), Karlien-Fieber (Nordwest-Asien).

Klinik. Beginn mit einem Rash und Arthralgien, geringem Fieber oder ohne. Es folgen ein makopapulöser, oft vesikulärer Ausschlag und eine stark behindernde wandernde Polyarthritiden. Dauer der akuten Phase einige Tage. Gelenkbeschwerden können trotz ausbleibender Destruktionen monatelang fortbestehen.

Therapie. Symptomatisch.

Chikungunya-Virus-Infektion

Erreger. RNA-Alphavirus aus der Familie der Togaviren. **Überträger:** Stechmücken (*A. aegypti*).

Übertragungsmodus: Mensch → Mücke → Mensch.

Vorkommen. Endemisch in ländlichen Gebieten Afrikas und Asiens. Intermittierende Epidemien in dortigen Großstädten.

Klinik.

Inkubationszeit: 2–3 Tage.

Symptome: Schweres Krankheitsbild mit abruptem Einsetzen von Fieber und starken Arthralgien (Chikungunya: sich krümmen müssen). Dazu Kopfschmerzen, Photophobie, konjunktivale Injektion, Anorexie, Nausea und Abdominalschmerz. Der Rash folgt nach einigen Tagen mit dem Temperaturabfall. Die migratorische Arthritis befällt die kleinen Gelenke an Händen und Füßen intensiver als die größeren Gelenke. Die Genesung dauert einige Wochen. Manche Patienten (vor allem HLA-B27-positive) haben noch jahrelang Gelenkbeschwerden und rezidivierende Ergüsse.

Therapie. Symptomatisch. Eine abgeschwächte Lebendvaccine ist noch in der Prüfung.

Mayaro-Fieber

Erreger. RNA-Alphavirus aus der Familie der Togaviren. **Überträger:** Stechmücken. **Hauptwirte** Primaten.

Vorkommen. Häufige Endemien, vereinzelt auch Epidemien in Südamerika.

Klinik. Das Krankheitsbild ähnelt der Chikungunya-Virus-Infektion.

Therapie. Symptomatisch.

Ross-River-Virus-Infektion (Epidemische Polyarthritiden)

Erreger. RNA-Alphavirus aus der Familie der Toga-Viren. **Überträger:** Stechmücken (*A. vigilax*). **Hauptwirte** Mensch und Vertebraten.

Vorkommen. Australien, Neuguinea, östliche Pazifikinseln.

Klinik.

Inkubationszeit: 7–11 Tage.

Symptome: Akuter Beginn mit Gelenkschmerzen, begleitet von einem Rash und nicht immer von geringen Allgemeinsymptomen und leichtem Fieber. Der generalisierte Gelenkbefall führt zu erheblicher Behinderung. Betroffen sind vor allem Finger-, Hand- und Kniegelenke, teils mit periartikulären Schwellungen Tendovaginitiden und Ergüssen. Die Abheilung dauert von 4 Wochen bis zu mehreren Monaten. Zur progressiven Arthropathie kommt es nicht.

Therapie. Antirheumatika. Wegen der großen ökonomischen Bedeutung der Krankheit wurde eine Vakzine aus inaktiviertem Virus entwickelt.

10.1.17 Von Nagetieren übertragene virale Zooanthroposen

Nagetiere, die humanpathogene Viren auf Einwohner und Reisende übertragen, stellen die Reservoir für diese Virusarten dar. Sie sind chronisch infiziert, meistens auch virämisch, ohne selbst zu erkranken. In der Regel kann jede Nagetierspezies nur Viren eines bestimmten Genus beherbergen und weitergeben. Die Ansteckung setzt einen engen Kontakt mit den Tieren oder ihren Exkrementen voraus. Sie erfolgt unter unhygienischen Lebensbedingungen durch Inhalation virushaltigen Staubes, kontaminierte Lebensmittel oder durch Kontakt mit Schleimhäuten und verletzten Hautstellen.

Lymphozytäre Choriomeningitis

Erreger. LCM-Virus, ein RNA-Virus aus der Familie der Arenaviren. **Überträger:** Graue Hausmaus (*Mus musculus*), selten auch Goldhamster. Die Mäuse werden prä- und postnatal vom Muttertier infiziert und dadurch gegen das Virus immuntolerant. Bei erwachsenen Mäusen führt die Erstinfektion zur tödlichen Krankheit.

Epidemiologie. Vorkommen in Nordamerika, Südamerika und Europa. Auch in Deutschland sind die Mäuse mit dem LCM-Virus verseucht. Nicht selten sind es Laborinfektionen.

Klinik.

Inkubationszeit: 6–13 Tage.

Neben inapparenten Infektionen werden **3 Verlaufsformen** beobachtet:

- **Grippeähnliche Form:** Schleichender Beginn. Fieber, Kopfschmerz, Konjunktivitis, Schmerz bei Augenbewegungen, ausgeprägte Myalgien; auch makulopapulöses Exanthem, Lymphknotenschwellungen, Pharyngitis und Diarrhöen. **Seltene Komplikationen:** Parotitis, Orchitis, Pneumonitis und Perikarditis. Dauer 2–5 Tage, manchmal mit kurzem Rezidiv. Regelmäßig Leukopenie und Thrombopenie.
- **Aseptische Meningitis:** Bei 25% der Patienten nach grippalem Vorstadium Benommenheit, Übelkeit, Erbrechen, schwere

Nackenkopfschmerzen und Nackensteifigkeit. Im Liquor lymphozytäre Pleozytose und erniedrigte Glukosewerte, In der Schwangerschaft Abort oder kongenitaler Hydrozephalus und Chorioretinitis.

- **Meningoenzephalitische Form:** Bei 10% der Patienten zusätzlich zur Meningitis delirante Unruhe, Hyperkinesen, Hirnnervenlähmungen und spastische Zeichen.

Diagnostik. Suspekt sind Leukopenie und Thrombopenie bei grippalem Infekt und Meningitissymptomen. Erregernachweis im Liquor mittels PCR möglich. Serologische Diagnose durch Nachweis spezifischer IgM-Antikörper.

Therapie. Symptomatisch. Bei schwerer Meningoenzephalitis Glukokortikoide.

Prognose. Auch bei ZNS-Manifestationen gut. Spätfolgen selten.

Lassa-Fieber

Erreger. Lassavirus mit RNA-Genom aus der Familie der Arenaviren. **Überträger:** Multizitzenratte (*Mastomys natalensis*).

Epidemiologie. Erstbeschreibung 1969 in Lassa/Nigeria. Endemisch und epidemisch in Westafrika (Nigeria, Ghana, Liberia, Sierra Leone), besonders unter Flüchtlingen, die auch Ratten verzehren. Gefahr der Einschleppung nach Europa durch Asylanten. Ansteckung von Mensch zu Mensch möglich.

Klinik. Hämorrhagisches Fieber.

Inkubationszeit: 5–16 Tage.

Symptome: Schleichender Beginn (typisch für Arenavirusinfektionen). Hohes Fieber mit tagelanger Kontinua, Gesichtsoedem, Konjunktivitis, Myalgien, hämorrhagische Exantheme. Zwischen dem 3. und 7. Krankheitstag purulente Pharyngitis mit Ulzerationen und regionalen Lymphknotenschwellungen. Zugleich Proteinurie und Mikrohämaturie. Schleimhautulzerationen mit Blutungen in 15–30% der Fälle. Im Verlauf Schwerhörigkeit, die permanent bleiben kann. Mortalität 15–30%, Exitus meistens im Kreislaufschock, seltener an Pneumonie.

Diagnostik. Virusisolierung aus der Rachenspülflüssigkeit oder aus dem Blut im Hochsicherheitslabor.

Serologie: Diagnose durch positive Komplementbindungsreaktion. Leukozyten und Thrombozyten normal, Prothrombin herabgesetzt.

Therapie. Betruhe auf Isolierstation. Ribavirin i.v. unterstützt die symptomatischen Maßnahmen und reduziert die Mortalität deutlich.

Südamerikanische hämorrhagische Fiebersyndrome

Erreger. Arenaviren (Tacaribe-Gruppe). **Überträger:** Infizierte Nagetiere. Ansteckung auch von Mensch zu Mensch.

Epidemiologie. Vorkommen in ländlichen Regionen von Argentinien, Bolivien, Venezuela und Brasilien. Die Hälfte der Infizierten erkrankt.

Klinik.

Inkubationszeit: 7–14 Tage.

Symptome: Schwere Formen des hämorrhagischen Fiebers mit schleichendem Beginn, ähnlich dem Lassafieber. Abweichend sind eine ZNS-Beteiligung mit Benommenheit, Verwirrtheit und Tremor sowie eine Thrombopenie und Leukopenie. Mortalität 15–30%.

Therapie. Rekonvaleszentenplasma und Ribavirin i.v. sowie Intensivpflege unter strengster Isolierung.

Hantafieber

Erreger. Verschiedene Hanta-Viren mit RNA-Genom aus der Familie der Bunyaviren. **Überträger:** Infizierte Mäuse oder Ratten.

Epidemiologie. Die einzelnen Virusarten und ihre Überträger sind wie folgt verbreitet: In Asien Hanta-Virus (Wühlmaus), in Europa Puumala-Virus (Rötelmaus), auf dem Balkan Dobrava-Virus (Gelbhalsmaus), weltweit Seoul-Virus (Wanderratte). Übertragungsmodus: Ansteckung meistens durch Aerosole von Nagetierharn, nicht von Mensch zu Mensch.

In Asien jährlich 100.000 schwere Fälle. Im Koreakrieg erkrankten über 3000 amerikanische und koreanische Soldaten.

Klinik.

Inkubationszeit: 9–35 Tage.

Hämorrhagisches Fieber mit renalem Syndrom. Die **schwere Form (Hanta- und Dobrava-Virus)** durchläuft **4 Stadien:**

- **Febriles Stadium:** Plötzlich einsetzendes Fieber, relative Bradykardie, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerz, schwere Myalgien, Rash über Gesicht und Rücken, periorbitales Ödem, Rachenrötung, Petechien an Druckstellen, Konjunktiven und Achseln.
- **Laborbefunde:** Leukozytose, Thrombopenie, Zeichen einer leichten bis deutlichen disseminierten intravaskulären Gerinnung, Proteinurie. Dauer 3–4 Tage.
- **Hypotensives Stadium:** Durch Steigerung der Kapillarpermeabilität kommt es zur Hypovolämie mit Blutdruckabfall und reflektorischer Tachykardie, mitunter zum Kreislaufschock. Dauer 1–2 Tage.
- **Oligurisches Stadium:** Basiert auf Tubulusnekrose an der Rinden-Mark-Grenze infolge lokaler und systemischer Zirkulationsstörungen. Das spezifische Gewicht des Harns fällt auf 1010 bei starker Proteinurie. Die Blutungsneigung besteht weiter, jetzt vorwiegend urämisch bedingt. Dauer 3–10 Tage.
- **Polyurisches Stadium:** Remission des Nierenversagens. Das Konzentrationsvermögen der neu gebildeten Tubuluszellen ist noch herabgesetzt. Gefahr der Dehydratation und Elektrolytstörungen.

Die **Infektionen** mit dem **Puumala-Virus** verlaufen nach dem gleichen Muster, aber erheblich leichter. Blutungen haben nur 10% der Patienten, eine Oligurie nur 50%. Die Hypotonie führt nicht zum Schock. Die vorherrschenden Symptome sind Fieber, Leibschmerzen, Proteinurie und leichte Oligurie, gefolgt von Polyurie und Hyposthenurie in der Erholungsphase.

Diagnostik. Klinisches Bild und IgM-Nachweis. Virusisolierung schwierig. Die PCR kann im Blutgerinnsel Virus-RNA erfassen.

Therapie. In den schweren Fällen reduziert Ribavirin i.v. Morbidität und Mortalität. Vordringlich ist die Behandlung des Kreislaufschocks und des Nierenversagens mit den gängigen Methoden. Mortalität in unerkannten Fällen bis 15%, bei optimaler Behandlung unter 5%.

Pulmonales Hanta-Virus-Syndrom

Erreger. Verschiedenen Hantaviren mit RNA-Genom aus der Familie der Bunyaviren. **Überträger:** Verschiedene Rattenarten.

Epidemiologie. Vorkommen ländliche Regionen Nord- und Südamerikas. In den USA dominiert das Sin-Nombre-Virus (Waldratte), in Südamerika das Andes-Virus. Das Syndrom wurde erst 1993 beschrieben, ist aber nach retrospektiven serologischen Analysen von Blut- und Gewebeproben schon in früheren Jahrzehnten aufgetreten. Die meisten Infizierten erkrankten. Keine Übertragung von Mensch zu Mensch.

Klinik.

Inkubationszeit: 7–28 Tage.

Prodromalstadium: Fieber, Abgeschlagenheit, Myalgien, Übelkeit, Erbrechen und Abdominalschmerzen, Symptome die oft nicht sofort zum Arzt führen. Dauer gewöhnlich 3–4 Tage.

Pulmonales Stadium: Zunächst Dyspnoe und Tachypnoe, Hypotonie und Tachykardie, leichte Hypoxie und Zeichen eines interstitiellen Lungenödems im Röntgenbild. Dann innerhalb von Stunden zunehmende respiratorische Insuffizienz bis zum Lungenödem, das nicht selten mit Pleuraergüssen kombiniert ist. Zugleich kann ein Kreislaufschock resultieren.

Diagnostik. Basiert auf dem klinischen Bild, dem Röntgenbefund, der Thrombopenie und einer Leukozytose mit Linksverschiebung und atypischen Lymphozyten. Serologische Bestätigung durch IgM-Nachweis und positive PCR in Blutgerinnseln.

Therapie. Rechtzeitige Sauerstoffinhalation, nötigenfalls Intubation und künstliche Beatmung, dazu Schockbekämpfung mit vorsichtiger Flüssigkeitsinfusion. Mortalität auch bei guter Behandlung 40%. Patienten, die 48 Stunden überleben, sind nach wenigen Tagen wieder gesund und bleiben ohne Spätfolgen.

10.1.18 Infektionen durch Filoviren

Marburg-Viruskrankheit

Erreger. Marburg-Virus mit RNA-Genom und einem Subtyp aus der Familie der Filoviren. Das Virus ist »pantropisch«, vermehrt sich also in fast allen Organen und verursacht dabei fokale Nekrosen und Blutungen. **Überträger:** Affen (grüne Meerkatzen). Das natürliche Virusreservoir ist unbekannt. Kontakinfektion auch von Mensch zu Mensch durch Schmierinfektion.

Epidemiologie. Nach Marburg in die Behringwerke wurde das Virus 1967 durch importierte Affen aus Uganda eingeschleppt. Weitere Fälle traten in Johannesburg (1975) und Nairobi (1980) auf. Von den insgesamt infizierten 37 Personen starben 9.

Klinik. Schweres hämorrhagisches Fieber.

Inkubationszeit: 3–9 Tage.

Symptome: Beginn mit hohem Fieber, Kopfschmerz und Myalgien. Nach 1–3 Tagen wässrige Diarrhöen und Lethargie. Am 5.–7. Tag makulopapulöser Ausschlag (Gesicht, Nacken, Extremitäten), der später schuppt. Zusätzlich Enanthem im Rachen und regionale Lymphknotenschwellungen. Vom 5. Tag an hämorrhagische Manifestationen (gastrointestinale, renale, vaginale und konjunktivale Blutungen). Fieberabfall nach 1 Woche, Wiederanstieg zwischen 12. und 14. Tag. Dann Hepatosplenomegalie, Myokarditis, Orchitis und Pankreatitis. Mortalität 20%. Exitus meistens zwischen dem 8. und 16. Tag.

Diagnostik. Basiert auf Exposition und klinischem Bild, Virusisolierung und IgM-Nachweis in Hochsicherheitslabors.

Laborwerte: Leukopenie (bis $1000/\text{mm}^3$ mit Neutrophilie), Thrombopenie (bis $10.000/\text{mm}^3$). In tödlichen Fällen auch disseminierte intravaskuläre Gerinnung. Transaminasen erhöht, Blutsenkung gewöhnlich normal.

Therapie. Ausschließlich symptomatisch unter strengster Quarantäne. Alle Virustatika sind unwirksam.

Ebolavirus-Infektion

Erreger. Ebolavirus, ein RNA-Virus mit 3 Subtypen aus der Familie der Filoviren. Wie das Marburg-Virus »pantropisch«. **Überträger:** Das Virusreservoir ist unbekannt.

Epidemiologie. Erster Ausbruch 1976 in Zaire (am Flüsschen Ebola) mit ca. 500 Fällen und 400 Toten. Weitere Ausbrüche im Sudan (1979) und Zaire (1995). Sporadische Fälle in Zaire (1978) und Kenia (1980). In Reston (Virginia) erkrankten 1989 in Quarantäne gehaltene Affen aus Indonesien und von den Philippinen.

➤ **Ansteckung durch infizierte Menschen. Es besteht eine hohe Gefährdung von Pflegepersonal und Familienmitgliedern.**

Klinik. Schweres hämorrhagisches Fieber. Inkubationszeit, Krankheitsbild und Verlauf wie die Marburg-Virus-Infektion. Mortalität in Afrika bis zu 80%.

Diagnostik. Durch klinisches Bild, Virusisolierung und IgM-Nachweis im Serum.

Therapie. Symptomatisch unter strengster Isolierung auf Hochsicherheitsstationen.

10.2 Bakterielle Infektionen

Bakterielle Infektionen

Chlamydien-Infektionen

- Psittakose (Ornithose)
- Infektionen mit Chlamydia pneumoniae
- Infektionen mit Chlamydia trachomatis

Rickettsiosen

- Fleckfiebergruppe
- Zeckenstichfiebergruppe
- Tsutsugamushi-Fieber
- Q-Fieber
- Ehrlichiosen

Mykoplasma-Infektionen

- Mykoplasmenpneumonie
- Infektionen des Urogenitaltraktes

Staphylokokkeninfektionen

Streptokokkeninfektionen

- Streptokokkenangina
- Scharlach
- Erysipel
- Toxisches Streptokokken-Schick-Syndrom

Diphtherie

Listeriose

Tetanus

Botulismus

Meningokokkeninfektionen

Gonorrhö

Bartonellose

- Oroyalfieber und Verruga peruana
- Wolhynisches Fieber
- Katzen-Kratz-Krankheit
- Bazilläre Angiomatose

Legionellose

Pertussis (Keuchhusten)



Salmonellosen

- Typhus
- Paratyphus A, B und C
- Enteritische Salmonellosen

Shigellose (Bakterienruhr)

Escherichia-coli-Infektionen

- Säuglingsdiarrhö
- Reisediarrhö durch ETEC
- Hämorrhagische Colitis durch EIEC
- Hämorrhagische Colitis durch EHEC

Yersinien-Infektionen

- Yersinose
- Pest

Cholera

Campylobacter-Enteritis

Brucellosen

Tularämie

Leptospirose

Lyme-Borreliose

Rückfallfieber

Syphilis (Lues)

10.2.1 Chlamydien-Infektionen

Chlamydien sind obligat intrazelluläre Bakterien. Sie weisen Defekte im Energiestoffwechsel auf, die von den Wirtszellen ausgeglichen werden. Im Entwicklungszyklus sind zwei Formen zu unterscheiden. Infiziert werden die Körperzellen von den durch Phagozytose aufgenommenen Elementarkörpern. In den Phagosomen entstehen daraus die deutlich größeren retikulären Initialkörper, die sich durch Teilung vermehren, in Einschlusskörpern ansammeln und dann in Elementarkörper zurückverwandeln. Bei der Entleerung der Einschlusskörper nach außen oder Lyse der ganzen Zelle werden die Elementarkörper zum Befall neuer Zellen freigesetzt. **Humanpathogen** sind die Spezies **C. psittaci**, **C. pneumoniae** und **C. trachomatis**.

Psittakose (Ornithose)

Erreger. Chlamydia psittaci.

Epidemiologie. Weltweit stark verbreitete Enzootie der Vögel, die häufig asymptomatisch bleiben. Die meisten Infektionen gehen von Papageien und Wellensittichen aus. Zweitwichtigster Überträger ist in Deutschland die Taube.

Übertragungsmodus: Die Ansteckung erfolgt aerogen durch aufgewirbelten, mit Exkreten oder Sekreten kontaminierten Staub. Übertragungen von Mensch zu Mensch kommen nur selten vor.

Klinik. Pneumonie und systemische Manifestationen.

Inkubationszeit: 7–14 Tage.

Symptome: Beginn mit Schüttelfrost und Fieber bis 40,5 °C oder mit einem protrahierten Temperaturanstieg während der ersten 3–4 Tage bei relativer Bradykardie. Unbehandelt kann das Fieber 10 Tage und länger andauern. Initial intensiver Stirnkopfschmerz und Myalgien. Nach 5 Tagen **pulmonale Manifestationen:** Husten mit wenig Auswurf, Pleuraschmerz, Lungeninfiltrate im Röntgenbild bei geringem Auskultationsbefund, auch Pleuraexsudate. Nicht selten **Nasenbluten**, **leichte Pharyngitis mit Halslymphknotenschwellung** und **Hepatosplenomegalie**. In einigen Fällen Leibschmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Auch Myokarditiden kommen vor.

Diagnostik. Wichtigster Hinweis ist der berufliche oder private Kontakt mit Vögeln. Erregerisolierung im Sputum schwierig.

Serologie: Diagnose durch Titeranstieg komplementbindender Antikörper. Serologisch auszuschließen sind vor allem Q-Fieber und Mykoplasmenpneumonie.

Laborbefunde: Leukozyten normal oder deutlich vermindert. Blutsenkung anfangs oft normal. Transitorische Proteinurie. Trotz Lebervergrößerung meistens nur geringer Anstieg der Transaminasen, selten Ikterus.

Therapie. Promptes Ansprechen auf Doxycyclin (2-mal tgl. 100 mg) oder Makrolide (2-mal tgl. 250 mg Clarithromycin). Penicillin und Cephalosporine sind unwirksam.

Infektionen mit Chlamydia pneumoniae

Erreger. C. pneumoniae wurde erst 1985 als Erreger respiratorischer Infekte identifiziert. Die neue Chlamydienspezies ließ sich mittels DNA-Hybridisierung von C. psittaci und C. trachomatis abgrenzen. Sie ist schwieriger als die beiden anderen in der Kultur anzuzüchten, mit der Polymerasekettenreaktion jedoch eindeutig nachzuweisen. Für die Diagnostik wurde ein spezifischer Antikörpertest entwickelt.

Epidemiologie. Verbreitung weltweit mit hohem Durchseuchungsgrad in vielen Populationen (Seroprävalenz >40%). Viele Infektionen verlaufen stumm. Die Ansteckung erfolgt durch Tröpfcheninfektion, meistens schon im Kindesalter. Da Chlamydia pneumoniae keine stabile Immunität hinterlässt, erkranken auch Erwachsene.

Klinik. Häufigste Manifestationen sind überwiegend leichtverlaufende Infekte der Respirationsorgane: Influenzähnliche Infekte, Sinusitiden, Pharyngitiden, Bronchitiden und atypische Pneumonien. Nur selten wurden Exantheme, Iritiden und Enzephalomyelitiden beobachtet.

Neuerdings wird ein Kausalzusammenhang zwischen C.-pneumoniae-Infektionen und der Arteriosklerose der koronaren und anderer Arterien diskutiert. Zum einen hat man bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit häufiger als bei Kontrollpersonen erhöhte Antikörpertiter gegen C. pneumoniae gefunden, zum an-

deren konnte der Erreger in zahlreichen arteriosklerotischen Läsionen immunzytochemisch und mittels PCR direkt nachgewiesen werden. Die Progredienz der koronaren Herzkrankheit ließ sich aber mit Azithromycin in mehreren Studien nicht aufhalten.

Diagnostik. Bei klinischem Verdacht Antikörperbestimmung mit dem Mikroimmunfluoreszenz-Test, der im Verlauf einen Titeranstieg zeigen sollte.

Therapie. Antibiotisch wirksam sind Doxycyclin und Makrolide (Clarithromycin, Azithromycin).

Infektionen mit *Chlamydia trachomatis* Trachom: Chronische Konjunktivitis

Erreger. *C. trachomatis*, Serovar A, B, Ba oder C.

Epidemiologie. Weltweite Verbreiterung in den letzten Jahrzehnten, dank verbesserter Hygiene und Therapie stark rückläufig. Erblindungsursache noch in folgenden Endemiegebieten: Nordafrika, Subsahara, Mittlerer Osten, Nordindien, Ostasien.

Übertragung: Durch Schmierinfektion von Auge zu Auge, vor allem in dicht bevölkerten ländlichen Regionen mit schlechter Wasserversorgung.

Klinik. Die Krankheit verläuft in verschiedenen Stadien:

- Stadium der Konjunktivitis mit papillärer Hyperplasie im oberen Tarsus und Pannus trachomatous
- Stadium der Follikelbildung mit subepithelialen lymphoiden Follikeln (Trachomkörner)
- Stadium der Vernarbung mit Schrumpfung der Bindehaut der Lider und Nekrose der akzessorischen Tränendrüsen
- Stadium der Abheilung mit Vernarbung des Tarsus, Entropium, Ptosis, Trichiasis und Austrocknung der Bindehaut.

Diagnostik. Typischer Lokalbefund, Erregernachweis durch PCR im Sekret.

Therapie. Lokal Tetracyclin- oder Erythromycinsalben, systemisch Azithromycin.

Paratrachom: Einschlusskörperchen-Konjunktivitis

Erreger. *C. trachomatis*, Serovare D–K.

Epidemiologie. Diese Chlamydientypen verursachen primär entzündliche Prozesse im Genitalbereich und können von dort auf die Augen übertragen werden.

Übertragung: Von der infizierten Mutter auf das Neugeborene (Silbernitrat schützt nicht), durch Autoinokulation auf die eigenen Augen, über verunreinigtes Wasser in Hallenbädern auf Gesunde (Schwimmbadkonjunktivitis).

Klinik. Oft einseitige Konjunktivitis mit Einschlusskörperchen in den Leukozyten des Abstrichs. Hahnenkammartige makrofolli-

kuläre Schwellung des Tarsus mit starkem Fremdkörpergefühl und regionaler Lymphknotenschwellung. Selten Pannusbildung und Narben. Verlauf gutartig. Nach Chlamydienbefall im Genitalbereich fahnden.

Therapie. Tetracyclinsalben, Azithromycin.

Genitalinfektionen

Erreger. *C. trachomatis*, Serovare D–K.

Epidemiologie. Häufigste der sexuell übertragenen Krankheiten. In den USA 4 Millionen Fälle pro Jahr. Bei Männern ist *C. trachomatis* für 30–60% der Fälle von Nicht-Gonokokken-Urethritis verantwortlich. Bei beiden Geschlechtern verläuft die Mehrzahl der Infektionen mit *C. trachomatis* asymptomatisch, vor allem die Rezidive. Diese gehen anders als die Primärinfektionen nicht mit einer granulozytären, sondern mit einer mononukleären, zur Fibrosierung disponierenden Leukozytenreaktion einher. Die Infektion hinterlässt keine längerfristige Immunität.

Klinik.

Klinische Manifestationen bei Männern: Urethritis (Inkubationszeit 7–14 Tage), Epididymitis, Trigger für das Reiter-Syndrom in der Hälfte dieser Fälle, Proktitis bei Homosexuellen.

Klinische Manifestationen bei Frauen: Urethritis, Bartholinitis, Zervizitis, Endometritis, Adnexitis, Perihepatitis (Fitz-Hugh-Curtis-Syndrom), pelvine Peritonitis.

Diagnostik. Antigennachweis im Abstrich mittels Immunfluoreszenztest. DNA-Nachweis im Abstrich oder Urin mittels der Polymerasekettenreaktion (PCR). Antikörperbestimmung von begrenztem Nutzen, kann falsch negativ ausfallen.

Therapie. Doxycyclin (2-mal tgl. 100 mg) über 7–14 Tage. Azithromycin (3 Tage 500 mg als Einmaldosis).

Lymphogranuloma venereum (inguinale)

Erreger. *C. trachomatis*, Serovare L₁, L₂, L₃. Virulenter als die übri- gen Typen von *C. trachomatis*.

Epidemiologie. Die weltweite Verbreitung ist stark zurückgegangen. Endemisches Vorkommen bis heute in Asien, Afrika, Südamerika und in der Karibik. Übertragung fast ausschließlich durch Geschlechtsverkehr. Erregerreservoir sind asymptomatische infizierte Personen.

Klinik.

Inkubationszeit: 3 Tage bis 3 Wochen.

Klinischer Verlauf:

- **Primäraffekt:** Schmerzlose Bläschen, Papeln oder nicht induzierte Ulzera, beim Mann am Penis, bei der Frau am Introitus

10.2 · Bakterielle Infektionen

vaginae und an den Labien. Heilt innerhalb weniger Tage und bleibt oft unbemerkt oder unbeachtet.

- **Inguinalsyndrom:** Schmerzhaftes, meist einseitige entzündliche Anschwellung der Leistenlymphknoten 2–6 Wochen nach der Exposition. Die Lymphknoten verbacken, verschmelzen mit der Haut und abszedieren mit Fisteln nach außen. Sekundärinfektionen verstärken die Entzündung. Späterscheinungen sind Lymphödem und Elephantiasis, bei Rektumbefall Strikturen.
- **Generalisationsstadium:** 2–3 Wochen nach Beginn der Lymphadenitis Fieber, Kopfschmerzen, Anorexie, Myalgien, Arthralgien, auch Meningismus.

Therapie. Doxycyclin, Azithromycin.

10.2.2 Rickettsiosen

Die Familie der Rickettsien umfasst 4 Gattungen: **Rickettsia**, **Coxiella**, **Orientia** und **Ehrlichia**. Es sind gramnegative, obligat intrazellulär wachsende Bakterien, die mit Ausnahme von Coxiella durch Arthropoden übertragen werden.

Fleckfiebergruppe

Epidemisches Fleckfieber

Erreger. *R. prowazeki*. **Überträger:** Kleiderlaus.

Epidemiologie. Vorkommen in Gebirgsregionen Afrikas, Südamerikas und Asiens unter unhygienischen Lebensbedingungen.

Ansteckungsmodus: Perkutane Schmierinfektion mit infiziertem Läusekot an aufgekratzten Hautstellen.

Klinik.

Inkubationszeit: 7 Tage.

Symptome. Akuter Beginn mit Fieber bis 40 °C, das 14 Tage bestehen bleibt, großer Hinfälligkeit und starkem Kopfschmerz. Am 5. Fiebertag generalisiertes Exanthem unter Freilassung von Gesicht, Handflächen und Fußsohlen. Effloreszenzen zuerst makulös, dann makulopapulös, petechial und konfluierend. Gleichzeitig zunehmende Somnolenz und Delirien, nicht selten Schwerhörigkeit und Sehstörungen bis zur Erblindung.

Viszerale Komplikationen: Ikterus, Pneumonien mit Begleitpleuritis und Empyem, Parotitis, Myokarditis, Niereninsuffizienz.

Letalität 20–40%. Exitus meistens in der 3. Krankheitswoche in komatösem Zustand. Autoptisch in allen Organen Fleckfieberknötchen, die um befallene Endothelzellen entstanden sind.

Diagnostik. Verlausung. Antikörpernachweis mit der Weil-Felix-Agglutination. Erregernachweis im Blut mittels PCR.

Therapie. Doxycyclin (200 mg/Tag als Einzeldosis). Vakzine aus inaktivierten Rickettsien ermöglicht aktive Immunisierung.

Morbus Brill-Zinsser

Erreger. *R. prowazeki*. Endogene Reinfektion mit diesem Erreger, der nach überstandener Infektion im lymphatischen Gewebe jahrzehntelang überleben kann.

Epidemiologie. Verbreitung in denselben Regionen wie das epidemische Fleckfieber. Ausbruch des Rezidivs durch Schwächung der Immunabwehr oder Veränderungen des Erregers.

Klinik. Abgeschwächte Form des Fleckfiebers mit unregelmäßigem Fieber, oft ohne Exanthem und mit niedriger Komplikationsrate. Dauer 7–12 Tage. Bei älteren Kranken kommen schwere Verläufe mit tödlichem Ausgang vor.

Therapie. Wie bei epidemischem Fleckfieber.

Endemisches (murines) Fleckfieber:

Erreger. *R. typhi* und *R. felis*. **Überträger:** Flöhe mit Ratten bzw. Katzen als Reservoir.

Epidemiologie. Vorkommen in Texas und Kalifornien und anderen subtropischen und tropischen Regionen. Keine Übertragung von Mensch zu Mensch.

Klinik.

Inkubationszeit: 8–16 Tage.

Symptome: Nach 1–3-tägigen Prodromi mit Kopf- und Gliederschmerzen plötzlicher Temperaturanstieg mit Schüttelfrost, Übelkeit und Erbrechen. Unbehandelt dauert das Fieber 12 Tage. Ein Exanthem tritt nur bei 50% der Patienten auf. Häufig sind interstitielle Pneumonien mit trockenem Husten. Seltener kommen Leischmerzen, Benommenheit und Stupor vor. Im Frühstadium Anämie und Leukopenie, später Leukozytose und Thrombopenie. Verlauf milder als bei epidemischem Läusefleckfieber. Letalität 1%.

Diagnostik. Serologisch durch Antikörperanstieg. Erregernachweis im Blut mittels PCR.

Therapie. Doxycyclin oder Chloramphenicol.

Zeckenstichfieber-Gruppe

Rocky Mountain Spotted Fever

Erreger. *R. rickettsii*. **Überträger:** Verschiedene Zeckenarten mit Nagetieren als Reservoir.

Epidemiologie. Erstbeschreibung der Rickettsien in Montana. Sporadisches Vorkommen in allen Staaten der USA, am häufigsten in Maryland, Virginia, Nord- und Südcarolina, Georgia und Tennessee.

Klinik.

Inkubationszeit: 2–10 Tage.

Symptome: Abrupter Beginn mit Fieber, Schüttelfrost, intensivem Kopfschmerz, Erbrechen, Myalgien und Druckschmerz in der Waden- und Bauchmuskulatur. Abwehrspannung kann ein akutes Abdomen vortäuschen. Am 4. Tag Exanthem mit roten Tüpfeln, die in Petechien übergehen und sich von den Händen und Füßen über den ganzen Körper und das Gesicht ausbreiten. Nicht selten führen Mikroinfarkte der Hautgefäße zu Gangrän an Finger- und Zehenspitzen. Interstitielle Pneumonie, in schweren Fällen Lungenödem durch pulmonale Gefäßläsionen. Milzschwellung bei 25% der Patienten. Nur leichtere Leberschäden mit Transaminasenanstieg. Häufig Lethargie, in schweren Fällen Stupor bis zum Koma mit fokalen ZNS-Läsionen. Thrombopenie mit Blutungen und Anämie, mitunter disseminierte intravasculäre Gerinnung.

Diagnostik. Trias Zeckenstich, Fieber, Exanthem in einem Endemiegebiet. Antikörperrnachweis mit indirekter Immunfluoreszenz oder dem Latex-Agglutinationstest.

Therapie. Doxycyclin (2-mal tgl. 100 mg). Letalität 5–10%, ohne Behandlung bis 50%.

Mittelmeer-Fleckfieber (Fièvre boutonneuse)

Erreger. *R. conori*. **Überträger:** Schildzecke mit wild lebenden Nagetieren als Reservoir.

Epidemiologie. Vorkommen in den Mittelmeerländern, am Schwarzen und Kaspischen Meer, in Afrika und Indien.

Klinik. Trias Fieber, Exanthem und Kruste an der Zeckenbissstelle. Verlauf gutartig. Schwere Fälle mit hoher Letalität bei Patienten mit Diabetes mellitus, Alkoholismus und Herzinsuffizienz.

Therapie. Doxycyclin.

Weitere Zeckenstichfieber

Gutartige Formen mit der Trias: Zeckenbiss (Kruste an der Bissstelle), Fieber, Exanthem:

- **Nordasiatisches Zeckenstichfieber:** *R. sibirica*, übertragen durch Schildzecken mit Nagetieren als Reservoir.
Vorkommen: Sibirien, Zentralasien, Mongolei.
- **Afrikanisches Zeckenstichfieber:** *R. africae*, übertragen von Zecken mit Nagetieren als Überträger.
Vorkommen: Zentral-, Ost- und Südafrika.
- **Japanisches Zeckenstichfieber:** *R. japonica*, übertragen von Zecken mit Nagetieren als Reservoir.
Vorkommen: Japan.
- **Australisches Zeckenstichfieber:** *R. australis*, übertragen von Zecken mit Beuteltieren und Nagern als Reservoir.
Vorkommen: Queensland.

Rickettsien-Pocken

Erreger. *R. akari*. **Überträger:** Milben mit transovarieller Infektion und Mäusen als Reservoir.

Epidemiologie. Erstbeschreibung in New York 1946. Vorkommen im Nordosten der USA, in Korea, Südeuropa und der Ukraine.

Klinik. Primärläsion an der Stichstelle in Form einer Papel, die über eine Blase in eine 1–2,5 cm breite schmerzlose schwarze Kruste mit rotem Saum übergeht. Dazu Anschwellung der regionalen Lymphknoten. Nach 10 Tagen Fieber, Kopfschmerz, Myalgien gefolgt von einem makulären Exanthem, das in Papeln, Bläschen und Krusten übergeht (ähnelt Windpocken).

Diagnostik. Erfolgt serologisch.

Therapie. Doxycyclin oder Ciprofloxacin.

Tsutsugamushi-Fieber

Erreger. *Orientia tsutsugamushi*. **Überträger:** Transovariell infizierte Milbenlarven, die nach dem Schlüpfen den Erreger in die Haut inokulieren. Natürliche Wirte sind Nagetiere.

Epidemiologie. Endemisches Vorkommen im Osten und Süden Asiens, in Nordaustralien, den westpazifischen Inseln, in Indien Sri Lanka und Bangladesch, auch in Japan, Korea, im fernöstlichen Russland und in China.

Klinik.

Inkubationszeit: 8–11 Tage.

Symptome: Die Primärläsion wandelt sich in eine verschorfende Blase um. Plötzlicher Fieberanstieg, Kopfschmerzen, Konjunktivitis, generalisierte Lymphknotenschwellungen und Hypotonie. Nach 4–6 Tagen makulopapulöses Exanthem. Die Mehrzahl der Fälle verläuft milde.

Komplikationen: Schwere Komplikationen sind Enzephalitis und interstitielle Pneumonien. Letalität bis zu 7%.

Diagnostik. Erregernachweis im Blut mittels PCR. Serodiagnose durch Antikörperbestimmung.

Therapie. Doxycyclin, bei Kindern Azithromycin.

Q-Fieber

Erreger. *Coxiella burnetii*. Bildet resistente Sporen, die in der Erde wochenlang infektiös bleiben. Wenige Exemplare des Erregers führen bereits zur Krankheit. **Überträger:** Primäre Reservoir sind Rinder, Schafe, Ziegen, Katzen, Hunde, Nagetiere, Vögel (Tauben, Wanderschwalben) und andere Tiere, die gewöhnlich asymptomatisch erkranken und den Erreger mit Fäzes, Urin, Amnionflüssigkeit und Milch ausscheiden. Unter Tieren wird die Infektion auch durch Zecken übertragen.

Ansteckungsmodus beim Menschen: Meistens Inhalation kontaminierten Staubes, mitunter Konsum unpasteurisierter Milch. Übertragungen von Mensch zu Mensch sind sehr selten.

Epidemiologie. Verbreitung weltweit. Gefährdet sind Arbeiter in Schlachthöfen und Abdeckereien, Veterinäre, Hirten, Landarbeiter und Personen, die in engen Kontakt mit infizierten Tieren geraten.

Klinik. Das Q-Fieber manifestiert sich in 2 Formen, am häufigsten als akute Infektionskrankheit, bei einigen Patienten mit vorgeschädigten Herzen auch als subakute bakterielle Endokarditis.

Inkubationszeit: Für akutes Q-Fieber 9–23 Tage.

Symptome des akuten Q-Fiebers: Plötzlicher Beginn mit heftigsten retroorbitalen und diffusen Kopfschmerzen, großer Abgeschlagenheit und Fieber zwischen 38 und 40 °C, das auch fehlen oder unbemerkt bleiben kann. Es dauert gewöhnlich 4–7 Tage. Einige Tage nach Krankheitsbeginn trockener Husten und Schnupfen, im Röntgenbild nicht selten interstitielle Pneumonie. Im manchen Fällen treten zugleich Zeichen einer parainfektösen Meningoenzephalitis auf: Verwirrtheit, Aphasie, Diplopie, zerebellare Ataxie, Sprachstörungen und lymphozytäre Pleozytose. Erbrechen und Durchfall kommen vor, Exantheme nur bei wenigen. Auf eine initiale Thrombopenie folgt häufig eine Thrombozytose, die zu tiefen Beinvenenthrombosen disponiert. **Seltene Komplikationen:** Granulomatöse Hepatitis, Orchitis, Epididymitis, Pankreatitis und Nephritis. Spontanheilung meistens in 2–3 Wochen, unter antibiotischer Behandlung schneller. Letalität unter 1%.

Symptome des chronischen Q-Fiebers mit Endokarditis: Nach langer Inkubationszeit schleichender Beginn mit Gewichtsverlust, inadäquater Erschöpfbarkeit und subfebrilen Temperaturen. Im Verlauf Leber- und Milzschwellung, hohe Blutsenkung, Anämie. Meistens bestehen Vorschäden an den Herzklappen oder ein Zustand nach Klappenersatz. Chronische Niereninsuffizienz und Immunsuppression erhöhen das Risiko.

Diagnostik. Kultureller Erregernachweis aus dem Blut nur in Speziallabors möglich. Im Gewebe ist Erreger-DNA mit der PCR zu erfassen. Das für die serologische Diagnostik maßgebende Antigen, ein Lipopolysaccharid, zeigt nach mehreren Gewebepassagen einen Wandel vom natürlichen Antigen der Phase I zum Antigen der Phase II, der durch Abspaltung von Kohlenhydratkomponenten zustande kommt. Beim akuten Q-Fieber steigen nach 1–2 Wochen die Antikörper gegen das Phase-II-Antigen, bei Q-Fieber-Endokarditis sind selektiv die Antikörper gegen das Phase-I-Antigen erhöht. Die Blutkultur bleibt negativ.

Therapie. Doxycyclin (2-mal tgl. 100 mg) für 14 Tage. Bei Endokarditis zusätzlich Trimethoprim/Sulfamethoxazol, beides über

Monate. Unter rein medikamentöser Behandlung heilt die Endokarditis meistens nicht ab.

Ehrlichiosen

Ehrlichiae, eine Rickettsienart, sind in der Veterinärmedizin als Erreger verschiedener Zoonosen seit 1910 bekannt. Die erste humane Ehrlichiose wurde 1953 in Japan beschrieben, der Erreger Ehrlichia sennetsu benannt. Er ist wahrscheinlich mit der E. chaffeensis identisch. In den neunziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts kamen in den USA die beiden nachstehenden humanen Formen der Ehrlichiose zur Beobachtung. Die Zahl der Mitteilungen steigt an.

Humane monozytäre Ehrlichiose

Erstbeschreibung 1987.

Erreger. Ehrlichia chaffeensis, benannt nach Fort Chaffee (Arkansas), wo der erste Fall, ein Soldat, beobachtet wurde. Zielzellen des Erregers sind hauptsächlich Makrophagen und Monozyten. **Überträger:** Texas-Zecke (Amblyomma americanum) mit Säugetieren als Reservoir.

Epidemiologie. Vorkommen in 30 Staaten der USA, hauptsächlich im mittleren Süden, Südosten und in der mittleren Atlantikregion, auch in Europa und Afrika. Zu einer Endemie kam es 1993 in einer Golf-orientierten Freizeitanlage in Tennessee.

Klinik. Nur ein Drittel der Infizierten erkrankt manifest.

Inkubationszeit: Im Durchschnitt 9 Tage.

Symptome: Fieber, Kopfschmerz, Myalgien, Erbrechen, bei 36% der Patienten Exanthem, bei 25% Pharyngitis, Lymphadenopathie, Diarrhöen und Leibschmerz. **Seltene Komplikationen:** Zerebrale Symptome und Krampfanfälle, Pneumonie mit respiratorischer Insuffizienz, Niereninsuffizienz. Leukopenie, Lymphopenie und Thrombopenie. Im Knochenmark Granulome. Makrophagen mit Morula-förmigen Erregerkolonien in zahlreichen Organen, selten im Blut.

Diagnostik. Nachweis von Erreger-DNA im Blut mittels PCR. Beweisender Antikörperanstieg erst in der Rekonvaleszenz zu erfassen.

Therapie. Schon bei Verdacht Doxycyclin (2-mal tgl. 100 mg) für 7 Tage. Letalität 2–3%, betrifft vorwiegend alte und vorgeschädigte Patienten.

Humane granulozytäre Ehrlichiose

Erstbeschreibung 1994.

Erreger. Ehrlichia equi-ähnlicher Organismus. Mit E. equi immunologisch kreuzreagierend, da zwischen beiden nur eine geringe genetische Differenz besteht. Zeigt eine selektiven Tropismus zu den granulozytären hämatopoetischen Zellen. **Überträ-**

ger: Zecken (*Ixodes scapularis*, *Ixodes ricinus*). Simultane Übertragungen des Erregers mit *Borellia burgdorferi* kommen vor. Reservoir sind Rotwild und andere Säugetiere.

Epidemiologie. Bis 1995 wurde über 150 Fälle berichtet. Hauptverbreitungsgebiet sind der mittlere Westen und der Nordosten der USA.

Klinik.

Inkubationszeit: 8 Tage.

Symptome: Relativ schweres Krankheitsbild mit Fieber, Schüttelfrost, Hinfälligkeit. In einem Drittel der Fälle Husten, Übelkeit und Erbrechen. Selten Hautausschlag und Krämpfe. Letalität 5%, nicht selten durch opportunistische Pilzpneumonien.

Diagnostik. Zeckenstich im Endemiegebiet, Nachweis von Erreger-DNA im Blut mittels PCR. Antikörperanstieg erlaubt die Diagnose erst retrospektiv.

Laborbefunde: Leukopenie mit Erregerkolonien in den Granulozyten des Blutaussstrichs, Thrombopenie und Anämie.

Therapie. Doxycyclin (2-mal tgl. 100 mg) bewirkt schon nach 24–48 Stunden Entfieberung. Unbehandelt kann sich das Fieber 3–11 Wochen hinziehen. Die Hälfte der Fälle bedarf stationärer Behandlung.

10.2.3 Mykoplasmen-Infektionen

Mykoplasmen, die kleinsten auf zellfreien Medien wachsenden Bakterien, besitzen keine Zellwand. Sie sind deshalb gegen β -Lactam-Antibiotika resistent. Von den 14 beim Menschen vorkommenden Spezies sind viele Saprophyten und nur *M. pneumoniae*, *M. hominis* und *Ureaplasma urealyticum* pathogen.

Mykoplasmenpneumonie

Erreger. *M. pneumoniae*. Kann B-Lymphozyten und in geringem Maße auch T-Lymphozyten unspezifisch stimulieren und dadurch die Bildung von Autoantikörpern (gegen Gehirn, Herz, Muskeln und Erythrozyten) induzieren.

Epidemiologie. Endemisches Vorkommen weltweit mit einem Anteil von 10–20% an allen Pneumonien.

Übertragung: Durch Tröpfcheninfektion von Mensch zu Mensch bei engem Kontakt in Familien, Schulen, Heimen, Lagern und Kasernen. Höchste Inzidenz bei Kindern zwischen 3 und 15 Jahren.

Klinik.

Inkubationszeit: 1–3 Wochen.

Symptome: Beginn mit Fieber, Husten, Schnupfen, Halsweh, Kopfschmerzen, nicht selten auch Übelkeit, Erbrechen und

Durchfall. Auf die Lungenbeteiligung weisen Dyspnoe und Zyanose hin. Der pulmonale Auskultationsbefund ist jedoch relativ gering ausgeprägt. Das Röntgenbild zeigt retikulonoduläre oder interstitielle Infiltrate meistens in den Unterfeldern und oft nur einseitig. Häufiger als pneumonische Manifestationen verursacht *M. pneumoniae* lediglich Tracheobronchitiden, die sich über Wochen hinziehen können.

Extrapulmonale Komplikationen:

- Meningoenzephalitis, aseptische Meningitis, aufsteigende Paralyse und Querschnittsmyelitis
- Myoperikarditis mit EKG-Veränderungen
- Arthritiden
- mukokutane Läsionen (makulopapulöse Exantheme, Konjunktivitis, ulzeröse Stomatitis)
- Hämolyse mit positivem Coombs-Test, Kälteagglutinine.

Diagnostik. Klinisch nicht von Pneumonien anderer Ursache zu unterscheiden. Kälteagglutinine oft erhöht (>1:32). Leukozytose und BKS-Beschleunigung bei 30% der Patienten. Nachweis von IgM-Antikörpern. Direkter Nachweis von *M. pneumoniae* mit spezifischen DNA-Sonden.

Therapie. Doxycyclin oder Azithromycin.

Infektionen des Urogenitaltraktes

Erreger. *M. hominis* und *Ureaplasma urealyticum*.

Epidemiologie. Beide fakultativ pathogenen Erreger kommen häufig auch bei gesunden Männern und Frauen als Bestandteil der Schleimhautflora im unteren Genitaltrakt vor. Ihre ätiologische Rolle kann deshalb umstritten sein. Die Übertragung erfolgt hauptsächlich beim Geschlechtsverkehr.

Klinik.

Manifestationen bei Männern: Nichtgonokokkenurethritis, Prostatitis und Harnsteine durch *U. urealyticum* (Magnesium-Ammonium-Phosphatsteine durch Freisetzung von Ammoniak). Pyelonephritis durch *M. hominis*.

Manifestationen bei Frauen: Bartholinitis, Salpingitis, Zervizitis, tubuloovarielle Abszesse, Pelveoperitonitis und Puerperalinfekte durch *M. hominis*. Salpingitis vielleicht auch durch *U. urealyticum*. Perinatale Infektionen bei Frühgeburten.

Extragenitale Infektionen: Wundinfektionen nach Eingriffen am Genitaltrakt bei Patienten mit Immunschwäche. Peritonitis nach Nierentransplantation. Sternumabszesse nach Herztransplantation. Arthritis bei Agammaglobulinämie. Prothesenendokarditis.

Diagnostik. Erregeranzüchtung auf Spezialmedien. Keine serologischen Tests.

Therapie. *M. hominis* ist gegen Makrolide resistent; spricht auf Doxycyclin und Clindamycin an. *U. urealyticum* ist gegen Makrolide (Azithromycin) und Doxycyclin empfindlich.

10.2.4 Staphylokokkeninfektionen

Erreger

Staphylokokken sind ubiquitäre, grampositive, aerobe und fakultativ anaerobe Bakterien aus der Familie der Micrococcaceae. Sie sind beim Menschen in der normalen Bakterienflora der Haut und Schleimhäute präsent und werden erst pathogen, wenn sie oder die von ihnen gebildeten Toxine diese Barrieren überwinden. Den höchsten Virulenzgrad besitzen die koagulasepositiven Staphylokokken, deren wichtigster Vertreter der **Staphylococcus aureus** ist. Zu den weniger virulenten koagulasenegativen Spezies gehören **S. epidermidis** und **S. saprophyticus**.

Staphylococcus aureus

Keimträger sind 30–50% der Erwachsenen, teils intermittierend, teils permanent. Hauptstandort ist der vordere Nasenabschnitt, gefolgt von Axillae, Vagina und Perineum. Von dort kann eine Besiedlung der Haut erfolgen, vor allem bei Epitheldefekten (chirurgische Patienten), häufigen Stichverletzungen (Diabetiker, Drogenkonsumenten, Hämodialysepatienten), Defekten der Leukozytenfunktion und AIDS. An seiner Oberfläche exprimiert *S. aureus* diverse Proteine, die als Adhäsine seine Haftung an Haut, Schleimhäuten und Komponenten der extrazellulären Matrix vermitteln. Eine Palette von Enzymen (Hyaluronidase, Proteasen, Lipasen) erleichtert dem Erreger das Vordringen im Gewebe, in das er durch Haut- und Schleimhautdefekte gelangt. Das sezernierte α -Toxin greift Zellmembranen an und durchsetzt sie mit ionenleitenden Poren, die zum Zelluntergang führen. Porenbildend wirken auch die aus 2 Komponenten bestehenden synergohymenotropen Toxine. Gravierende Fernwirkungen erzielt der *S. aureus* mit 3 Sekretionsprodukten, den Enterotoxinen, die in 8 serologisch unterscheidbaren Varianten (A, B, C1–3, D, E, H) vorkommen, dem Toxischer-Schock-Syndrom-Toxin-1 (TSST-1) und den epidermolysisch wirkenden exfoliativen Toxinen (ETs). Der hochgradige toxische Effekt der Enterotoxine und des TSST-1 beruht hauptsächlich darauf, dass sie Superantigene sind und als solche eine massive unregulierte Immunreaktion auslösen. Superantigene verbinden sich unverarbeitet mit den MHC-II-Molekülen antigenpräsentierender Zellen und danach wenig spezifisch mit den Antigenrezeptoren von bis zu 20% aller T-Helferzellen. Auf diese Weise induzieren sie die systemische Ausschüttung großer Mengen schockauslösender Zytokine (► Kap. 8.2). Die Expression der für die Kolonisation wichtigen Oberflächenproteine erfolgt überwiegend in der exponentiellen Vermehrungsphase des *S. aureus*. Sie wird nach Erreichen einer bestimmten Bakteriendichte durch das Bakteriengen Agr über ein Peptid supprimiert, das gleichzeitig die Expression der zu Sekretion bestimmten Exoproteine induziert. Diese sequenzielle Genaktivie-

rung bewirkt, dass die Toxinproduktion erst in einem fortgeschrittenen Stadium der Infektion einsetzt.

Zur Pathogenität des *S. aureus* tragen einige Eigenschaften bei, die ihn gegen die Abwehrmechanismen des infizierten Organismus und gegen Antibiotika schützen. Die meisten *S.-aureus*-Stämme haben eine Polysaccharidkapsel, die eine komplementvermittelte Attacke der neutrophilen Granulozyten verhindert, weil sie das Komplement von der Zellwand fern hält, deren Peptidoglykane aber eine Komplementaktivierung auf dem alternativen Weg bewirken. Das Zellwandprotein A verbindet sich mit der Fc-Komponente von Immunglobulinen und wirkt damit der antikörperinduzierten Opsonisierung durch Leukozyten und Makrophagen entgegen. Das Enzym Koagulase, ein Prothrombinaktivator, und der direkt auf Fibrinogen einwirkende Clumping-Faktor an der Bakterienoberfläche erzeugen ein Fibringerinnsel, das gegen Zellen des Immunsystems und gegen Antibiotika abschirmt. Aus der Blutbahn können die Staphylokokken in Endothelzellen eindringen und sich darin ungestört vermehren. Außerdem können sie mit dem Enzym Leucocidin neutrophile Granulozyten, Monozyten und Makrophagen abtöten, ein Effekt, der zur Eiterbildung beiträgt. Von Plasmiden wird das genetische Material zur Produktion der Penicillin-spaltenden Laktamase eingeschleust, durch homologe Rekombination das Gen für Penicillin-bindende Proteine (PBP), mit geringer oder fehlender Penicillinaffinität. Durch beide Veränderungen entsteht Penicillinresistenz.

Staphylococcus epidermidis

Hauptvertreter der koagulasenegativen Staphylokokken. Besiedelt die normale Haut und hat ein wesentlich geringeres pathogenetisches Potenzial als der *S. aureus*. Besitzt eine besondere Affinität zu Fremdmaterialien (Katheter aller Art, Herzklappen- und Gefäßprothesen, Schrittmachergehäusen, Gelenkprothesen, Metallplatten und Schrauben), auf denen er an Matrixproteinen (Fibrinogen, Fibronectin) haftend kolonisiert und gegen Antibiotika und das Immunsystem weitgehend geschützt ist. Diese Biofilme stellen Herde dar, aus denen die Staphylokokken ins Blut geschwemmt werden und diskrete sepsisartige Krankheitsbilder verursachen.

Staphylococcus saprophyticus

Gehört zur normalen Hautflora, ist koagulasenegativ und ein harnstoffspaltender Erreger, der nicht selten Harnwegsinfekte verursacht.

Epidemiologie

Die meisten Staphylokokkeninfektionen gehen von Erregern aus, die der Patient auf seiner Haut trägt. Ansteckungen kommen vor allem in Krankenhäusern vor, wo der *S. aureus* der häufigste Hospitalismuskeim ist. Die Übertragung erfolgt gewöhnlich durch kontaminierte Hände von Pflegepersonen. Die häufigsten nosokomialen Infektionen mit *S. aureus* sind Pneumonien und Wundinfektionen, gefolgt von Blutstrominfektionen über Ver-

weilsysteme. An den letztgenannten hat der *S. epidermidis* noch einen höheren Anteil. Im Krankenhaus besteht insbesondere die große Gefahr der Verbreitung Penicillin-resistenter Stämme.

Krankheitsbilder

Bei einigen der durch *S. aureus* verursachten Krankheiten stehen **akute systemische Toxinwirkungen** im Vordergrund, bei den anderen zur Abszedierung neigenden **lokale Organ- und Gewebeläsionen** durch die Erregerinvasion. Die Infektionen mit den koagulase negativen Staphylokokken haben rein invasiven Charakter.

Nahrungsmittelintoxikation durch *S. aureus*

Häufig vorkommender akuter **Brechdurchfall** mit Leibkrämpfen, durch präformiertes Enterotoxin A, B, C, D oder E, das von *S. aureus* in kontaminierten Lebensmitteln gebildet wird. Die Inkubationszeit beträgt 2–6 Stunden. Fieber und neurologische Ausfallserscheinungen fehlen. In schweren Fällen kommt es zur Hypovolämie mit Blutdruckabfall. Alle Symptome bilden sich innerhalb von 24 Stunden zurück. Vergiftungsquelle sind meistens ungenügend gekühlte Speisen mit viel Eiweiß, Zucker oder Salz (Schinken, kremgefüllte Kuchen, Kartoffel- und Nudelsalat). Die Enterotoxine sind hitzestabil. Durch Kochen werden nur die Staphylokokken abgetötet.

Diagnostik. Durch Toxinnachweis (nicht durch Bakterienkultur) im Erbrochenen, im Stuhl und in den kontaminierten Lebensmitteln.

Therapie. Symptomatisch. Antibiotika sind nicht indiziert, da über den Stuhl keine sekundäre Übertragung erfolgt.

Toxisches Schock-Syndrom (TSS)

Seltenes, lebensbedrohliches Krankheitsbild, verursacht durch verschiedene toxische Exoproteine des *S. aureus*, vor allem TSST-1 und Enterotoxin B (► oben). Das Gen für TSST-1 wird in 20% der *S. aureus*-Isolate gefunden.

Vorkommen. Erstbeschreibung 1978, danach zahlreiche Beobachtungen bei Frauen, die während der Menstruation Tampons benutzten. Die Häufigkeit des TSS bei menstruierenden Frauen beträgt 1:100.000. Annähernd 50% der Fälle betreffen alle Bevölkerungskreise und Frauen unabhängig von der Menstruation. Das TSS kann im Wochenbett, bei septischen Aborten und gynäkologischen Eingriffen außerhalb einer Schwangerschaft auftreten, aber auch von Hautverbrennungen, Insektenstichen, Windpockeneffloreszenzen und banalen Verletzungen und chirurgischen Wunden ausgehen. Voraussetzung für das Erkrankte ist die Besiedlung oder Infektion mit toxischen *S. aureus*-Stämmen und das Fehlen protektiver Antikörper gegen das Toxin. Am häufigsten ist TSST-1 beteiligt, das von etwa 1% der Stämme gebildet wird. Auch von unbedeutenden Wundflächen werden die Toxine resorbiert. Zu Bakteriämien kommt es beim TSS in der Regel nicht.

Klinik. Abrupter Beginn mit Fieber ($>38,9^{\circ}\text{C}$), Blutdruckabfall ($<90\text{ mmHg}$), Tachykardie und einem skarlatiformen, später in Schuppung übergehendem Exanthem, kombiniert mit einer Hyperämie der Schleimhäute (Konjunktiven, Mund, Rachen, Vagina). Initial oft Erbrechen und Durchfall. Weiterhin schwere Myalgien mit CK-Anstieg, manchmal toxische Enzephalopathie. Im Verlauf Anstieg des Kreatinins und der Transaminasen im Serum auf mindestens das Doppelte, Thrombozytenabfall unter $100 \times 10^3/\text{mm}^3$. Nach den Frühsymptomen, die sich in einigen Tagen zurückbilden, droht ein protrahierter Schock mit Multiorganversagen.

Diagnostik. Aus dem klinischen Bild, am leichtesten beim Zusammentreffen mit der Menstruation. Erregernachweis in Wundabstrichen, immunologische Toxinbestimmung.

Therapie. Schockbehandlung mit Infusionen und Katecholaminen, nötigenfalls mechanische Beatmung und Hämodialyse. Entfernung des Tampons, Drainage von Abszessen, Wundrevision. Eradikation des *S. aureus* mit penicillinasefestem Penicillin. Empfohlen wird auch Clindamycin, weil es die Proteinsynthese der Erreger hemmt.

Dermatitis exfoliativa (Staphylococcal scalded skin syndrome: SSS-Syndrom)

Verursacht wird die Hautkrankheit durch *S. aureus*-Stämme, die exfoliative Toxine (A oder B) produzieren. Die ETs spalten die mittleren Lagen der Epidermis, so dass sich die obere Lage ablöst. Die Haut sieht dann wie nach einer oberflächlichen Verbrennung aus. Betroffen sind überwiegend Neugeborene und Kinder unter 5 Jahren. Der Infektionsherd kann eine Nabelentzündung, eine Rhinitis, eine Konjunktivitis oder ein Furunkel sein. Erwachsene erkranken nur bei Abwehrschwäche durch ein Grundleiden (Immunsuppression, chronische Niereninsuffizienz).

Klinik. Akuter Beginn mit einem periorbitalen und perioralen Erythem, ähnlich einem Sonnenbrand, das sich über Stamm und Extremitäten ausbreitet. Innerhalb von Stunden oder Tagen wird die Haut runzelig und löst sich bei geringster mechanischer Belastung in großen Fetzen ab. Der rötliche, glitzernde Untergrund sezerniert Flüssigkeit, weist aber keine Staphylokokken auf.

Komplikationen: Hypovolämie durch Flüssigkeitsverluste und Sekundärinfektionen mit Sepsis. Letztere kann zu Todesfällen führen.

Therapie. Hautpflege, Flüssigkeitsersatz, penicillinasefestes Penicillin.

Invasive *S. aureus*-Infektionen

Hautinfektionen: Impetigo contagiosa der Kinder, Otitis externa, Follikulitis, Perifollikulitis, Furunkel, Karbunkel.

Wundinfektionen: Nach Verletzungen oder chirurgischen Eingriffen.

Infektionen des Respirationstraktes: Chronische Sinusitis nach Antibiotikatherapie, die alle übrigen Erreger ausschaltet. Pneumonie als absteigende Infektion bei Vorschädigung der Atemwege durch Influenza oder tracheale Intubation. Hämatogene Pneumonie nach Erregereinschleppung durch Venenkatheter, unsaubere Injektionen Drogenabhängiger und rechtsseitige Endokarditis. Staphylokokkenpneumonien führen oft zu Einschmelzungen und Empyemen.

Endokarditis: *S. aureus* ist die häufigste Ursache der akuten bakteriellen Endokarditis. **Vorkommen:** Intravenös injizierende Drogenabhängige, Patienten mit prosthetischen oder vorgeschädigten Herzklappen, hospitalisierte ältere Patienten. **Infektionsmodus:** Von Infektionsherden ausgehende Bakteriämie, Inokulation bei der Herzoperation, venöse Verweilkatheter. Begünstigend wirkt die Tendenz des *S. aureus* zur Haftung an geschädigtem Gewebe und an Kunststoffmaterial. Durch Befall von atheromatösen Plaques können Aneurysmen entstehen. **Symptome:** Abrupter Beginn mit hohem Fieber, Herzgeräusch, Klappenvegetationen im Echokardiogramm, subkonjunktivale Hämorrhagien, subunguale Petechien, Embolien, positive Blutkulturen. **Therapie:** Antibiotika, frühzeitiger Klappenersatz. Letalität 20–60% (► Kap. 1.11.2).

Sepsis: Symptomatische Bakteriämie mit hohem Fieber, ausgehend von einem Primärherd der geringfügig sein kann oder von artefizieller Einbringung des Erregers in die Blutbahn, z.B. durch Katheter oder Verletzungen. Komplikationen sind Endokarditis (auch an intakten Herzklappen) und sekundäre Abszesse in verschiedenen Organen (Gehirn, Nieren, Lunge). Diagnose durch Blutkultur.

Bakteriämie: Auch die asymptomatische hämatogene Streuung kann zu metastatischen Infektionen führen, vor allem zur akuten Osteomyelitis der Kinder und zur eitrigen Arthritis.

Infektionen durch *S. epidermidis*

Akute Endokarditis: Bei rheumatisch geschädigten, degenerativ veränderten oder fehlgebildeten Klappen und Klappenprothesen. Seltener als die bakterielle Endokarditis durch *Streptococcus viridans*, klinisch aber ähnlich verlaufend. Keimbabsiedlung auf dem Blutweg über infizierte Katheter oder durch Inokulation bei der Operation (► Kap. 1.11.2).

Harnwegsinfektionen: Über einen kontaminierten Verweilkatheter nach Prostataresektion oder bei Blasenatonie.

Infektion von Gelenkprothesen: Mit längerem zeitlichen Abstand von der Operation, bei der die Inokulation erfolgte. Infektionen auch bei Bakteriämien, die von gelenkfernen Herden ausgehen, weil die Erreger zu Fremdkörpern eine starke Affinität besitzen.

Peritonitis bei Peritonealdialyse: Inokulation durch den Dialysekatheter.

Infektionen durch *S. saprophyticus*

Der koagulasenegative Streptokokkus ist nach *E. coli* der zweithäufigste Erreger von Harnwegsinfektionen bei jungen Frauen. Meistens handelt es sich um Zystitiden. Es kommen auch Pyelitiden mit infizierten Kelchsteinen vor.

Therapie bei Staphylokokkeninfektionen

Zur **Herdsanierung** sind Abszesse zu eröffnen, nekrotische Gewebe abzutragen und infizierte Verweilsysteme aller Art zu entfernen.

Die **Eradikation** der Erreger durch nachfolgend aufgeführte **Antibiotika** gelingt sonst nur in wenigen Fällen.

Antibiotika gegen *S. aureus*: Die meisten Stämme sind gegen das hochwirksame Penicillin G durch eine β -Laktamase (Penicillinase) resistent geworden. Mittel der Wahl sind deshalb die penicillinaseresistenten semisynthetischen Penicilline: Methicillin (i.v.), Oxacillin (i.v. oder p.o.), Cloxacillin (i.v. oder p.o.) Dicloxacillin (i.v. oder p.o.), Flucloxacillin (i.v. oder p.o.) und Nafcillin (i.v.). Bei Penicillinallergie alternativ: Clindamycin (p.o.), Erythromycin (p.o.) oder Co-trimoxazol + Rifampin (p.o.). Inzwischen wurden bereits 10–40% der *S.-aureus*-Stämme auch gegen Methicillin und die anderen semisynthetischen Penicilline resistent, überwiegend durch die Bildung von modifizierten penicillinbindenden Proteinen mit geringer oder fehlender Affinität zum Penicillin, das ohne Koppelung an diese Proteine antibiotisch unwirksam bleibt. Die Methicillin-resistenten Stämme von *S. aureus* sprechen bisher noch auf Vancomycin (i.v.) und auf die Kombination Ciprofloxacin + Rifampin (p.o.), Co-trimoxazol + Rifampin (p.o.) und das neue Daptomycin und Linezolid an. In schweren Fällen können die halbsynthetischen Penicilline oder Vancomycin mit Gentamicin (i.v.) kombiniert werden.

Prophylaktische Beseitigung des Carrierstatus: 10 Tage 4-mal tgl. 500 mg Dicloxacillin oder Cephalaxin, kombiniert mit 2-mal tgl. 300 mg Rifampin und Einstreichen von Mupirocin-Salbe in die vorderen Nasenabschnitte.

Antibiotika gegen *S. epidermidis*: Katheter-induzierte Infektionen können nach Katheterentfernung ohne Antibiotika abheilen. *S. epidermidis* verursacht meistens nosokomiale Infektionen. Die Mehrzahl der Stämme ist deshalb gegen Penicillin, Methicillin und zahlreiche andere Antibiotika resistent. Zuverlässig wirkt Vancomycin (i.v.). Man gibt es in Kombination mit Nafcillin oder einem Cephalosporin der 1. Generation. In schwierigen Fällen ist die Dreierkombination von Nafcillin (i.v., Rifampin (p.o.) und Gentamicin (i.v.) zu versuchen.

Antibiotika gegen *S. saprophyticus*: Empfindlichkeit besteht gegen zahlreiche verschiedene Antibiotika, so dass die Behandlung (nach Testung) keine Probleme bereitet.

10.2.5 Streptokokkeninfektionen

Streptokokkenangina

Erreger. Beta-hämolytische Streptokokken der Gruppe A (*Streptococcus pyogenes*). Nach der Antigenität des fibrillären Oberflächenproteins M werden über 80 Serotypen unterschieden. Das M-Protein schützt vor Phagozytose, sofern es nicht durch Antikörper blockiert wird. Mit der Phagozytose interferiert auch die Bakterienkapsel aus Hyaluronsäure. Zur Pathogenese tragen extrazelluläre Toxine und Enzyme bei: pyrogene Exotoxine (A, B, C) Streptolysin O und S und Streptokinase. Das Gen für Exotoxin A stammt von Bakteriophagen.

Epidemiologie. *Streptococcus pyogenes* ist weltweit verbreitet und ein obligater Humanparasit. Endemische oder sporadische Pharyngitiden verursacht er hauptsächlich in Ländern mit gemäßigtem oder kaltem Klima, am häufigsten zwischen Januar und April. In erster Linie erkranken Grundschulkinder, von denen 15–20% asymptomatische Keimträger sind. Generell werden Epidemien durch enges Zusammenleben, z.B. beim Militär begünstigt. Die Hälfte der Infektionen verläuft asymptomatisch oder leicht. Das Angehen und der Schweregrad einer Infektion hängen von der individuellen Abwehrlage und von der variablen Virulenz des Erregers ab. In den letzten 10 Jahren hat die Häufigkeit schwerer akuter Streptokokkeninfektionen wieder zugenommen. Immunität wird jeweils nur gegen den ursächlichen M-Typ erworben. Zweiterkrankungen sind deshalb keine Seltenheit.

Ansteckungsmodus: Hauptsächlich Tröpfcheninfektion, wobei symptomatische Keimträger kontagiöser sind als asymptomatische. Die Übertragung kann auch durch kontaminierte Nahrungsmittel (Milch) erfolgen.

Klinik.

Inkubationszeit: 1–4 Tage.

Symptome: Akuter Beginn mit Schluckschmerz, Fieberanstieg auf $>39^\circ\text{C}$, Unwohlsein, Kopfweg, bei Kindern auch Übelkeit, Erbrechen und Leibschmerzen. Kurz darauf Rötung und Schwellung der Tonsillen mit weißen Stippchen an der Oberfläche (follikuläre Tonsillitis). Schmerzhaftes Anschwellen der Kieferwinkeldrüsen beiderseits. Bei Tonsillektomierten Rötung des Rachens und Tonsillenbettes. Säuglinge unter 6 Monaten erkranken an fieberhafter Rhinopharyngitis. Zwischen dem 6. Monat und dem 3. Lebensjahr kommt es zur Nasopharyngitis mit zervikaler Lymphadenitis, auch zur Sinusitis und Otitis media.

Komplikationen: Tonsillar- oder Retropharyngealabszess, Otitis media, Mastoiditis. Spät komplikationen: rheumatisches Fieber (► Kap. 1.11.1 und 9.1), Glomerulonephritis (► Kap. 3.6).

Diagnostik. Erregernachweis im Rachenabstrich durch Kultur auf speziellem Nähragar oder direkt mit einem Schnelltest-Kit am Krankenbett (Latexagglutination oder ELISA). Serodiagnose erst

im Verlauf durch Titeranstieg der Antikörper gegen Streptolysin-O. Im Blutbild Leukozytose mit Linksverschiebung.

Differenzialdiagnosen. Abzugrenzen sind Anginen durch Adenoviren, *Mycoplasma pneumoniae*, Influenza- und Parainfluenzaviren, ferner eine Mononukleose (Lymphoidzellen im Blutausschlag, relativ gutes Allgemeinbefinden) und die meistens einseitige Plaut-Vincent-Angina (*Borrelia vincenti*, *Fusobacterium fusiforme*).

Therapie. Bettruhe, Halswickel, Gurgeln mit Kamille. Elimination des Erregers mit Penicillin: Entweder 10 Tage lang 2-mal tgl. 1 Mill. IE Penicillin V per os oder einmalig 1,2 Mill. IE Benzylpenicillin-Benzathin (Tardocillin®) intramuskulär. Bei Penicillinallergie 2-mal tgl. 500 mg Erythromycin per os. Nach 24–48 Stunden sind behandelte Patienten nicht mehr kontagiös. Ihre Symptome klingen beschleunigt ab. Frühzeitiger Therapiebeginn beugt lokalen eitrigen Komplikationen vor und reduziert das Risiko, an rheumatischem Fieber und Glomerulonephritis zu erkranken.

Scharlach

Erreger. Betahämolytische Streptokokken der Gruppe A (*S. pyogenes*). Das den Scharlach charakterisierende Exanthem wird durch die pyrogenen Exotoxine A, B oder C induziert, teils direkt, teils wohl auch durch eine Hypersensitivitätsreaktion nach Sensibilisierung durch vorausgegangene Streptokokkeninfekte. Denn Kinder unter 2 Jahren erkranken am Scharlach sehr selten, selbst wenn die passive Immunität durch die Mutter längst aufgehört hat. Für den Scharlach spezifische Serotypen des *S. pyogenes* wurden nicht ermittelt. Mit und ohne Scharlach kommen bei den *S.-pyogenes*-Infektionen Stämme von sehr unterschiedlicher Virulenz vor.

Epidemiologie. Die Häufigkeit des Scharlachs ist in den zivilisierten Ländern stark zurückgegangen. Bessere Hygiene und die effektive Antibiotikabehandlung der eitrigen Tonsillitis dürften dazu beigetragen haben. Scharlachfieber kann nicht nur bei der Streptokokkenangina auftreten, sondern auch bei Wundinfektionen und bei puerperalen Infektionen durch *S. pyogenes*.

Ansteckungsmodus: Tröpfchen- oder Schmierinfektion.

Klinik.

Inkubationszeit: 1–4 Tage.

Symptome: Akuter Beginn mit Kopfschmerz, Erbrechen, Schluckschmerz und Fieber über 39°C . Rachenwand und weicher Gaumen zeigen ein tiefrotes, fleckiges Exanthem. Die geröteten Tonsillen sind geschwollen und mit weißen Stippchen besetzt, die Kieferwinkeldrüsen vergrößert und druckschmerzhaft (► Abb. 10.8). Auf der Zunge anfangs weißer Belag mit herausragenden geröteten Papillen (Erdbeerzunge). Nach Abstoßung des Belages tiefe Rötung der Zungenschleimhaut mit Papillenhypertrophie



a



b

■ **Abb. 10.8a, b.** Scharlach. **a** Intensive diffuse Rötung des Rachens, Tonsillen geschwollen mit gelben Eiterstippchen, grau-weiß belegte Zunge. **b** Nach Verschwinden des weißen Belags erscheint die Zunge rot mit prominenten Papillen (»Erdbeerzunge«)

(Himbeerzunge). Am 2. Krankheitstag Auftreten des typischen nicht juckenden Exanthems, vom Gesicht auf Stamm und Extremitäten übergehend. Es ist ein diffuses, an den Beugeseiten am stärksten ausgeprägtes Erythem mit eingelagerten punktförmigen roten Flecken, das Handflächen, Fußsohlen und die Mundpartie freilässt. In manchen Fällen treten in den geröteten Hautbezirken petechiale Blutungen und urtikarielle Effloreszenzen auf. Das Exanthem bildet sich zusammen mit dem Fieber und der Tonsillitis zwischen dem 6. und 9. Tag zurück. Danach setzt im Gesicht und am Körper eine feine Schuppung ein, gefolgt von

einer lamellosen Schuppung an den Handflächen und Fußsohlen, die für den Scharlach pathognomonisch ist. Leber und Milz können leicht anschwellen.

Komplikationen: In der 1. Krankheitswoche toxische Myokardschäden, erkennbar an Tachykardie und EKG-Veränderungen, geringe Proteinurie und Mikrohämaturie durch flüchtige glomeruläre Läsionen, leichtes Rheumatoid, in seltenen Fällen Streptokokkensepsis (► unten). Lokale eitrige Komplikationen und nach mehrwöchigem Intervall rheumatisches Fieber oder Glomerulonephritis wie bei der gewöhnlichen Streptokokkenangina (► oben).

Diagnostik. Die Kriterien sind eitrige Tonsillitis mit Erregernachweis im Rachenabstrich, Exanthem und anschließende Schuppung.

Therapie. Bettruhe. Isolierung bis zu 3 Tagen nach Behandlungsbeginn. Penicillintherapie und symptomatische Maßnahmen wie bei der Streptokokkenangina (► oben). Penicillinprophylaxe bei gefährdeten Kontaktpersonen.

Erysipel

Erreger. Betahämolytische Streptokokken der Gruppe A (*S. pyogenes*).

Epidemiologie. Das Erysipel tritt am häufigsten an den Beinen, seltener an den Armen und im Gesicht auf. Es neigt in größeren Abständen zu Rezidiven an der gleichen Stelle, da keine Immunität entsteht. Disponierend wirken Ödeme durch Varizen oder Lymphstauung, besonders das Lymphödem nach Mammaamputation. Eintrittspforte der Streptokokken sind meistens kleine oberflächliche Hautläsionen, an den Beinen oft Erosionen durch eine Interdigitalmykose. Aber auch Kratzer und Wunden öffnen den Infektionsweg, der in den Lymphspalten des Korium verläuft. Wenn die Infektion die Subkutis erfasst, spricht man von Zellulitis, bei Einbeziehung der tiefen Weichteile von Fasziiitis oder Gangrän.

Klinik. Eine Inkubationszeit lässt sich kaum feststellen, da es nur selten zur Übertragung kommt.

Initialsymptome: Schüttelfrost, Fieber über 39 °C, starkes Krankheitsgefühl. Oft erst einige Stunden oder einen Tag nach dem Temperaturanstieg intensive **Hautrötung** und druckschmerzhaftes Schwellung an der Eintrittsstelle. **Lokalisation** am häufigstem an den **Unterschenkeln** und im **Gesicht** (■ Abb. 10.9). Das hochrote Areal breitet sich mit scharfer Abgrenzung gegen die gesunde Haut aus und erreicht größere Ausdehnung. An der Oberfläche können Bläschen und Pusteln auftreten. Die regionalen Lymphknoten schwellen an. Mitunter wird eine Lymphangitis mit streifiger Rötung sichtbar. In schweren Fällen kann die Wundrose zur Sepsis führen, bei Lokalisation im Gesicht auch zur Meningitis.



Abb. 10.9a, b. Erysipel. **a** Im Gesicht mit Schwellung und scharf begrenzter Rötung im Bereich der rechten Wange. **b** Am rechten Unter-

schenkel nach oben scharf begrenzt (aus Braun-Falco et al. Dermatologie und Venerologie. 5. Aufl., Springer, Berlin 2005)

Diagnostik. Ergibt sich aus der typischen Kombination von Fieber und Lokalbefund. Erregernachweis durch Abstrich aus der Wunde. Die Antistreptolysinreaktion steigt im Verlauf an.

Therapie. Auch ohne Therapie ist das Erysipel selbstlimitierend. Antibiotika beschleunigen aber die Abheilung und verhüten Komplikationen. **Standardbehandlung:** Penicillin G, alle 4 Stunden 1–2 Mill. IE intravenös, in leichteren Fällen 2-mal tgl. 1,2 Mill. IE Benzylpenicillin-Procaïn intramuskulär. Bei Penicillinallergie sind Clindamycin oder Erythromycin indiziert.

Toxisches Streptokokken-Schock-Syndrom

Erreger. Betahämolytische Streptokokken der Gruppe A von besonders hoher Toxizität.

Epidemiologie. Seltenes, erst in den beiden letzten Jahrzehnten erkanntes Krankheitsbild. Initiale Streptokokkeninfektion meistens in den Weichteilen (Zellulitis, Fasziiitis), seltener im Uterus (postpartal) und Pharynx, manchmal von einer kleinen Hautwunde ausgehend. Lokalisation der Keimbildung des Carriers an Haut, Rachen, Anus oder Vagina.

Klinik. Nach einer Inkubation von Stunden schockartiges Syndrom mit Verwirrtheit, Hypotonie (systolischer Druck <90 mmHg), Tachykardie, Schocklunge (diffuse Infiltrate, Hypoxämie), Niereninsuffizienz (Kreatinin >2,5 mg/dl), Koagulopathie (Thrombopenie <100.000 mm³, auch Zeichen der disseminierten intravaskulären Gerinnung) und Leberschädigung (Transaminasenanstieg, Hyperbilirubinämie). Daneben kann ein generalisiertes, später schuppendes makulöses Exanthem bestehen. Bestehende Weichteilläsionen sind nekrotisch oder gangränös. Fieber ist oft nicht vorhanden.

Diagnostik. Erregernachweis in der Blutkultur und in lokalen Abstrichen.

Therapie. Intensivmedizinische Maßnahmen zur Stabilisierung der Kreislauf- und Lungenfunktion. Als Antibiotikum scheint Clindamycin wegen Suppression der Toxinbildung günstiger zu sein als das sonst indizierte Penicillin. Letalität über 30%. Exitus meistens schon in den ersten beiden Tagen nach Auftreten der Schocksymptome.

10.2.6 Diphtherie

Erreger. *Corynebacterium diphtheriae*, ein grampositiver Bazillus, der in 3 Biotypen vorkommt: *C. gravis*, *C. mitis*, *C. intermedium*. Sie differieren biochemisch und in der Form ihrer Kolonien auf Telurit-Agar. Jeder Biotyp umfasst zahlreiche Serotypen. Die Schwere der Erkrankung hängt nicht vom Biotyp, sondern von der Produktion des Exotoxins ab, zu der alle Typen befähigt sind. Das Gen für das Exotoxin wird von spezifischen Bakteriophagen in das Genom der Diphtheriebazillen eingeschleust. Klinisch relevant ist nur die Unterscheidung von toxinpositiven und toxinnegativen Diphtheriebazillen. Das hochgiftige Toxin wird mit seiner B-Komponente an Rezeptoren der Zielzellen gebunden. Danach gelangt es durch Internalisation ins Zytoplasma. Die dort freigesetzte A-Komponente, eine ADP-Ribosyltransferase, blockiert die Proteinsynthese, woran die Zelle zugrunde geht.

Epidemiologie. Das früher weltweit häufige Vorkommen der Diphtherie ist in den letzten Jahrzehnten stark zurückgegangen, teils durch Verschwinden des Erregers, teils durch Vakzination. Pandemien traten in der 1. Hälfte des vorigen Jahrhunderts und während beider Weltkriege auf. In den USA sank die Zahl der Diphtherieerkrankungen von 206.000 im Jahre 1921 auf gegenwärtig wenige Einzelfälle pro Jahr. In Deutschland wurden von 1975–1984 113 Fälle registriert. Neuerdings ist es zu kleineren und größeren Ausbrüchen in zahlreichen Ländern der ehemaligen Sowjetunion gekommen. Einziger Wirt des *C. diphtheriae* ist der Mensch. Die Infektion erfolgt durch Erkrankte oder asymptomatische Keimträger. Auch Immunisierte und Rekonvaleszenten können den Erreger austreten. Sie sind zwar gegen das Diphtherietoxin geschützt, aber nicht gegen eine erneute Schleimhautbesiedlung mit dem Bazillus.

Ansteckungsmodus: Meistens Tröpfcheninfektion des Nasenrachenraumes, seltener indirekte Übertragung durch kontaminierte Gegenstände, an denen die Diphtheriebazillen bis zu einigen Wochen überleben. Eine weitere Eintrittspforte sind Hautverletzungen. Die Wunddiphtherie ist vor allem in tropischen Ländern verbreitet.

Klinik. Die Diphtherie ist eine Lokalinfection der Schleimhäute mit toxischen Fernwirkungen, die in der Regel nicht zur Bakteriämie führt. Sie kann subklinisch, leicht, moderat oder schwer verlaufen. Das Exotoxin bewirkt eine akute Schleimhautentzündung mit Hyperämie, Ödem und Epithelnekrose. Im Bereich der Läsionen koaguliert fibrinös-eitriges Exsudat zu erregerhaltigen Pseudomembranen, die der Krankheit ihren Namen gegeben haben (diphthera: Haut, Membran). Das Exotoxin gelangt in die Blutbahn und schädigt innere Organe, vor allem Herz, zentrales und peripheres Nervensystem.

Inkubationszeit: 2–5 Tage.

Symptome: Nach Lokalisation und Schweregrad lassen sich folgende, auch in Kombinationen auftretende Formen abgrenzen:

- **Nasendiphtherie:** Befällt vorwiegend Säuglinge und Kleinkinder. Es bestehen subfebrile Temperaturen, Appetitmangel, Müdigkeit und ein blutig-seröser Schnupfen. Der vorderen Nasenabschnitt weist fibrinöse Beläge auf. Wegen geringer Toxinresorption fehlen stärkere Allgemeinerscheinungen. Die Prognose ist günstig, sofern keine Ausbreitung erfolgt.
- **Rachendiphtherie:** Begleitet von starkem Krankheitsgefühl, Fieber (38–39,5 °C), Halsschmerzen, bei Kindern auch von Erbrechen, kommt es zu intensiver Rötung und Schwellung der Tonsillen mit Ausbildung festhaftender grauweißlicher Beläge, die typischerweise auf die Umgebung übergreifen (Abb. 10.10). Von den Membranen geht ein süßlicher Foetor aus. Beim Versuch sie abzuwischen, treten Blutungen auf. Die Lymphknoten am Kieferwinkel sind geschwollen, druckschmerzhaft und oft von einem Hautödem umgeben. Die Belege können sich über das Zäpfchen und den weichen Gaumen bis zur Rachenwand und in den hinteren Nasenabschnitt ausbreiten. Durch Toxinresorption drohen systemische Komplikationen (► unten).
- **Kehlkopfdiphtherie:** Der Kehlkopf kann isoliert oder vom Rachen ausgehend befallen werden. **Symptomenfolge:** Heiserkeit, aphonische Stimme, trockener, bellender Husten, inspiratorischer Stridor, schwere Erstickungsanfälle.
- **Progrediente Diphtherie:** Durch gesteigerte Ausbreitungstendenz können sich zusammenhängende Beläge bilden, die von der Nase über Rachen und Kehlkopf bis in die Trachea und die Bronchien reichen.
- **Kutane Diphtherie:** Sekundärinfektion von Verletzungen, wunden Stellen, Insektenstichen, impetiginösen Herden und Hautgeschwüren. Auch dabei entstehen Membranen. Die



■ **Abb. 10.10.** Rachendiphtherie. Ein grau gefärbtes Exsudat füllt den ganzen Pharynx aus

Toxinresorption ist meistens unbedeutend, die Prognose entsprechend gut.

Seltene Manifestationen: Konjunktivitis und Keratitis mit Hornhautläsionen. Befall der Vaginalschleimhaut und der Glans penis bei Kindern. Übergreifen der Rachendiphtherie auf die Ösophagus- und Magenschleimhaut mit Ausbildung von Pseudomembranen.

Toxische Komplikationen: Die Wahrscheinlichkeit ihres Auftretens nimmt mit dem Schweregrad der Lokalinfektion zu:

- **Kardiovaskuläre Störungen:** Das Diphtherietoxin kann durch Steigerung der Kapillarpermeabilität und Beeinträchtigung der peripheren Gefäßinnervation zum Kreislaufschock mit Tachykardie und Hypotonie führen. Es setzt degenerative Veränderungen am Myokard, besonders auch am Reizleitungssystem, die im Verlauf in fokale Myolysen mit Abbräummyokarditis übergehen und eine interstitielle Fibrose hinterlassen. Diskrete EKG-Veränderungen (T-Abflachung, Erregungsleitungsstörungen, Extrasystolen) werden in der Frühphase oder nach einigen Wochen bei 50–75% der Patienten beobachtet. Ausdruck schwerer Myokardschäden sind Vorhofflimmern, Kammertachykardien, totaler AV-Block und eine progrediente Herzinsuffizienz. Die Mehrzahl der Todesfälle an Diphtherie ist kardiovaskulär bedingt. Nach überstandener Krankheit zeigen die kardialen Veränderungen aber kaum noch Progredienz.
- **Paresen:** Die bei 10–20% der Patienten an peripheren und autonomen Nerven auftretenden Lähmungen beruhen auf herdförmigen Zerstörungen der Myelinscheiden durch das Diphtherietoxin. Da die Achsenzylinder intakt bleiben, bilden sie sich nach längerer Zeit meistens vollständig zurück. Am häufigsten betroffen sind Gaumensegel, Schlundmuskeln, N. radialis und N. peroneus. Mit Paresen ist ab der 3. Krankheitswoche zu rechnen. Sie können sich bis zu 50 Tagen nach Krankheitsbeginn einstellen. Solange sind vor allem Kleinkinder zu überwachen, da bedrohliche Schluck- und Atemstörungen (Zwerchfellparese) vorkommen, die eine sofortige Behandlung erfordern.

Diagnostik.

Klinisch: Festhaftende, pseudomembranöse, nekrotisierende Belege an den Tonsillen mit Übergreifen auf die Umgebung und Neigung zu Blutungen. Süßlicher Foetor ex ore. Tachykardie, Hypotonie, reduzierter Allgemeinzustand, Fieber.

Bakteriologisch: Kultureller Erregernachweis im Abstrich von Infektionsherden. Identifizierung anhand morphologischer und physiologischer Merkmale. Toxin-Nachweis im Immundiffusionstest oder Tierversuch mit Meerschweinchen. Erfassung des Toxin-Gens mittels Polymerasekettenreaktion (PCR).

Prophylaxe. Vakzination mit Diphtherietoxoid, einem durch Formaldehyd inaktiviertem Diphtherietoxin, das meistens zusammen mit Tetanustoxoid und Pertussisvakzine appliziert wird

(DTP-Impfstoff). Impfschema: Beginn im Alter von 2 Monaten mit 3 Dosen im Abstand von je 2 Monaten. Die vierte Dosis 6–12 Monate nach der dritten und die fünfte Dosis bei Eintritt in die Schule.

Therapie.

Antitoxin-Injektion: Dringend notwendige Sofortmaßnahme, da nur das noch nicht an Zellen gebundene Antitoxin neutralisiert werden kann. Die Indikation ist schon bei klinischem Diphtherieverdacht gegeben, weil bis zur bakteriologischen Bestätigung kostbare Zeit vergeht. Die Dosierung des **Diphtherieserums** (vom Pferd) beträgt 200–1000 IE/kg i.m.; nur in schweren Fällen sind davon 50% i.v. zu injizieren. Gegen anaphylaktische Reaktionen ist Adrenalin bereitzuhalten.

Antibiotika: Eradikation des Erregers mit Erythromycin (40 mg/kg/Tag in 2 Dosen, maximal 2 g pro Tag) über 14 Tage. Alternativ Procain-Penicillin (300.000–600.000 IE/Tag i.m.) über 14 Tage. Die Kontagiosität wird beseitigt (Kontrolle durch Abstriche), ein Carrierstatus vermieden. Die Abheilung der lokalen Infektion wird nur wenig beschleunigt.

! Antibiotika können die Serumtherapie nicht ersetzen!

Sonstige Maßnahmen: Bettruhe, Überwachung von Herz und Kreislauf, EKG-Kontrollen. Intubation oder Tracheotomie bei Larynx- oder Trachealstenose durch Pseudomembranen. Desinfektion der Gebrauchsgegenstände. Chemoprophylaxe (1,2 Mill. IE Benzathin-Penicillin i.m.) und 7-tägige Quarantäne der Kontaktpersonen 1. Grades.

Verlauf und Prognose. Krankheitsdauer mehrere Wochen, bei Komplikationen einige Monate. Mortalität in unbehandelten Fällen 30–40%, bei frühzeitiger Antitoxingabe 5–10%.

10.2.7 Listeriose

Erreger. *Listeria monocytogenes*, ein grampositiver, ubiquitärer Bazillus, von dem es mehr als 10 Serotypen mit annähernd gleicher Virulenz gibt. Er kann von vielen Tierarten, aus Pflanzen, Erde und dem Stuhl gesunder Menschen isoliert werden. Seine Tierpathogenität ist lange bekannt. Bei Rindern und Schafen verursacht er Aborte, Frühgeburten und Meningitiden. Infekte bei Nagern gehen mit einer Monozytose einher, die zur Namensgebung führte. Der Mensch besitzt gegen *L. monocytogenes* eine starke natürliche Resistenz, die nur bei herabgesetzter Immunabwehr durchbrochen wird. Betroffen sind deshalb Schwangere, Feten, Neugeborene und Patienten mit Immunsuppression durch chronische Glukokortikoid- oder Chemotherapie, solide oder hämatologische Malignome, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, Alkoholismus, Leberkrankheiten und AIDS. Nach der Infektion, die gewöhnlich durch kontaminierte Nahrung erfolgt, werden die Listerien von Makrophagen der Darmschleimhaut aufgenommen. Sie vermehren sich intrazellulär, werden aber

durch Aktivierung der Makrophagen abgetötet. Eine immunologische Abwehrschwäche manifestiert sich in ungenügender Makrophagenaktivierung durch T-Helferzellen. Die Makrophagen transportieren die Erreger in die Blutbahn und von dort weiter, vor allem in den Uterus und das ZNS, wo sie Entzündungsreaktionen hervorrufen. Immunkompetente Individuen erkranken nur bei Aufnahme massiver Erregerdosen und dann meistens nur an akuter Gastroenteritis ohne Bakteriämie.

Epidemiologie. Die Listeriose kommt sporadisch und in kleinen Epidemien weltweit vor. Die Mehrzahl der Erkrankungen betrifft Schwangere und Neugeborene. In den USA beträgt die jährliche Inzidenzrate der invasiven Listeriose 4,4 Fälle pro 1 Million Einwohner. Auf 100.000 Geburten zählt man 9 Neugeborene mit Listeriose. Bei einem Ausbruch in Los Angeles 1985 mit 100 Fällen gab es 48 Todesfälle bzw. Totgeburten. Bei einer Epidemie in Frankreich 1992 sind 63 von 279 Erkrankten verstorben.

Infektionsquellen: Listerienhaltige Speisen (Kohlsalat, Milch, Weichkäse und andere Milchprodukte, Eier, nicht durchgartes Fleisch vom Rind, Schwein, Lamm und Geflügel), selten Schmierinfektionen. Die in Zellen enthaltenen Erreger werden nur durch adäquates Erhitzen (einwandfreies Pasteurisieren) zerstört und können sich bei Kühlschranktemperaturen (0–4 °C) weiter vermehren.

Eintrittspforte: Untere Darmabschnitte (Peyer-Plaques), bei kontaminierten Flüssigkeiten auch der Nasopharynx. Vielleicht gelangen die Erreger von dort über Trigeminafasern bis zu den Meningen.

Klinik.

Inkubationszeit: 2–6 Wochen nach Aufnahme kontaminierter Nahrung.

Listeriose in der Schwangerschaft: Zwei bis drei durch eine Bakteriämie verursachte influenzaähnliche Episoden mit leichtem Fieber, Unwohlsein, Kopf- und Rückenschmerzen, Pharyngitis, Konjunktivitis und Diarrhö, manchmal auch mit Nierenbeteiligung. Ein weiterer febriler Schub folgt einige Tage nach der oft vorzeitigen Entbindung, anscheinend durch eine von der Plazenta ausgehende Reinfektion.

Perinatale Listeriose: Bei der Frühform ist die Infektion plazentär erfolgt und die Listeriose schon am 1. oder 2. Tag nach der Geburt symptomatisch. Die fetale Bakteriämie hat zu einer septischen Granulomatose geführt mit disseminierten Abszessen in Leber, Milz, Nebennieren, Lunge und anderen Organen. Infolge einer Chorioamnionitis kommt es häufig zu Früh- und Totgeburten. Bei den Lebendgeborenen erreicht die Mortalität 50%. Die Spätform wird durch eine perinatale Infektion bei der Passage des Geburtskanals erworben. Sie manifestiert sich erst 5–30 Tage post partum und im Gegensatz zur Frühform überwiegend in einer fieberhaften eitrigen Meningitis.

Meningoenzephalitis: Meningitisbeginn mit Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Ein bis zwei Tage später Fieber (39–40 °C), Meningismus, Verwirrtheit und Somnolenz bis zum

Koma fortschreitend. Nicht selten kommt es zu Hirnnervenläsionen, Faszikulationen, Krampfanfällen, manchmal auch zur Hemiparese. Eine Zerebritis kann neben der Meningitis oder isoliert auftreten. Ihre Symptome sind Fieber, Ataxie, Krämpfen und Persönlichkeitsveränderungen. Mitunter treten im Gehirn und Rückenmark Abszesse auf. Die Zellzahl im Liquor ist mäßig bis stark erhöht.

Sepsis: Eine Bakteriämie ohne erkennbaren Fokus ist die häufigste Form der Listeriose bei immunkompromittierten Patienten. Sie manifestiert sich mit Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Myalgien und schwerer Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes, manchmal mit fokaler Pneumonie und Empyem.

Anginöse und okuloglanduläre Form: Ein der Mononukleose ähnliches Krankheitsbild mit lakunärer Angina, Lymphknotenschwellungen und einer Monozytose. Begleitend kann eine eitrige Konjunktivitis mit einer manchmal eitrigen Entzündung der Parotiden und der submandibulären Drüsen auftreten.

Seltene fokale Infektionen: Endokarditis bei vorgeschädigter Mitril- oder Aortenklappe, Arthritis, Osteomyelitis, Cholezystitis, Peritonitis.

Akute Gastroenteritis: Es handelt sich um eine nichtinvasive Listeriose mit Fieber, Diarrhöen, Übelkeit oder Erbrechen, Gliederschmerzen und Kopfweh, an der gesunde Personen bei massiver Aufnahme von *L. monocytogenes* erkranken. Sie wurde erstmals 1994 in Illinois bei 82 von 92 Teilnehmern eines Picknicks beobachtet, die kontaminierte Schokoladenmilch getrunken hatten. Die Inkubationszeit betrug 9–32 Stunden. Der Erregernachweis gelang nur im Stuhl, die Blutkulturen blieben steril. Mit dieser Form der Listeriose, die keine besondere Empfänglichkeit voraussetzt, ist anscheinend in erster Linie bei lokalen Ausbrüchen von Gastroenteritis zu rechnen. Nach bisherigen Erkenntnissen spielen Listerien bei sporadischen Fällen keine bedeutende Rolle.

Diagnostik. Beweisend für eine invasive Listeriose ist die kulturelle Isolierung des Erregers aus Blut, Liquor und Amnionflüssigkeit. Ein Erregernachweis an unsterilen Stellen (Vagina, Rektum) und im Stuhl ist diagnostisch nicht verwertbar, da er bei 5% der gesunden Bevölkerung gelingt. Serologische Methoden sind ebenfalls nicht brauchbar. Die für epidemiologische Untersuchungen wichtige genaue Identifizierung des Erregers gelingt mit gentechnologischen und anderen Spezialverfahren. Die Laborbefunde sind unspezifisch. Auch eine Monozytenvermehrung ist oft nicht vorhanden.

Therapie. Mittel der Wahl bei invasiven Listeriosen sind intravenös verabreichtes Ampicillin (12 g/Tag, verteilt auf 6 Einzeldosen) oder Penicillin G (20–40 Mill. IE, verteilt auf 6 Einzeldosen). Bei Meningitis gibt man zusätzlich ein Aminoglykosid (Gentamicin 1,3 mg/kg i.v. alle 8 Stunden), bei Penicillinallergie Cotrimoxazol. Behandlungsdauer bei immunkompetenten Patienten 2–3 Wochen, bei immunsupprimierten 4–6 Wochen. Neugeborene erhalten pro Tag 100–200 mg/kg Ampicillin i.v. oder i.m.

Frühe Behandlung der Mutter kann die intrauterine Infektion des Feten verhüten.

10.2.8 Tetanus

Erreger. Clostridium tetani, ein ubiquitärer, obligat anaerober, Sporen bildender, grampositiver Bazillus, dessen Sporen in der Erde, in tierischen Fäzes, manchmal auch im Stuhl des Menschen gefunden werden und gegen Umwelteinflüsse sehr resistent sind. Die leicht zu inaktivierenden vegetativen Formen, die sich in verschmutzten Wunden unter anaeroben Bedingungen entwickeln, bilden das starke **Nervengift Tetanospasmin**, das durch retrograden Transport in motorischen und sympathischen Nervenfasern oder auf dem Blutweg ins Rückenmark und in die Medulla oblongata gelangt. Dort bewirkt es eine starke Zunahme der reflektorischen Erregbarkeit motorischer und sympathischer Neurone, indem es die Freisetzung der Transmitter γ -Aminobuttersäure (GABA) und Glycin an den Endausbreitungen der inhibitorischen Zwischenneurone (Renshaw-Zellen) blockiert. Zur Funktion dieser Neurone gehört es, die Ausbreitung motorischer Signale auf benachbarte Neurone und die gleichzeitige Stimulation von Agonisten und Antagonisten zu verhindern. Nach neueren Untersuchungen ist das Tetanospasmin eine Polypeptidkette, die durch autolytische Spaltung in ein Heterodimer übergeht, dessen beide Ketten durch eine Disulfidbrücke zusammengehalten werden. Die schwere Kette (MG 100 kDa) vermittelt die Bindung an Nervenzellen und Transportproteine. Die leichte Kette (MG 50 kDa) ist eine Zink-Endopeptidase, die selektiv an den präsynaptischen Vesikeln inhibitorischer Neurone ein Membranprotein spaltet und damit die Erregungsübertragung unterbindet.

Epidemiologie. Die weltweite Inzidenz des Tetanus beträgt mindestens 1 Million Fälle pro Jahr, von denen annähernd 50% tödlich enden. Die Hälfte davon entfällt auf Neugeborene. Am höchsten ist die Erkrankungsrate in den Entwicklungsländern infolge Unwissenheit, Armut, unzureichender medizinischer Dienste und fehlender Immunisierungsprogramme. Ein zusätzlicher Risikofaktor in vielen dieser Länder ist das feuchtwarme Klima. In den zivilisierten Staaten ist die Häufigkeit des Tetanus durch flächendeckende Schutzimpfungen stark zurückgegangen. So wurden in den USA 1994 nur 32 Fälle gemeldet. Einschließlich der Dunkelziffer dürften es weniger als 170 gewesen sein. Mehr als 50% der bekannt gewordenen Fälle betrafen Personen über 70 Jahre, entsprechend der Beobachtung, dass die Immunität gegen Tetanus, gemessen am Antikörpertiter, nach dem 50. Lebensjahr deutlich absinkt, wenn keine Auffrischimpfungen durchgeführt werden.

Tetanusinfektionen erfolgen häufiger durch kleine, wenig beachtete Wunden als durch große, weil diese besser gereinigt und eher ärztlich versorgt werden. Auch Hautabszesse und -geschwüre können die Eintrittspforte sein. Neugeborene erkranken durch Kontamination der Nabelwunde. Bei manchen Tetanuspa-

tienten lässt sich überhaupt keine erlittene Verletzung eruieren. Die für das Auskeimen der Sporen notwendigen anaeroben Bedingungen sind vor allem in tiefen Stichwunden, in nekrotischem und infiziertem Gewebe (Brandwunden) gegeben. Besonders reich an Sporen des *C. tetani* sind Straßenschmutz und mit Stalldünger behandelte Böden.

Klinik.

Inkubationszeit: Im Durchschnitt 7 Tage, Variationsbreite 4–14 Tage. Das Tetanospasmin wird intraaxonal mit einer Geschwindigkeit von 75–250 mm/Tag transportiert.

➤ **Zwei dominante Manifestationen charakterisieren die Erkrankung: Rigidität und Reflexspasmen. Rigidität tritt in jedem Fall auf, Spasmen können fehlen. Der kumulative Effekt beider Phänomene über mehrere Tage bringt die Gefahr der respiratorischen Insuffizienz mit sich. In schweren Fällen treten autonome Dysregulationen hinzu, die starkes Schwitzen bewirken und dazu führen, dass Tachykardie und Hypertonie mit Bradykardie und Hypotonie alternieren.**

Die **Rigidität** äußert sich an den Kaumuskeln in einer **Kiefersperre** (Trismus), die das Sprechen und Schlucken erschwert, an den Schlundmuskeln in einer **Dysphagie**. Das **Gesicht** nimmt durch die Kontraktion der mimischen Muskulatur den Ausdruck eines **verkrampften Lachens (Risus sardonicus)** an. Der Nacken wird steif, die Bauch- und Rückenmuskulatur bretthart. Bei exzessiver Kontraktion der langen Rückenstrecker hebt der Körper bogenförmig von der Unterlage ab (Opisthotonus). **Reflexspasmen** sind anfallsartige, schmerzhafte, mehrere Sekunden dauernde Exazerbationen der Rigidität mit simultaner Kontraktion ganzer Muskelgruppen, sowohl der Agonisten als auch der Antagonisten. Die Fehllhaltung des Körpers verstärkt sich, der Brustkorb wird unbeweglich, das reichliche Sekret aus Nasopharynx und Mund erschwert die Atmung, ein Laryngospasmus kann die Atemwege ganz verschließen. In schweren Fällen folgen mehrere solcher Anfälle aufeinander. Die Relaxation nach einem Anfall bringt die Rigidität auf das Ausgangsniveau zurück. Bei intensiven Spasmen der Rückenmuskulatur kommt es nicht selten zu keilförmigen Frakturen der mittleren Brustwirbelkörper.

Krankheitsverlauf: Selten bleibt der Tetanus lokalisiert, d.h. auf Muskelgruppen in der Nähe der Wunde beschränkt. Es werden folgende Schweregrade des generalisierten Tetanus unterschieden:

- **Schweregrad I:** Es kommt zur Rigidität.
- **Schweregrad II:** Rigidität mit gelegentlichen kurzen Spasmen.
- **Schweregrad III:** Starke Rigidität und häufigen schweren Spasmen mit folgendem Ablauf:
 - Initialsymptome: Trismus, Nackenschmerzen und Muskelversteifung.
 - Innerhalb von 48 Stunden erster Reflexspasmus, gefolgt von einem zweiten im Laufe einer Stunde.

- Weitere Reflexspasmen in immer kürzeren Abständen, ausgelöst durch geringste äußere Reize.
- Beschleunigung der schmerzhaften Krampfanfälle in den ersten 3–4 Tagen. Zusätzliche Beeinträchtigung durch starke Sekretion im Mund und in den oberen Atemwegen.
- Höhepunkt des Tetanus am dritten Tag.
- Patient bleibt für weitere 4–5 Tage schwer krank.
- Nach dem 10. Tag deutliches Nachlassen der Reflexspasmen und langsame Rückbildung der Rigidität.
- Vollständige Genesung der Überlebenden nach 4–6 Wochen.

Bedrohliche, oft tödliche Komplikationen: Respiratorische Insuffizienz durch Thoraxstarre und Laryngospasmus, Aspirationspneumonie, Sepsis, Hypotonie mit Kreislaufchock. Die meisten Todesfälle ereignen sich in der ersten Krankheitswoche.

Diagnostik. Ausschließlich klinisch zu stellen. Die Erregerkultur aus der Wunde kann negativ sein und bei Patienten ohne Tetanus positiv. Ein Antitoxintiter von 0,01 IE/ml oder höher macht die Diagnose unwahrscheinlich.

Prophylaxe.

Immunitätsprophylaxe:

- **Passive Immunisierung:** Mit 250–500 IE humanem Tetanusantitoxin i.m. (Tetagam N®, Tetanobulin®) bei nicht oder unvollständig immunisierten Frischverletzten. Man kombiniert mit 0,5 ml Tetanus-Adsorbat-Impfstoff an kontralater Stelle zur aktiven Immunisierung oder deren Auffrischung.
 - **Aktive Immunisierung:**
 - **Grundimmunisierung** mit 2-mal 0,5 ml Tetanus-Toxoid im Abstand von 4–6 Wochen.
 - 3. Injektion mit 0,5 ml nach 6–12 Monaten.
 - **Auffrischungsimpfungen** alle 10 Jahre mit 0,5 ml. Durch die Vakzination der Mutter werden die Neugeborenen geschützt. Da die Tetanusinfektion keine Immunität hinterlässt, bedürfen auch Rekonvaleszenten der aktiven Schutzimpfung.
- Nebenwirkungen:** Lokalreaktionen (Rötung, Schwellung), Allgemeinreaktionen (Kopfschmerzen, Temperaturen, Krankheitsgefühl), selten auch allergische Reaktionen (Nervenlähmungen, Myelitis).

In den USA, wo die Grundimmunisierung bei allen Kindern bis zum Eintritt in die Schule gesetzlich vorgeschrieben ist, wurde zwischen 1988 und 1991 bei einer repräsentativen Bevölkerungstichprobe der Antitoxingehalt des Serums bestimmt. Danach hatten 69% der über 6 Jahre alten Amerikaner protektive Antikörperspiegel (>0,15 IE/ml). Von den Kindern von 6–16 Jahren waren es 82,2%, von den Erwachsenen im Alter über 70 Jahre aber nur noch 27,8%. Dieser Befund unterstreicht das erhöhte Erkrankungsrisiko alter Menschen und die Notwendigkeit der Auffrischungsimpfungen.

Therapie. Patienten mit einem Tetanus gehören zur Behandlung auf eine Intensivstation, wo künstliche Beatmung und fortlaufende Überwachung und Pflege gewährleistet sind. Auch in zunächst leichten Fällen können bedrohliche Komplikationen auftreten.

Antitoxin: Sofort nach Stellung der Diagnose gibt man 3000–6000 IE humanes Antitoxin i.m., wegen des großen Volumens auf mehrere Stellen verteilt. Damit soll noch nicht gebundenes Tetanospasmin neutralisiert werden.

Antibiotika: Eradikation der Tetanusbakterien mit Penicillin G (20 Mill. IE i.v./Tag).

! Antibiotika können das Antitoxin nicht ersetzen.

Wundreinigung: Die Wunde ist zu revidieren und von Nekrosen zu befreien.

Konservative Maßnahmen: Solange die Atmung nicht beeinträchtigt ist, werden Rigidität und Reflexspasmen mit Diazepam i.m. (10–30 mg alle 8 Stunden) kontrolliert, wenn nötig in Kombination mit Phenobarbital (100–200 mg/Tag). Andernfalls ist die Tracheotomie indiziert. Sie verkleinert den Totraum, verbessert die pulmonale Ventilation und beseitigt die Gefährdung durch Aspiration und Laryngospasmen. Die Ernährung muss in schweren Fällen intravenös erfolgen. Nasogastrale Sonden lassen sich erst nach Abklingen der Reflexspasmen legen.

Totales Paralyse-Regime: Nach Tracheostomie völlige Aufhebung von Rigidität und Reflexspasmen durch einen langwirkenden neuromuskulären Blocker (Pancuronium, Alcuronium) in Kombination mit mechanischer Beatmung. Beatmungsdauer mindestens 10 Tage, danach langsame Entwöhnung. Das Bewusstsein des Patienten bleibt dabei erhalten. Begleitende Therapie der kardiovaskulären Instabilität mit Betablockern gegen Tachykardie und Alphablockern (Clonidin) gegen Hypertonie.

Prognose. Bei Einsatz aller Mittel kann die Letalität auf 10–20% gesenkt werden. Prognostisch wichtig ist das Intervall in Stunden vom ersten Symptom bis zum ersten Spasmus (»period of onset«). Beträgt es weniger als 48 Stunden sind die Überlebenschancen erheblich geringer als bei Abständen über 48 Stunden.

10.2.9 Botulismus

Erreger. Clostridium botulinum, ein obligat anaerober, Sporenbildender, grampositiver Bazillus, der überall in der Erde und im Schlamm vorkommt. Die vegetativen Formen bilden das hochgiftige Botulinumtoxin, das wie das Tetanustoxin aus einer schweren (100 kDa) und einer leichten (50 kDa) Kette zusammengesetzt ist. Nach der Antigenität des Toxins werden 8 Serotypen unterschieden (A, B, C1, C2, D, E, F, G), von denen die Typen A, B, E und selten auch F humanpathogen sind. Das Botulinumtoxin ist ein stark wirksames Neurotoxin, das im Gegensatz zum Tetanustoxin nicht am zentralen, sondern am peripheren Nervensystem angreift. Es hemmt die Erregungsübertragung an den motorischen Endplatten der Skelettmuskeln, in den autonomen

men Ganglien und an den parasympathischen Nervenenden, indem es die Azetylcholinfreisetzung aus den präsynaptischen Vesikeln blockiert. Dieser Effekt des Botulinumtoxins beruht darauf, dass es als Zink-Endopeptidase bestimmte an der Neuroexozytose beteiligte Proteine spaltet. Das Toxin wird durch 10-minütiges Erhitzen auf 100 °C inaktiviert. Die Sporen gehen erst bei 120 °C zugrunde.

Epidemiologie. Der Botulismus ist selten, aber weltweit verbreitet. Zur Namensgebung führte ein Ausbruch im 18. Jahrhundert in Süddeutschland, bei dem mehrere Personen an vergifteter Wurst (lat. botulus) starben. Alle Manifestationen der Erkrankung sind auf das Toxin des *C. botulinum* zurückzuführen, das auf unterschiedliche Weise in den Körper gelangt.

Intoxikation durch präformiertes Botulinumtoxin in der Nahrung: Intoxikationsquelle sind ungenügend sterilisierte, unter Luftabschluss konservierte Lebensmittel, in denen Sporen des *C. botulinum* die anaeroben Bedingungen zum Auskeimen in toxinbildende vegetative Formen gefunden haben. Am häufigsten handelt es sich um Gemüse (Bohnen, Spargel, Tomaten) und Früchte, die zu Hause in Dosen eingemacht wurden. Zu nennen sind auch selbst hergestellte Räucherwaren (Schinken, Wurst). Nur in etwa 10% der Fälle erfolgt die Vergiftung durch kommerzielle Lebensmittel, darunter Gemüse, Fisch, Früchte, Gewürze (Pfeffer), Milchprodukte, Rindfleisch, Schweinefleisch und Geflügel. Geruch, Aussehen und Geschmack der toxinhaltigen Nahrungsmittel können völlig normal sein. Einige Stämme von *C. botulinum* besitzen jedoch proteolytische Aktivität und bewirken Zersetzungserscheinungen. Das mit der Nahrung aufgenommene Botulinumtoxin wird vom Darm unzerstört resorbiert, obwohl es ein Protein ist. Danach gelangt es auf dem Blutweg in die peripheren cholinergen Nervenenden.

Wundbotulismus: Bei dieser seltenen Variante stammt das Botulinumtoxin aus verschmutzten, mit Sporen des *C. botulinum* kontaminierten Wunden, in denen unter anaeroben Bedingungen toxinbildende Bakterien gewachsen sind.

Intoxikation durch Darmbesiedlung mit *C. botulinum*: Bei Säuglingen bis zum Alter von 12 Monaten können mit der Nahrung aufgenommene Sporen zur Kolonisation von *C. botulinum* im Darm und zur Toxinresorption führen. Als Sporenquelle kommt vor allem Honig in Betracht. Bei Erwachsenen ist das Auskeimen von Sporen im Darm nur selten der Fall.

Klinik. Durch die Blockade der motorischen Endplatten, die sich zuerst auf die am meisten betätigten Muskeln auswirkt, kommt es zu einer symmetrischen absteigenden Lähmung. Parallel dazu treten oft Störungen der autonomen Innervation auf.

Inkubationszeit: Bei Lebensmittelvergiftung je nach Toxindosis 12–72 Stunden, bei Wundbotulismus etwa 10 Tage.

Symptome: Initial Mundtrockenheit, nicht selten Würgeiz und Erbrechen, gefolgt von Schluckstörungen, Sprachstörungen und Diplopie. Danach oft rasche Ausbreitung einer motorischen Schwäche vom Kopf in Nacken, Arme und Brustkorb mit zuneh-

mender Lähmung der Atemmuskeln, später manchmal auch der Beine, begleitet von Areflexie. Lähmungserscheinungen des Parasympathikus sind Pupillenerweiterung, Obstipation bis zum paralytischen Ileus und Harnverhaltung. Störungen der sympathischen Innervation führen zur Hypotonie ohne kompensatorische Tachykardie. Bei einigen an Botulismus erkrankten Patienten stehen die Ausfallserscheinungen des autonomen Nervensystems ganz im Vordergrund des klinischen Bildes. Das Bewusstsein der Patienten ist nicht gestört. Die **Hauptkomplikationen** sind **respiratorische Insuffizienz** und **fiebrhafte Lungeninfektionen**.

Diagnostik. Suspektes Muster der neuromuskulären Lähmungen und deren Auftreten bei Personengruppen mit der gleichen Lebensmittelexposition. Nachweis von *C. botulinum* oder nur des Toxins in der verdächtigten Mahlzeit, im Erbrochenen, im Magensaft oder Stuhl bzw. in Wunden bestätigt die Diagnose. Toxin wird mit dem Bioassay an Mäusen erfasst. Im Serum gelingt der Nachweis nur in 35% der Fälle. Als präsynaptische Erkrankung lässt sich die Parese durch eine spezielle elektromyographische Untersuchung identifizieren (Zunahme des herabgesetzten Aktionspotenzials bei hochfrequenter Stimulation bzw. nach aktiver Belastung des Muskels).

Therapie. Einweisung auf eine Intensivstation mit der Möglichkeit zur künstlichen Beatmung. Fortlaufende Kontrolle von Atmung und Kreislauf. Bei Absinken der Vitalkapazität und Hypoxie Tracheotomie und mechanische Beatmung. Sofortige Applikation von trivalentem Botulinum-Antitoxin vom Pferd (gegen die Typen A, B und E): 250 ml langsam i.v., gleichzeitig 250 ml intramuskulär. Vorher 0,1 ml Antitoxin serum intradermal als Testdosis zum Ausschluss einer Allergie gegen Pferdeserum. Antibiotikabehandlung mit Penicillin bei Verdacht der Darmbesiedlung mit *C. botulinum* und bei Wundbotulismus. Die Letalität konnte auf 7,5% gesenkt werden. Der Säuglingsbotulismus wird nur pflegerisch behandelt.

Prognose. Bei optimaler Intensivpflege und Beatmung liegt die Letalität unter 10%. Ein erhöhtes Risiko haben Patienten über 60 Jahre. Die Sterblichkeit am Säuglingsbotulismus ist niedrig. Die künstliche Beatmung kann in schweren Fällen für einige Monate notwendig sein. Die Rückbildung der Lähmungen kommt durch das Aussprossen neuer Nervenenden zustande. Restbeschwerden wie Körperschwäche und autonome Dysfunktion können sich über ein Jahr hinziehen.

10.2.10 Meningokokkeninfektionen

Erreger. *Neisseria meningitidis*, ein gramnegativer Diplokokkus mit einer Polysaccharidkapsel, die auch Proteine und ein toxisches Lipopolysaccharid (LPS) enthält. Man unterscheidet 16 Serogruppen, die in Serotypen, Subtypen und Immunotypen unter-

teilt werden. Über 99% der Infektionen entfallen auf die Gruppen A, B, C, 29E, W-135 und Y. Meningokokken sind ausschließlich humanpathogen und haben ihren Standort auf der Schleimhaut des Nasen-Rachen-Raumes. Die im Säuglingsalter beginnende Besiedlung mit nichtpathogenen Bakterien (*N. lactamica*, avirulente *N. meningitidis*) erzeugt bakterizide Antikörper und damit Immunität auch gegen potenziell pathogene Meningokokken, die bei 5–10% der Bevölkerung in der Mundflora nachzuweisen sind. Zur klinisch manifesten Infektion kommt es nur unter der selten gegebenen Voraussetzung, dass ein virulenter Stamm von *N. meningitidis* auf ein empfängliches Individuum oder Kollektiv trifft.

Epidemiologie. Meningokokkeninfektionen kommen weltweit vor. In den gemäßigten Klimazonen beträgt die jährliche Inzidenz 1–2 Fälle auf 100.000 Einwohner. Am höchsten ist sie bei Kindern im Alter zwischen 6 Monaten und 3 Jahren (10–15/100.000), überdurchschnittlich hoch auch bei Jugendlichen zwischen dem 14. und 20. Lebensjahr. In den USA werden jährlich 3000–4000 Fälle registriert. Größere Ausbrüche mit mehreren tausend Fällen ereignen sich regelmäßig in China, Afrika (Subsahara) und Südamerika. Epidemien und Endemien entstehen wahrscheinlich durch klonale Meningokokkenstämme mit einer veränderten, die Immunabwehr umgehenden Oberflächenstruktur.

Ansteckungsmodus: Tröpfcheninfektion, begünstigt durch enges Zusammenwohnen in Lagern, Internaten, Kasernen oder Gefängnissen.

Infektionsquelle: Asymptomatische Keimträger und manifest erkrankte Personen. Individuelle Risikofaktoren sind Zigarettenrauchen, unspezifische respiratorische Infekte, angeborener Mangel an Komponenten des Komplementsystems, an Pro-perdin und an Immunglobulinen, insbesondere an IgM.

Klinik. Mögliche Manifestationen der Meningokokkeninfektion sind asymptomatischer Carrierstatus mit erworbener Immunität, katarrhalische Entzündung des Nasopharynx, Bakteriämie mit Sepsis, Meningitis und sonstiger Organbefall. Zu invasiven Infektionen kommt es selten, weil die Meningokokken an der Schleimhautbarriere und in der Blutbahn durch komplementfixierende Antikörper, alternativ aktiviertes Komplement und Phagozyten abgetötet werden.

➤ **Beim Versagen der Abwehrmechanismen vermehren sich die Meningokokken im Blut sehr schnell und setzen durch Autolyse größere Mengen LPS frei, ein hochaktives Endotoxin, das innerhalb einiger Stunden zum tödlichen Kreislaufchock führen kann.**

Die eminent toxischen Eigenschaften des LPS beruhen auf seinem Triggereffekt auf die proteolytischen Kaskaden der Entzündungsreaktion (Blutgerinnung, Komplement, Fibrinolyse, Kallikrein-Kinin-System) und auf intensiver Stimulation der Makrophagen zur Zytokinproduktion (TNF α , IL-1, ▶ Kap. 8.1). Die

Folgen sind Vasodilatation, Herabsetzung der Herzleistung, Plättchenaggregation, disseminierte intravaskuläre Gerinnung mit Blutungsneigung und vermehrte Kapillardurchlässigkeit.

Infektion des oberen Respirationstraktes: Eintrittspforte der Meningokokken ist der Nasopharynx. Die Schleimhautbesiedlung kann ohne Symptome zur Immunität führen. Die leichtesten klinischen Erscheinungen sind die eines unspezifischen Infektes mit Kopfschmerzen, Schnupfen, Halsschmerzen Husten und Konjunktivitis. Sofern ihm in 3–7 Tagen kein Generalisationsstadium folgt, dürfte die Ursache kaum erkannt werden.

Sepsis: Mit oder ohne vorausgehenden katarrhalischen Infekt kommt es zur Bakteriämie mit Schüttelfrost, Fieber (39–40 °C), Übelkeit, Erbrechen, Myalgien und einem pathognomonischen petechialen Exanthem, das sich am stärksten über den Streckseiten der Extremitäten entwickelt. Einzelne Petechien können in Ekchymosen mit zentraler Nekrose übergehen (▶ Abb. 10.11). In 10–20% der Fälle resultiert das fulminante, oft tödliche **Waterhouse-Friderichsen-Syndrom**, gekennzeichnet durch einen abrupt einsetzenden protrahierten Kreislaufchock, ausgedehnte Purpuraläsionen an Haut, Schleimhäuten und inneren Organen (Nebennieren, Hypophyse, Muskeln), Myokarditis, Schocklunge und disseminierte intravaskuläre Gerinnung, die zu multiplen Gefäßverschlüssen mit ischämischen Nekrosen, besonders an den Akren und zu starker Blutungsneigung führt (▶ Kap. 1.2.1). Todesursache ist gewöhnlich eine kardiale und respiratorische Insuffizienz.

Meningitis: Komplikation in 60–70% der Fälle von Meningokokkensepsis. Hingegen fehlen bei 20–40% der Meningitispatienten die Symptome der Bakteriämie. Nach Absiedlung im ZNS kommt es zur Multiplikation der Erreger und Endotoxinfreisetzung im Nervengewebe. Klinisch manifestiert sich die Meningitis mit Fieber, Lethargie Kopfschmerz, Erbrechen und Nackensteifigkeit. Die meisten Patienten weisen das typische petechiale Exanthem auf. An den Hirnnerven III, IV, VI, VII und VIII können Paresen auftreten, die aber nur selten Spätfolgen hinterlassen.



■ **Abb. 10.11.** Flächenhafte Pupura bei Meningokokkensepsis (aus Braun-Falco et al. Dermatologie und Venerologie. 5. Aufl., Springer, Berlin 2005)

Ausgedehnte zerebrale Läsionen führen zum Hirnödem mit Koma und Krampfanfällen.

Seltene Organmanifestationen: Eitrige und nichteitrige Monarthritis, eitrige Perikarditis, primäre Meningokokkenpneumonie.

Diagnostik.

Klinischer Verdacht: In jedem Fall von akut einsetzendem Fieber mit petechialem Exanthem. Bei Meningokokkenkrankungen im näheren oder weiteren Umfeld. Bei jeder eitrigen Meningitis.

Erregernachweis: Kultureller Nachweis im Blut, Liquor sowie im Gelenk- und Perikarderguss sichert die Diagnose. Eine Erregerisolierung vom Rachenabstrich ist wegen häufigen Vorkommens bei gesunden Keimträgern nicht zu verwerten. **Schnelldiagnose** durch Nachweis von intrazellulären gramnegativen Diplokokken in Ausstrichen von Liquor, Petechienabstrichen und der Leukozytenschicht (»buffy coat«) von Zitratblut. Beweisend ist auch der Nachweis von gelöstem spezifischen Kapselpolysacchariden im Liquor, Serum, Gelenksudat oder Urin mittels Gegenstrom-Immunelektrophorese oder Latexagglutination. Der oft trübe Liquor enthält massenhaft segmentkernige Granulozyten pro Mikroliter.

Immundefekte: Bei Erwachsenen mit invasiver Meningokokkeninfektion sollten die Immunglobuline (IgG₂), die totale hämolytische Komplementaktivität und die C3-Komponente bestimmt werden, um Defekte auszuschließen, die für das Angehen der Infektion verantwortlich sein können.

Prophylaxe.

Chemoprophylaxe: Bei Kontaktpersonen (Familie, Pflegepersonal) mit einer Einmaldosis von 500 mg Ciprofloxacin p.o. oder mit Rifampin (2-mal tgl. 200–300 mg p.o. für 2 Tage).

Immunprophylaxe: Verfügbar sind Vakzine gegen 4 Serogruppen (A, C, W-135, Y). Eine Einzeldosis schützt Erwachsene und Kinder in 90% der Fälle für 2 Jahre. **Indikation:** Reisende in Epidemiegebiete, Militärpersonal, Personen mit Immunglobulin- und Komplementdefekten.

Therapie.

Antibiotika: Hochdosierte 7-tägige parenterale Therapie mit Penicillin G (alle 6 Stunden 6 Mill. IE i.v.) oder Ceftriaxon (2-mal tgl. 2,5 g i.v.). Letzteres würde auch eine Infektion mit Pneumokokken und *Hämophilus influenzae* abdecken. Gegen das ebenfalls gut wirksame Chloramphenicol (75/100 mg/kg i.v. alle 6 Stunden, maximal 4 g/Tag) wurden neuerdings resistente Stämme beobachtet.

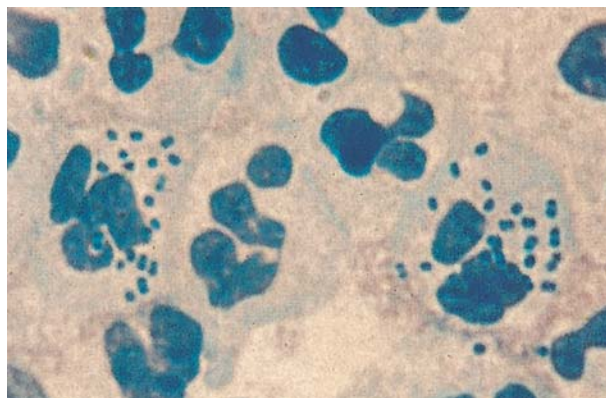
Allgemeine Maßnahmen: Aufnahme in die Intensivstation zur fortlaufenden Überwachung, da in den ersten Tagen plötzliche Verschlimmerung droht. Schocktherapie mit Infusionen, Dopamin, künstlicher Beatmung evtl. auch Dialyse. Bei Hirnödemen Mannitolinfusionen. Glukokortikoide sind in der Regel nicht indiziert. Auch bei Blutungen in die Nebennierenrinde tritt meistens kein Cortisolmangel auf.

Prognose. Die Mortalität der invasiven Meningokokkenkrankungen beträgt insgesamt rund 10%. Bei der Meningitis ist sie mit 5% deutlich niedriger als bei der Sepsis, die eine Mortalität von 50–60% hat.

10.2.11 Gonorrhö

Erreger. *Neisseria gonorrhoeae*, ein gramnegativer, nur beim Menschen vorkommender Diplokokkus, der Schleimhäute befallt und im subepithelialen Bindegewebe eine eitrige Entzündung hervorruft. In Ausstrichpräparaten sind die Gonokokken überwiegend im Zytoplasma neutrophiler Granulozyten lokalisiert (■ Abb. 10.12). Fimbrien (Pili) und ein adhesives Membranprotein (P II) befähigen sie, an Mukoszellen zu haften. Anschließend durchdringen die Erreger das Epithel, setzen gewebschädigende Enzyme (Proteasen, Peptidasen und Phospholipasen) frei und stimulieren mit ihrem Lipooligosaccharid die Produktion von Tumornekrosefaktor- α .

Epidemiologie. Die Gonorrhö (Tripper) ist eine seit Jahrtausenden bekannte, weltweit verbreitete Geschlechtskrankheit. In den USA erreichte die Inzidenzrate 1975 mit 473 Fällen auf 100.000 Einwohner einen Höhepunkt und ging danach bis 1995 auf 150 Fälle pro 100.000 zurück. In Schweden betrug sie 1995 nur 3 pro 100.000. Am stärksten nahm die Häufigkeit der Gonorrhö unter homosexuellen Männern ab, offenbar durch Schutzmaßnahmen gegen eine HIV-Infektion. Dagegen ist sie unter drogenabhängigen Frauen (Sex für Drogen) weiterhin hoch. Hauptinfektionsquelle sind Frauen mit asymptomatischer Gonorrhö und Männer, die beschwerdefrei geblieben sind oder ihre Symptome ignoriert haben. Das Ansteckungsrisiko bei einmaligem Geschlechtsverkehr mit einer infizierten Person beträgt für Männer 20–40%, für Frauen 60–90%. Bei Analverkehr



■ **Abb. 10.12.** Gonokokkennachweis im Abstrichpräparat. Typisch ist ihre paarweise (Diplokokken) intraleukozytäre Lagerung (Methylenblaufärbung) (aus Braun-Falco et al. Dermatologie und Venerologie. 5. Aufl., Springer, Berlin 2005)

kann primär das Rektum, bei Fellatio der Pharynx betroffen sein.

Klinik.

Lokalinfektion beim Mann

Inkubationszeit: 2–5 Tage, seltener bis zu 14 Tagen.

Manifestationen: Urethritis anterior und posterior, Epididymitis, selten periurethrale Abszesse und Prostatitis.

Symptome: Von den Infizierten bleiben 10–30% asymptomatisch oder oligosymptomatisch. Auf ein initiales Kribbeln in der Urethra folgen schmerzhaftes Wasserlassen und eitriger Ausfluss bzw. eitriges Exprimat. Die Harnröhrenmündung ist geschwollen und gerötet. Zur Epididymitis mit äußerst schmerzhafter Anschwellung des Nebenhodens und Rötung des Skrotums kommt es in 5–10% der unbehandelten Fälle. Meistens tritt sie einseitig auf, nicht selten mit leichtem Fieber und sekundärer Hydrozele. Bei doppelseitigem Befall droht Sterilität. Abszedierungen der periurethralen Drüsen führen zur Rötung und Schwellung des Penis, Prostatitiden zu lokalen Beschwerden. Urethrastrikturen können zurückbleiben.

Lokalinfektion bei der Frau

Inkubationszeit: 7–21 Tage.

Manifestationen: Urethritis, Zervizitis, Bartholinitis, Endometritis, Salpingitis, Pelveoperitonitis, Perihepatitis.

Symptome: Etwa die Hälfte der infizierten Frauen ist asymptomatisch. Die meisten kommen wegen einer Gonorrhö des Sexualpartners zur Untersuchung. Wenn Beschwerden auftreten, sind es schmerzhafte Miktion, Harndrang und eitriger, grün-gelblicher Fluor und Dyspareunie. Durch den chronischen Fluor können an der Vulva Condylomata acuminata entstehen. Die gewöhnlich einseitige, nicht selten abszedierende Bartholinitis geht mit schmerzhafter Schwellung der Drüse einher. Solange der innere Muttermund eine intakte Barriere bildet, bleibt die Infektion auf die unteren Genitalabschnitte begrenzt. Das Aufsteigen der Infektion führt zur Endometritis mit Metrorrhagien und zur Salpingitis, an der 15% der Patientinnen erkranken. Die Salpingitis und eine davon ausgehende Pelveoperitonitis führen zu Fieber, heftigen Unterleibsschmerzen und zur Beschleunigung der Blut-senkung. Selten breitet sich die Peritonitis in den rechten Oberbauch bis zum Leberbett aus.

Bei Frauen in der Menopause und kleinen Mädchen können die Gonokokken in das niedrige Plattenepithel der Vagina eindringen und eine Vaginitis hervorrufen.

Lokalinfektionen bei beiden Geschlechtern

Gonorrhö des Kindes: Gonorrhöische Konjunktivitis bei Neugeborenen, der mit 1%iger Silbernitratlösung vorgebeugt wird. Bei weiblichen Säuglingen und Kleinkindern Schmierinfektionen

der Vagina mit Vulvitis. Eine gonorrhöische Vaginitis älterer Mädchen lässt an sexuellen Missbrauch denken.

Pharyngitis: Nach orogeneraler Kontaktinfektion kann es zur exsudativen Tonsillitis kommen, die auch ohne Therapie nach einigen Wochen abheilt.

Rektumbefall: Eine Infektion des Rektums kann zur gonorrhöischen Proktitis mit anorektalen Schmerzen, Pruritus, Tenesmen und schleimig-eitrigen Ausscheidungen führen, aber auch symptomlos bleiben. Bei Männern kommt sie durch Analverkehr, bei Frauen häufiger durch Übergreifen vom Genitale her zustande.

Disseminierte Gonokokkeninfektion: Vorkommen in weniger als 1% der Fälle. **Manifestationen:** Eitrige Arthritis in ein bis zwei Gelenken. Papuläre, petechiale und pustulöse Hautausschläge. Selten Endokarditis und Meningitis.

Diagnostik.

Erregernachweis im Ausstrichpräparat: Färbung der Abstriche von der Urethramündung bzw. von der Zervix auf dem Objektträger mit Methylenblau und nach Gram. **Positiver Befund:** Intra-leukozytäre gramnegative Diplokokken. Ein direkter Nachweis in Eiter- oder Sekretproben gelingt auch mit einem aufwendigeren Immunosorbenstest.

Erregerkultur: Anzüchtung im Thayer-Martin-Medium, das wegen der Empfindlichkeit der Gonokokken sofort beimpft werden muss. Blutkulturen werden im Standardblutkulturmedium angelegt. Dem Erregernachweis ist eine Resistenzprüfung anzuschließen.

Therapie. Die früher übliche Behandlung mit Penicillin oder Tetracyclinen ist überholt, da 30–50% der Gonokokkenstämme gegen beide Antibiotika resistent sind. Anzustreben ist eine zuverlässige Therapie mit einer Einzeldosis und die Ermittlung und Mitbehandlung des Sexualpartners.

Unkomplizierte Infektion von Urethra, Zervix, Rektum oder Pharynx: Alternativ als Einzeldosis: 125 mg Ceftriaxon i.m.; 400 mg Cefixim p.o.; 500 mg Ciprofloxacin p.o.; 400 mg Ofloxacin p.o. Gegen eine mögliche Co-Infektion mit Chlamydia trachomatis zusätzlich 1 g Azithromycin p.o. oder für 7 Tage 2-mal tgl. 100 mg Doxycyclin.

Infektion mit Komplikationen:

- **Disseminierte Gonokokkeninfektion:** Initial 1 g Ceftriaxon i.v. oder i.m. in 24 h.
- **Epididymitis:** Ofloxacin 2-mal tgl. 300 mg für 10 Tage oder einmal 250 mg Ceftriaxon i.m., anschließend für 10 Tage 2-mal tgl. 100 mg Doxycyclin.
- **Salpingitis und Pelveoperitonitis:** Stationäre Behandlung mit Kombinationen von Doxycyclin plus Cefoxitin i.v. oder Clindamycin plus Gentamicin i.v.

10.2.12 Bartonellose

Die gramnegativen, nicht obligat intrazellulären Bakterien können in Endothelzellen und Erythrozyten eindringen. Zu den Manifestationen der Bartonelleninfektion gehören deshalb angiomatöse Wucherungen und hämolytische Anämien. Bekannt sind 3 humanpathogene Spezies: Der Erreger des Oroyafiebers und der Peruwarze (*Verruga peruana*) *Bartonella bacilliformis*, der Erreger des Wolhynischen Fiebers (Trench fever) *Bartonella quintana* und der Erreger der Katzenkratzkrankheit *Bartonella henselae*. Bei HIV-Infizierten und nur ausnahmsweise bei immunkompetenten Personen kommt ein als bazilläre Angiomatose bezeichnetes Krankheitsbild vor, das mit einigen Variationen sowohl von *B. quintana* als auch von *B. henselae* verursacht wird. Es zeigt, welchen modifizierenden Einfluss das Immunsystem auf die klinische Manifestation einer Infektion ausüben kann.

Oroyafieber und *Verruga peruana*

Erreger. *Bartonella bacilliformis*. **Überträger:** Sandfliege (*Phlebotomus*), die den Erreger durch Stich von Mensch zu Mensch überträgt. Ein Tierreservoir ist nicht bekannt.

Epidemiologie. Vorkommen nur im den Hochtälern der Anden (Peru, Ecuador, Kolumbien, Chile), entsprechend dem Verbreitungsgebiet der Sandfliege.

Klinik.

Inkubationszeit: Im Durchschnitt 3 Wochen (Variationsbreite 8–100 Tage) nach dem Insektenstich.

Symptome: Subakuter oder akuter Beginn mit Fieber, Abgeschlagenheit, Kopf- und Gliederschmerzen. Kurz danach plötzliches Auftreten einer schweren Anämie, die durch den beschleunigten Abbau der von mit Bartonellen befallenen Erythrozyten bedingt ist. Leber und Lymphknoten schwellen an. Im Blutaussstrich Makrozytose, Poikilozytose und kernhaltige Erythrozyten. An den meisten Erythrozyten haften zahlreiche Erreger. Bei normaler Leukozytenzahl sieht man eine Linksverschiebung. Eine thrombopenische Purpura kann hinzutreten. Das Sensorium trübt sich ein. Oft kommt es zu Sekundärinfektionen, vor allem Salmonellose. Ohne Behandlung erreicht die Letalität 50%. Bei günstigem Verlauf allmählicher Fieberabfall innerhalb von 2–4 Wochen.

In der Rekonvaleszenz kann eine chronische Infektion fortbestehen und zur Warzenbildung (*Perruga peruana*) führen. Die im Gesicht am Stamm und an den Extremitäten lokalisierten Warzen gehen aus kleinen Pusteln hervor und sind durch ihren Kapillarreichtum rötlich gefärbt.

Diagnostik. Erregernachweis im Blutaussstrich und in der Blutkultur.

Therapie. Chloramphenicol und Tetracycline führen in 24 Stunden zur Entfieberung. Auch Warzen sprechen an. Kleine Transfusionen können nötig werden.

Wolhynisches Fieber

Erreger. *Bartonella quintana*. **Überträger:** Kleiderlaus. Erregerreservoir ist der Mensch und die Laus selbst, da sie an der Infektion nicht stirbt.

Epidemiologie. Erstmals als Schützengrabenfieber im 1. Weltkrieg in Wolhynien beobachtet, befiel die – auch Fünftagefieber genannte – Krankheit in beiden Weltkriegen tausende von verlausten Soldaten. Danach wurde sie selten. Endemien kommen noch in Russland, Polen, Eritrea, Tunesien und Mexiko vor, sporadische Fälle in den USA und anderen Ländern, hauptsächlich unter Wohnsitzlosen.

Ansteckungsmodus: Einreiben infizierten Läusekots in aufgescheuerte Haut oder in die Konjunktiven.

Klinik.

Inkubationszeit: 14–30 Tage.

Symptome: Plötzlich einsetzendes hohes Fieber, begleitet von intensiven Kopfschmerzen, auch retroaurikulär. Das Fieber kann 4–5 Tage dauern und kehrt in unbehandelten Fällen mehrmals in Abständen von 5 Tagen mit 8–48-stündigen Schüben zurück. An den Akren zeigt sich ein oft diskretes makulöses Exanthem (Abb. 10.13). Häufig entwickelt sich eine aseptische Meningitis. Typisch sind Klagen über rheumatisch-neuralgische Schienbeinschmerzen. Die Patienten werden hinfällig und verlieren an Gewicht. Spät rückfälle nach Jahren sind möglich, da die Erreger im Körper persistieren, wenn nicht lange genug behandelt wird. Komplikationslose Abheilung ist die Regel.

Diagnostik. Erregernachweis in der Blutkultur auf speziellen Nährböden. Serologische Tests sind nicht verfügbar.

Therapie. Erythromycin (2 g/Tag) oder Azithromycin (500 mg/Tag) über mehrere Wochen. Prophylaxe durch Läusebekämpfung mit Kontaktinsektiziden.

Katzenkratzkrankheit

Erreger. *Bartonella henselae*. **Überträger:** Mit Flöhen behaftete und von ihnen infizierte Katzen.

Epidemiologie. Verbreitung weltweit, aber ziemlich selten. Zu 60% erkranken Kinder, meistens in der warmen Jahreszeit, wenn die Flöhe aktiv sind.

Ansteckungsmodus: Einbringung des Erregers in die Haut über einen Kratzer. Keine Ansteckung durch Beißen oder Lecken.

Klinik. Primäraffekt mit regionaler Lymphadenitis.



■ **Abb. 10.13.** Wolhynisches Fieber mit diskretem makulösem Exanthem an der Fußsohle (aus Adam et al. Infektiologie. Springer, Berlin 2004)

Inkubationszeit: 3–5 Tage.

Symptome: Primäraffekt in Form einer verschorfenden furunkelähnlichen Pustel 3–5 Tage nach dem Kratzer. Ein bis zwei Wochen später Ausbildung einer regionalen Lymphadenitis, der keine Lymphangitis vorausgeht. Die **geschwollenen Lymphknoten** sind druckempfindlich, können vereitern, nach außen durchbrechen und sekundär infiziert werden. Selten sind die Lymphknoten bilateral oder generalisiert befallen. **Häufigste Lokalisationen:** Kubitale, axilläre, pectorale, zervikale und inguinale Lymphknoten. Vereinzelt kommt es zur Mitbeteiligung von Leber, Milz und intestinalen Lymphknoten. Bei einem Primäraffekt an den Konjunktiven schwellen die präaurikulären Drüsen an. Oft treten Allgemeinerscheinungen wie Abgeschlagenheit, Anorexie und Gewichtsverlust auf, in manchen Fällen intermittierendes Fieber und eine Enzephalomyelitis. Die Lymphadenitis kann sich über mehrere Wochen hinziehen. Spontanheilung, auch der Komplikationen, ist die Regel.

Diagnostik. Suspekt ist die Konstellation: Kratzwunde, regionale Lymphknotenschwellung und Katzenkontakt. Erregeridentifizierung im Biopsiematerial mittels PCR. Serodiagnose mit spezifischem Antikörpertest.

Therapie. Ciprofloxacin, Doxycyclin und Erythromycin. Bei systemischen Manifestationen und Enzephalitis ist Gentamicin i.v. effektiv.

Bazilläre Angiomatose

Erreger. *Bartonella quintana* (Überträger Kleiderläuse) und *B. henselae* (Überträger Katzen).

Epidemiologie. Vorkommen fast nur bei HIV-Infizierten (>90%). Ausnahmen betreffen Patienten mit anderen zellulären Immundefekten. Ganz wenige sind immunkompetent.

Klinik.

Kutane vaskuläre Läsionen: Werden von beiden Erregern verursacht. Frühveränderungen sind einzelne oder zahlreiche stecknadelkopfgroße hellrote Papeln, die zu exophytischen Knoten mit einer Breite zwischen 1 mm und mehreren Zentimetern anwachsen und ulzerieren können. Vom Kaposi-Sarkom nur feingeweblich zu unterscheiden. **Histologie:** Lobuläre Proliferation von Kapillaren mit vergrößerten epitheloidzellig geformten Endothelien. Zwischen den Gefäßen Leukozytenansammlungen. Es fehlen die Spindelzellen des Kaposi-Sarkoms.

Subkutane Knoten: Werden nur von *B. quintana* verursacht. Tief subkutan unter normaler Hautoberfläche gelegene vaskuläre Knoten, die in den Knochen eindringen und osteolytisch wirken können.

Bazilläre Peliosis: Disseminierte Infektion mit *B. henselae*, bei der hauptsächlich in Leber (Peliosis hepatis) Milz und Lymphknoten vaskuläre Läsionen entstehen: Zystische mit Endothel ausgekleidete, blutgefüllte Räume von wenigen Millimeter Durchmesser, umgeben von fibromyxoidem Stroma, eingestreuten Leukozyten und gramnegativen Bakterienhaufen. Die Leber kann druckempfindlich werden. Hautveränderungen bestehen in den disseminierten Fällen meistens nicht. Persistierendes Fieber, Nachtschweiß, Abgeschlagenheit und Gewichtsverlust gehören zum Krankheitsbild.

Diagnostik. Histopathologischer Befund. Erregeranzüchtung aus dem Gewebe oder Blut, Differenzierung mittels PCR.

Therapie. Erythromycin p.o. (4-mal tgl. 500 mg). Wirksam sind auch Azithromycin und Norfloxacin. Behandlungsdauer 4 Wochen und länger, je nach Rezidivneigung.

10.2.13 Legionellose

Erreger. In 90% der Fälle *Legionella pneumophila*, ein gramnegativer Bazillus aus der Familie der Legionellaceae mit über 14 Serotypen, von denen 3 (1, 4, 6) die meisten humanen Infektionen verursachen. Auf den Typ 1 entfallen allein 80% der Erkrankungen. Zweithäufigster Erreger ist die Spezies *Legionella micdadei* aus derselben Familie, die insgesamt 41 Spezies um-

fasst. Legionellen überleben unter diversen Umweltbedingungen, in kaltem Wasser über 5 Jahre. Sie wurden spät entdeckt, weil ihre Färbung und Züchtung besondere Techniken erfordert.

Epidemiologie. Die Legionärskrankheit wurde erstmals 1976 bei ihrem Ausbruch unter den Teilnehmern der American Legion Convention in einem Hotel von Philadelphia beobachtet und erhielt daher ihren Namen. Bei dieser Endemie kam es zu 179 Erkrankungen mit 28 Todesfällen. Inzwischen hat sich gezeigt, dass bis zu 15% der ambulant erworbenen und viele nosokomiale Pneumonien durch Legionellen verursacht werden. Keimreservoir sind Klimaanlage, Schlamm von Gewässern, Wasserbehälter von Kühltürmen, Leitungsnetze der Trinkwasserversorgung und Whirlpoolbäder. Verunreinigungen des Wassers mit Algen und Amöben begünstigen das Wachstum der Legionellen, da sich die Bakterien in den Einzellern vermehren.

Ansteckungsmodus: Inhalation kontaminierter Aerosole oder Mikroaspiration kontaminierten Wassers (z.B. über nasogastrale Sonden). Auch das Eindringen kontaminierten Wassers in Operationswunden kann zur Infektion führen. Das Erkrankungsrisiko wird durch Zigarettenrauchen und chronische Bronchitiden (Lähmung oder Verlust der Zilien) sowie durch Immunsuppression erhöht. Zu nosokomialen Infektionen disponieren hauptsächlich Patienten mit Organtransplantationen und Eingriffen an Kopf und Hals (Aspirationsgefahr).

Klinik.

Inkubationszeit: 2–10 Tage.

Symptome: Das Krankheitsspektrum reicht von mildem Husten mit leichtem Fieber bis zu Stupor, respiratorischer Insuffizienz und Multiorganversagen. **Hauptmanifestation** ist eine **Pneumonie**, die mit hohem Fieber (oft $>40^{\circ}\text{C}$), Schüttelfrost, Husten, Tachypnoe und Pleuraschmerzen beginnt und den Allgemeinzustand stark beeinträchtigt. Die Auskultation der Lunge ergibt Rasselgeräusche, jedoch kein Bronchialatmen, die Perkussion keine Dämpfungszonierung. Pleuraergüsse treten bei 30% der Patienten auf. Das Sputum ist spärlich, enthält reichlich Leukozyten, aber keine mit der Gramfärbung sichtbar zu machenden Bakterien, was auf eine atypische Pneumonie hinweist. Das Röntgenbild zeigt Rundherde und interstitielle Infiltrate, in schweren Fällen auch Einschmelzungen, die zu Hämoptysen führen.

Bei 20%–40% der Patienten treten starke **wässrige Diarrhöen** auf. Durch die damit verbundenen Flüssigkeits- und Salzverluste kommt es zu Leibschmerzen und zur Hyponatriämie. Seltener, durch hämatogene Dissemination entstehende **Komplikationen** sind Sinusitis, Pankreatitis, Peritonitis und Pyelonephritis.

Häufigster **extrapulmonaler Krankheitsherd** ist das **Herz**. Beobachtet wurden Myokarditis, Perikarditis, Postkardiotomie-syndrom und Klappenprothesenendokarditis. Die Keimverschleppung dürfte in diesen Fällen direkt in die postoperative Sternalwunde oder über Mediastinumkatheter erfolgen, denn eine Pneumonie ist meistens nicht evident.

Diagnostik. Verdachtsmomente: Fieber $>40^{\circ}\text{C}$, Diarrhöen, negatives Sputum bei Gramfärbung, Hyponatriämie, mit Legionellen kontaminiertes Wasserversorgungssystem, Symptombeginn 10 Tage nach Klinikentlassung, kein Ansprechen auf Penicillin oder Cephalosporine.

Erregernachweis: Anzüchtung aus dem Sputum auf Spezialnährböden, direkte Anfärbung mit fluoreszierenden Antikörpern. Schnelltest auf L.-pneumophila-Antigen (Serotyp 1) im Urin mittels Radioimmunassay oder ELISA (Sensitivität 70%, Spezifität annähernd 100%).

Serologie: Anstieg des Antikörpertiters im Verlauf auf über 1:128.

Therapie.

Mittel der Wahl: Azithromycin (500 mg/Tag p.o. oder i.v., doppelte Dosis am 1. Tag). Behandlungsdauer 10–14 Tage. Mit dieser Behandlung werden bei unsicherer Diagnose auch mögliche andere Pneumonieerreger (Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae) eliminiert. Ebenfalls wirksam sind Clarithromycin, Roxithromycin und Erythromycin.

➤ **Bei Patienten mit einem Transplantat gibt man Ciprofloxacin, weil die Makrolide mit den immunsuppressiven Medikamenten interferieren.**

In jedem bedrohlich fortgeschrittenen Fall ist zusätzlich Rifampin (oral oder i.v.) indiziert. Bei frühzeitiger Behandlung haben immunkompetente Patienten eine niedrige Letalität. Bei nosokomialen Pneumonien kann diese 30% erreichen.

Prophylaxe. Kontrolle auf Legionellenbefall, gegebenenfalls Desinfizierung der Wasserversorgungssysteme etc., besonders in Kliniken, Hotels und Heimen.

10.2.14 Pertussis (Keuchhusten)

Erreger. Bordetella pertussis, ein gramnegativer Bazillus. Er haftet und vermehrt sich selektiv auf dem Flimmerepithel des Respirationstraktes ohne in die Zellen und die Blutbahn einzudringen. Toxine des Erregers lähmen die Zilien und zerstören die Zellen des Epithels. Bekannt sind einige Virulenzfaktoren, die bei der Infektion auch als Antigene wirken:

- **Filamentöses Hämagglutinin:** Lokalisiert an den Fimbrien der Bakterienoberfläche, vermittelt die Adhärenz am Epithel.
- **Pertactin:** Adhärenzfaktor an der Bakterienaußenwand.
- **Trachea-Zytotoxin:** Beim Bakterienzerfall freigesetztes Endotoxin, ein Letalfaktor für das Zilienepithel.
- **Pertussistoxin:** Ein Exotoxin, das als Ribosyltransferase in den Zielzellen einen Anstieg des cAMP bewirkt.
- **Invasive Adenylatzyklase:** Ein Exotoxin, das in Zellen eingeschleust cAMP vermehrt. Hemmt die Aktivität der Makrophagen.

10.2 · Bakterielle Infektionen

Ein nicht identifizierter Faktor hemmt die Migration der Lymphozyten aus der Blutbahn in die lymphatischen Organe und induziert dadurch eine starke Lymphozytose. Die Pathogenese des paroxysmalen Hustens ist nicht geklärt. Antikörper gegen das Pertussistoxin schwächen ihn jedoch ab.

Epidemiologie. Verbreitung weltweit, vor allem in dicht bevölkerten Gegenden. Einziges Erregerreservoir ist der Mensch. Etwa 80% der Infizierten erkranken manifest. Die Durchseuchung erfolgt hauptsächlich im frühen Kindesalter. In den USA betrug die Inzidenz vor Einführung der Schutzimpfung 150 Fälle auf 100.000 Einwohner pro Jahr. Danach sanken Morbidität und Mortalität um mehr als 99%. Nachlassende Durchseuchung und Immunitätsverlust im Alter haben den Anteil der Erwachsenen unter den Pertussisfällen erhöht. Viele Erwachsene bleiben zwar oligo- oder asymptomatisch, sind aber Überträger der Infektion.

Klinik.

Inkubationszeit: 5–14 Tage.

Stadium catarrhale: Unwohlsein, Schnupfen, leichter trockener Husten, gesteigerte Tränensekretion, subfebrile Temperaturen. Dauer 1–2 Wochen.

Stadium convulsivum: Paroxysmaler Husten mit 10–25 Anfällen in 24 Stunden, die den Schlaf unterbrechen. Ablauf des typischen Anfalls: 10–30 schnell aufeinander folgende Hustenstöße (Stakkato-Husten), unterbrochen von weithin hörbaren keuchenden Inspirationen; auf der Höhe des Anfalls im Expiration kurz Apnoephase mit Zyanose durch Krampf der Glottis- und Bronchialmuskulatur; danach plötzliches Anfallsende mit einer lang gezogenen pfeifenden Inspiration, häufig gefolgt von Erbrechen und dem Herauswürgen eines zähen, glasigen Sputums. Fieber tritt in der Regel nicht auf. Dauer 2–4 Wochen.

Stadium decrementi: Zahl und Intensität der Hustenanfälle nehmen im Laufe einiger Wochen allmählich ab, so dass sich eine Gesamtdauer der Erkrankung von 6–8 Wochen ergibt.

Komplikationen: Sekundäre Pneumonien mit Pneumokokken oder Haemophilus, besonders im Säuglingsalter. Häufig Otitis media. Selten Enzephalopathie unklarer Genese als Spätkomplikation.

Diagnostik. Hinweise auf Umgebungserkrankungen, Hustentyp mit Erbrechen. Absolute Lymphozytose ($10\text{--}30 \times 10^3/\text{mm}^3$ und höher). Erregernachweis im Nasen- oder Rachenabstrich mit einem Spezialtupfer, zunehmend auch durch Erfassung von Erreger-DNA mittels PCR. Positive Ergebnisse mit beiden Methoden nur im katarrhalischen Stadium. Nach der 2. Krankheitswoche kann die noch nicht überall eingeführte Antikörperbestimmung zur Diagnose führen.

Therapie. Eradikation des Erregers mit Erythromycin (1–2 g/Tag in 3 Dosen für 7–14 Tage) oder Azithromycin (500 mg/Tag für 5 Tage) schwächt die Erkrankung bei Behandlungsbeginn im katarrhalischen Stadium ab. Reduziert wird der Schweregrad auch,

wenn Antibiotika erst nach 2 Wochen gegeben werden. Schwere Fälle erfordern Hospitalisierung (O_2 -Zufuhr, künstliche Beatmung, Hydratation). Isolierung und Mundschutz für Pflegepersonen bis zu 5 Tagen nach Einleitung der Erythromycintherapie, bei unbehandelten Patienten für 3 Wochen. Antitussiva sind weitgehend unwirksam. Das Gleiche gilt für Glukokortikoide und Betaadrenergika. Letalität 0,2%.

Prophylaxe.

Chemoprophylaxe: Bei gefährdeten Kontaktpersonen mit Erythromycin (40–50 mg/kg/Tag, geteilt in 3 Einzeldosen) für 14 Tage.

Aktive Immunisierung: Kombiniert gegen Pertussis, Diphtherie und Tetanus mit DPT-Impfstoff (enthält inaktivierte ganzzellige Suspension von *B. pertussis*). Grundimmunisierung am Beginn des 3. Lebensmonats mit $3 \times 0,5$ ml im Abstand von jeweils 4 Wochen, Auffrischung mit 0,5 ml nach 1 Jahr. Nebenwirkungsärmer sind selektive oder kombinierte Vakzine aus azellulären Pertussisfraktionen (Acel-Imune®, Acel-P®).

10.2.15 Salmonellosen

Typhus

Erreger. *Salmonella typhi*, ein gramnegativer, fakultativ anaerober, durch Geißeln beweglicher Bazillus der Spezies *S. enterica* (Subspezies *enterica*, Serogruppe D). Er trägt ein somatisches O-Antigen, ein H-Geißelantigen und ein Kapselantigen Vi, das die Komplementaktivierung und Bakteriolyse auf dem alternativen Weg verhindert.

Epidemiologie. *S. typhi* ist ausschließlich humanpathogen. Dauerausscheider und subklinisch Infizierte bilden das Erregerreservoir. Der Typhus befällt weltweit über 1 Million Mensch pro Jahr. Die Inzidenz verhält sich umgekehrt zum Entwicklungsstand des Landes. Sie ist in Nordeuropa und den USA sehr niedrig. Dort entfallen die meisten Erkrankungen auf Reisende aus Endemiegebieten (Süd- und Südostasien, Mexiko, Peru, Ägypten, Chile). Infektionsquellen sind fäkal kontaminierte Nahrungsmittel (Milch, Milchprodukte, Speiseeis, Austern) oder kontaminiertes Wasser (Eiswürfel). Zur Infektion sind erheblich weniger Erreger notwendig als bei den Enteritis-Salmonellen. Ein Teil der Erreger wird im sauren Magensaft zerstört. Anazide Personen sind deshalb anfälliger.

Klinik.

Inkubationsstadium: Dauer 7–10 Tage. Haftung der Typhusbazillen an der Dünndarmwand. Passage des Epithels durch die M-Zellen über den Peyer-Plaques. Aufnahme in die Makrophagen der Peyer-Plaques und der Lymphfollikel der Schleimhaut. Vordringen der nicht phagozytierten Erreger in die Mesenteriallymphknoten, wo ein Teil von Makrophagen festgehalten wird.

Die übrigen gelangen über den Ductus thoracicus in die Blutbahn, aus der sie von den Makrophagen diverser Organe komplett aufgenommen werden. Die flüchtige Bakteriämie mit relativ wenigen Erregern verläuft asymptomatisch. Danach findet in den generalisiert befallenen Makrophagen eine starke Vermehrung der Typhusbazillen statt. Sie verläuft unbehindert und ohne Entzündungserscheinungen, da die Makrophagen noch nicht durch T-Lymphozyten zur Bakteriolyse aktiviert sind. Die Inkubationszeit endet, wenn bakterienbeladene Makrophagen absterben und die Erreger in großer Menge ins Blut eingeschwemmt werden.

Generalisationsstadium: Dauer 1–2 Wochen. Während der zweiten Bakteriämie siedeln sich die Typhusbazillen in verstärktem Maße in den Makrophagen von Leber, Milz, Knochenmark, quergestreifter Muskulatur, Herz, Gehirn, Haut, Nieren, Gallenblase und erneut in den Peyer-Plaques des Dünndarms an. Zugleich beginnt die immunologische Abwehrreaktion vom zellulären Typ, bei der antigenpräsentierende Makrophagen mit antigenspezifischen T-Helferzellen in Reaktion treten. Die Makrophagen erlangen dadurch die Fähigkeit, die phagozytierten Erreger zu lysieren. Außerdem sondern sie und die aktivierten T-Lymphozyten diverse Zytokine ab, die zusammen mit Bakterientoxinen eine schwere Entzündungsreaktion induzieren und längere Zeit in Gang halten. Auch die humorale Abwehrreaktion mit Antikörpern gegen die Antigene H und O setzt ein und trägt dazu bei, dass die Typhusbazillen gegen Ende des Generalisationsstadiums aus dem zirkulierenden Blut verschwinden. Sie sammeln sich aber in der Gallenblase an, vermehren sich dort und werden mit der Galle im Stuhl ausgeschieden. Bei der Darmpassage dringen die Erreger erneut in die Peyer-Plaques und die intestinalen Lymphknoten ein, die jetzt aber zu einer immunologischen Abwehrreaktion präpariert sind.

Klinische Symptome: In der ersten Krankheitswoche treten febrile Temperaturanstiege auf 40 °C, der in eine Kontinua mit relativer Bradykardie übergeht. Dabei heftigster Kopfschmerz als auffälligste Begleiterscheinung. Hinzu kommen Leibschmerzen, Obstipation, Husten, Gliederschmerzen, Inappetenz und starkes Krankheitsgefühl. Vom 4. Tag an ist das Sensorium getrübt. Durchfall tritt selten auf. Milz und Leber sind in knapp 30% der Fälle vergrößert.

Stadium der Organmanifestationen: Es beginnt nach voller Aktivierung der Immunantwort und ist durch lokale, an die infizierten Makrophagen gebundene entzündliche Abwehrreaktionen gekennzeichnet, die in verschiedenen Organen auftreten, vor allem in der Darmwand. Als typische Läsionen entwickeln sich Granulome (sog. Typhome), die aus Makrophagen und Lymphozyten bestehen. Während die Blutkulturen steril werden, gelingt der Erregernachweis im Stuhl.

Klinische Symptome: Fieber und Benommenheit dauern in unbehandelten Fällen an. Nach dem 9. Tag erscheinen auf der Haut der meisten Kranken die **charakteristischen blassroten Roseolen**. Sie sind hauptsächlich am Stamm lokalisiert und reprä-

sentieren bakterienhaltige Embolien in den Kapillarschlingen. Der initialen Obstipation folgen in der 3. Woche nicht selten erbsbreiartige Durchfälle. Die häufigsten **Komplikationen** sind eine **Cholezystitis, Darmblutungen** und **perforierte Ulzera im Bereich der Peyer-Plaques**. Ferner kann es zur Hepatitis, Meningitis, Myokarditis, Bronchopneumonie, Parotitis, Nephritis, Arthritis und zur Osteomyelitis kommen. Bei Patienten mit Immunschwäche, verläuft die Krankheit besonders schwer.

Rückbildungsstadium: Beginn ab der 4. Woche, Dauer 1–2 Wochen. Die Infektion ist beherrscht. Granulome und Entzündungsreaktionen bilden sich schrittweise zurück.

Klinische Symptome: Lytischer Temperaturabfall, Aufhellung des Sensoriums, Rückgang der Leber und Milzschwellung, aber noch Blutungs- und Thrombosegefahr. Die anschließende Rekonvaleszenz zieht sich noch einige Wochen hin. Häufige Spätfolgen sind Muskelschwäche und Haarausfall.

Rezidive: Vor Einführung der Antibiotika betrug die Rückfallquote nach mehrwöchigem fieberfreiem Intervall 5%. Heute kommen Rezidive nur noch nach unzureichender antibiotischer Behandlung vor. Sie beginnen mit einem neuen Generalisationsstadium, gefolgt von Organmanifestationen, verlaufen aber leichter als die Erstinfektion. In der Regel hinterlässt der Typhus volle Immunität.

Diagnostik.

Klinisch: Suspekt ist die Kombination hohes Fieber, intensiver Kopfschmerz, Benommenheit, Leibschmerzen, belegte Zunge, Husten und Rasseleräusche über beiden Lungen. Dazu kommen im Verlauf die Roseolen.

Bakteriologisch: Diagnostisch beweisend ist der Erregernachweis im Blut, außerhalb von Endemiegebieten auch eine positive Stuhlkultur. Die Blutkultur ist in den ersten 7–10 Tagen in 80% der Fälle positiv, in der dritten Woche nur halb so oft. Etwas höher ist die Trefferquote von Knochenmarkkulturen, vor allem bei antibiotisch vorbehandelten Patienten. Die Stuhlkulturen sind bis zum Ende der 2. Woche nur selten, in der 3. und 4. Woche jedoch meistens positiv und können es über mehrere Wochen bleiben. Auch Urinkulturen werden positiv, wenn auch seltener. Die Quote der Dauerausscheider, bei denen die Typhusbazillen aus der Gallenblase stammen, beträgt 2–6%. Sie sind klinisch gesund, jedoch eine gefährliche Infektionsquelle für die Allgemeinheit, da die Bazillenausscheidung unbemerkt viele Jahre dauern kann.

Serologisch: Die Bestimmung der Antikörper gegen H- und O-Antigene von *S. typhi* mit dem Agglutinationstest nach Widal ergibt bei typischen Fällen im Krankheitsverlauf einen mehr als 4fachen Titeranstieg, der aber bei geschwächten Personen ausbleiben kann. Konstant erhöhte Titer sind nicht zu verwerfen. Sie kommen nach Impfung und in Endemiegebieten auch bei Gesunden vor. Eine positive Blut- oder Stuhlkultur macht die Widal-

Reaktion überflüssig. Steigende Titer stützen die Diagnose, wenn der Erregernachweis wegen Vorbehandlung nicht mehr gelingt.

Laborchemisch: Die viel zitierte Leukopenie kommt nur bei einer kleinen Minderheit der Patienten vor und ist kein charakteristisches Typhussymptom. Meistens liegt die Leukozytenzahl zwischen 4000 und 11.000/mm³.

Prophylaxe.

Allgemeine Maßnahmen: Erfüllung der Hygienevorschriften bei der Nahrungsmittelgewinnung, Nahrungsmittelverteilung sowie bei der Wasserversorgung und Abwasserbeseitigung. Isolierung Erkrankter und Erkrankungsverdächtiger im Krankenhaus. Ausscheider dürfen in gefährdeten Betrieben nicht beschäftigt werden, bis 3 Stuhlproben, im Abstand von 3 Tagen entnommen, negativ sind.

➤ Für jeden Verdachts-, Erkrankungs- und Todesfall an Typhus sowie für jeden Dauerausscheider besteht gesetzliche Meldepflicht.

Aktive Schutzimpfung: Die beste Wirksamkeit haben die oral zu applizierenden Vakzine aus lebenden Mutanten des Typhuserregers. Man gibt von dem Impfstoff Typhoral L eine Kapsel an den Tagen 1, 3 und 5 eine Stunde vor der Mahlzeit. Nebenwirkungen treten sehr selten auf und sind gering. Erzielt wird ein 95%iger Impfschutz, der mindestens 3 Jahre anhält.

Therapie. Das Mittel der Wahl ist Ciprofloxacin. Man gibt über 14 Tage 2-mal tgl. 200 mg i.v. oder 2-mal tgl. 500 mg per os. Dauerausscheider erhalten für 30 Tage 2-mal tgl. 500 mg per os. Pflegerisch sind Bettruhe und Überwachung des Wasser- und Salzhushalts erforderlich. Das Fieber fällt bei erfolgreicher Therapie nicht abrupt, sondern im Laufe mehrere Tage allmählich ab. Die Letalität ist durch die Antibiotika von 15 auf 1% gesunken.

Paratyphus A, B und C

Erreger. *S. paratyphi A*, *S. paratyphi B* und *S. paratyphi C*, gramnegative, fakultativ anaerobe Bazillen, die der Spezies *S. enterica* (Subspezies *enterica*, Serogruppen A, B und C) angehören. Wie *S. typhi* sind es ausschließlich humanpathogene Erreger typhöser Salmonellosen.

Epidemiologie. Erregerreservoir ist der Mensch. Alle 3 Formen des Paratyphus kommen erheblich seltener vor als der Typhus und können asymptomatisch verlaufen. Paratyphus A und C sind überwiegend in warmen Ländern (Balkan, Südrussland, Orient, Indien, Südostasien, Afrika) anzutreffen, gelegentlich auch bei Urlaubsheimkehrern. Der Paratyphus B ist häufiger als die beiden anderen Formen. Sein Verbreitungsgebiet deckt sich mit dem des Typhus.

Infektionsquelle und Ansteckungsmodus: Sind die gleichen wie beim Typhus. Der Paratyphus C hinterlässt kaum Dauerausscheider. Er tritt meistens im Gefolge von Tropenkrankheiten

(Malaria, Amöbenruhr, Rückfallfieber) auf, wahrscheinlich durch Aktivierung einer latenten Infektion, und manifestiert sich in der Hälfte der Fälle nicht als typhöses Fieber, sondern als septisch verlaufende Enteritis.

Klinik. Die Inkubationszeit ist mit 4–5 Tagen kürzer als beim Typhus. Die Infektion durchläuft zwar die gleichen Stadien, jedoch in abgeschwächter Form. Ulzerationen und Nekrosen der Darmschleimhaut sind seltener, dementsprechend auch Blutungen und Perforationen. Abweichend vom Typhus geht das Stadium der Organmanifestation oft mit einem ausgeprägten entzündlichen Darmkatarrh einher, der auf den Magen übergreifen kann. Das Exanthem tritt seltener auf, aber mit größeren, dichter gesäten Effloreszenzen, die sich nicht nur am Stamm, sondern auch im Gesicht und an den Extremitäten ausbreiten. Rezidive und langfristige Dauerausscheidung kommen weniger häufiger vor. Die Letalität ist deutlich niedriger.

Diagnostik. Erregernachweis im Blut und im Stuhl wie beim Typhus. Auch die Widal-Reaktion wird positiv.

Therapie. Wie beim Typhus. Die Typhus-Vakzine bieten gegen Paratyphusinfektionen nur einen partiellen Schutz.

Enteritische Salmonellosen

Erreger. Zahlreiche Salmonellen der Spezies *S. enterica* (Subspezies *enterica*), die unterschiedlichen Serogruppen angehören und jeweils definierte Muster der O- und H-Antigene aufweisen. Am häufigsten sind *S. enteritidis* (Bazillus Gaertner) und *S. typhimurium* (Bazillus Breslau). Sie verursachen keine typhusähnlichen Allgemeininfektionen, sondern selbstlimitierende akute Enteritiden, in 5% der Fälle auch septische Zustandsbilder und extraintestinale Begleitinfektionen.

Epidemiologie. Erregerreservoir sind Mensch und Tier. Als tierische Wirte kommen sowohl wild lebende als auch Nutz- und Haustiere, sogar Amphibien und Reptilien in Frage.

Infektionsquelle: In erster Linie mit Ausscheidungen infizierter Tiere **kontaminierte Nahrungsmittel**, hauptsächlich Fleisch, Geflügel, Milch, Milchprodukte und Eier. Begünstigt werden epidemische und endemische Ausbrüche durch Massentierhaltung, zentrale fabrikmäßige Lebensmittelproduktion und Gemeinschaftsverpflegung (z.B. in Hotels, Kindertagesstätten, Kantinen, Altersheimen, Kliniken, Flugzeugen). So erkrankten 1994 in den USA über 200.000 Personen an kontaminierter Eiscrème eines Herstellers, dem das pasteurisierte Vorprodukt in Tankwagen geliefert worden war, die kurz vorher nicht pasteurisiertes Flüssigei transportiert hatten. Salmonellen überleben in getrockneten und tiefgefrorenen Nahrungsmitteln und vermehren sich bei Temperaturen über 4 °C schnell. Die Infektionsdosis kann erstaunlich niedrig sein. Bei der zitierten Salmonelleninfektion durch Speiseeis betrug sie 6 Keime in 65 g. Übertragungen von Mensch zu Mensch kommen durch infiziertes Küchenperso-

nal, bei Kleinkindern wohl auch durch Schmierinfektionen zustande. Obwohl meldepflichtig, werden die enteritischen Salmonellen wegen ihres gewöhnlich leichten Verlaufes nur unvollständig erfasst. In Deutschland ist pro Jahr mit mehreren hunderttausend Fällen zu rechnen.

Klinik.

Inkubationszeit: Dauer 1–2 Tage. In Phagosomen passieren die Enteritis-Salmonellen das Epithel des unteren Dünndarms ohne es zu zerstören. Sie vermehren sich in den Makrophagen der Lamina propria und induzieren, anders als die Typhus-Salmonellen, sofort eine lokale entzündliche Abwehrreaktion, die zusammen mit Erregertoxinen zu Störungen der Elektrolyt- und Wasserrückresorption und damit zu Diarrhöen führt. Eine flüchtige Bakteriämie ist nur in 5–40% der Fälle zu registrieren.

Enteritische Symptome: Plötzlich einsetzender Durchfall, oft von Übelkeit, Erbrechen und mäßigem Fieber begleitet. Leibkrämpfe können sofort oder erst infolge größerer Flüssigkeitsverluste auftreten. Kleinkinder und alte Patienten erleiden nicht selten eine gefährliche Dehydratation. In der Regel hören die Diarrhöen nach einigen Tagen auch ohne spezifische Therapie auf.

Extraintestinale Manifestationen: Sie stellen seltene Komplikationen der Salmonelleninfektion dar, die hauptsächlich vorgeschädigte oder immunsupprimierte Patienten betreffen und bei besonders aggressiven Serotypen vorkommen. Zu nennen sind Sekundärinfektionen infrarenaler Aortenaneurysmen, Endokarditiden, Cholezystitiden, Harnwegsinfektionen, Pneumonien mit Empyemen, Meningitiden, Arthritiden und Osteomyelitiden. Infektionen mit *S. cholerae suis* und *S. Dublin* können ohne vorausgehende Diarrhöe zu einer Sepsis mit systemischen Komplikationen führen.

Diagnostik. Erregernachweis im Stuhl, bei septischem Verlauf auch im Blut. Da keine Immunität entsteht, entfallen serologische Untersuchungen.

Therapie. Ruhigstellung des Darmes mit Loperamid (Imodium®). Beseitigung des Brechreizes mit Dimemhydrat (Vomex A®) oder Meclocin (Bonamine®). Danach orale Flüssigkeitssubstitution. Nötigenfalls Kochsalzinfusionen. Antibiotikum der Wahl ist Ciprofloxacin (3-mal tgl. 250 mg p.o.), das bis zu 2 Tagen nach Sistieren der Diarrhö einzunehmen ist und eine Dauerausscheidung verhindert. Bei rein enteritischer Verlaufsform ist es entbehrlich, bei extraintestinalen Manifestationen jedoch obligatorisch.

Prävention. Nahrungsmittel, insbesondere Fleisch, Eier oder Backwaren gut abkochen bzw. erhitzen und danach nicht längere Zeit bei Raumtemperaturen aufbewahren. Aufgetautes Fleisch oder Geflügel sofort kochen oder braten. Im Erkrankungsfall Infektionsquelle nach Möglichkeit eruieren.

10.2.16 Shigellose (Bakterienruhr)

Erreger. Shigellen, ausschließlich humanpathogene, gramnegative, unbewegliche Bakterien aus der Familie der Enterobacteriaceae. Die Gattung umfasst 4 Spezies: *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella boydii* und *Shigella sonnei*. Die Shigellen sind eng mit *Escherichia coli* verwandt. Ihre Virulenzfaktoren werden teils durch das Bakterienchromosom, teils durch ein großes Plasmid kodiert, das sie mit enteroinvasiven *E. coli* (EIEC) gemeinsam haben.

Shigellen werden mit der Nahrung aufgenommen, vermehren sich im Dünndarm und dringen in die Epithelzellen der Kolonenschleimhaut ein. Im Kolonepithel proliferieren sie weiter und breiten sich lateral von Zelle zu Zelle aus. Einige Erreger gelangen durch die M-Zellen des Epithels in die Lamina propria und induzieren hier eine Entzündung mit neutrophiler Infiltration, die der Erregerausbreitung im Epithel Vorschub leistet. Das befallene Epithel wird zerstört. Es entstehen ausgedehnte flache Schleimhautulcerationen mit einem Exsudat, das abgestoßene Epithelzellen, neutrophile Leukozyten und Erythrozyten enthält. Aus verfestigtem Schleim können sich über den Geschwüren Pseudomembranen bilden. **Shigellae dysenteriae** verursachen die **schwersten Formen** der Shigellose, da sie als einzige Shigellen ein Ektotoxin absondern, das Zellen absterben lässt. Shigellatoxin spaltet die ribosomale RNA und schaltet damit die Proteinsynthese der Zelle aus. Es greift auch Endothelzellen an und ist für die **mikroangiopathischen Manifestationen** der Shigellose dysenteriae verantwortlich. Das gleiche Toxin bilden die enterohämorrhagischen Stämme von *E. coli* (EHEC), die ähnliche Komplikationen hervorrufen.

Epidemiologie. Shigellen kommen weltweit vor, am häufigsten in den Entwicklungsländern, wo viele Kinder unter 5 Jahren an der Shigellenruhr sterben. Schlechte hygienische Bedingungen beim Zusammenleben auf engem Raum, z.B. in Lagern, Kasernen, Kindergärten und Pflegeheimen begünstigen die Ausbreitung. Erregereservoir sind erkrankte Personen oder Dauerausscheider.

Übertragungsmodus: Schmierinfektion von Mensch zu Mensch durch verunreinigte Finger oder Gegenstände, fäkale Kontamination von Speisen und Getränken, auch durch Fliegen. Es genügt eine Infektionsdosis von 10–200 Bakterien. Die Krankheit hinterlässt Immunität durch Antikörper der Klasse IgA.

Klinik. In einer Studie an Freiwilligen, die mit 10.000 Keimen von *S. flexneri* Typ 2a infiziert wurden, blieben 25% der Teilnehmer symptomlos, 25% bekamen für 1–2 Tage Fieber, 25% Fieber und eine selbstlimitierte wässrige Diarrhö, aber nur 25% Fieber und eine wässrige Diarrhö, die in eine Dysenterie mit blutig-schleimigen Durchfällen überging.

Inkubationszeit: 1–4 Tage.

Symptome: Beginn mit Fieber, kolikartigen Leibschmerzen und wässrigen Diarrhöen, die bei voller Ausprägung des Krankheitsbildes in eine Dysenterie mit gehäuften (10–30 pro Tag)

kleinvolumigen, blutig-schleimigen Entleerungen und heftigen Tenesmen übergehen. **Endoskopie:** Hämorrhagien und fokale Ulzerationen in der stark geröteten, Schleim sezernierenden Kolonschleimhaut. Am stärksten ist das distale Kolon befallen.

Lokale Komplikationen: Rektumprolaps, proteinverlierende Enteropathie, toxisches Megakolon, Kolonperforation mit Peritonitis.

Extraintestinale Komplikationen:

- **Sepsis:** kommt bei geschwächten Individuen in Entwicklungsländern vor, besonders bei Kindern unter 1 Jahr. Erhöht die Letalitätsrate.
- **Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS):** Verursacht durch *S. dysenteriae* (auch durch enterohämorrhagische Stämme von *E. coli*). Das Ektotoxin dieser Erreger schädigt die Endothelzellen der Glomeruluskapillaren, eventuell auch der Arteriolen und kleinen Arterien. Durch Freisetzung des v.-Willebrand-Faktors kommt es zu Gefäßverschlüssen durch Plättchenthromben. Fibrinfäden fragmentieren die zirkulierenden Erythrozyten und bewirken so eine intravasale Hämolyse. Wahrscheinlich werden die Erythrozyten auch direkt durch das Toxin lädiert. Das Krankheitsbild kann als eine lokale, auf die Niere begrenzte Variante der thrombotischen thrombopenischen Purpura aufgefasst werden.
- Vorkommen:** hauptsächlich bei Kindern unter 2 Jahren.
- Symptome:** Beginn gegen Ende der ersten Krankheitswoche, wenn die Dysenterie bereits abklingt, mit Leibschmerzen, Erbrechen, Hämatokritabfall und Hämoglobinurie. Schnell folgt ein Nierenversagen mit Oligurie oder Anurie und Azotämie. Die Thrombozyten fallen auf 30.000–100.000/mm³, die Leukozyten steigen stark an.
- **Reiter-Syndrom:** Reaktive Arthritis nach Infektion mit Stämmen von *S. flexneri* und *S. dysenteriae*. Bei Patienten mit dem Histokompatibilitätsantigen HLA-B27 kommt die komplette Reiter-Trias vor (► Kap. 9.1.3).

Diagnostik. Ein klinischer Verdacht besteht nicht nur bei blutig-schleimigen, sondern auch bei wässrigen Durchfällen.

Erregernachweis: Anzüchtung im frisch entnommenen Stuhl oder Rektalabstrich. Mikroskopisch sieht man reichlich Granulozyten und Blut, auch Shigellen, die aber nicht von anderen stäbchenförmigen Bakterien zu unterscheiden sind. Das Shigelatoxin lässt sich mit der Polymerase-Kettenreaktion schon innerhalb von 3 Stunden nachweisen. Serologische Untersuchungen werden nur im Rahmen epidemiologischer Studien benötigt.

➤ Es besteht Meldepflicht!

Therapie.

Allgemeine Maßnahmen: Isolierung im Krankenhaus, möglichst mit eigener Toilette. Schutzkleidung des Pflegepersonals. Händedesinfektion nach Berührung des Kranken. Desinfektion der vom Kranken benutzten Gegenstände.

Antibiotika: Verkürzen die Krankheitsdauer und die Phase der Erregerausscheidung. Erwachsene erhalten Ciprofloxacin, Kinder Co-trimoxazol für mehrere Tage. Bei flüchtiger wässriger Diarrhö durch *S. sonnei* sind Antibiotika entbehrlich.

Motilitätshemmende Mittel: Diphenoxylat oder Loperamid (Imodium®) nur unter antibiotischer Therapie zulässig.

❗ **In der dysenterischen Phase wegen Verzögerung der Erregerausscheidung kontraindiziert.**

Maßnahmen gegen das hämolytisch-urämische Syndrom: Flüssigkeitsbeschränkung bei Oligurie, nötigenfalls Dialyse. Gegen die Anämie Infusion von Erythrozytenkonzentraten. Letalität 5%.

Maßnahmen gegen Wasser und Salzverluste: Orale Rehydratation mit einer Lösung, die pro Liter 20 g Glukose, 3,5 g Natriumchlorid, 2,5 g Natriumbikarbonat und 3,5 g Kaliumchlorid enthält.

10.2.17 Escherichia-coli-Infektionen

Erreger. *Escherichia coli*, gramnegative, begeißelte Bakterien mit O- und H-Antigenen aus der Familie der Enterobacteriaceae. Nach ihren infektiösen Eigenschaften sind 2 Hauptgruppen zu unterscheiden:

- **Fakultativ pathogene (opportunistische) Stämme:** Gehören zur physiologischen Darmflora mit einem Anteil von 1%. Pathogen erst, wenn sie an andere Standorte gelangen. Verursachen häufig Infektionen in der Nachbarschaft des Darms: Peritonitis, Cholezystitis, Cholangitis, Infektionen der unteren und oberen Harnwege, Wundinfektionen. Einschwemmungen in die Blutbahn, z.B. bei Operationen und Traumen können zur Pneumonie und Meningitis führen, durch Endotoxinfreisetzung auch zum septischen Schock. Der Nachweis von *E. coli* im Trinkwasser oder Lebensmitteln ist ein Indiz für fäkale Kontamination.
- **Obligat pathogene Stämme:** Gehören nicht zur normalen Darmflora, kommen aber nur beim Menschen vor. Nach ihren infektiösen Eigenschaften sind nachstehende Varianten zu unterscheiden:
 - **EPEC (enteropathogene E. coli):** Nichtinvasive Erreger von Säuglingsenteritiden. Heften sich an die Epithelzellen der Dünndarmschleimhaut und bewirken durch Zerstörung des Bürstensaumes eine sekretorische Diarrhö.
 - **ETEC (enterotoxigene E. coli):** Nichtinvasive Erreger von Reisediarrhöen. Nach Adhärenz am proximalen Dünndarmepithel bilden sie ein hitzelabiles (LT) und ein hitzestabiles (ST) Exotoxin, die ähnlich dem Cholera-toxin eine sekretorische Diarrhö hervorrufen.
 - **EIEC (enteroinvasive E. coli):** Invasive Erreger einer der Shigellose ähnlichen Colitis. Dringen in die Epithelzellen des Kolon ein, bereiten sich horizontal in die Nachbarzellen aus und zerstören das Epithel. Es resultieren

blutig-schleimige Durchfälle mit hohem Granulozytengehalt.

- **EHEC (enterohämorrhagische E. coli):** Invasive Erreger, die in das Kolonepithel eindringen und eine hämorrhagische Colitis verursachen. Durch ein mit dem Shigella-toxin wirkungsgleiches Exotoxin, das auch Endothelzellen angreift, kann es zum hämolytisch-urämischen-Syndrom kommen.

Säuglingsdiarrhö durch EPEC

Epidemiologie. Kommt hauptsächlich in den Ländern der Dritten Welt vor, wo EPEC über 10% der Fälle von Säuglingsenteritis verursacht. Übertragung durch Schmierinfektion oder fäkal kontaminierte Säuglingsnahrung.

Klinik. Breiige bis profus wässrige Durchfälle. Mangelernährung erhöht in tropischen Ländern die Anfälligkeit. Erwachsene erkranken nicht. Identifizierung des Erregers durch Anzüchtung und serologische Bestimmung der E-coli-O-Gruppen.

Therapie. Ersatz von Wasser und Elektrolyten. In schweren Fällen Co-trimoxazol.

Reisediarrhö durch ETEC

Epidemiologie. Häufiges Vorkommen in warmen Ländern, wo sich auch Touristen anstecken. In Mittel- und Nordeuropa sind nur 1% der Durchfallerkrankungen durch ETEC bedingt. Übertragung durch fäkal verunreinigte Speisen und Getränke.

Klinik.

Inkubationszeit: 1–2 Tage.

Symptome: Leibkrämpfe, Darmbewegungen, häufige, massive wässrige Durchfälle für die Dauer von 3–4 Tagen, in der Regel selbstlimitierend.

Therapie. Substitution von Flüssigkeit und Elektrolyten. Antibiotika sind oft entbehrlich. Kinder erhalten Co-trimoxazol, Erwachsene Ciprofloxacin.

Hämorrhagische Colitis durch EIEC

Epidemiologie. Erregerreservoir ist der Mensch. Kommt hauptsächlich in den warmen Ländern vor, ist in den USA und in Europa selten. Übertragung durch kontaminierte Lebensmittel.

Klinik.

Inkubationszeit: 1–2 Tage.

Symptome: Das klinische Bild ähnelt dem der Bakterienruhr mit Fieber, Leibscherzen, Tenesmen und häufigen blutig-schleimigen Stühlen kleineren Volumens. Mikroskopisch sind im Stuhlausstrich reichlich Granulozyten nachzuweisen.

Diagnostik. Durch Erregeranzüchtung aus frischen Stuhlproben und serologische Differenzierung.

Therapie. Flüssigkeits- und Elektrolytersatz. Antibiotika: Cotrimoxazol, Ampicillin oder Ciprofloxacin.

Hämorrhagische Colitis durch EHEC

Epidemiologie. Die Erreger, meistens E. coli Serotyp O157:H7, ist weit verbreitet. Am häufigsten erkranken Kleinkinder. In Amerika werden jährlich 20.000 Fälle registriert. Wichtigstes Erregerreservoir sind Wiederkäuer.

Übertragung: Sie erfolgt durch kontaminierte Lebensmittel (Rohmilch, Rohmilchprodukte, ungenügend gegartes Rindfleisch), aber auch von Mensch zu Mensch.

! **Es besteht Meldepflicht.**

Klinik.

Inkubationszeit: 1–2 Tage.

Symptome: Das Krankheitsbild gleicht weitgehend der schweren Shigellose durch S. dysenteriae mit Fieber, Hämorrhagien der Kolonschleimhaut und kleinvolumigen blutig-schleimigen Durchfällen. Eine Woche nach Beginn der Symptome kann es zum hämolytisch-urämischen Syndrom kommen (► Kap. 3.8.2). Erregernachweis durch Anzüchtung und serologische Differenzierung. Für das Exotoxin gibt es zur Schnelldiagnose eine PCR.

Therapie. Isolierung im Krankenhaus. Flüssigkeits- und Elektrolytersatz. Antibiotika werden zurückhaltend eingesetzt, weil sie das HUS nicht verhüten, vielleicht sogar begünstigen. In Betracht kommen Co-trimoxazol für Kinder und Ciprofloxacin für Erwachsene.

10.2.18 Yersinien-Infektionen

Yersiniose

Erreger. Yersinia enterocolitica und Yersinia pseudotuberculosis sind gramnegative Bazillen aus der Familie der Enterbacteriaceae. Sie besitzen ein Plasmid, das verschiedene Virulenzfaktoren kodiert. Zielgewebe ist das Monozyten-Makrophagen-System. Die Erreger gelangen peroral in den Magen-Darm-Trakt, durchwandern die M-Zellen des terminalen Ileums und ascendierenden Kolons und verursachen entzündliche Läsionen in der Schleimhaut und den Peyer-Plaques. Die klinischen Manifestationen sind Enterocolitiden (hauptsächlich durch Y. enterocolitica) oder eine Lymphadenitis mesenterialis (durch beide Erreger). Abwehrgeschwächte Individuen können eine Sepsis erleiden. In 10% der Fälle kommt es zu nichteitrigen Nachkrankheiten.

Epidemiologie. Yersinien sind Erreger von Zoonosen. Sie kommen im Darm von Säugetieren vor, aber auch bei Vögeln, Amphibien und Fischen. Auf den Menschen werden sie meistens von Haus- und Wildtieren übertragen. Häufigste **Ansteckungsquellen** sind fäkal kontaminierte Lebensmittel wie Fleisch, Milch und Gemüse. Fäkal kontaminiertes Trinkwasser kann zu größeren Ausbrüchen führen. Die höchsten Inzidenzraten werden in

Skandinavien und anderen nordeuropäischen Ländern beobachtet. An Enterocolitis erkranken bevorzugt Kinder von 1–4 Jahren, an Lymphadenitis mesenterialis besonders ältere Kinder und junge Erwachsene.

Klinik.

Inkubationszeit: 4–7 Tage.

Enteritis, Enterocolitis: Akute Diarrhö mit krampfartigen Leibschmerzen und leichtem Fieber. In bis zu 40% der Fälle auch Übelkeit und Erbrechen. Nicht selten blutige Stühle. Bei wenigen Patienten generalisiertes makulopapulöses Exanthem. Dauer der Durchfälle etwa 2 Wochen. **Seltene Komplikationen:** Hohes Fieber, sehr starke Schmerzen, perforierende Ulzera im Jejunum oder Kolon, ileozökale Intussuszeption, Cholangitis, Mesenterialvenenthrombose.

Lymphadenitis mesenterialis und Ileitis terminales ohne Diarrhö: Akuter Beginn mit leichtem Fieber, Schmerzen im rechten unteren Quadranten des Abdomens, sowie Druck- und Loslassschmerz in diesem Bereich. Das klinische Bild ähnelt weitgehend einer akuten Appendizitis. Die mesenterialen Lymphknoten sind erheblich geschwollen und können tastbar werden. Bei der Laparotomie ist die Appendix makroskopisch und histologisch normal. Eine lymphoide Hyperplasie kommt vor, ganz selten eine Vereiterung.

Pharyngotonsillitis: Seltene Manifestation einer Infektion mit *Y. enterocolitica*, mit und ohne Beteiligung der Halslymphknoten. Schweres Krankheitsbild.

Metastatische Infektionen und Sepsis: Kommt bei immunsupprimierten Patienten vor. Symptome der Sepsis sind hohes Fieber, starke Leukozytose, oft Leibschmerzen und Ikterus ohne lokale Zeichen der Infektion. Metastatische Abszesse mit und ohne in Erscheinung tretende Bakteriämie können in vielen Organen (Leber, Milz, Nieren, Lunge, Skelettmuskeln, Lymphknoten, Haut) auftreten. Auch Meningitiden und Endokarditiden wurden beschrieben.

Nachkrankheiten: In etwa 10% der Fälle reaktive Arthritis oder Reiter-Syndrom überwiegend bei HLA-B27-positiven Patienten. Auch Karditiden und Erythema nodosum kommen vor.

Diagnostik. Anzüchtung des Erregers aus dem Stuhl, aus Lymphknotengewebe und bei Sepsis aus dem Blut. Identifizierung durch biochemische Leistungsprüfung und Bestimmung der O-Antigene.

Therapie. Die Infektionen mit *Y. enterocolitica* und *Y. pseudotuberculosis* verlaufen meistens selbstlimitierend und erfordern nur unterstützende Maßnahmen wie Analgetika und Infusionen. In schweren Fällen sind Antibiotika indiziert: Ciprofloxacin, Co-

trimoxazol, Tetracycline, Aminoglykoside oder Cephalosporine der dritten Generation.

Pest

Erreger. *Yersinia pestis*, ein gramnegativer, unbeweglicher Bazillus aus der Familie der Enterobacteriaceae. Der hochinvasive Keim bildet im Säugetierorganismus eine Kapsel und diverse Virulenzfaktoren, die teils vom Chromosom, teils von 3 Plasmiden kodiert werden. Sie wirken antiphagozytär und ermöglichen phagozytierten Erregern das Überleben und eine starke Vermehrung in den Makrophagen. Das bakterielle Antigen V schwächt die Immunabwehr, indem es die Makrophagen an der Sekretion von Interferon- γ und TNF- α hindert. Das dem Endotoxin gramnegativer Bakterien entsprechende Antigen W kann zur intravasculären Gerinnung führen. Ein Plasminogenaktivator-Protein wirkt fibrinolytisch und begünstigt die Ausbreitung des Erregers im Gewebe.

Epidemiologie. Die Pest ist eine in ländlichen Regionen Asiens, Afrikas und Amerikas endemische Zoonose der Nager.

Übertragung: Diverse Floharten übertragen die *Y. pestis* von Tier zu Tier und vom Tier auf den Menschen. Von erkrankten Tieren kann die Infektion durch Stich oder Kontakt (beim Abhäuten) auch direkt auf den Menschen übergehen. Die Ansteckung von Mensch zu Mensch erfolgt über Flöhe und von Kranken mit Pestpneumonie durch Tröpfcheninfektion.

Von 1980–1994 wurden der WHO 18.339 Pestfälle gemeldet, von denen 1853 tödlich endeten. Größere Ausbrüche kamen in ostafrikanischen Ländern, dem berühmten Madagaskar, in Peru und Indien vor. Von 1980–1994 wurden im Südwesten der USA 229 Pestkranke registriert (durchschnittlich 15 pro Jahr), 33 davon starben. Ein Infektionsrisiko in Endemiegebieten haben hauptsächlich Soldaten, Jäger, Geologen, Archäologen und Abenteuerurlauber. Durch Bekämpfung der Hausratten, der übertragenden Insekten und die sofortige Quarantäne und Behandlung jedes Pestkranke ist die Pestgefahr heute weitgehend gebannt. Im Mittelalter (1347–1349) tötete die Pest in Europa rund 25 Millionen Menschen. Pestepidemien suchten 1679 Wien und 1710–1711 die Mark Brandenburg heim. In China begann 1855 eine Pandemie, die sich auf ganz Asien, Europa, Afrika, Australien und Amerika ausbreitete. Noch 1898 wütete die Pest in Indien mit 6 Millionen Toten allein in Bombay.

Klinik. Von der Eintrittspforte gelangen die Erreger über die afferenten Lymphbahnen in die regionalen Lymphknoten, vermehren sich dort und verursachen als Primäraffekt eine hämorrhagisch-nekrotische Lymphadenitis. Nach Überwindung der Lymphknotenbarriere oder primär durch einen Flohstich in Blutgefäße der Haut kommt es zur Generalisierung mit septischer Bakteriämie und multiplem Organbefall.

Inkubationszeit: 2–6 Tage.

Bubonenpest: Initial Schüttelfrost, hohes Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen. Die Stichstelle ist unauffällig oder durch eine Pustel markiert. Nach 1–3 Tagen schmerzhafte Anschwellung des regionalen Lymphknotens zu einer großen harten Pestbeule (Bubo), die erweichen und nach außen aufbrechen kann (Abb. 10.14). Bei Stichstellen an den Armen entstehen Bubonen in den Achselhöhlen, bei dem seltenen Befall der Tonsillen (durch Verzehr kontaminierter Nahrung) in der Halsregion. In unbehandelten Fällen folgt das Stadium der Generalisation, gekennzeichnet durch anhaltend hohes Fieber, Prostration, Verwirrtheit, Agitation oder Lethargie und irreversiblen septischem Schock, dem eine disseminierte intravaskuläre Gerinnung mit Blutungen und Multiorganversagen zugrunde liegt. Zyanotisch verfärbte Ekchymosen führten zu der Bezeichnung »schwarzer Tod«. Manchmal entwickelt sich ein pustulöser Ausschlag (Hautpest). Die meisten Erkrankten sterben zwischen dem 3. und 6. Tag. Es kommen aber auch leichte Verläufe mit Spontanheilung und asymptomatische Infektionen vor.

Primäre Pestsepsis (10% der Fälle): Foudroyant verlaufende Erkrankung nach direkter Einbringung der Erreger in die Blutbahn.

Symptome: Keine Bubonen, Schüttelfröste, hohes Fieber, Erbrechen, blutige Durchfälle, Haut- und Schleimhautblutungen durch intravaskuläre Gerinnung, interstitielle Karditis, Nekrosen in Leber und Milz, Meningitis und finaler Kreislaufschock. Exitus innerhalb von 2–4 Tagen.

Lungenpest (2%): Schwere nekrotisierende hämorrhagische Pneumonie, die meistens als Erstmanifestation nach Inhalation



■ **Abb. 10.14.** Bubonenpest mit großen harten Leistenlymphknoten (aus Hahn et al. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 5. Aufl., Springer, Berlin 2004)

von Aerosolen aus kontaminiertem Bronchialsekret auftritt. Überträger sind erkrankte Menschen oder Hauskatzen. Seltener entsteht die Pestpneumonie im Verlauf einer Bubonenpest. Unbehandelt führt sie immer zum Tode.

Diagnostik.

Klinisch: An Pest zu denken ist bei Personen, die in Endemiegebieten oder kurz nach deren Verlassen aus voller Gesundheit an Schüttelfrost und hohem Fieber erkranken. Schmerzhaftes Lymphknotenschwellungen sind höchst suspekt.

Bakteriologisch: Erregernachweis im Bubonenpunktat bzw. Sputum mikroskopisch (bipolar angefärbte Bakterien) und mittels Immunfluoreszenz. In jedem Fall Anzucht und biochemische Differenzierung in der Kultur. Bei Sepsis Erregerisolierung aus dem Blut. Alle Untersuchungen sind nur im Laboratorien der Sicherheitsstufe 3 zulässig. Bei Misslingen der Erregerisolierung verhilft der immunologische Nachweis des Kapselantigens (F1) von *Y. pestis* im Gewebe oder in Körperflüssigkeiten zur Diagnose. Bei Überlebenden treten nach 1–2 Wochen Antikörper gegen F1 auf.

Differenzialdiagnosen. In Betracht kommen Malaria und Tularämie.

Therapie und Prognose. Prompter Behandlungsbeginn senkt die Letalität der Bubonenpest von 50–60% auf 1–5% und verbessert auch die infauste Prognose der unbehandelten primären Sepsis und Pneumonie entscheidend. Bei begründetem Verdacht sollte der bakteriologische Befund nicht abgewartet werden. Mittel der Wahl sind Kombinationen von Streptomycin und Cotrimoxazol. Sehr wirksam sind auch Chloramphenicol, Tetracycline und Gentamicin. Auf Madagaskar wurde 1997 erstmals ein multiresistenter Stamm von *Y. pestis* isoliert, der nur gegen Trimethoprim, Quinolone, Cephalosporine und Aminoglykoside empfindlich war. Für die Chemoprophylaxe des Pflegepersonals, die bisher mit Tetracyclinen durchgeführt wurde, kann diese Beobachtung Konsequenzen haben. Die überstandene Infektion hinterlässt eine weitgehende, aber keine absolute Immunität. Eine aktive Schutzimpfung mit Tot- oder Lebendimpfstoffen schützt nur 6 Monate.

10.2.19 Cholera

Erreger. *Vibrio cholerae*, ein gramnegativer, unipolar begeißelter Bazillus der Gattung *Vibrionaceae*. Humanpathogen sind die Serogruppen O1 und O139. Von der Serogruppe O1 gibt es 2 Biotypen, den klassischen und den Biotyp El Tor, der häufiger eine leichte oder asymptomatische Infektion verursacht.

Auswirkungen bei Infektion: Die Choleravibrien produzieren ein hochpotentes **Enterotoxin**. Es induziert am Dünndarmepithel eine massive sekretorische Diarrhö, die durch Wasser-

10.2 · Bakterielle Infektionen

und Salzverlust schnell zum Tode führen kann. Die Dünndarmschleimhaut wird dabei nicht zerstört.

Choleraeribrien sind sehr säureempfindlich. Daher führen bei azidem Magensaft erst größere, bei Hypo- und Anazidität schon kleine Erregermengen zur Infektion. Mit einer Muzinase überwinden die Vibrien den Schleimbelag der Darmwand und setzen sich mittels ihrer Fimbrien an der Epitheloberfläche fest. Dort sondern sie das Choleraeritoxin ab, das von GM1-Rezeptoren der Zellen gebunden wird. Die Zahl zugänglicher Rezeptoren wird durch eine Neuraminidase der Vibrien vergrößert. Während das Enterotoxin mit seinen 5 B-Untereinheiten an Rezeptor haftet, gelangt von der monomeren Untereinheit A die aktive Komponente A1 ins Zellinnere und bewirkt einen Anstieg des cAMP, der zwei Effekte hat. Zum einen wird die Natriumrückresorption des Zottenepithels gehemmt, zum anderen die Chloridsekretion der Kryptenzellen gesteigert. Die Folge ist eine Ansammlung von Natriumchlorid im Darmlumen, die einen osmotischen Wassereinstrom nach sich zieht und zur Ausscheidung großer Mengen eines wässrigen isotonischen Stuhles führt, der viel Natrium, Chlorid, Bikarbonat und Kalium enthält.

Epidemiologie. Ursprungsgebiet der Cholera ist das Gangesdelta auf dem indischen Subkontinent, wo sie bis heute endemisch ist. Von dort gingen seit 1817 sechs globale Pandemien aus. Die siebte und letzte begann 1961 in Indonesien und wurde als erste vom Biotyp El Tor verursacht. Sie griff nur für kurze Zeit auf Europa über, später auf Afrika, Zentral- und Südamerika und ließ in diesen Regionen endemische Herde zurück. Sporadische Infektionen traten 1973 an der Golfküste von Texas und Louisiana auf. Zu einem großen Ausbruch kam es 1995 in Rumänien und den Randstaaten des schwarzen Meeres. Von 1992–1994 breitete sich in Indien und Indonesien eine Choleraerinfektion mit dem neuen Vibrienstamm 0139 aus. In Bangladesch erkrankten daran innerhalb von 3 Monaten 100.000 Personen. Im Jahre 1996 wurden in 65 Ländern 147.425 Choleraerkrankungen mit über 6000 Todesfällen gemeldet. In Europa treten gegenwärtig nur vereinzelt, überwiegend importierte, Cholera-Fälle auf.

Übertragung: Choleraeribrien halten sich bevorzugt im Salzwasser an Küsten und Flussmündungen, aber auch im Süßwasser auf. Sie infizieren ausschließlich den Menschen und werden nur durch ihn verbreitet. Die Übertragung erfolgt mit fäkal kontaminiertem Wasser, selten mit kontaminierter Nahrung in den Gastrointestinaltrakt des Menschen. Schellfisch und Krabben können Erreger aus dem Meerwasser aufnehmen und damit zur Ansteckungsquelle werden. In den Endemiegebieten bricht die Cholera gewöhnlich während der warmen Monate aus und befällt bevorzugt Kinder über 2 Jahren. Erwachsene erlangen allmählich eine natürliche Immunität.

Klinik. Die Cholera kann subklinisch, als milde, unkomplizierte Diarrhö und als fulminante, potenziell letale Erkrankung auftreten.

Inkubationszeit: 1–3 Tage.

Symptome: Beginn mit schmerzlosen wässrigen Durchfällen, gefolgt von Erbrechen. Fieber besteht meistens nicht. Das Stuhlvolumen kann in den ersten 24 Stunden 250 ml/kg erreichen. Die grau aussehenden Stühle sind blut- und proteinfrei. Sie enthalten kleine Schleimflocken (»Reiswasserstühle«) und haben die 2fache Bikarbonat- und 5fache Kaliumkonzentration des Plasmas. Bei ungenügendem Ersatz von Flüssigkeit und Elektrolyten nimmt die extrazelluläre Flüssigkeit rapide ab. Es kommt zur Hypovolämie mit Blutdruckabfall, schließlich zum hypovolämischem Schock mit tödlichem Ausgang im Koma. Der Bikarbonatverlust führt zur metabolischen Azidose, der Volumenmangel zu Muskelkrämpfen, zur Oligurie und extrarenalen Azotämie.

Diagnostik. Sie ergibt sich in Endemiegebieten aus dem klinischen Bild. Erregernachweis durch Anzüchtung aus frischem Stuhl oder Rektumabstrich auf selektivem Medium. Anschließend Identifizierung des Serotyps durch Agglutination mit spezifischen Antisera. *Vibrio* El Tor unterscheidet sich von *Vibrio cholerae* durch die Unempfindlichkeit gegen *Vibrio-cholerae*-Phagen.

Therapie.

Substitution der extrazellulären Flüssigkeit: Schneller, fortlaufender Ersatz der Wasser- und Elektrolytverluste. In schweren Fällen anfangs i.v. mit Ringerlösung + Laktat + Glukose (50 mMol/l). Anschließend orale Rehydratation (evtl. per Nasen-sonde), die bei weniger geschwächten Kranken als alleinige Maßnahme ausreicht. Die WHO hat dazu eine **wässrige Lösung** folgender **Zusammensetzung** empfohlen:

- **Glukose:** 20,0 g/l
- **Na⁺-Bikarbonat:** 2,5 g/l
- **Na⁺-Chlorid:** 3,5 g/l
- **K⁺-Chlorid:** 1,5.

Aus dieser Lösung werden die Natriumionen im oberen Dünndarm durch Co-Transport mit der Glukose resorbiert.

Antibiotika: Erwachsene erhalten als Einzelgabe 300 mg Doxycyclin oder 30 mg/kg Ciprofloxacin (maximal 1 g). Kindern gibt man für 3 Tage Cotrimoxazol (2×1 Tbl. pro Tag) oder Erythromycin (40 mg/kg pro Tag, verteilt auf 3 Einzeldosen).

Verlauf und Prognose. Die unkomplizierte Cholera ist selbstlimitierend und klingt unter ausreichender Volumenssubstitution nach 3–6 Tagen ab. Antibiotika sind zur Heilung nicht erforderlich. Sie reduzieren aber die Stuhlmengen um 50% und stoppen die Durchfälle nach 48 Stunden. Eine optimale Therapie senkt die Letalität unter 1%. Bei unzureichender oder zu spät einsetzender Behandlung kann sie bis auf 60% steigen. Therapeutische Probleme ergeben sich vor allem bei plötzlich auftretenden Masenerkrankungen in unterentwickelten Regionen.

Prävention. Meldepflicht (Verdacht, Erkrankung, Tod). Isolierung (5 Tage Quarantäne) der Patienten und Ausscheider. Desin-

fektion der Stühle. Erfassung und Sanierung der Ansteckungsquelle. Abkochen des suspekten Trinkwassers, Hygienische Zubereitung der Nahrung. Die Choleraimpfung mit abgetöteten Vibrien bietet einen auf 3–6 Monate begrenzten Schutz, der bei 50–60% liegt.

10.2.20 Campylobacter-Enteritis

Erreger. In 80–90% der Fälle *Campylobacter jejuni*, ein gramnegativer, begeißelter Bazillus der Gattung *Campobacteriaceae*. An zweiter Stelle rangiert *C. fetus* vor mehreren seltenen *Campylobacter*-arten. *Campylobacter* sind Commensalen im Darm vieler Schlachttiere (Geflügel, Rinder, Schweine, Schafe) und Haustiere (Hunde, Katzen, Ziervögel). Beim Menschen verursachen die Erreger eine Schleimhautentzündung mit Kryptenabszessen im Jejunum, Ileum und Kolon. Sie siedeln sich im Epithel an und bilden ein Exotoxin, das zytopathogene Aktivität aufweist.

Epidemiologie. Die *Campylobacter*-Enteritis ist so häufig wie Salmonellosen und Shigellosen zusammen und eine verbreitete Form der Reisediarrhö. In Entwicklungsländern werden bis zu 80% der Durchfallerkrankungen durch *Campylobacter* verursacht. Am anfälligsten sind junge Kinder, doch können alle Altersgruppen erkranken.

Übertragung: Auf den Menschen erfolgt die Übertragung hauptsächlich durch kontaminiertes Geflügel, das ungenügend gekocht oder gebraten wurde, ferner durch unpasteurisierte Milch, kontaminiertes Wasser und Kontakt mit infizierten Haustieren.

Klinik.

Inkubationszeit: 2–4 Tage.

Prodromi: Etwas 12–48 Stunden vor dem Einsetzen der Diarrhö Fieber, Unwohlsein, Kopf- und Gliederschmerzen.

Symptome: Fieberhafte akute Durchfallerkrankung mit Leibkrämpfen und bis zu 10 Entleerungen pro Tag, die zunächst wässrig, später blutig sind. Infektionen mit *C. jejuni* können zur Pseudoappendizitis, bei Kindern auch zu Krampfanfällen führen. Leukozyten und Erythrozyten im Stuhl beweisen das Vorliegen einer entzündlichen Diarrhö. In den meisten Fällen kommt es nach 7 Tagen zur Spontanheilung ohne Dauerausscheidung des Erregers.

Komplikationen: Bakteriämie, vorwiegend mit *C. fetus*, bei abwehrgeschwächten Personen. Hämatogen können eitrige extraintestinale Infektionen resultieren: Cholezystitis, Pankreatitis, Zystitis, Meningitis, Endokarditis, Arthritis und septischer Abort. Bei HLA-B27-positiven Patienten kommen als Nachkrankheiten reaktive Arthritiden und ein Guillain-Barré-Syndrom vor, das in 20–40% der Fälle durch eine *Campylobacter*-infektion verursacht wird.

Diagnostik. Erregernachweis im Stuhl auf Spezialnährböden. Gelingt nur bei gezielter Suche.

Therapie. In leichten Fällen symptomatisch mit Flüssigkeits- und Salzsubstitution. In schweren Fällen, bei immunsupprimierten Patienten und systemischen Infektionen sind Antibiotika indiziert (Erythromycin oder Azithromycin, alternativ Ciprofloxacin). Die Infektion hinterlässt keine dauerhafte Immunität. Daher kommen Rezidive vor.

10.2.21 Brucellosen

Synonyme. Maltafieber, Mittelmeerfieber, Morbus Bang.

Erreger. Gramnegative Bakterien der Gattung *Brucella*, deren humanpathogene Spezies unterschiedliche tierische Wirte haben: *B. melitensis* (Ziege, Schaf, Kamel), *B. abortus* (Rinder), *B. suis* (Schwein) und *B. canis* (Hund). Die Brucellosen sind primäre Zoonosen. Infizierte Tiere scheiden die Brucellen mit der Milch, dem Urin, den Fäzes und mit der Plazenta (bei Geburt oder Abort) aus.

Übertragung: Die Übertragung auf den Menschen erfolgt durch kontaminierte Tierprodukte (rohe Milch, Fleisch) oder direkten Kontakt. Über den Magen-Darm-Trakt, Hautabschürfungen, Konjunktiven oder durch Inhalation in den Körper gelangte Erreger werden von Makrophagen und Granulozyten phagozytiert und in die regionalen Lymphknoten transportiert. Von dort können sie auf dem Lymphweg in die Blutbahn übertreten und sich in makrophagenreichen Organen (Leber, Milz, Knochenmark, Lungen) ausbreiten. Auch Testes, Gallenblase und ZNS werden befallen. Am Ort ihrer Absiedlung induzieren sie die Bildung entzündlicher Granulome aus Makrophagen und Lymphozyten, die zu Abszessen einschmelzen können (analog verkäsender Tuberkeln).

Epidemiologie. Die Brucellosen sind in Zentraleuropa, Kanada und den USA sehr selten geworden. Über das weltweite Vorkommen gibt es keine Daten. Doch wird fortlaufend über Fälle aus Mittelmeerregionen, dem Mittleren Osten, Mexiko und Mittelamerika berichtet. In Deutschland wurden 1997 25 Fälle gemeldet. Häufigste Infektionsquelle waren importierte Milchprodukte (Ziegenkäse aus Balkanländern und der Türkei). Ein erhöhtes Infektionsrisiko besteht für Metzger, Veterinäre, Landwirte und Molkereiarbeiter.

Klinik. Bis zu 90% der Brucellosen verlaufen dank guter Immunabwehr subklinisch und lassen sich nur serologisch erfassen. Die symptomatischen Formen treten akut oder subakut in Erscheinung und gehen in 5% der Fälle in chronische, zu akuten Rezidiven neigende Brucellosen über.

Inkubationszeit: 1–3 Wochen, manchmal einige Monate.

Symptome: Plötzlich mit Schüttelfrost oder schleichend einsetzendes Fieber, verbunden mit Schweißausbrüchen, Kopf-, Rücken- und Gliederschmerzen. Hinzu kommen Halsschmerzen, trockener Husten, Anorexie, Gewichtsverlust und Obstipation.

10.2 · Bakterielle Infektionen

Das Fieber steigt gewöhnlich gegen Abend an und kann für 2–5 Tage aussetzen (febris undulans). Bei etwa 25% der Patienten treten generalisierte Lymphknotenschwellungen und eine Hepatosplenomegalie auf. In 30–40% der Fälle entwickelt sich eine reaktive asymmetrische Polyarthrit, bei 10% die typische Brucella-Spondylitis im Bereich der Lendenwirbelsäule. Pustulöse und ulzerierende Hautläsionen an Händen und Armen werden bei Tierärzten nach geburtshilflichen Eingriffen an erkrankten Rindern beobachtet. Zu den seltenen Organmanifestationen zählen Karditiden, Infektionen des Urogenitalsystems und Meningoenzephalitiden.

In **chronischen Fällen** bzw. zwischen den Rezidiven wird über Affektlabilität, Schlaflosigkeit und Depressionen geklagt. Leber und Milz bleiben oft geschwollen.

Diagnostik. Wegweisend sind chronisches rezidivierendes Fieber, Organmanifestationen und mögliche Exposition. Das Blutbild zeigt in der akuten Phase eine Granulozytopenie, in der chronischen eine Lymphozytose. Die Blutsenkung ist nur in akuten Phasen beschleunigt. Erhöhte und steigende Antikörpertiter sichern die Diagnose auch beim Misslingen des Erregernachweises. Die Antikörperbestimmung erfolgt mit dem Standard-Agglutinationstest, dem Coombs-Test oder einem ELISA. In Endemiegebieten sind Titer von 1:320 bis 1:640, ansonsten Titer von 1:160 signifikant. Die Erregeranzüchtung gelingt nur in komplex zusammengesetzten Kulturmedien, am häufigsten aus Blut oder Knochenmark (50–70%), seltener aus Urin, Liquor oder Gewebeproben.

Therapie. Erfolgversprechend ist nur eine längerfristige kombinierte Antibiotikabehandlung. Erwachsene erhalten Doxycyclin (2×100 mg/Tag) plus Rifampicin (600 mg/Tag als Einzelgabe) für 6 Wochen. Bei Schwangeren und Kindern gibt man Co-trimoxazol plus Rifampicin.

10.2.22 Tularämie

Erreger. Francisella tularensis, Typ A oder B, ein gramnegativer Bazillus, benannt nach dem Bakteriologen E. Francis und der Erstbeschreibung im Distrikt Tulare/Kalifornien. Die Tularämie (Hasenpest) ist eine Zoonose, die gelegentlich auf den Menschen übergeht. Die für den Menschen wichtigsten Reservoirs sind Kaninchen, Hasen und Zecken.

Epidemiologie. Vorkommen in den USA (Arkansas, Oklahoma, Missouri), Skandinavien, Osteuropa, Südrussland, Sibirien und China. In Deutschland eine Rarität. Übertragung vom infizierten Tier auf den Menschen hauptsächlich durch Insekten und Hautkontakt, seltener durch Schmierinfektion der Konjunktiven, Inhalation kontaminierten Staubes und Genuss unzureichend gekochten Fleisches oder kontaminierten Wassers.

Klinik.

Inkubationszeit: 2–10 Tage.

Symptome: F. tularensis erzeugt eine granulomatöse Entzündung mit Einschmelzungen, die histopathologisch der Tuberkulose ähnelt, aber schneller abläuft. Abhängig von der Eintrittspforte resultieren unterschiedliche klinische Syndrome:

- **Ulzeroglanduläre Tularämie:** An der infizierten Hautstelle bildet sich – begleitet von akut einsetzendem Fieber mit Schüttelfrost und Myalgien – eine bald in Ulzeration übergehende Papel. Die regionalen Lymphknoten schwellen an und schmelzen ein, so dass ein Primärkomplex entsteht. In 10% der Fälle tritt nur die Lymphadenitis in Erscheinung, da die Hautaffektion verborgen bleibt.
- **Okuloglanduläre Tularämie:** Nach Inokulation der Konjunktiven tritt unter Fieber und Allgemeinerscheinungen eine eitrige Konjunktivitis mit schmerzhafter periaurikulärer Lymphadenopathie auf.
- **Oropharyngeale und gastrointestinale Tularämie:** Eine orale Inokulation kann zu einer fieberhaften akuten exsudativen oder membranösen Pharyngitis mit Anschwellung der Halslymphknoten führen. Auch intestinale Läsionen mit mesenterialer Lymphadenopathie, Abdominalschmerz, Diarrhöen und Erbrechen kommen vor. Die Schweregrade sind unterschiedlich.
- **Pulmonale Tularämie:** Der Lungenbefall durch Inhalation eines kontaminierten Aerosols oder über eine hämatogene Aussaat manifestiert sich als atypische Pneumonie, die nicht auf β -Lactam-Antibiotika anspricht.
- **Typhöse Tularämie:** Schweres septisches Krankheitsbild mit Fieber und Delir, ohne erkennbare Eintrittspforte des Erregers. Übergang in septischen Schock durch Endotoxinämie.

Diagnostik. In Endemiegebieten ist das Zusammentreffen von ulzeröser Hautläsion, regionaler Lymphknotenschwellung und Fieber suspekt. Die Anzüchtung der Erreger ist schwierig und gelingt in der Mehrzahl der Fälle nicht. Die Diagnose basiert deshalb auf dem Nachweis und Titeranstieg agglutinierender Antikörper.

Therapie. Mittel der Wahl ist Streptomycin (2-mal tgl. 7,5–10 mg/kg intramuskulär) für 7–10 Tage. Alternativ kommt Gentamicin in Betracht (alle 8 Std. 1,7 mg/kg) intravenös oder intramuskulär). Die Mortalität der behandelten Fälle liegt unter 1%. Unbehandelt zieht sich die Erkrankung über Wochen oder Monate hin, und bis zu 30% der Patienten sterben.

10.2.23 Leptospirose

Erreger. Leptospira interrogans, eine Spirochäte aus der Familie der Leptospiraceae. Wird in über 200 Serovaren verteilt auf 23 Serogruppen untergliedert.

Epidemiologie. Die Leptospirose ist eine weltweit verbreitete Zoonose, die viele Säugetierarten befällt und auf den Menschen übergehen kann. Hauptreservoir sind Nagetiere, besonders Ratten. Sie erkranken selbst nicht, scheiden aber den Erreger im Urin aus und verseuchen so die Umgebung. Im tropischen und temperierten Klima können die Leptospiren in feuchtwarmer Erde und im Oberflächenwasser wochenlang überleben. Ansteckungsgefahr besteht für den Menschen vor allem bei Arbeiten auf künstlich bewässerten landwirtschaftlichen Flächen, in Sumpfbereichen, Reisfeldern, Kanälen und Abwasseranlagen sowie beim Baden und Fischen. Hier erfolgt die Übertragung durch Eindringen der Spirochäten in kleine Hautläsionen oder in die intakten Schleimhäute von Auge, Nase und Mund. Eine Infektion über die Darmschleimhaut ist bei Genuss stark kontaminierter Nahrungsmittel möglich. In Deutschland wurden 1996 nur 25 Fälle gemeldet, in den USA sind es jährlich 40–120.

Klinik.

Inkubationszeit: 7–12 Tage, Schwankungsbreite 2–20 Tage.

Symptome: Nach der Infektion gelangen die Leptospiren sehr schnell ins Blut und in alle Gewebe und vermehren sich dort. Es kommt zur **initialen septischen Phase**, induziert durch toxische Erregerprodukte und eine Komplementaktivierung auf dem alternativen Weg. **Läsionen** entstehen vor allem am **Gefäßendothel**, an **Leber** und **Nieren**. Daraus resultieren eine Permeabilitätssteigerung der Kapillaren mit Hämokonzentration und Blutungsneigung, zentrolobuläre Leberzellnekrosen mit oder ohne Ikterus und eine interstitielle Nephritis mit Tubulusschädigung. Die Skelettmuskulatur weist frühzeitig Fragmentationen und Zellinfiltrate auf. Auch das Myokard kann beteiligt sein. In diesem Stadium sind die Erreger im Blut und Liquor nachzuweisen. Nach mehrtägigem fieberfreien Intervall folgt mit dem Erscheinen der Antikörper die Immunphase. Aus Blut und Geweben werden die Erreger schnell eliminiert. Sie verbleiben aber im Kammerwasser des Auges und in der Niere. Erst jetzt werden sie im Urin ausgeschieden. Manifestationen der Immunreaktionen sind aseptische Meningitis und Entzündungen des Auges.

Viele exponierte Personen weisen spezifische Antikörper auf, ohne erkrankt gewesen zu sein. Von den symptomatischen Fällen verlaufen 90% anikterisch und relativ leicht. Etwa 10% der Patienten erkranken schwer mit hochgradigem Ikterus und starker Nierenaffektion (Weil-Syndrom). Fast immer zeigen **anikterische** und **ikterische Listeriose** einen **biphasischen Verlauf**:

■ **Septische Phase:** Akuter Beginn mit Fieber. Sehr intensiver frontaler Kopfschmerz. Heftigste Myalgien, die typischerweise in den Waden, im Abdomen und im Ileosakralbereich lokalisiert sind. Konjunktivitis, trockener Husten, gelegentlich mit blutig tingiertem Sputum ergeben ein grippeähnliches Krankheitsbild. Weitere Symptome: Makulopapulöse, urtikarielle oder hämorrhagische Hautausschläge, in schweren Fällen Hepatosplenomegalie mit cholestatischem Ikterus, Hypotonie und Herzinsuffizienz. Renale Manifestationen von leichter Proteinurie und Leukozyturie bis zum akuten Nie-

renversagen und hämolytisch-urämisches Syndrom. Nach 4–9 Tagen Rückgang der Beschwerden und des Fiebers.

■ **Immunphase:** Beginn zwischen 6. und 12. Krankheitstag. Dauer 4–30 Tage. Gekennzeichnet durch **steigende Antikörpertiter** und **Leptospiurie**. Bis zu 35% der Patienten bleiben symptomfrei. Bei den andern erneuter Fieberanstieg. Meningeale Reaktionen bei 90%, manifeste aseptische Meningitis bei weniger als 50% der Patienten. Nicht selten auch Uveitis und Hautausschläge. Fortdauer, manchmal Verschlimmerung der hepatischen und renalen Manifestationen.

Komplikationen: Blutungen in den Gastrointestinaltrakt, in die Alveolen und den Bronchialtrakt.

Diagnostik.

Laborbefunde: Leukozytose mit Linksverschiebung, leichte Thrombopenie. Beschleunigte Blutsenkung, hohes Plasmafibrinogen. Albuminurie, Leukozyturie, Anstieg von Harnstoff, Kreatinin und Harnsäure, Hyperphosphatämie. Serumbilirubin bis 20 mg/dl, alkalische Phosphatase stark, Transaminasen relativ gering erhöht.

Serologie: Antikörpernachweis mit dem mikroskopischen Agglutinationstest ab einem Titer von 1:100 sichert die Diagnose. Gelingt erst in der zweiten Woche.

Erregernachweis: Anzüchtung aus Blut und Liquor in den ersten 10 Tagen, später auch aus dem Urin. Die Kultur muss mehrere Wochen bebrütet werden. Ermöglicht keine frühe Diagnose, aber die Ermittlung des Serotyps.

Therapie und Prognose. Antibiotika am wirksamsten in den ersten Tagen der septischen Phase, nützlich auch später noch. Mittel der Wahl: Penicillin G (6–12 Mill. IE/Tag i.v.) oder Ampicillin (500–1000 mg alle 6 Stunden i.v.). In leichteren Fällen Doxycyclin (2×100 mg/Tag). **Chemoprophylaxe** bei Exposition mit einer Einzeldosis von 200 mg Doxycyclin pro Woche. Mortalität der anikterischen Fälle 0%, bei den schweren ikterischen Verlaufsformen 5–10%, jenseits des 60. Lebensjahres noch höher. Leber- und Nierenläsionen bilden sich bei den Überlebenden vollständig zurück.

10.2.24 Lyme-Borreliose

Erreger. *Borrelia burgdorferi*, eine gramnegative Spirochäte, von der es 3 Genospezies gibt (*sensu stricto*, *afzelii*, *garinii*). Hauptreservoir des Erregers sind kleine Nager (Mäuse, Igel), Reh- und Rotwild.

Übertragung: Sie erfolgt durch infizierte Zecken, deren Larven und Nymphen an der Ausbreitung der Borrelien teilnehmen. Im Frühsommer werden Mäuse von infizierten Nymphen angesteckt, im Spätsommer übertragen infizierte Mäuse die Borrelien auf Zeckenlarven. In Endemiegebieten sind annähernd 30% der Nymphen und adulten Zecken Keimträger. Die Mehrzahl der Patienten wird von Ende Mai bis Ende Juni von den nur 1–2 mm

großen Nymphen infiziert. Die seltenere Ansteckung im Herbst erfolgt durch adulte Zecken.

Der Lokalinfection an der Einstichstelle folgt die lymphogene und hämatogene Erregeraussaat mit besonderem Tropismus für Haut, Nervensystem, Gelenke und Herzmuskel. Die entzündlichen Läsionen entstehen durch die von den Erregern induzierte Freisetzung proinflammatorischer Zytokine und die immunologischen Abwehrreaktionen des Organismus. Bis ins Spätstadium lassen sich Borrelien an den Krankheitsherden nachweisen.

Epidemiologie. In den USA ist die Lyme-Borreliose mit über 16.000 Fällen pro Jahr die häufigste von Zecken übertragene Krankheit. Erforscht und benannt wurde sie nach einer 1974/75 in Lyme/Connecticut (USA) aufgetretenen Endemie. Weitere Verbreitungsgebiete sind Europa, der asiatische Teil Russlands, China und Japan. In Deutschland wird die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen auf 60.000 geschätzt. Die Lyme-Krankheit tritt vor allem in ländlichen waldreichen Gegenden mit Häufung im Sommer und Frühherbst auf. Sie befällt alle Altersklassen und beide Geschlechter. Besonders gefährdet sind Waldarbeiter, Förster, Jäger, Beerensammler und Camper. Die Übertragung erfolgt durch verschiedene Zeckenarten: *Ixodes dammini* (Nordosten der USA), *I. pacificus* (Südwesten der USA), *I. ricinus* (Europa), *I. persulcatus* (Asien).

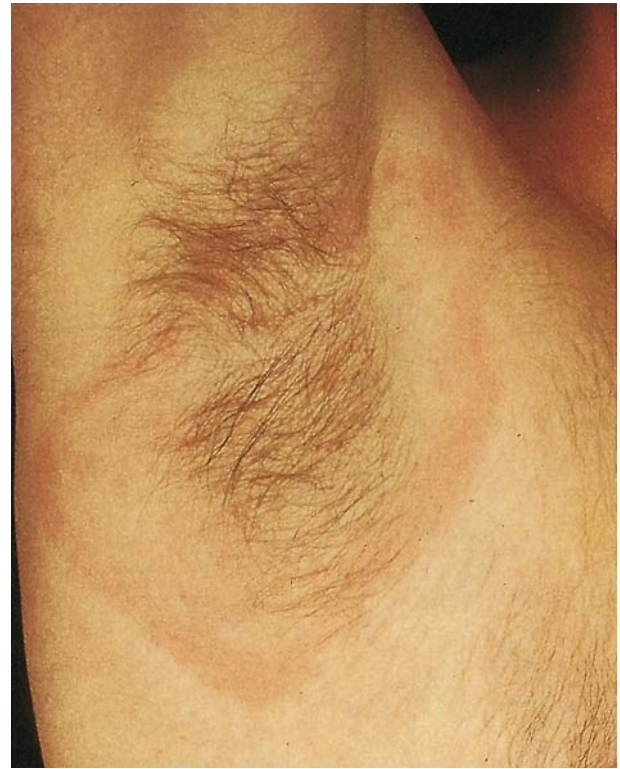
Klinik. Die Lyme-Borreliose wird in 3 Stadien unterteilt. Sie müssen aber nicht alle durchlaufen werden. Oft weisen sie nur einen Teil der möglichen Manifestationen auf. Auch die Zeitintervalle zwischen den Stadien variieren. Von den seropositiven Individuen in Endemiegebieten sind 10–30% klinisch gesund und geben in der Anamnese keine auf Borreliose verdächtigen Symptome an. Ob sie die Krankheit überstanden haben oder auf dem Weg in ein Spätstadium sind, lässt sich nur durch prospektive Untersuchungen klären.

Inkubationszeit: 3–32 Tage.

Stadium 1 (lokale Infektion): Ein Erythema migrans, das an der Einstichstelle als roter Fleck oder Papel beginnt. Es erreicht nach einigen Tagen eine Ausdehnung von wenigen bis zu 60 cm. Kennzeichnend ist der intensiv rote Rand um das aufgehellte Zentrum des Ausschlags, der sich gewöhnlich innerhalb eines Monats zurückbildet (■ Abb. 10.15). Bei 25% der Infizierten bleibt das Erythema migrans aus, von manchen wird es übersehen oder nicht beachtet.

Stadium 2 (disseminierende Infektion): Im frühen Generalisationsstadium, einige Wochen oder Monate nach Auftreten des Erythema migrans, oft grippeähnlicher Infekt mit Abgeschlagenheit, Schüttelfrost, Fieber, intensivem Kopfschmerz, Myalgien und Arthralgien. Im weiteren Verlauf unterschiedliche Organmanifestationen: Meningitis, kraniale Neuritis und Radikuloneuropathien im HWS-Bereich, Oligoarthritis, akute Lyme-Karditis mit AV-Blockierungen.

Stadium 3 (Spätstadium der Infektion mit chronischer Organmanifestation): Monate oder Jahre nach Beginn der Infektion



■ **Abb. 10.15.** Erythema migrans bei Lyme-Borreliose (aus Braun-Falco et al. Dermatologie und Venerologie. 5. Aufl., Springer, Berlin 2005)

können einzeln oder in Kombinationen folgende Manifestationen auftreten:

- **Destruierende Oligoarthritis:** Häufigkeit 60%. Lokalisiert in großen Gelenken, meistens im Kniegelenk mit reichlich polymorphkernigen Leukozyten in der Gelenkflüssigkeit und Zottenhyperplasie. Mit der PCR ist Borrelien-DNA nachzuweisen.
- **Enzephalopathie:** Relativ selten, oft nach jahrelanger Latenz manifest mit Gedächtnisstörungen, depressiver Verstimmung, Schlafstörungen und spastischen Paresen. Begleitend oder allein können sich Polyneuropathien entwickeln.
- **Chronische Kardiomyopathie:** Kann nach vorausgegangener akuter Karditis zurückbleiben. Manifestiert sich in AV-Blockierungen und Tachyarrhythmien.
- **Acrodermatitis chronica atrophicans:** Seltene Spätkomplikation in Europa und Asien, meistens nach Infektion mit *B. afzelii*. Beginn der Läsionen an den akralen Oberflächen von Fingern und Zehen mit livid-roter Verfärbung, die im Laufe von Jahren sklerotisch oder atrophisch werden.

Diagnostik.

Klinisch: Das Erythema migrans ist pathognomonisch. Der Zeckenstich kann nicht mehr zu erkennen und unbemerkt geblieben.

ben sein. Bei allen Mono- und Oligoarthritisiden sollte eine Borreliose ausgeschlossen werden. Ebenso bei Meningitiden mit Pleozytose und bei unklaren Infekten, Polyneuritiden und Karditiden, vor allem wenn Risikopersonen betroffen sind.

Serologisch: Der Nachweis spezifischer Antikörper im Serum sichert die Diagnose. In der akuten Phase sind 20–30% der Patienten seropositiv, 2–4 Wochen später auch die übrigen. Zuerst treten IgM-, nach wenigen Wochen auch IgG-Antikörper auf. Man beginnt mit dem ELISA auf IgM und IgG. Wenn nur IgM nachzuweisen ist, muss mit dem Westernblot (Präzipitation mit elektrophoretisch fraktioniertem Antigen) ein falsch positives Ergebnis ausgeschlossen werden. Bei positivem Resultat sind von den Banden 23, 39 und 41 mindestens 2 vorhanden. Erhöhte IgG-Titer bleiben auch nach der Abheilung bestehen; sie erlauben keine Rückschlüsse auf die Aktivität der Borreliose.

Anzüchtung: Keine Routinemethode, gelingt nur mit niedriger Ausbeute aus Hautbiopsien und Gelenkflüssigkeit. Dagegen kann mittels der PCR in der Gelenkflüssigkeit und im Liquor sehr häufig Borrelien-DNA und damit lebender Erreger nachgewiesen werden. Jedes positive Ergebnis lässt auf einen aktiven behandlungsbedürftigen Krankheitsprozess schließen.

Therapie.

Zeckenentfernung: Die Entfernung der Zecken innerhalb von Stunden schützt vor der Infektion. Nach einem Aufenthalt in Zeckengebieten ist daher eine gründliche Inspektion des gesamten Körpers anzuraten. Erst nach 24 Stunden steigt die Übertragungswahrscheinlichkeit deutlich an, weil die Spirochäten zunächst aus dem blutgefüllten Mitteldarm der Nymphen oder Zecken in deren Speicheldrüsen gelangen müssen. Man extrahiert die Zecken langsam mit einer dicht über der Haut angesetzten Pinzette ohne den Insektenkörper zu komprimieren. Von dem früher empfohlenen Erstickern der Zecken mit Klebstoff oder Öl ist abzuraten. Ein zurückgebliebener Kopf bedeutet keine Gefährdung. Er wird durch eine Entzündungsreaktion spontan abgestoßen.

Antibiotika: In allen Stadien spricht die Lyme-Borreliose auf Antibiotika an:

- **Stadium 1:** Doxycyclin oral (2×100 mg/Tag) für 10–21 Tage. Bei Kindern Amoxicillin oral (3×500 mg/Tag) für 10–21 Tage.
- **Stadium 2:** Behandlung der Arthritis mit Doxycyclin oral (2×100 mg/Tag) für 30 Tage, neurologische und kardiale Manifestationen mit Ceftriaxon i.v. (2 g/Tag) für 14–28 Tage.
- **Stadium 3:** Ceftriaxon i.v. (2 g/Tag) für 30 Tage.

Die Rückbildung der Symptome erfolgt auch nach Eradikation der Erreger mit einiger Verzögerung.

10.2.25 Rückfallfieber

Erreger. Rückfallfieber-Borrelien aus der Familie der Spirochaetaceae: *B. recurrentis* (durch Kleiderläuse übertragen) und die

Gruppe des durch Zecken (Spezies *Ornithodoros*) übertragenen Rückfallfiebers (*B. duttoni*, *B. hispanica* u. 12 ähnliche Spezies). Als Besonderheit weisen alle Rückfallfieber-Borrelien eine große Variabilität des Hauptantigens an ihrer Oberfläche auf. Die Gene für dieses variable Hauptprotein liegen auf einem linearen Plasmid und werden sequenziell exprimiert. Der Wandel der Antigenstruktur hat zur Folge, dass Antikörper gegen die Spirochäten nach kurzer Zeit ihre Wirkung verlieren und der Infekt mit einem neuen Fieberschub rezidiviert. Die Rückfälle hören erst auf, wenn sich der Antigenwechsel erschöpft hat.

Übertragung: Die Rückfallfieber-Borrelien dringen über die Haut oder die Schleimhäute in den Körper ein, vermehren sich im Blut und zirkulieren darin in großen Mengen. Sie gelangen auch ins ZNS und werden in den Remissionsphasen von Leber und Milz sequestriert. Dort entstehen multiple Mikroabszesse aus mononukleären Zellen. Ferner kommt es zu subkapsulären und parenchymatösen Hämorrhagien in verschiedenen Organen (Leber, Milz, Mesenterium, Herz, Pleura, Nieren und Meningen) Das Fieber kommt durch Freisetzung von Zytokinen und Komplementaktivierung zustande. Ein Endotoxin wurde in den Spirochäten nicht gefunden.

Epidemiologie. Das von Kleiderläusen übertragene Rückfallfieber war zu Beginn des 20. Jahrhunderts global verbreitet. Heute ist es weitgehend verschwunden. Bedeutende Endemien kommen noch im Nordosten Afrikas, insbesondere in Äthiopien vor, wo viele Wohnsitzlose unter unhygienischen Bedingungen eng zusammenleben. Für den Erreger, *B. recurrentis*, ist der kranke Mensch das einzige Reservoir, was seine Zurückdrängung erleichtert hat. Die Übertragung erfolgt nicht durch den Läusestich, da sich die Erreger nur in der Hämolymphe befinden, sondern durch das Eindringen der Spirochäten aus der Körperflüssigkeit zerquetschter Läuse in kleine Hautdefekte oder Schleimhäute.

Die Erreger des von Zecken übertragenen Rückfallfiebers haben mit Ausnahme der auf den Menschen beschränkten *B. duttoni* ihr Hauptreservoir in Nagetieren (Ratten, Mäuse, Eichhörnchen), Kaninchen und Hasen. Sie sind deshalb noch weit verbreitet. Abgesehen von Endemien in der Subsahara durch *B. duttoni* tritt das Zecken-Rückfallfieber sporadisch und in kleinen Gruppen auf. Es wird bis heute im Nahen und Mittleren Osten, Südrussland, Indien und China, selten im Westen der USA (Grand Canyon, kalifornisches Bergland) und in Zentralamerika beobachtet. Die Übertragung erfolgt durch Zeckenstich.

Klinik.

Inkubationszeit: 2–18 Tage, durchschnittlich 7 Tage.

Symptome: Akuter Beginn mit hohem Fieber (39–41 °C), das 3–7 Tage andauert und dann plötzlich kritisch abfällt. Nach jeweils mehrtägigen, von Mal zu Mal länger anhaltenden fieberfreien Intervallen kommt es erneut zu Fieberschüben, die immer leichter verlaufen und schließlich aufhören. Begleitet ist das Fieber von Hinfalligkeit, Benommenheit bis zum Delir, Kopf-, Glieder- und Gelenkschmerzen, von petechialen Blutungen der Haut

und von Schleimhäuten, dolenter Leber- und Milzschwellung, manchmal von Meningitis und Hirnnervenlähmungen. Das Läuse-Fleckfieber verläuft schwerer als das von Zecken übertragene.

Diagnostik. Einfach zu verifizieren durch mikroskopischen Erregernachweis im Frischpräparat per Dunkelfeld oder in gewöhnlich gefärbten Blutaussstrichen, die während des Fieberschubes anzufertigen sind. Anzüchtung und Differenzierung kann in Speziallabors erfolgen. Eine positive Weil-Felix-Reaktion des Serums stützt die Diagnose.

Therapie.

Antibiotika: Schnell und sicher wirken Erythromycin und Doxycyclin. Bei Läuse-Rückfallfieber genügt die Einmalgabe. Bei Zecken-Rückfallfieber sind über 10 Tage Doxycyclin (tgl. 2×100 mg) oder Erythromycin (tgl. 4×500 mg) erforderlich.

Jarisch-Herxheimer-Reaktion: Durch den plötzlichen, massiven Untergang der Spirochäten im Blut kommt es nach 1–4 Stunden in der Mehrzahl der Fälle zu einem Anfall mit hohem Fieber (41,5 °C und darüber), Schüttelfrost, Hyperventilation, Tachykardie und erhöhtem peripheren Gefäßwiderstand. Nach 10–30 Minuten fällt die Temperatur unter massivem Schweißausbruch und Auftreten eines Flush rapide ab. Peripherer Gefäßwiderstand und Blutdruck sinken schnell, so dass ein **hypovolämischer Schock** droht. Der Temperaturanstieg lässt sich durch vorbeugende Gabe von Hydrocortison und Paracetamol abschwächen. Die kardiovaskulären Störungen erfordern eine intensiv-medizinische Überwachung und Behandlung.

Prognose. Die Mortalität des Läuse-Rückfallfiebers konnte durch die Therapie von 30–70% auf unter 5% gesenkt werden. Das Zecken-Rückfallfieber verläuft milder, auch mit einer schwächeren Jarisch-Herxheimer-Reaktion.

10.2.26 Syphilis (Lues)

Erreger. *Treponema pallidum* (Subsp. *pallidum*) aus der Familie der Spirochaetaceae. Einziger natürlicher Wirt ist der Mensch. Die erworbene Syphilis wird durch Sexualkontakt übertragen, die konnatale diaplazentar. In Blutkonserven sterben die Treponemen bei 4 °C in 24 Stunden ab, so dass Transfusionen kaum noch als Ansteckungsquelle in Betracht kommen. Drogenabhängige können sich durch kontaminierte Spritzen infizieren.

Übertragung: Die Erreger durchdringen intakte Schleimhaut und Hautabschürfungen, nicht aber die unversehrte Haut. Sie erreichen schon nach Stunden die regionalen Lymphknoten und gelangen danach schnell in den ganzen Körper. Als primäre Reaktion entsteht an der Eintrittsstelle eine umschriebene ulzerierende Entzündung, zunächst mit granulozytärer, später mit lymphozytärer und plasmazellulärer Infiltration. Das anschließende sekundäre Stadium ist durch Hautreaktionen gegen hämatogen disseminierte Treponemen gekennzeichnet, die man in privas-

kulären Infiltraten aus Lymphozyten und Plasmazellen findet. Im Tertiärstadium nach jahrelanger klinischer Latenz manifestiert sich der Entzündungsprozess gegen verbliebene Erreger mit Gummen aus nekrotisierendem Granulationsgewebe und einer obliterierenden Endarteriitis am Zentralnervensystem und in der Wand großer Arterien, hauptsächlich der Aorta.

Epidemiologie. Die Syphilis ist weltweit verbreitet, seit 1943 aber durch die Penicillintherapie stark zurückgedrängt worden. Am höchsten sind die Inzidenzraten in den Großstädten. Im Jahr 2002 wurden in Deutschland 2275 Fälle gemeldet. Männer erkranken häufiger als Frauen.

Klinik.

Inkubationszeit: Je nach der Größe des Inokulums 10–90 Tage, im Durchschnitt 3–4 Wochen. Bevor die erste Läsion sichtbar wird, hat die Treponemenkonzentration im Gewebe 10⁷/g erreicht.

Primärstadium (Lues I): Beginn mit einer harten, schmerzlosen Papel an der Eintrittsstelle, die sich schnell in eine Erosion (■ Abb. 10.16) oder in ein schmerzloses Ulkus mit derbem Randwall umwandelt (Primäraffekt, harter Schanker). Innerhalb einer Woche indolente Anschwellung der regionalen Lymphknoten, die sich hart anfühlen und verschieblich bleiben. Zusammen mit dem Ulkus ergibt sie den Primärkomplex. **Lokalisationen:** Penis, bei homosexuellen Männern auch Anus und Rektum, bei Frauen Vulva, Zervix und Peroneum, bei orogenitalem Kontakt Lippen, Mund- und Rachenschleimhaut. Die Primärläsionen sind hochgradig kontagiös, da sie massenhaft Treponemen enthalten. In unbehandelten Fällen Abheilung innerhalb von 4–6 Wochen.

Sekundärstadium (Lues II): Beginn 6–12 Wochen nach der Infektion. Schließt sich in 60–90% der Fälle an das Primärstadium an. Bei 15% der Patienten besteht noch ein abheilender Schanker.

Symptome: Zum Auftakt manchmal Allgemeinerscheinungen (Fieber, Unwohlsein, Kopf- und Halsschmerzen, Anorexie, Gewichtsverlust). Die typischen Manifestationen sind Haut- und Schleimhautläsionen kombiniert mit einer generalisierten Lymphadenopathie (■ Abb. 10.17). Initial treten symmetrische makulöse Exantheme auf mit linsengroßen Flecken (Roseolen) an den seitlichen Stammpartien, am Oberbauch und als Besonderheit auch an Fußsohlen und Handflächen. Seltener haben die Exantheme eine papulopustulöse oder psoriasiforme Note. Inguinal, genitokrural und perianal können Fluoreszenzen erodieren und nässen. Sekretreiz und mechanische Irritation lassen dann beetartig proliferierende Papeln (*Condylomata lata*) entstehen, die durch hohen Gehalt an Treponemen hochinfektiös sind. Kopfhautbefall kann zu umschriebenem Haarausfall (*Alopecia areata*) führen. Bei 10–15% der Patienten entwickeln sich oberflächliche Schleimhauterosionen (*mucoous patches*), silbergraue, schmerzlose Flecken mit rotem Rand. Man sieht sie an Lippen, Mundschleimhaut, Tonsillen, Rachenwand, Larynx, Glans penis, Vulva und Vagina. Relativ seltene Manifestationen sind Uveitis, Periostitis, Arthritis, Hepatitis, Nephritis, hypertrophe Gastritis,



■ **Abb. 10.16.** Syphilis: Erosivschanker als Primäraffekt (aus Braun-Falco et al. Dermatologie und Venerologie. 5. Aufl., Springer, Berlin 2005)



■ **Abb. 10.17.** Syphilis II mit lichenoidem papulonodulärem Syphilid (aus Braun-Falco et al. Dermatologie und Venerologie. 5. Aufl., Springer, Berlin 2005)

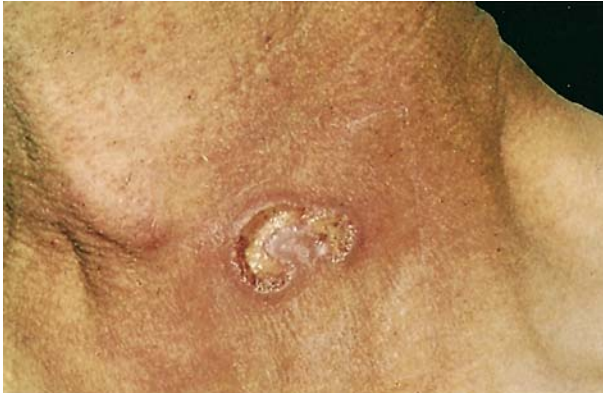
Proktitis und Meningitis. Die Erscheinungen der Sekundärsyphilis klingen nach 3–12 Wochen spontan ab.

Latenzstadium:

- **Frühlatenz:** Beginnt nach Abklingen des Sekundärstadiums und dauert 2 Jahre. In dieser Zeit, gewöhnlich nur bis zu einem Jahr, können Symptome der sekundären Syphilis rezidivieren. Die Diagnose ergibt sich aus den positiven Seroreaktionen. Die Patienten sind noch potenziell kontagiös. Bis zum Ende der Frühlatenz genügt eine Kurztherapie, da sich die Treponemen bis dahin wahrscheinlich relativ schnell teilen.
- **Spätlatenz:** Schließt sich an die Frühlatenz an und dauert bis zum Auftreten von Symptomen des Tertiärstadiums, das ein Drittel der Patienten nach 10–40 Jahren befällt, wenige schon früher. Bei den übrigen zwei Dritteln dauert die Spätlatenz bis ans Lebensende. Sexualpartner werden nicht mehr infiziert, doch besteht noch ein Übertragungsrisiko von der Mutter auf den Feten und durch Blutübertragungen. Da sich die Treponemen im Spätstadium langsamer teilen, ist wie bei tertiärer Lues eine längere Therapiedauer erforderlich.

Tertiärstadium (Lues III): Es tritt mit folgenden Manifestationen in Erscheinung:

- **Spezifische Granulome:** Syphilide der Haut (rötlich-braune, bis erbsgroße Knoten in girlandenförmiger Anordnung) und Gummen (größere, schmerzlose, derbe, prall-elastische Knoten, die zur Einschmelzung und Vernarbung neigen). Kutane Gummen entstehen in der Subkutis, wölben die Haut vor und zerfallen in scharf begrenzte Ulzera (Abb. 10.18). Im Gesicht und Mundbereich können sie zu Destruktionen führen (Perforation von Gaumen und Nasenseptum, Sattelnase), im Knochen zu Frakturen, in der Leber zum Ikterus.
- **Kardiovaskuläre Syphilis:** Durch eine Endarteriitis obliterans der Vasa vasorum kommt es an großen Arterien zur Medianekrose. Es resultieren Aortitis, Aneurysmen vorwiegend der ascendierenden Aorta, Aorteninsuffizienz und Stenosierung der koronaren Ostien.
- **Späte Augenläsionen:** Iritis und Chorioretinitis. Entrundung der Pupille durch Irisadhäsion.
- **Neurosyphilis:** Sie tritt in 2 Hauptformen auf:
 - **Meningovaskuläre Neurosyphilis:** Arteriitis im Bereich der Meningen, des Hirngewebes und des Rückenmarks



■ **Abb. 10.18.** Syphilis III mit Gumma am Hals (aus Braun-Falco et al. Dermatologie und Venerologie. 5. Aufl., Springer, Berlin 2005)

mit ischämischen Insulten, fokalen und generalisierten Krämpfen. Meningomyelitiden bewirken Rückenschmerzen, Muskelatrophien, Sensibilitätsstörungen und Paresen.

- **Parenchymatöse Neurosyphilis (progressive Paralyse, Tabes dorsalis):** Symptome der progressiven Paralyse: Demenz, Gedächtnisverlust, Sprachstörungen, Tremor, Krämpfe ohne Bewusstseinsverlust, apoplektische Episoden mit transitorischer Hemiplegie und Aphasie, Inkontinenz. Pathologisch-anatomisch liegen Hirnatrophie, Infiltrationen der vorderen zwei Drittel der Rinde mit Lymphozyten und Plasmazellen und fokale Demyelinisierungen vor.

Symptome der Tabes dorsalis: Lanzinierende (blitzartige) Schmerzattacken in den Beinen oder Füßen, gastrische Schmerzkrisen, Verlust des Vibrations- und Temperaturempfindens, ataktische Gangstörungen, Impotenz, Verlust der Sehnenreflexe, lichtstarke Pupillen bei erhaltener Konvergenzreaktion und Miosis (Argyll-Robertson-Zeichen). Die Hinterstränge sind atrophisch, die hinteren Wurzeln degeneriert (wahrscheinlich durch Verdickung der Pia mater).

Reinfektion: Schon im Primärstadium bildet sich eine Immunität aus, die gewissen Schutz vor erneuter Ansteckung gibt. Im Sekundärstadium kommen Reinfektionen kaum noch vor, doch besteht noch Kontagiosität. Im Tertiärstadium sind Reinfektionen ausgeschlossen. Kontagiosität besteht nicht mehr.

Kon natale Syphilis: Das **Infektionsrisiko** für den **Feten** ist bei unbehandeltem primärer und sekundärer Syphilis der Mutter sehr hoch, geht in der Frühlatenz stark zurück und hört in der Spätlatenz ganz auf. Die Ansteckung erfolgt erst nach dem 4. Monat, wenn sich die Plazenta entwickelt hat und die immunologische Reaktivität des Feten beginnt. Je frischer die Infektion der Mutter, desto schwerer die Erkrankung des Feten. Bei hoher treponema-

ler Bakteriämie der Mutter im 4. Schwangerschaftsmonat, z.B. nach Infektion bei der Konzeption, kommt es in der zweiten Schwangerschaftshälfte zum Abort. Jahre später können diese Mütter jedoch gesunde Kinder gebären. Die Syphilis der Lebendgeborenen unterteilt man in eine **frühe** und **späte Form**.

Frühe kon natale Syphilis: In diese Gruppe gehören:

- Frühgeborene mit sekundärer Syphilis (Ansteckung der Mutter vor der Schwangerschaft)
- ausgetragene Neugeborene mit fulminanter Syphilis (Ansteckung der Mutter kurz vor der Geburt)
- gesund erscheinende Neugeborene, die 2–10 Wochen nach der Geburt an sekundärer Syphilis erkranken (Ansteckung der Mutter vor der Schwangerschaft).

Symptome: Bullöse oder papulosquamöse Exantheme, vor allem an Handflächen und Fußsohlen (Pemphigus syphiliticus), Läsionen an Mund und Nase (Rhinitis syphilitica), generalisierte Lymphknotenschwellungen, im Verlauf Osteochondritis der Rippen und langen Röhrenknochen, selten Meningitis und Hydrozephalus. Die Hautläsionen sind infektiös.

Späte kon natale Syphilis: Die Infektion erfolgt mit einer relativ geringen Zahl von Treponemen, da sich die Schwangere in der Latenzphase oder im Tertiärstadium der Syphilis befindet. Läsionen treten frühestens nach dem 2. Lebensjahr auf und bleiben in 60% der Fälle ganz aus. Sie entsprechen mit einigen Abweichungen denen der tertiären Syphilis der Erwachsenen.

Symptome: Hutchinson-Trias (tonnenförmige Deformation der bleibenden oberen Schneidezähne, Keratitis parenchymatosa, Innenohrschwerhörigkeit infolge Schädigung des 8. Hirnnervs), Sattelnase, Knochenveränderungen (Stirnhöcker, Säbelschidentibia) durch hyperplastische Osteochondritis. Bei 15% der Kinder kommt es zur typischen Neurosyphilis. Kardiovaskuläre Läsionen bleiben aus.

Diagnostik.

Klinisch: Die Symptome des primären, sekundären und tertiären Stadiums sind nicht luesspezifisch, aber verdächtig genug, um eine serologische Klärung zu veranlassen.

Bakteriologisch: Anzüchtung der Erreger auf Nährböden nicht möglich. Direkter Treponemen-Nachweis in Nativpräparaten aus primären und sekundären Läsionen auf dem Objektträger im Dunkelfeldmikroskop. Nicht verwertbar in Abstrichen aus der Mundhöhle und im Analbereich. Erfordert erfahrene Untersucher. Negatives Ergebnis schließt Lues nicht aus.

Serologisch: Spezifisch sind Tests auf Antikörper gegen Treponemen, unspezifisch Tests auf Antikörper gegen Kardiolipin, ein aus Rinderherz extrahiertes Lipidantigen.

- **TPHA-Test (T.-pallidum-Hämagglutinationstest):** Antikörper gegen Treponemen agglutinieren mit T.-pallidum-Antigen beladenen Erythrozyten. Suchtest von hoher Spezifität und Sensitivität. Positiv (Titer >1:80) ab der 3.–4. Woche nach der Infektion über viele Jahre, auch nach Ausheilung. Kann im frühen Primärstadium noch negativ sein.

Indikationen: Klinischer Verdacht auf Syphilis, Routineuntersuchung in der Frühschwangerschaft, von Blutspendern und Blutkonserven. Positive Ergebnisse erfordern einen Bestätigungstest (► unten).

- **FTA-ABS-Test (Fluoreszenz-Treponema-Antikörper-Absorptions-Test):** Auf einem Objektträger fixierte Treponemen werden mit Patientenserum zusammengebracht und absorbieren daraus die spezifischen Treponemenantikörper (vom Typ IgG oder IgM). Nach Abspülen des Serums werden die Antikörper mit fluoreszeinkmarkiertem Antihumanglobulin (gegen IgG oder IgM) markiert und im Fluoreszenzmikroskop sichtbar. **Bestätigungstest von hoher Spezifität und Sensitivität.** Positiv (reaktiv) ab der 3. bis 4. Woche nach der Infektion, oft lebenslang.

Indikation: Positiver TPHA-Test, Beurteilung der Aktivität. Bei frischer, aktiver Lues sind IgM-Antikörper, bei inaktiver nur IgG-Antikörper nachweisbar.

- **VDRL-Test (Venereal-Disease-Laboratory-Test):** Erfasst nicht-treponemale Antikörper gegen das Lipidantigen Kardiolipin. Positiv ab der 4. bis 6. Woche nach der Infektion bzw. 3–7 Tage nach Auftreten des Primäraffekts, zu 100% im Sekundärstadium, 95% im Latenzstadium und 88–88% bei tertiärer Lues. Nach ausreichender Therapie Titerabfall um 3–4 Stufen innerhalb von 3–12 Monaten. Titer über 1:16 sind noch behandlungsbedürftig. Falsch positive Reaktionen u.a. bei Kollagenosen, Mononukleose, Hepatitis, Herpes und Masern. Jeder positive Befund bedarf der Bestätigung durch TPHA- oder FTA-ABS-Test.

Indikationen: Einfacher Suchtest (mit Einschränkungen), Therapiekontrolle, Beurteilung der Therapiebedürftigkeit.

Liquoruntersuchung: Indiziert:

- zur Bestätigung der Diagnose Neurosyphilis bei Patienten mit neurologischen Symptomen
- zum Nachweis oder Ausschluss einer asymptomatischen Neurosyphilis bei unbehandelten Patienten mit unbekannter oder mehr als einjähriger Dauer der Syphilis. Nur Treponemenantikörper im Liquor, die im ZNS gebildet wurden, beweisen eine Neurosyphilis. Von passiv aus dem Serum übergetretenen Antikörpern können sie durch Vergleich der FTA-ABS-Titer von Serum und Liquor (bezogen auf die IgG-Konzentration) erfasst werden. Übersteigt die Relation Liquor-Titer/g IgG zu Serum-Titer/g IgG den Wert 2, ist eine Neurosyphilis anzunehmen und eine entsprechende Therapie durchzuführen.

Therapie.

Frühsyphilis (Primär-, Sekundär- und frühes Latenzstadium): Penicillin G Benzathin 2,4 Mill. IE i.m. (1,2 Mill. IE i.m. in jede Gesäßbacke) als Einmaldosis. Bei nachgewiesener Penicillinallergie Doxycyclin 2-mal 100 mg/Tag p.o. für 2 Wochen.

Latenzstadium (oder Latenz von unsicherer Dauer), kardiovaskuläre oder benigne tertiäre Syphilis:

- **Bei normaler Lumbalpunktion:** Penicillin G Benzathin 2,4 Mill. IE i.m. einmal wöchentlich für 3 Wochen. Alternativ Doxycyclin 2-mal 100 mg/Tag p.o. für 4 Wochen.
- **Bei abnormer Lumbalpunktion:** wie bei Neurosyphilis.

Neurosyphilis (asymptomatisch oder symptomatisch):

- wässriges Penicillin G 18–24 Mill. IE/Tag i.v., verteilt auf 3–4 Mill. IE alle 4 Stunden oder als Dauerinfusion, für 10–14 Tage oder
- wässriges Penicillin G Prokain (2,4 Mill. IE/Tag i.m.) plus orales Probenecid (2-mal 500 mg/Tag) beides für 10–14 Tage.

Bei Penicillinallergie vorher Desensibilisierung.

10.3 Infektionen durch Protozoen

Infektionen durch Protozoen

Trypanosomiasis

- Schlafkrankheit (HAT)
- Chagas-Krankheit (amerikanische Trypanosomiasis)

Leishmaniosen

- Viszerale Leishmaniose (Kala Azar)
- Kutane Leishmaniose
- Mukokutane Leishmaniose (Espundia)

Malaria

Toxoplasmose

Amöbiasis

Gardiasis

Kryptosporidiose

Isosporiasis

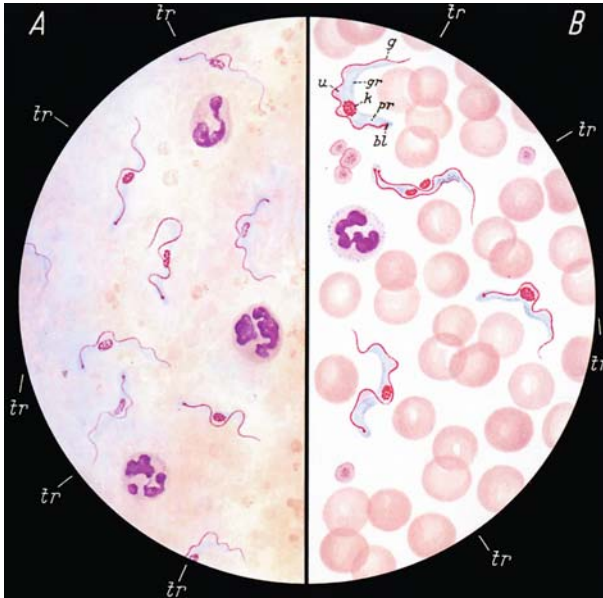
Cyclosporiasis

Mikrosporidiose

10.3.1 Trypanosomiasis

Schlafkrankheit (Human African Trypanosomiasis: HAT)

Erreger. Trypanosoma brucei gambiense (Zentral- und Westafrika) und Trypanosoma brucei rhodesiense (Ostafrika). Beide sind begeißelte Protozoen aus der Flagellaten-Familie und werden von den Blut saugenden Tsetse-Fliegen übertragen (■ Abb. 10.19). Mit der Blutmahlzeit gelangen sie über den Darm in die Speicheldrüsen der Fliegen. Auf diesem Weg durchlaufen sie einen komplizierten Vermehrungszyklus aus dem wieder infektiöse Formen hervorgehen. Im Blut des Menschen vermehren sich die Parasiten bis sie von spezifischen Antikörpern lysiert werden. Stets entgehen jedoch einige Trypanosomen der immunologischen Zerstörung, indem sie ihre Oberflächenantigene verändern und einen neuen Vermehrungszyklus beginnen, falls keine Therapie erfolgt. Solche Zyklen können sich über Monate wiederholen. Im fortge-



■ **Abb. 10.19.** Schlafkrankheit (*Trypanosoma gambiense*). Links im dicken Tropfen Trypanosomen (tr) mit rotem Kern und geschwungener Geißel, die an einem Ende den kleinen roten Geißelkern aufweist. Rechts Ausstrichpräparat, das die Trypanosomen etwas deutlicher zeigt: Kern (k), Kinetoplast (bl), Geißel (g), Protoplasma (pr) mit dunklen Granula (gr). (aus Löffler et al. Atlas der klinischen Hämatologie. 6. Aufl., Springer, Berlin 2004)

schriftlichen Stadium der Infektion dringen die Trypanosomen auch in die interstitielle Flüssigkeit vieler Organe, vor allem des Myokards und Gehirns ein.

Epidemiologie. Die afrikanische Schlafkrankheit kommt ausschließlich südlich der Sahara vor und zählt zu den großen Tropenkrankheiten. Haupterregereservoir für *T. b. gambiense* ist der Mensch, für *T. b. rhodesiense* sind es Wildtiere, besonders Antilopen, mit relativer Toleranz für den Erreger. In der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts haben Epidemien der Schlafkrankheit in vielen Regionen Afrikas hunderttausende von Opfern gefordert. Gegenwärtig werden pro Jahr rund 20.000 neue Fälle gemeldet.

Klinik.

Westafrikanischen Schlafkrankheit (durch *T. b. gambiense*): Der Verlauf ist chronisch und lässt sich in 3 Stadien gliedern.

- **Stadium I:** 2–6 Wochen nach dem Insektenstich Entwicklung eines schmerzhaften, dunkelroten Knotens an der Stelle der Inokulation. Diese initiale Läsion bildet sich spontan zurück und bleibt bei Einheimischen nicht selten aus.
- **Stadium II:** Nach einigen Monaten lymphogene und hämatogene Dissemination der Trypanosomen mit starker Parasitämie.

Symptome: Mehrtägige Fieberschübe, die von afebrilen Perioden abgelöst werden. Generalisierte Lymphknotenschwellungen, besonders im hinteren Halsdreieck. Hepatosplenomegalie. Kopf- und Gliederschmerzen, Tachykardie, Gewichtsverlust. Diskrete EKG-Veränderungen sind häufig, klinische Zeichen der Herzbeteiligung nur selten anzutreffen. Nach Monaten gehen Fieberperioden und Lymphknotenschwellung auch ohne Behandlung allmählich zurück. Es folgt eine asymptomatische Phase, die Monate oder sogar Jahre dauern kann.

- **Stadium III:** ZNS-Invasion mit progredienter Meningoenzephalitis. Beginn Jahre nach der Infektion, Dauer bis zum letalen Ausgang nach Monaten oder wenigen Jahren.

Symptome: Initial Nachlässigkeit, Gleichgültigkeit. Dann Schläfrigkeit am Tage, oft kombiniert mit nächtlicher Unruhe und Schlafstörung. Schließlich neurologische Ausfallerscheinungen (extrapyramidale Störungen, Hirnnervenlähmungen), Kopf- Nacken- und Rückenschmerzen, final Stupor und Koma.

Klinik der ostafrikanischen Schlafkrankheit (durch *T. b. rhodesiense*): Die Symptome sind ähnlich wie bei der westafrikanischen Schlafkrankheit. Der Verlauf ist jedoch akuter, ohne scharfe Abgrenzung der drei Stadien. Viel häufiger und schwerer sind kardiale Manifestationen, denen die Patienten oft erliegen, bevor die ZNS-Läsionen beginnen. Es kommen hämolytische Anämien und Blutungen durch disseminierte intravaskuläre Gerinnung vor. Bei Touristen treten die Symptome der Allgemeininfektion (Fieber, Kopfschmerz, Unwohlsein) schon gegen Ende ihres Aufenthaltes oder kurz nach der Heimkehr auf. Exitus innerhalb von 9 Monaten.

Diagnostik.

Klinisch: Indizien sind Aufenthalt im Endemiegebieten, Insektenbiss, Primäraffekt an der Haut, Lymphknotenschwellungen im hinteren Halsdreieck und Tagesschlaf.

Laboruntersuchung: In der Fieberphase mikroskopischer Erregernachweis im Blutaussstrich oder dicken Tropfen mit Giemsa-Färbung (■ Abb. 10.19). Auch im Liquor, im Knochenmark und in Lymphknotenpunktaten sind Trypanosomen zu finden. Im Stadium III haben 50% der Patienten Trypanosomen im Liquor. Da Trypanosomen auf B-Lymphozyten als unspezifisches Mitogen wirken, ist die IgM-Fraktion im Serum stark erhöht. Serologische Diagnose mittels ELISA oder KBR.

Therapie.

Westafrikanische Schlafkrankheit: Im Stadium I und II mit Suramin (Germanin®) oder Pentamidin (Pentacarinat®). Im Stadium III mit Eflornithin (Ornidyl®).

Ostafrikanische Schlafkrankheit: Im Stadium I und II mit Suramin. Im Stadium III mit Melarsoprol (Arsobal®), das zur Arsenenzephalopathie führen kann.

Prognose. In unbehandelten Fällen infaust. In den Stadien I und II bei adäquater Therapie fast immer prompte Ausheilung. Im Stadium III Heilungschancen bis 90%, doch bleiben in manchen Fällen neurologische Defizite zurück. Die ostafrikanische Schlafkrankheit hat eine schlechtere Prognose als die westafrikanische. Reinfektionen kommen vor, da die Infektion keine Immunität hinterlässt. Es gibt keine Vakzine.

Chagas-Krankheit (Amerikanische Trypanosomiasis)

Erreger. *Trypanosoma cruzi*, ein Flagellat, die durch den Kot von Raubwanzen (*Triatoma festans* u.a.) übertragen wird. Bei der Blutmahlzeit von infizierten Wirten (Mensch und viele Säugierarten) gelangen die Parasiten in den Darm der Wanzen und vermehren sich dort. Auf der Haut des Menschen lagern die Wanzen während des Blutsaugens infektiösen Kot ab, aus dem die motilen Trypanosomen durch die Stichstelle, kleine Kratzwunden oder die intakte Schleimhaut (Konjunktiven) in den Körper eindringen. Sie werden von Makrophagen und Gewebezellen, vor allem von Muskelzellen (Herz, Skelett- und glatte Muskeln) aufgenommen und können sich nur intrazellulär und nach Umwandlung in geißellose Formen vermehren. Die bis zu 500 Parasiten enthaltenden Makrophagen werden als Pseudozysten bezeichnet. Nach etwa 5 Tagen nehmen die Trypanosomen wieder die begeißelte Form an, schwärmen ins Blut aus und befallen weitere Zellen. Anders als bei den Trypanosomen der Schlafkrankheit ändert sich ihre Antigenität nicht. Der akuten lokalen und Allgemeininfektion folgt ein Latenzstadium, das Jahre, Jahrzehnte oder lebenslang dauert. Nur in 20–40% der Fälle folgt ein chronisches Stadium mit kardialen (30%), intestinalen (6%) oder neurologischen (3%) Manifestationen. An deren Pathogenese könnten Autoimmunreaktionen beteiligt sein, da die Läsionen in diesem Stadium keine Erreger mehr enthalten.

Epidemiologie. Vorkommen im Verbreitungsgebiet der Raubwanzen: Mittel- und Südamerika, insbesondere in den Slums und auf dem Lande. Reservoir für *T. cruzi* sind Haustiere, Wildtiere und der Mensch. Die Zahl der infizierten Menschen wird auf 18 Millionen geschätzt, die Zahl der jährlichen Todesfälle auf 45.000. Die Übertragung kann auch diaplazentar und durch Bluttransfusionen erfolgen. In letzter Zeit haben Blutspender südamerikanischer Herkunft in den USA einige Krankheitsfälle verursacht.

Klinik. Die Infektion erfolgt meistens schon im Kindesalter. Im Krankheitsverlauf sind 3 Phasen zu unterscheiden.

- **Akute Phase:** Inkubationszeit 7–30 Tage. Lokale entzündliche Reaktion an der Haut mit regionaler Lymphknotenschwellung, nach Schmierinfektion auch Konjunktivitis mit Lidödem. Fast gleichzeitig Fieber, Ödeme, generalisierte Lymphknotenschwellungen, Hepato- und Splenomegalie. Selten floride Myokarditis, noch seltener Meningoenzephalitis, beide mit hoher Mortalitätsrate. In der Regel spontane

Rückbildung der Symptome in einigen Wochen. Bei etwa 50% der Infizierten geht die akute Phase unbemerkt vorüber.

- **Latente Phase:** Fortbestehen der Infektion, aber ohne Krankheitszeichen. Nachweisbar sind Antikörper, in 20–60% der Fälle auch Trypanosomen im Blut (per Xenodiagnose oder PCR). Bei der Mehrzahl der Patienten bleibt diese Phase ein Dauerzustand.
- **Chronische Phase:** Spätmanifestationen der Infektion nach 10–20 Jahren, die bei 20–40% der Patienten auftreten:
 - Chronische Kardiomyopathie (30%) durch eine Panmyokarditis mit biventrikulärer Herzinsuffizienz, Reizleitungsstörungen und finalem Herzversagen.
 - Megaösophagus und Megakolon (6%) durch Läsion und Untergang intramuraler autonomer Ganglienzellen.**Komplikationen:** Refluxsymptome, Dysphagie Aspirationspneumonie, Obstipation, Volvulus.
 - Periphere Neuropathie (3%) mit Ausfall der Sehnenreflexe.

Diagnostik. In der akuten Phase durch Erregernachweis, in der latenten und chronischen Phase durch den Nachweis von Antikörpern im Serum.

Erregernachweis: Frühestens 7–12 Tage nach der Infektion findet man Trypanosomen in Giemsa-gefärbten Blutaussstrichen oder dicken Tropfen. Manchmal ist erst die Blutkultur positiv. Im Latenzstadium und in der chronischen Phase gelingt der Erregernachweis häufig nicht, am ehesten durch den Xenotest, bei dem man trypanosomenfreie Raubwanzen zum Blutsaugen ansetzt und später ihren Darminhalt auf Erreger untersucht. Neuerdings wird die PCR zum Nachweis von Trypanosomen-DNA eingesetzt.

Antikörpernachweis: Zur Anwendung gelangen Komplementbindungstest, Immunfluoreszenztest und ELISA. Ein positives Ergebnis sollte mit zwei anderen Tests verifiziert werden, da falsch positive Resultate bei Infektionen mit anderen Parasiten und Autoimmunkrankheiten vorkommen.

Therapie. Nur in der akuten Phase erfolgversprechend. Deshalb ist die Frühdiagnose von größter Bedeutung. Heilungsraten bis zu 80% wurden mit Nifurtimox und Benznidazol erzielt. Die Manifestationen der chronischen Phase sprechen auf Antibiotika nicht mehr an. Sie können nur symptomatisch behandelt werden.

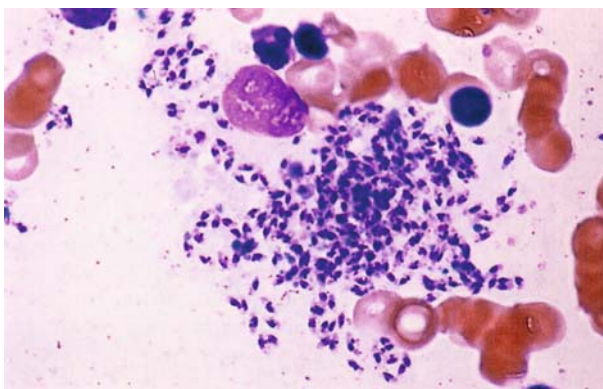
Prophylaxe. Großflächige Vektorbekämpfung mit Insektiziden, Gebrauch von Moskitonetzen, Verbesserung der Wohnverhältnisse, serologisches Screening von Blut- und Organspendern.

10.3.2 Leishmaniosen

Viszerale Leishmaniose (Kala Azar)

Erreger. *Leishmania-donovani*-Komplex (*L. donovani*, *L. infantum*, *L. chagasi*), obligat intrazelluläre Protozoen aus der Flagellatenfamilie, die von weiblichen Sandmücken (Phlebotomen) übertragen werden (▣ Abb. 10.20). Von infizierten Wirten (Mensch, Hund, kleine Nager) nehmen die Mücken bei der Blutmahlzeit geißellose, in Monozyten eingeschlossene Formen auf, aus denen im Mückendarm begeißelte Parasiten hervorgehen. Diese werden nach dem Mückenstich in die Hautwunde regurgitiert und hier sofort von Makrophagen aufgenommen. In den Phagozyten gehen die begeißelten in unbegeißelte Formen über und vermehren sich durch Zweiteilung bis die Zelle platzt. Nach erneuter Phagozytose wiederholt sich der intrazelluläre Vermehrungsprozess. Von den infizierten Makrophagen werden die Parasiten dann in die regionalen Lymphknoten und hämatogen in das gesamte Monozyten-Makrophagen-System verschleppt. Die Immunantwort des Organismus erfolgt ähnlich wie bei der Tuberkulose durch die Aktivierung von T-Lymphozyten und Granulombildung. In der Mehrzahl der Fälle werden die Leishmanien dadurch schon frühzeitig eliminiert, so dass die Infektion subklinisch verläuft. Bei herabgesetzter zellgebundener Immunabwehr kommt es dagegen zu einer schweren Erkrankung (Kala-Azar-Syndrom) mit Fieber, Schwellung von Leber, Milz und Lymphknoten sowie einer Panzytopenie durch Hypersplenismus und Knochenmarkbefall.

Epidemiologie. Vorkommen in 88 Ländern subtropischer und tropischer Gebiete außer Australien: Indien, China, Südrussland, Nordafrika, Mittelmeergebiet, Vorderer Orient, Süd- und Mittelamerika. Zusammengerechnet sind mit allen Leishmanien-Spezies weltweit 12 Millionen Menschen infiziert. Die WHO rechnet mit 2 Millionen Neuerkrankungen pro Jahr. Der Anteil



▣ **Abb. 10.20.** Viszerale Leishmaniose. Knochenmarksausstrich mit freiliegenden Leishmanien aus einem Makrophagen, der beim Ausstrich zerissen wurde (aus Löffler et al. Atlas der klinischen Hämatologie. 6. Aufl., Springer, Berlin 2004)

der viszeralen Leishmaniose-Fälle wird nicht angegeben. Selten wurden Übertragungen durch Bluttransfusionen und Geschlechtsverkehr beobachtet. Kinder und junge Erwachsene sind am empfänglichsten.

Klinik.

Inkubationszeit: Wochen oder Monate, bis zu einem Jahr. Die Läsion an der Stichstelle bleibt gewöhnlich unbemerkt.

Symptome: Akuter Beginn mit Fieber (2 Maxima in 24 Stunden), Husten, Pneumonie und Durchfällen, oft auch Nasenbluten. Schwellung von Leber, Milz und vor allem der inguinalen Lymphknoten. Das Hautkolorit kann erdgrau werden (daher der Name Kala Azar = schwarzes Fieber). In Endemiegebieten auch schleicher Beginn mit zunehmender Hinälligkeit und Schmerzen im linken Oberbauch durch großen Milztumor. Mortalität in unbehandelten Fällen 80–90% innerhalb von 1–2 Jahren. Bei manchen Überlebenden entwickeln sich nach 1–2 Jahren knotige Hautläsionen mit hohem Parasitengehalt.

Diagnostik.

Erregernachweis: In Giemsa-gefärbten Ausstrichen des Knochenmark- oder Milzpunktats. Erregerkultur auf Spezialnährböden und DNA-Nachweis mittels PCR werden selten benötigt.

Serologisch: Durch Antikörperrnachweis (IF oder ELISA). Der Kutantest auf zellvermittelte Immunität (analog der Tuberkulinprobe) wird erst in der Rekonvaleszenz positiv.

Laborbefunde: Panzytopenie, mit der Milzgröße und Krankheitsdauer zunehmend. Häufig Hämoglobinwerte von 8 g/dl und Leukopenien mit $2400/\text{mm}^3$ und relativer Lymphozytose. Thrombopenien meistens moderat. Ausgeprägte polyklonale Hypergammaglobulinämie.

Therapie. Mittel der Wahl ist Pentamidin i.v. oder i.m. für 28 Tage. Alternativ Natriumstibogluconat oder Amphotericin B. Gute Heilungschancen.

Kutane Leishmaniose

Erreger.

In der Alten Welt: *Leishmania tropica*, *Leishmania major*, *Leishmania aethiopica*.

In der Neuen Welt: *Leishmania-mexicana*-Komplex (*L. mexicana*, *L. amazonensis*).

Alle sind obligat intrazelluläre Protozoen aus der Flagellatenfamilie, die in gleicher Weise wie *L. donovani* von weiblichen Sandmücken (Phlebotomen) übertragen werden und sich in Makrophagen nach der Transformation in geißellose Formen vermehren. Die klinischen Manifestationen bleiben auf Haut und regionale Lymphknoten beschränkt. Sie heilen unter Narbenbildung spontan ab.

Epidemiologie. Weite Verbreitung in subtropischen und tropischen Regionen, gebunden an das Vorkommen von Phlebotomen. Erregerreservoir: Mensch, Hund, Nagetiere. An der französischen Mittelmeerküste werden jährlich annähernd 100 neue Fälle beobachtet. Hunde seien dort bis zu 50% verseucht. In Europa sind Importfälle keine Seltenheit.

Klinik.

Inkubationszeit: Wenige Wochen bis mehrere Monate, selten Jahre.

Symptome: An der Stichstelle einzeln (*L. tropica*) oder multipel (*L. major*) auftretende juckende Papel mit umgebendem Erythem, die an Größe zunimmt, zentral ulzeriert und sich mit einer Kruste bedeckt (■ Abb. 10.21). Der Randwall ist erhaben, oft hyperpigmentiert und scharf gegen die Umgebung abgegrenzt. Manchmal schwellen die regionalen Lymphknoten an. Die Abheilung erfolgt mit einer gefälzten Narbe nach einem weniger (*L. major*) oder länger (*L. tropica*) als einem Jahr dauernden Zeitraum. Die Ulzera sind schmerzlos und führen nicht zu Allgemeinsymptomen.



■ **Abb. 10.21.** Ausgedehnte Ulzeration bei kutaner Leishmaniose der Alten Welt (aus Braun-Falco et al. Dermatologie und Venerologie. 5. Aufl., Springer, Berlin 2005)

L. aethiopica und *L.-mexicana*-Komplex können bei Immunschwäche zur diffusen kutanen Leishmaniose mit chronischen nodulären Hautläsionen führen, die viele Parasiten, aber wenige Lymphozyten enthalten.

Diagnostik. Erregernachweis in Abstrichen vom Rande des Geschwürs oder Lymphknotenaspiraten entweder mikroskopisch, nach Giemsa-Färbung oder Anzucht auf Nährböden. Serologische Tests sind wegen gewöhnlich niedriger Antikörpertiter unergiebig. Dagegen wird der Leishmania-Hauttest positiv.

Therapie. Das Mittel der Wahl scheint Itraconazol (600 mg/Tag p.o. für 28 Tage) zu sein.

Mukokutane Leishmaniose (Espundia)

Erreger. Leishmanien des Subgenus *Viannia* (*L. braziliensis*, *L. guyanensis*, *L. panamensis*), die nur in der Neuen Welt vorkommen und von Sandmücken übertragen werden.

Epidemiologie. Die mukokutane Variante ist eine Zoonose unter kleinen Nagetieren in den Tropenwäldern Südamerikas, hauptsächlich des Amazonasgebietes. Übertragungen auf den Menschen haben häufig bei Rodungen in den enzootischen Arealen stattgefunden.

Klinik.

Inkubationszeit: 2–3 Monate.

Symptome: Beginn mit einem Ulkus, wie bei der kutanen Leishmaniose, das nach 6–15 Monaten vernarbt. Innerhalb eines Jahres oder nach Jahren metastasiert die Infektion in das nasopharyngeale Gewebe. Es entstehen Geschwüre an der Zungen-, Wangen- und Nasenschleimhaut, die zu mutilierenden Veränderungen an Gaumen und Nase führen, auch zu bedrohlichen Sekundärinfektionen.

Diagnostik. Exposition im Endemiegebiet. Erregernachweis in Abstrichen von den Läsionen (oft spärlich). Positiver Leishmanien-Kutan-Test.

Therapie. Amphotericin B oder fünfwertige Antimonpräparate.

10.3.3 Malaria

Erreger.

Arten: Vier von weiblichen Anophelesmücken übertragene Spezies der Gattung Plasmodien, die Leberzellen und Erythrozyten des Menschen befallen:

- **Plasmodium falciparum:** Malaria tropica
- **Plasmodium vivax:** Malaria tertiana
- **Plasmodium ovale:** Leichte Form der Malaria tertiana
- **Plasmodium malariae:** Malaria quartana.

Entwicklung und Vermehrung der Plasmodien in der Mücke:

Aufnahme von Gametozyten aus dem Blut infizierter Menschen → Verschmelzung von (männlichen) Mikrogameten mit (weiblichen) Makrogameten im Mückendarm zur diploiden Zygote (Ookinet), die in der Darmwand ausreift und in eine Oozyste mit mehreren tausend durch Reduktionsteilung haploid gewordene Sporozoiten übergeht → Zerfall der Oozyste, Ansammlung der infektionstüchtigen Sporozoiten im Mückenspeichel.

Entwicklung und Vermehrung der Plasmodien im Menschen:

- **Intrahepatisch:** Initial schnelles Eindringen der injizierten Sporozoiten in die Hepatozyten (ein Exemplar pro Zelle) → intrazelluläre Entwicklung jedes Sporozoiten zum Gewebeschizonten, der durch haploide Mitose (Schizogony) bis zu 40.000 Merozoiten liefert → Ruptur der Schizonten und Freisetzung der Merozoiten (nach 6–15 Tagen) → Befall weiterer Hepatozyten (Wiederholung des Vermehrungszyklus) und der Erythrozyten. Bei Infektionen mit *P. vivax* und *P. ovale* entstehen aus einigen Sporozoiten statt Gewebeschizonten kleine einkernige Hypnozoiten, die in den Hepatozyten Monate bis Jahre persistieren und zu Malariarückfällen führen können.
- **Intraerythrozytär:** Rezeptorvermitteltes Eindringen der Merozoiten in die Erythrozyten (ein Exemplar pro Zelle) → Entwicklung jedes Merozoiten zum ringförmigen Trophozyten der unter Konsum des Hämoglobins zum vielkernigen Schizonten heranwächst → Zerfall des Schizonten je nach Plasmodiumart in 6–36 Merozoiten, die bei der Zellruptur freigesetzt werden, in andere Erythrozyten eindringen und einen neuen Vermehrungszyklus beginnen. Nach kurzer Initialphase verlaufen die Schizogoniezyklen in regelmäßigen Zeitabständen. Bei *P. vivax*, *P. ovale* und *P. falciparum* dauern sie 48, bei *P. malariae* 72 Stunden. Zur Synchronisierung der Zyklen bei unbehandelter Malaria führen die Fieberschübe, weil Merozoiten bei Temperaturen >40 °C zugrunde gehen. *P. vivax* und *P. ovale* befallen überwiegend jugendliche Erythrozyten. *P. malariae* bevorzugt gealterte Erythrozyten, während *P. falciparum* in die Erythrozyten jeden Alters eindringt.

Nach einer oder mehreren Schizogoniegenerationen differenzieren sich einige Plasmodien zu einzelligen Geschlechtsformen (Mikro- und Makrogametozyten), die innerhalb weniger Tage absterben, wenn sie nicht von blutsaugenden Anophelesweibchen aufgenommen werden.

Pathogenetische Effekte der Plasmodien:

- **Anämie:** Durch intravaskuläre Hämolyse und Sequestration infizierter Erythrozyten in der Milz. Nach Vergrößerung kann die Milz auch normale Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten sequestrieren. Mit *P. falciparum* infizierte Erythrozyten werden zusätzlich durch Adhäsion an das Gefäßendothel und durch Rosettenbildung, die auch normale Erythrozyten einschließt, eliminiert.
- **Fieber und Allgemeinsymptome:** Induziert von Zytokinen (TNF- α und Interleukinen), die von Makrophagen nach Ak-

tivierung durch Hämolyseprodukte (Erythrozytentrümmer, Restkörper der Schizonten) freigesetzt werden.

- **Mikrozirkulationsstörungen:** Nur durch *P. falciparum*, resultierend aus Membranveränderungen an den Erythrozyten, die zur Adhäsion am Endothel und zur Rosettenbildung führen. Die Folgen sind ischämische Organschädigungen.

Epidemiologie. Endemisches Vorkommen in 90 Ländern von Afrika, Asien, Ozeanien, Zentral- und Südamerika und in der Karibik. Etwa die Hälfte der Weltbevölkerung lebt unter dem Infektionsrisiko. Die WHO rechnet pro Jahr mit 300–500 Millionen Neuinfektionen und 1,5–2,7 Millionen Todesfällen. Eine beachtliche Zahl von Malariainfektionen wird von Besuchern oder Heimkehrern aus den Tropen in nichttropische Länder eingeschleppt. In den USA sind es rund 3000, in Deutschland annähernd 1000 pro Jahr. Die mit Abstand häufigsten Malarieregner sind *P. falciparum* und *P. vivax*. In hohem Grade lebensbedrohlich ist nur die Infektion mit *P. falciparum*.

Erregerreservoir sind Malariakranke und Patienten mit asymptomatischer Parasitämie. Die Übertragung kann auch durch Bluttransfusionen, bei Drogenabhängigen durch kontaminierte Kanülen und Spritzen erfolgen.

Klinik.

Inkubationszeit: Von der Inokulation bis zu den ersten Symptomen 10–16 Tage, bei *P. malariae* 3–7 Wochen. Nach inadäquater Chemoprophylaxe einige Wochen (*P. falciparum*) oder Monate (*P. vivax*, *P. ovale*).

Symptome:

- **Prodromi:** Mattigkeit, Kopf-, Glieder- und Muskelschmerzen, Inappetenz, manchmal Übelkeit. Bei *M. tropica* ausgeprägter als bei *M. tertiana* und *quartana*. Dauer einige Tage.
- **Initialfieber:** Bedingt durch noch asynchrone Erythrozytenruptur. Setzt ohne Schüttelfrost ein, erreicht oft nur 38,5 °C, oft von Leibschmerzen, Erbrechen und Durchfällen begleitet. Dauer etwa 1 Woche.
- **Rhythmusfieber:** Fieberanfälle mit Schüttelfrost durch synchronisierte Erythrozytenruptur: Temperaturen um 40–41 °C für 3–8 Std. (Hitzestadium), begleitet von Unruhe, Tachykardie, starkem Kopfschmerz, Übelkeit und Erbrechen. Danach Fieberabfall innerhalb 2–3 Std. mit starkem Schweißausbruch (Schweißstadium). Die Milz ist geschwollen, die Parasitämie ausgeprägt. Die **Fieberattacken** treten bei der **Malaria tertiana** im **Abstand von 48 Stunden** (am Tag 1 und Tag 3), bei der **Malaria quartana** im **Abstand von 72 Stunden** (am Tag 1 und Tag 4) auf. Die Tropica-Plasmodien vermehren sich nicht streng synchron. Deshalb erfolgen Anstieg und Abfall der Temperatur langsamer, meist ohne Schüttelfrost und die Schübe in variablen Abständen (täglich, manchmal zweigipfelig, nach 36–48 Stunden, auch als Kontinua von 20–24 Stunden). Durch persistierende Hypnozoiten von *P. vivax* und *P. ovale* in der Leber kommen bei Malaria tertiana nach Monaten oder Jahren Spätrezidive vor. Bei der Ma-

alaria tropica treten nur Frührezidive (Intervall einige Wochen) durch persistierende Blutschizonten auf.

Komplikationen:

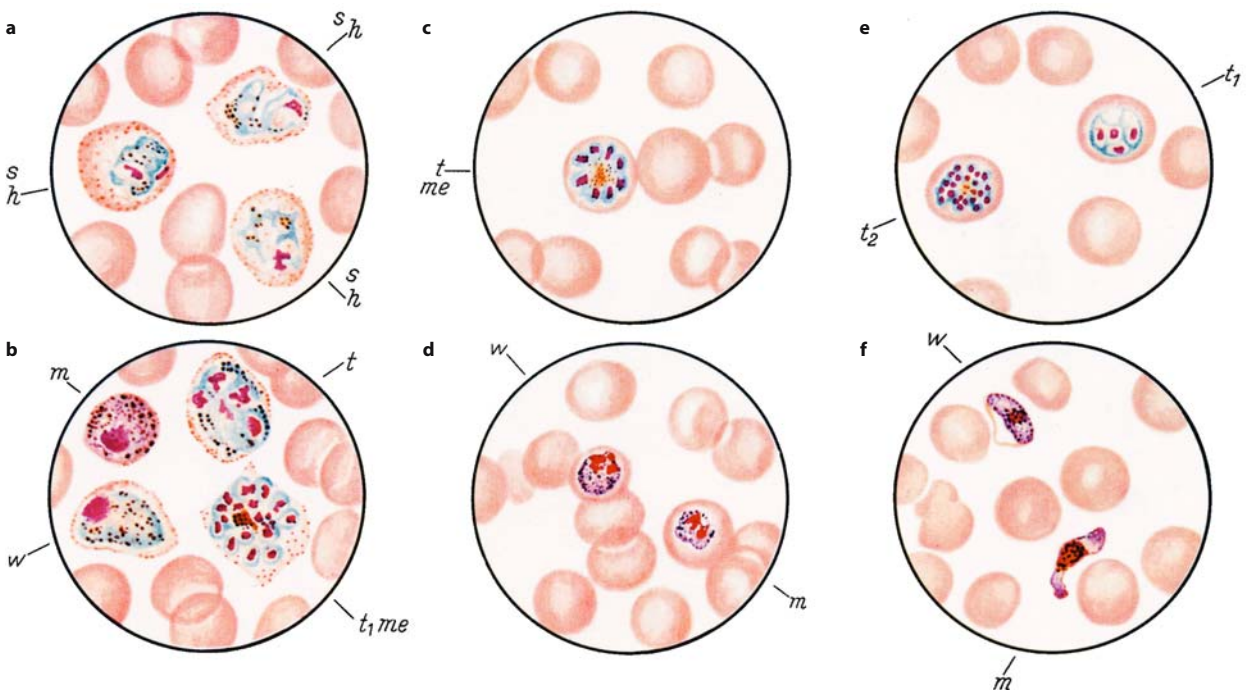
- **P. vivax:** Höhergradige Anämie bei chronischer nicht diagnostizierter Infektion. Selten Ruptur großer Milztumoren. Verlauf gutartig mit spontanem Sistieren der Fieberschübe nach 8–10 Anfällen. Bei Infektion mit *P. ovale* nur 5–8 Fieberschübe. Todesfälle sehr selten.
- **P. malariae:** Progrediente Immunkomplex-Nephritis bei Kindern mit chronischer Infektion. Verlauf gutartig.
- **P. falciparum:** Hohe Morbidität und Mortalität infolge massiver Parasitämie mit Kapillarverstopfung durch Adhärenz und Rosettenbildung befallener Erythrozyten (Anteil bis 30%). Schon initial stark reduzierter Allgemeinzustand, häufig Bronchitis, auch Pneumonie. Schnell zunehmende, meist schwere Anämie mit Hepatosplenomegalie und Ikterus, auch Thrombopenie und Blutungen infolge disseminierter intravaskulärer Gerinnung. Besondere Varianten:
 - **zerebrale Form:** Delir, Krämpfe, Paresen, Koma
 - **kardiovaskuläre Form:** Myokarditis
 - **gastrointestinale Form:** Erbrechen, choleraähnliche oder blutig-schleimige Durchfälle

- **renale Form:** akutes Nierenversagen
- **Multiorganversagen:** durch Ischämie bei disseminierter intravaskulärer Gerinnung.

Der Exitus erfolgt oft innerhalb weniger Tage, gewöhnlich im irreversiblen Schock. Bei den Überlebenden klingt die Infektion nach 2–3 Tagen spontan ab.

Immunität: Bei ständiger Exposition verhindern zelluläre und humorale Abwehrreaktionen das Auftreten einer massiven Parasitämie, aber nicht die Infektion. Asymptomatische Parasitämien kommen in holo- oder hyperendemischen Gebieten bei Erwachsenen und älteren Kindern häufig vor. Säuglinge sind dort durch passive Übertragung mütterlicher Antikörper einige Monate geschützt. Die Primärinfektion verläuft zwischen dem 1. und 10. Lebensjahr gewöhnlich schwer.

Diagnostik. Bei Patienten mit unklarem Fieber, die sich in Malaria-gebieten aufgehalten haben, muss – auch bei erfolgter Chemoprophylaxe – an Malaria gedacht werden, insbesondere an *M. tropica* mit ihrem oft atypischen Fiebrerrhythmus. Nachweis und Differenzierung der Plasmodien im Giemsa-gefärbten Blutausstrich oder dicken Tropfen (Entnahme vor dem Fieberanfall) (▣ Abb. 10.22):



▣ **Abb. 10.22a–f.** Malaria Parasiten im Ausstrich (Giemsa). **a M. tertiana:** halbwachsene Schizonten (h), **b M. Tertiana:** Schizont (t), in Teilung mit Merozoiten (t_1 me), weiblicher Makrogametozyt (w), männlicher Mikrogametozyt (m), Erythrozyten vergrößert, **c M. quartana:** Schizont in Teilung (t_1 me), Erythrozytengröße normal, **d M. quartana:** Makroga-

metozyt (w), Mikrogametozyt (m), **e M. tropica:** Schizontenbildung beginnend (t_1), vollendet (t_2), **f M. Tropica:** Makrogamet (w) und Mikrogamet (m), (aus Löffler et al. Atlas der klinischen Hämatologie. 6. Aufl., Springer, Berlin 2004)

- **P. falciparum:** Im Blut gewöhnlich keine Schizonten (werden sequestriert), aber reichlich frühe Trophozoiten (Ringformen), oft mit Doppelkernen, nicht selten 2 in einem Erythrozyten; daneben halbmondförmige Gametozyten, vor allem im dicken Tropfen zu erfassen. Ergänzt durch Streifen-Schnelltest mit einem Blutstropfen auf histidinreiches Protein 2 von *P. falciparum*.
- **P. vivax:** Vergrößerung der befallenen Erythrozyten, oft mit roter Schüffner-Tüpfelung. Ringformen mit großer Vakuole oder große zerklüftete Gebilde mit diffus verteiltem Pigment, im reifen Schizonten (mit 12–24 Merozoiten) zentral oder peripher. Gametozyten rundlich, mit kleinem Kern und diffusem Pigment.
- **P. ovale:** Vergrößerung der befallenen Erythrozyten, Erythrozytenform oft oval mit ausgefransten Rändern und starker Schüffner-Tüpfelung Schizonten rundlich mit 8 Merozoiten.
- **P. malariae:** Befallene Erythrozyten normal groß oder kleiner. Trophozoiten mit breitem Plasmasaum, in Bandformen übergehend. Gametozyten rund, kleiner als bei *P. vivax*.

Prophylaxe.

Mückenabwehr: Kleidung mit langen Ärmeln und Hosen. Repellents auf Haut und Kleider. Moskitonetze und Insektizide in Schlafräumen. Die Stechmücken fliegen vor allem in der Dämmerung und nachts.

Chemoprophylaxe: Da es kein Mittel gibt, das Sporoziten abtötet, kann nicht die Infektion, sondern nur die Entwicklung einer symptomatischen Malaria durch die asexuellen Erythrozytenformen verhindert werden. Auf der Karte in [Abb. 10.23](#) sind die aktuellen Empfehlungen zur Chemoprophylaxe der Malaria angegeben. Es fällt auf, dass diese Maßnahme für mehrere Regionen nicht mehr empfohlen wird. Dafür werden Medikamente für eine Notfalltherapie angegeben.

Zur Prophylaxe kommen folgende **Medikamente** zum Einsatz:

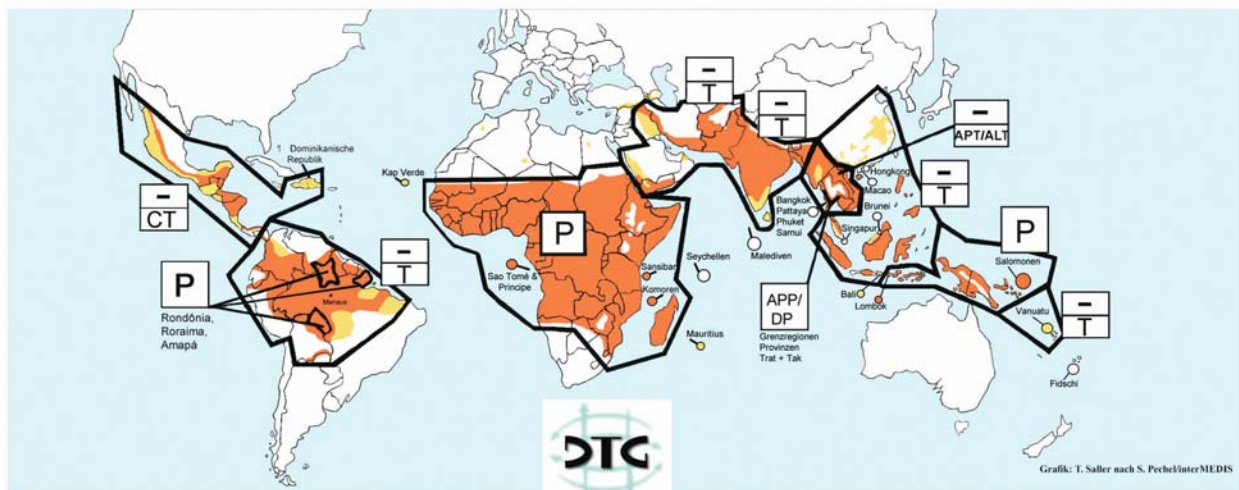
- **Mefloquin (Lariam®):** 250 mg (1 Tbl.) pro Woche. 1–3 Wochen vor bis 4 Wochen nach Aufenthalt.
- **Atovaquon/Proguanil (Malarone®):** 1 Tabl. f. Erw. (250/100 mg), f. Kd. <40 kg. (62,5/25 mg). **Dosis:** 1 Tabl. 1–2 Tage vor bis 7 Tage nach Aufenthalt.

Malariaprophylaxe 2005

Einteilung in Zonen mit unterschiedlicher medikamentöser Chemoprophylaxe gemäß Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG)
Stand: Mai 2005

- Gebiete, wo die Malaria nicht oder nicht mehr vorkommt
- Gebiete mit sehr beschränktem Malariarisiko; Malariaübertragung selten
- Gebiete mit Malariaübertragung

P	Mefloquin (Lariam®), alternativ Atovaquon/Proguanil (Malarone®) oder Doxycyclin* zur Chemoprophylaxe * für diese Indikation in Deutschland nicht zugelassen	- APT/ALT	Keine Chemoprophylaxe empfohlen Atovaquon/Proguanil (Malarone®) oder Artemether/Lumefantrin (Riamet®) zur Notfalltherapie
APP/DP	Atovaquon/Proguanil (Malarone®) oder Doxycyclin* zur Chemoprophylaxe * für diese Indikation in Deutschland nicht zugelassen	- T	Keine Chemoprophylaxe empfohlen Mefloquin (Lariam®) oder alternativ Atovaquon/Proguanil (Malarone®) oder alternativ Artemether/Lumefantrin (Riamet®) zur Notfalltherapie
Alle Malaria-gebiete	Mückenschutz empfohlen (minimales Risiko, siehe Länderliste)	- CT	Keine Chemoprophylaxe empfohlen Chloroquin zur Notfalltherapie



Angepasst nach WHO International Travel and Health 2004.

■ **Abb. 10.23.** Gebiete, für die eine Malariaprophylaxe empfohlen wird (www.dtg.org/laender.html)

- **Doxycyclin:** Erw. 100 mg/Tag, Kinder <8 J. 2 mg/kg/Tag vom 1. Tag vor bis 4 Wochen nach Aufenthalt (in Deutschland für diese Indikation nicht zugelassen).

Notfalltherapien:

- **Atovaquon/Proguanil (Malarone®):** Erw. Einmaldosis 1000/400 mg (= 4 Tbl.) an 3 aufeinander folgenden Tagen, Kd. 1–3 Tabl./Tag.
- **Artemether/Lumefantrin (Riamet®):** 80/480 mg (= 4 Tbl.) initial, nach 8 h weitere 4 Tbl., am 2. und 3. Tag je 2-mal 4 Tbl. (insgesamt 24 Tbl.).
- **Mefloquin (Lariam®):** Initial 750 mg (= 3 Tbl.), Erw. nach 6–8 h 500 mg (= 2 Tbl.), nach weiteren 6–8 Std. 250 mg (1 Tbl.), Kd. <45 kg 15 mg/kg nach 6–12 Std. 10 mg/kg.
- **Chloroquin-Phosphat (Resochin®):** Tbl. zu 250 u. 500 mg (= 150/300 mg Base). Initial 600 mg Base (= 4 Tbl.), 6, 24 und 48 Std. nach Therapiebeginn je 300 mg (= 2 Tbl.). Kinder: sofort 10 mg Base/kg, nach 6, 24 und 48 Std. je 5 mg/kg.

Therapie.

Schwere Infektionen: Die Malaria tropica (*P. falciparum*) ist für nichtimmune Patienten lebensgefährlich und erfordert intensivmedizinische Behandlung.

Medikamentöses Vorgehen:

- **Chinidin-Glucuronat intravenös:** Sättigungsdosis 10 mg/kg in 300 ml Kochsalzlösung über 1–2 Stunden (maximal 600 mg), danach 0,02 mg/kg/min über mindestens 24 Stunden. Dabei auf Hypotonie und Hypoglykämie achten.
- **Orale Weiterbehandlung mit Chininsulfat:** Nach 24 Stunden bzw. wenn orale Einnahme möglich: Erw. 650 mg alle 8 Std., Kd. 10 mg/kg alle 8 Std. für 3–7 Tage.
Zusätzlich: Doxycyclin (2-mal 100 mg/Tag für 7 Tage, Kd. 2 mg/kg) oder
- **Clindamycin:** 20 mg/kg, verteilt auf 3 Dosen, für 7 Tage. Statt Clindamycin kann Fansidar® (Primethamine-Sulfadoxine) eingenommen werden: Eine Dosis (Erw. 3 Tbl., Kd. 0,5–2,5 Tbl.) am letzten Tag der Einnahme von Chininsulfat.

Orale Behandlung von Infektionen bei Chloroquin-resistenten *P. vivax* und Drogen-resistenten *P. falciparum*:

- Mefloquin (Lariam®): wie oben oder
- Atovaquon/Proguanil (Malarone®): wie oben.

Orale Behandlung von Infektionen mit *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* und Chloroquin-empfindlichen *P. falciparum*:

- Chloroquin (Resochin®): wie oben.

Eradikation latenter Gewebsformen von *P. vivax* und *P. ovale* (Rezidivprophylaxe):

- **Primaquine-Phosphat:** 52,6 mg (30 mg Base) pro Tag für 14 Tage. Beginn 4 Tage nach der akuten Attacke. Kinder: 1,06 mg (0,6 mg Base) für 14 Tage. Das Mittel ist gegen Ery-

throzytenformen und damit bei der akuten Krankheit unwirksam. Primaquine ist bei G6PD und Schwangerschaft kontraindiziert.

10.3.4 Toxoplasmose

Erreger. *Toxoplasma gondii*, ein Protozoon, das Menschen, Säugtiere und Vögel befällt. Von diesem Parasiten gibt es mehrere Stämme, die sich in Virulenz, genetischen und biologischen Eigenschaften unterscheiden.

Lebenszyklus und Ansteckungsquellen: Hauptwirt mit geschlechtlicher Vermehrung des Erregers ist die Katze, Zwischenwirte mit ausschließlich ungeschlechtlicher Vermehrung sind alle anderen infizierten Tiere und der Mensch.

Geschlechtliche Vermehrung: Nur im Darm infizierter Katzen findet eine geschlechtliche Vermehrung der Parasiten statt. Sie werden in massenhaft gebildeten Oozysten während einiger Wochen im Katzenkot ausgeschieden (100 Millionen pro Tag). Einige Tage nach der Ausscheidung teilt sich jede Oozyste in zwei Sporozysten, die je 4 infektiöse Sporozoiten enthalten und in feuchter Erde mehrere Jahre überleben. Der kontaminierte Boden kann zur Ansteckungsquelle für Menschen und Tiere werden, vor allem für Mäuse, Ratten, Kaninchen, Hunde und Weidetiere, natürlich auch für gesunde Katzen.

Ungeschlechtliche Vermehrung: Im Darm der infizierten Menschen und Tiere werden die Sporozoiten aus den Zysten freigesetzt. Sie penetrieren ins Darmepithel und werden dort zu Tachyzoiten (Trophozoiten) transformiert, die auf dem Blut- und Lymphweg in alle Organe und Gewebe, aber nicht in den Kot gelangen. Die Tachyzoiten befallen nur kernhaltige Zellen (also keine Erythrozyten). Ihre Vermehrung erfolgt durch ungeschlechtliche Zweiteilung und zwar ausschließlich in intrazellulären Vakuolen. Nach der Ruptur parasitenbeladener Zellen breitet sich die Infektion schnell weiter aus, wird aber durch humorale und zelluläre Immunreaktionen meistens bald eingedämmt. Als Reste bleiben in verschiedenen Organen, vorwiegend im ZNS, in der Retina und im Muskelgewebe, Zysten mit mehreren tausend bradytrophen Einzelparasiten, den Bradyzoiten (Zystozoiten), zurück, die lebenslang persistieren können. Wenn die Gewebezysten durch Degeneration rupturieren, bilden sich in der Umgebung neue. Nur bei immungeschwächten Individuen flackert dann die Allgemeininfektion wieder auf. Der Verzehr zystenhaltigen Fleisches ist neben den Sporozysten im Katzenkot die zweite Ansteckungsquelle für Mensch und Tiere. Nach der Aufnahme in Darm zerfallen die Gewebezysten und setzen Bradyzoiten frei, aus denen – wie aus den Sporozoiten – Tachyzoiten hervorgehen. Geschlossen wird der Lebenszyklus der Toxoplasmen, wenn Katzen infizierte Mäuse oder Vögel fressen.

Diaplazentare Übertragung: Zur kongenitalen Toxoplasmose kommt es in einem Drittel der Fälle bei mütterlicher Erstinfektion während der Schwangerschaft. Mütter, die bereits Anti-

körper gegen Toxoplasmen haben, infizieren ihre Embryonen nicht.

Parenterale Übertragung: Seltene Komplikation von Bluttransfusionen und Organtransplantationen.

Epidemiologie. Da die Toxoplasmose meistens asymptomatisch verläuft, wurde ihre weltweite Verbreitung erst nach der Einführung eines erregerspezifischen serologischen Tests durch Sabin und Feldman (1948) erkannt. Den Parasiten hatten Nicolle und Manceaux bereits 1908 in afrikanischen Nagetieren, den Gondi, nachgewiesen und ihn nach diesen benannt. Die Rolle der Katze als Hauptwirt und Überträger entdeckte Hutchison 1967. Nach Schätzungen ist etwa ein Drittel der Weltbevölkerung mit *T. gondii* infiziert. Die Seroprävalenz nimmt mit jedem Lebensjahrzehnt um etwa 10% zu und erreicht in der Altersgruppe der 60–65-Jährigen bis zu 70%. Pränatale Infektionen beobachtet man bei etwa 3 auf 1000 Lebendgeburten.

Der vorherrschende Infektionsmodus beim Menschen ist ungewiss. In den USA spielt die Aufnahme von Oozysten bzw. Sporozysten aus dem Katzenkot eine größere Rolle als der Verzehr von zystenhaltigem, ungenügend erhitztem oder mangelhaft tiefgefrorenem Fleisch. Immerhin erwiesen sich dort Lammfleisch zu 10–20%, Schweinefleisch zu 25–35% und Rindfleisch nur zu 1% mit Gewebezysten kontaminiert, von denen zur Infektion eine einzelne genügt.

Klinik.

Latente Infektion: Asymptomatische Verlaufsform bei 80–90% der Infizierten mit intaktem Immunsystem. Nachweisbar an positiven Seroreaktionen.

Postnatal erworbene Toxoplasmose: Inkubationszeit 1–3 Wochen.

Lymphadenopathische Form: Häufigste Variante, klinisch der Mononukleose ähnlich. **Symptome:** Schwellung der zervikalen und okzipitalen, manchmal auch der supraklavikulären, inguinalen und mediastinalen Lymphknoten. Dazu in 20–40% der Fälle Fieber unter 40 °C, Mattigkeit, Pharyngitis, Kopf- und Gliederschmerzen. Selten makulopapulöser Hautausschlag. Bei immunkompetenten Individuen nur ausnahmsweise Pneumonie, Myokarditis und Meningoenzephalitis. Im Blutbild atypische Lymphozytose, leichte Anämie und Leukopenie und gering erhöhte Transaminasen. Krankheitsdauer bis zum Verschwinden der Lymphknotenschwellungen einige Wochen bis wenige Monate.

Fulminante disseminierte Form: Kommt fast nur bei AIDS und anderen Formen ausgeprägter Immunsuppression vor. Meistens handelt es sich um die Reaktivierung einer latenten Infektion.

Führendes Symptom ist eine **Toxoplasmose-Enzephalitis**, an der etwa 28% der HIV-Infizierten mit IgG-Titern gegen *T. gondii* erkranken, wenn sie das AIDS-Stadium erreicht haben. Symptome sind hohes Fieber, Kräfteverfall, Benommenheit, kognitive Stö-

rungen, Kopfschmerz, Krampfanfälle, extrapyramidale Störungen, Hirnnervenlähmungen, Sehstörungen, auch Hemiparesen. Daneben Pneumonie, Myokarditis, Hepatitis, manchmal disseminierte intravaskuläre Gerinnung. Ohne Therapie hohe Letalität.

Augentoxoplasmose: Bei postnatal erworbener Toxoplasmose, ist selten, bei AIDS-Kranken auch isoliert vorkommend. **Manifestationen:** Konjunktivitis, Iridozyklitis, Neuritis-N.-optici, Vaskulitis retinae, Augenmuskelparesen. Auffälligste Symptome sind ein retinochorioiditischer Solitärherd in der Makula und Retinochorioiditis juxtapapillaris (Jensen).

Kongenitale Toxoplasmose: Das Übertragungsrisiko während der parasitärischen Phase der akut infizierten Mutter steigt von 15% im ersten, über 30% im zweiten auf 60% im dritten Trimenon. Je früher der Fetus infiziert wird, desto schwerer die Infektion. **Manifestationen:** Abort, Früh- oder Totgeburt bis zu Kindern mit der klassischen **Symptomtrias** der **angeborenen Toxoplasmose:** Hydrozephalus internus, intrazerebrale Verkalkungen, Retinochorioiditis (mit Pseudokolobom des gelben Flecks). Viele infizierte Kinder sind bei der Geburt noch unauffällig. Einige bleiben symptomfrei, andere entwickeln Monate oder Jahre später Manifestationen einer zerebralen Toxoplasmose, d.h. eine Retinochorioiditis oder andere Augenauffektionen (Strabismus, Blindheit), Krampfanfälle, psychomotorische Störungen oder geistige Retardierung.

Diagnostik.

Serologie: Bestimmung spezifischer Toxoplasma-Antikörper der Typen IgM, IgG und IgA mit verschiedenen Methoden (ELISA, ISAGA). Das simultane Vorhandensein von IgM und IgG spricht für eine frische Infektion, vor allem bei gleichzeitiger Anwesenheit von IgA. Bei überstandenen Infekten ist nur IgG nachzuweisen, wobei der Infektionszeitpunkt wegen lebenslanger Persistenz der Antikörper ungewiss bleibt. In der Abklingphase werden für einige Monate noch niedrige IgM-Titer gefunden.

Beim **Neugeborenen** ist eine Infektion anzunehmen, wenn im Serum IgM oder ein persistierender IgG-Titer nachzuweisen ist. (IgG passiert die Plazenta, IgM nicht).

Bei der **floriden Augen-Toxoplasmose** fehlen Antikörper vom Typ IgM. Die Diagnose basiert auf dem ophthalmologischen Befund in Verbindung mit oft nur niedrigen IgG-Titern. Für die Diagnose der **Toxoplasmose-Reaktivierung** bei AIDS ist die Serologie ungeeignet: IgM fehlt und die IgG-Titer erlauben nicht, zwischen reaktiverter und latenter Infektion zu unterscheiden.

Erregernachweis: Anzüchtung durch Inokulation des Untersuchungsmaterials in die Bauchhöhle empfindlicher Mäuse. Neuerdings auch Genomnachweis mittels PCR. Anwendung zur Sicherung der Diagnose bei kongenitaler Toxoplasmose (mit Plazentagewebe oder Amnionflüssigkeit) und bei Toxoplasmose-Enzephalitis der AIDS-Kranken (mit Liquor oder Gehirnbiopsie). Die Enzephalitis-Diagnose stützt sich weitgehend auf den

Nachweis multipler rundlicher Läsionen im ZNS mittels CT oder MRT.

Therapie.

Indikationen: Immunkompetente Erwachsene und Kinder mit akuter Lymphadenitis sind nicht behandlungsbedürftig. Angezeigt ist die lang dauernde, relativ toxische Chemotherapie bei kongenitaler und Augentoxoplasmose, bei frisch infizierten Schwangeren und bei immungeschwächten Patienten mit schweren lebensbedrohlichen Verlaufsformen, insbesondere bei der AIDS-Enzephalitis.

Medikamente:

- **Standardschema bei AIDS:** Pyrimethamin (Daraprim®): Loading Dose 200 mg/Tag, danach 25 mg/Tag in einer Dosis. Kombiniert mit 4×1,0–1,5 g/Tag Sulfadiazin oder Clindamycin (4×600 mg i.v. oder 4×300–450 mg/Tag). Ergänzt mit 1×10 mg/Tag Folsäure zur Verhinderung von Blutbildungsstörungen. Behandlungsdauer 3–6 Wochen. Danach lebenslange Fortsetzung als Suppressionstherapie mit leicht verminderter Dosis.
- **Alternativ:** Pyrimethamin plus entweder Azithromycin (1200 mg/Tag p.o.) oder Atovaquon (4×750 mg/Tag p.o.).
- **Kongenitale Toxoplasmose:** Pyrimethamin 1 mg/kg/Tag in einer Dosis plus Sulfadiazin 100 mg/kg/Tag in 2 Dosen plus 2×3 mg Folsäure/Wo. für 6 Wochen. Dann Spiramycin 100 mg/kg/Tag in einer Dosis für 4 Wochen. Beide Regime abwechselnd als 4-wöchige Therapiezyklen 1 Jahr lang verabreichen.
- **Augentoxoplasmose bei Immunkompetenten:** Pyrimethamin plus Sulfadiazin für einen Monat.
- **Schwangere im ersten Trimenon:** Spiramycin 3 g/Tag in 3 Dosen.

Prophylaxe.

Allgemeine Regeln: Kein rohes oder mangelhaft erhitztes Fleisch essen. Zysten werden bei 60 °C und Einfrieren zerstört. Kontakt mit Katzen meiden. Häufiger Hände waschen, etwa nach Gartenarbeit. Gemüse gründlich waschen, das mit Katzenkot kontaminiert sein könnte.

Chemoprophylaxe: Indiziert bei HIV-Infizierten mit Toxoplasma-IgG-Antikörpern: Trimethoprim/Sulfamethoxazol 1×160/800 mg/Tag.

10.3.5 Amöbiasis

Erreger. Entamoeba histolytica, ein Protozoon, morphologisch identisch mit der ebenfalls weit verbreiteten nicht pathogenen Entamoeba dispar. Beide Amöben kommen nur beim Menschen und bei Affen vor. Sie halten sich im Dickdarm als motile Trophozoiten auf, die sich durch Zweiteilung fortpflanzen und als Dauerformen Zysten bilden, die im Stuhl ausgeschieden werden. Trophozoiten gehen außerhalb des Körpers schnell zugrunde.

Übertragung: Die Infektion mit E. histolytica erfolgt durch Aufnahme von Zysten mit der Nahrung, bei homosexuellen Männern auch durch oral-analen Kontakt. Aus jeder Zyste wird im Darm eine vierkernige Amöbe freigesetzt, aus der durch Teilung 8 Trophozoiten hervorgehen, die sich weiter vermehren. Die Trophozoiten von E. histolytica greifen selektiv die Dickdarmschleimhaut an. Sie heften sich mit einem Adhäsion an die Schleimhautoberfläche, lysieren mit einem porenbildenden Protein die Epithelzellen und dringen mit proteolytischen Enzymen destrukturierend in die Darmwand ein. Dabei entstehen Erosionen, oberflächliche oder tiefe Geschwüre, letztere mit unterminierten Rändern. Zusätzlich zur Gewebeerstörung stimulieren die Trophozoiten die intestinale Sekretion und rufen dadurch Diarrhöen hervor. An Komplikationen kann es zur Darmperforation und zu extraintestinalen Absiedlungen mit Abszessbildung in der Leber, im Gehirn und in anderen Organen kommen.

Epidemiologie. Frühere epidemiologische Studien basierten allein auf Stuhluntersuchungen. Folglich konnten sie nicht zwischen Infektionen mit E. histolytica und E. dispar unterscheiden. Das gelang erst als man erkannte, dass nur die invasive Infektion mit E. histolytica zur Antikörperbildung führt. Insgesamt sind weltweit etwa 500 Millionen Personen von den Amöben befallen, davon 50 Millionen mit E. histolytica, die pro Jahr 40.000 Todesfälle verursacht. Hauptverbreitungsgebiete beider Amöbenspezies sind die Entwicklungsländer in den Tropen: Mexiko, Indien, Mittel- und Südamerika, das tropische Asien und Afrika. Tropenreisende sind relativ selten betroffen. Von 2700 deutschen Tropenheimkehrern waren nur 0,3% mit E. histolytica infiziert. Häufigste Ansteckungsquellen sind kontaminiertes Trinkwasser (bei undichten Wasser- und Abwasserleitungen, fehlenden oder mangelhaften Toiletten) und zystenhaltige Nahrungsmittel (Obst, Gemüse). Auch Fliegen können Amöbenzysten verbreiten.

Klinik. Zahlreiche Infektionen mit E. histolytica verlaufen asymptomatisch. In den klinisch manifesten Fällen ist zwischen nichtdysenterischer und dysenterischer Amöbiasis zu unterscheiden. Das Kriterium der Dysenterie sind blutig-schleimige Durchfälle. Die extraintestinalen metastatischen Manifestationen kommen nach leichten und schweren Formen der intestinalen Amöbiasis vor.

Nichtdysenterische Amöbiasis: Infektion leichteren Grades mit folgenden **Symptomen:** Einem Tag mit Leibkrämpfen und Diarrhö folgen ein bis zwei Tage ohne Diarrhö oder sogar mit Obstipation. Dann kehren Krämpfe und Durchfälle zurück. Die Patienten tolerieren ihre Symptome für einen Monat oder länger, da sie alle paar Tage das Empfinden einer Besserung haben. Schwäche und Gewichtsverlust führen sie eher zum Arzt als die Diarrhöen. Der Übergang in eine dysenterische Diarrhö kommt vor.

Dysenterische Amöbiasis: Invasive Colitis mit Krämpfen, Tenesmen und blutig-schleimigen Durchfällen, in schweren Fällen mit Fieber und diffuser Druckschmerzhaftigkeit des Abdomens. Zur Abwehrspannung kommt es erst bei Kolonperforation.

10.3 · Infektionen durch Protozoen

Fulminante Kolitiden können zum toxischen Megakolon führen. Sie werden vor allem bei Kindern, schwangeren Frauen und Patienten unter Glukokortikoidtherapie beobachtet. Selten ist das Amöbom, eine segmentale Masse aus Granulationsgewebe, die im Kolon auf dem Boden einer lokalisierten Amöbeninfektion entsteht.

Extraintestinale Amöbiasis:

■ **Leberabszess:** Nur ein Drittel der Patienten hat gleichzeitig eine Diarrhö. Meistens liegt die symptomatische intestinale Amöbiasis mehrere Monate zurück. In manchen Fällen wird anamnestisch keine Diarrhö angegeben.

Symptome: Fieber, Schmerzen im rechten Oberbauch, die auch fehlen können. Leukozytose $>10.000/\text{mm}^3$. Am häufigsten sind singuläre Abszesse im rechten Leberlappen.

Komplikationen: Abszessruptur in die Lunge (mit bronchopleuraler Fistel), seltener ins Perikard oder Peritoneum.

Diagnostik.

Stuhluntersuchung: Meistens gelingt der mikroskopische Nachweis der Trophozoiten im Nativpräparat aus einer frisch entnommenen, noch körperwarmen Stuhlprobe, einem Gewebeabstrich oder aus Biopsiematerial. Trophozoiten und Zysten sind auch im frisch fixierten und dann gefärbten Stuhl mikroskopisch zu erfassen. Zur Unterscheidung von *E. dispar* dient ein Immunassay (EIA). Mit 3 Stuhluntersuchungen an 3 verschiedenen Tagen wird eine diagnostische Sensitivität von 95% erreicht.

Serologie: Antikörper werden nur gegen *E. histolytica* gebildet. Der **indirekte Hämagglutininest** (IHA) bleibt bis zu 10 Jahren positiv, die ELISA werden nach 6–12 Monaten wieder negativ und zeigen deshalb frischere Infektionen an. Der **Antikörpernachweis** ist eine wichtige Ergänzung zur Stuhluntersuchung, besonders bei Verdacht auf Amöbenabszess. Denn bei dieser und anderen extraintestinalen Manifestationen ist der Stuhl nicht selten amöbenfrei.

Endoskopie: Die Sigmoidoskopie sollte ohne vorherige Darmreinigung durchgeführt werden, um die Chance für die Entdeckung von Amöben zu erhöhen. Man sieht flache, mit gelbem oder weißem Exsudat bedeckte Geschwüre, manchmal auch nur ein diffuses Mukosaerythem. Die Befunde sind nicht spezifisch.

Bildgebende Verfahren: Leberabszesse werden sonographisch oder mittels CT erfasst. Eine gezielte Punktion sollte nur bei zweifelhafter Serologie erfolgen, um einen pyogenen Abszess auszuschließen.

Therapie.

Intestinal invasive und extraintestinale Amöbiasis:

- **Metronidazol:** 3×750 mg p.o. oder 3×500 mg i.v. für 5–10 Tage. Kinder 30–45 mg/kg in 3 Dosen oder
- **Tinidazol (Simplotan®):** 1×2 g p.o. für 3 Tage.

Anschlussbehandlung mit einem Darmlumenamöbozid für 10 Tage: Diloxanid (Furamid®): $3 \times$ tgl. 500 mg oder Paromomycin (Humatin®): 25–30 mg/kg in 3 Dosen.

Asymptomatische Träger: Darmlumen-Amöbozid wie oben. Eventuell Metronidazol wegen Gefahr der Gehirninvasion.

Leberabszess: Konservative Therapie mit Metronidazol, bei positivem Stuhlbefund anschließend mit einem Darmlumenamöbozid (Letalität unter 1%). Perkutane Drainage nur bei drohender oder erfolgter Ruptur. Chirurgische Intervention bei Kolonperforation.

Prävention. Die Infektionsgefahr geht hauptsächlich von fäkal verunreinigten Nahrungsmitteln und Getränken aus. Ein asymptomatischer Carrier kann täglich bis zu 15 Milliarden Zysten ausscheiden. Deshalb in Endemiegebieten nur gekochte Speisen und geschälte Früchte essen, keine Salate. Kein Wasser aus der Leitung, sondern nur aus Wasserflaschen trinken. Eine Immunprophylaxe wird tierexperimentell entwickelt, ist aber noch nicht verfügbar.

10.3.6 Giardiasis

Erreger. *Giardia lamblia* (Synonyme: *G. intestinalis*, *G. duodenalis*), ein zweikerniger Flagellat, der sich als Trophozoit mit einer Sauggrube an den Epithelzellen des Dünndarms und der Gallenwege bei Mensch und Tieren festsaugt. Während der Darmpassage bilden die Trophozoiten Zysten, die je 2 Trophozoiten einschließen und als Dauerformen im Stuhl ausgeschieden werden. Die Infektion erfolgt durch Aufnahme von Zysten mit der Nahrung oder kontaminiertem Wasser. Im Duodenum wird die Kapsel der Zysten aufgelöst. Die freigesetzten Trophozoiten sind haploid und vermehren sich durch Zweiteilung. Erregerreservoir sind Haus- und Wildtiere und der Mensch.

G. lamblia ist kein invasiver Organismus. Er haftet am Epithel des proximalen Dünndarms, bewirkt eine moderate Abnahme der Zottenhöhe und die Zerreißen von Mikrovilli an der Oberfläche der Enterozyten. In der Lamina propria können Entzündungszellen auftreten. Nachgewiesen ist eine reversible Aktivitätsminderung der an der Enterozytenoberfläche lokalisierten Disaccharidasen. Es kommt zu Diarrhöen und Resorptionsstörungen unterschiedlichen Schweregrades, deren Pathogenese noch nicht geklärt ist. Die meisten Infizierten bleiben asymptomatisch. Offenbar variieren die *Giardia*-Isolate in ihrer Virulenz.

Epidemiologie. Die Giardiasis ist weltweit verbreitet, besonders in warmen Regionen. Die Prävalenzraten betragen in den Industrieländern 2–5%, in Entwicklungsländern 20–30%. Hochrisikogruppen sind abgestillte Säuglinge, junge Kinder, Touristen und immunsupprimierte Patienten. Die Infektion erfolgt durch Zysten auf fäkooralem Weg.

Ansteckungsquellen: Ungenügend gefiltertes Leitungswasser, Swimmingpools (Zysten werden durch Chlorierung nicht abgetötet), kontaminierte Nahrungsmittel (Salate, Rohgemüse), Kontakt von Mensch zu Mensch bei schlechten sanitären und hygienischen Verhältnissen, namentlich in Kindergärten und Heimen.

Klinik.

Asymptomatische Infektion: Bei Kindern und Erwachsenen häufigste Form der Giardiasis. Führt zum Carrierstatus ohne klinische Manifestationen. Unspezifische und immunologische Abwehrmechanismen oder Variationen der Parasitenvirulenz dürften dafür verantwortlich sein.

Akute Giardiasis:

- **Inkubationszeit:** 3–20, im Durchschnitt 7 Tage.
- **Symptome:** Wässrige, übel riechende Durchfälle, Leibkrämpfe, Meteorismus, Flatulenz, intermittierende Übelkeit, auch Erbrechen und epigastrischer Schmerz. Gelegentlich etwas Fieber, allgemeine Schwäche. Gewichtsabnahme durch Flüssigkeitsverlust und Malabsorption.
- **Verlauf:** Selbstheilung in 2–4 Wochen, in 25% der Fälle erst nach 7 Wochen. Erst wiederholte Infektionen führen zur protektiven Immunität.

Chronische Giardiasis: Nach der akuten Infektion in 30% der Fälle chronische Diarrhö mit Fettstühlen infolge Malabsorption. Gewichtsverlust von 10–20%. **Komplikationen:** Makrozytäre Anämie durch Folsäuremangel, Laktoseintoleranz, bei Kindern Wachstumsstörungen. Der Verlauf kann sich über Monate hinziehen.

Diagnostik.

Klinisch: Suspekt sind Diarrhöen, die gegen Ende der Reise auftreten und zu Hause andauern. Andere Reisediarrhöen beginnen früh und enden vor Abschluss der Reise.

Mikroskopisch: Nachweis von Zysten im Stuhl nach Anreicherung und Färbung, auch mit fluoreszierenden monoklonalen Antikörpern. Nachweis von Trophozoiten im Nativpräparat auf dem Objektträger in frischen wässrigen Stühlen oder im Duodenalsaft, der per Sonde oder endoskopisch zu gewinnen ist. Histologische Nachweismöglichkeit in Dünndarmbiopsien.

Serologisch: Der Nachweis von IgM- oder IgA-Antikörpern spricht für eine floride Infektion. IgG-Antikörper lassen diese Aussage nicht zu.

Therapie.

Metronidazol: 3×250 mg (Kinder 15 mg/kg/Tag in 3 Dosen) für 7 Tage. Alternativ: **Trinidazol (Simplotan®):** 2 g (Kinder 30 mg/kg) als Einmaldosis.

Prävention. Reinigung des Trinkwassers von Zysten im Endemiegebiet (durch Filtration). Erziehung zur persönlichen Hygiene in Heimen und Kindergärten. Eine Vakzine ist nicht verfügbar.

10.3.7 Kryptosporidiose

Erreger. *Cryptosporidium parvum*, ein obligat intrazelluläres Protozoon, das überwiegend AIDS-Patienten befallt und wässe-

rige Diarrhöen hervorruft. Der Parasit haftet als Sporozoit am Dünndarmepithel und wird von den Enterozyten durch eine Membran vom Darminhalt getrennt. Er reift zum Trophozoiten heran. Die weitere Entwicklung führt zu zahlreichen Merozoiten, die in das Darmlumen gelangen und analog den Sporozoiten nichtinfizierte Enterozyten befallen. Einige Merozoiten gehen in Gameten über, die sich zu Zygoten vereinigen. Aus ihnen gehen dick- oder dünnwandige Oozysten hervor, die 4 Sporozoiten enthalten und im Stuhl ausgeschieden werden. Nach oraler Aufnahme werden die Oozysten aufgelöst und die Sporozoiten freigesetzt. Als Kausalfaktor für die wässrigen Diarrhöen wird ein Enterotoxin der Parasiten vermutet.

Epidemiologie. Die Kryptosporidiose ist eine weltweit verbreitete Anthroponose. Etwa 5% aller Gastroenteritiden in Industrie- und Entwicklungsländern werden durch *C. parvum* verursacht. Der Parasit ist ein wichtiger Erreger von Diarrhöen bei Kälbern und in den Fäzes infizierter Rinder enthalten. Farmer haben deshalb ein erhöhtes Infektionsrisiko. Am anfälligsten sind AIDS-Kranke und Kinder. Die Übertragung erfolgt fäkooral durch zystenhaltiges Trinkwasser, kontaminierte Nahrung oder direkten Kontakt von Mensch zu Mensch.

Klinik.

Inkubationszeit: 3–7 Tage.

Symptome: Bei immunkompetenten Patienten latente Infektion oder kurzzeitige selbstlimitierte wässrige Diarrhöen mit Leibkrämpfen, Übelkeit und leichtem Fieber. Bei AIDS-Kranken schwere chronische Durchfälle mit erheblichen, z.T. lebensbedrohlichen Flüssigkeitsverlusten. Daneben auch extraintestinale Manifestationen wie Hepatitis, Cholangitis, Cholezystitis, Pankreatitis und durch Oozystenaspiration Atemwegsaffektionen.

Diagnostik. Lichtmikroskopischer Nachweis der Oozysten im Stuhl nach säurefester Karbolfuchsin-Färbung und Gegenfärbung mit Methylenblau. Anreicherungsverfahren mittels Sedimentation oder Flotation steigern die Ausbeute. Sehr gute Nachweismöglichkeit der Oozysten auch mittels Fluoreszin-markierter monoklonaler Antikörper.

Therapie. Substitution der Wasser- und Salzverluste. Bei AIDS-Kranken persistiert die Kryptosporidiose bis zum Tode. Über 100 antiparasitäre Mittel erwiesen sich gegen die Kryptosporidien als unwirksam. Vorübergehende fragliche Besserungen wurden nur mit Paromomycin erzielt. Neuerdings ist Nitazoxanide für Kinder zugelassen.

Prävention. Der Stuhl der Patienten ist hochinfektiös. Kochen zerstört die Oozysten. AIDS-Kranke sollten nur abgekochtes oder industriell abgefülltes Wasser trinken.

10.3.8 Isosporiasis

Erreger. *Isospora belli*, ein Protozoon, das erstmals bei Soldaten im 1. Weltkrieg nachgewiesen wurde. Daher seine Bezeichnung. *I. belli* verursacht Diarrhöen und ist ein häufiger opportunistischer Erreger bei AIDS-Kranken. Der Lebenszyklus des Parasiten entspricht dem der Kryptosporidien. Sie dringen in das Dünndarmepithel ein, vermehren sich ungeschlechtlich und bilden auch geschlechtliche Formen, die zu Zygoten verschmelzen. Aus diesen entstehen Oozysten, in denen sich erst nach der Ausscheidung mit dem Stuhl Sporozysten entwickeln. Die Pathogenese der wässrigen Diarrhöen ist nicht geklärt.

Epidemiologie. Der Parasit ist weltweit verbreitet. Bei immun-kompetenten Personen wird die Infektion selten erfasst. Reisende erkrankten nach der Rückkehr aus der Karibik, aus Indien und Afrika. Die Hauptbedeutung der Isosporiasis liegt in der Assoziation mit der HIV-Infektion. In den USA sind weniger als 5%, in den Entwicklungsländern über 15% der AIDS-Kranken mit *I. belli* infiziert. Übertragung fäkooral durch Aufnahme reifer Oozysten mit dem Trinkwasser oder kontaminierter Nahrung.

Klinik.

Akute Isosporiasis: Abrupt einsetzende wässrige, nichtblutige Durchfälle, begleitet von kolikartigen Leibschmerzen, Flatulenz und Fieber. Bei immunkompetenten Patienten Spontanheilung in ein bis zwei Wochen. Bei AIDS-Kranken Übergang in die chronische Verlaufsform.

Chronische Isosporiasis: Anhaltende wässrige Durchfälle, Steatorrhö, Leibschmerzen und leichtes Fieber. Betroffen sind in der Regel HIV-Infizierte. Die Dehydratation erfordert in 50% der Fälle eine stationäre Behandlung.

Diagnostik. Mikroskopischer Nachweis von Oozysten im Stuhl nach Färbung mit Karbol-fuchsin.

Therapie. Wirksam ist Trimethoprim-sulfamethoxazol (160/800 mg 4-mal/Tag für 10 Tage). Bei AIDS häufig Rezidive (bis 50%), denen durch intermittierende oder prolongierte Therapie zu begegnen ist.

10.3.9 Cyclosporiasis

Erreger. *Cryptospora cayetanensis*, ein dem *I. belli* verwandter Parasit mit dem gleichen Lebenszyklus. Verursacht wie dieser wässrige Diarrhöen, deren Pathogenese ungeklärt ist. Besonders anfällig sind AIDS-Kranke.

Epidemiologie. Der Parasit ist weltweit verbreitet. Infektionen treten in den USA, in Asien (Nepal), Afrika, Lateinamerika und Europa auf. Die Übertragung erfolgt durch kontaminiertes Trinkwasser und Oozysten-haltige Nahrung.

Klinik.

Inkubationszeit: 1–2 Tage.

Symptome: Abrupter Beginn mit Fieber, Erbrechen und wässrigen blutfreien Durchfällen, gefolgt von Oberbauchschmerzen und Flatulenz. Die Patienten klagen sehr über Anorexie und Körperschwäche. Nach 2–3 Tagen lässt die Intensität der Symptome nach, die sich bis zu 6 Wochen hinziehen. Bei AIDS-Kranken verläuft die Erkrankung besonders schwer.

Diagnostik. Nachweis der Oozysten im Stuhl.

Therapie. Effektiv ist nur Trimethoprim-sulfamethoxazol (160/800 2-mal tgl. für 7 Tage).

10.3.10 Mikrosporidiose

Erreger. Die Microsporidien *Enterocytozoon bienersi* (90% der Fälle) und *Encephalitozoon intestinalis* (10% der Fälle). Die intrazellulären Protozoen kommen praktisch nur als opportunistische Erreger bei AIDS-Kranken vor. Sie werden als Sporen übertragen, die an der Dünndarmschleimhaut mit einem Polfaden die Enterozyten perforieren und danach ihr kernhaltiges Plasma in die Zellen entleeren. Intrazellulär reifen sie zu größeren Plasmodien heran, die sich ungeschlechtlich vermehren (Merogonie) und über Sporoblasten in kleine Sporen mit fester Hülle übergehen. Die beim Zellerfall freigesetzten Sporen befallen benachbarte Enterozyten oder werden mit dem Stuhl ausgeschieden. Sie verursachen Zottenatrophie, Verklumpung der Mikrovilli mit Aktivitätsminderung der Disaccharidasen und Kryptenhyperplasie. Die Folgen sind Resorptionsstörungen und Diarrhöen. Selten befallen die Parasiten auch Gallen- und Pankreasgänge. Vereinzelt sind Disseminierungen in die Bronchien und Harnwege beschrieben worden.

Epidemiologie. Über die Verbreitung der Parasiten ist erst wenig bekannt. Nach serologischen Studien scheinen bei gesunden Populationen asymptomatische Infektionen häufig zu sein, besonders in den Tropen. Tierreservoir wurden nicht gefunden. Bei AIDS-Kranken mit Diarrhö werden sie in 10–40% der Fälle angetroffen. Die Übertragung erfolgt in der Regel fäkooral, in manchen Fällen wohl durch Inhalation.

Klinik. Chronische, wässrige, nichtblutige Diarrhöen mit Flüssigkeits- und Gewichtsverlust. Auch steinlose Cholezystitiden und Pankreatitiden kommen vor. Bronchitiden und Sinusitiden sind selten und eher durch *Encephalitozoon* hellem bedingt, das auch eine Keratokonjunktivitis hervorruft.

Diagnostik. Sporennachweis im Stuhl oder in Dünndarmbiopsien mit Spezialfärbungen. Bei extraintestinalen Manifestationen im Sputum bzw. im Urin.

Therapie. Ein zuverlässig wirkendes Mittel ist nicht bekannt. Eine Behandlung mit dem Wurmmittel Albendazol kann versucht werden.

10.4 Infektionen durch Helminthen

Infektionen durch Helminthen

Schistosomiasis (Bilharziose)

Befall mit Leber- und Darmegel

Paragonimiasis

Taeniasis

Diphyllobothriose

Hymenolepiasis

Echinokokkose

— Zystische Echinokokkose

— Alveoläre Echinokokkose

Askariasis

Enterobiasis

Trichuriasis

Ancylostomatidose

Strongyloidose

Filariasis

— Lymphatische Filariasis

— Tropische pulmonale Eosinophilie

— Onchocerciasis

— Loiasis

— Mansonellainfektionen

Dracunculiasis

Trichinellose

Mirazidien befallen bestimmte Wasserschnecken, die für jede Schistosomenart spezifisch sind, vermehren sich darin ungeschlechtlich und reifen zu motilen Gabelschwanzlarven (Zerkarien) heran → die Zerkarien werden von den Schnecken freigesetzt und noch über längere Perioden nachgeliefert → im Wasser nehmen sie keine Nahrung auf und überleben maximal 48 Stunden → auf menschliche Haut treffend, saugen sich die Zerkarien fest und durchdringen nach Freisetzung von Enzymen unmerkelt das Epithel → in der Haut werfen sie Gabelschwanz und Glykokalix (Kohlenhydratschicht) ab und werden damit zu Schistosomula → diese wandern mittels lytischer Enzyme in die subkutanen Venen und werden mit dem Blutstrom über das rechte Herz in die Lunge transportiert → nach Passage der Lungenkapillaren nehmen sie ihren Weg über das linke Herz, die Aorta, die Mesenterialarterien und die Darmkapillaren bis in die Pfortader und erreichen die Leber, in der sie ausreifen und sich paaren → die Egelpaare (Lebensdauer meistens 3–5 Jahre) wandern dann gegen den portalen Blutstrom in die Mesenterialvenen zurück, werden dort sesshaft und nehmen die Eierproduktion auf (*S. japonicum* und *S. mekongi* in den Venolen der *V. mesenterica superior*, die den Dünndarm drainiert, *S. mansoni* und *S. intercalatum* in den Venolen der *V. mesenterica inferior*, die das Kolon drainiert, während *S. haematobium* hauptsächlich in den Venenplexus der Harnblase residiert) → die abgesonderten Eier (je nach Schistosomenart 100–3500 pro Tag) werden zum einen in den Venolen der intestinalen Submukosa bzw. der Blasenwand abgelagert, induzieren eine granulomatöse Entzündung und werden durch diese in das Darm- bzw. Blasenlumen ausgestoßen. Zum anderen werden sie über die Pfortader in die portalen Venolen der Leber eingeschwemmt und erzeugen dort Granulome. In fortgeschrittenen Fällen können Wurmeier durch erweiterte rektale, gastrale oder ösophageale portokavale Anastomosen über das rechte Herz in die Lungenkapillaren eindringen und über den vertebralen Venenplexus ins Rückenmark und Gehirn.

Pathogenetische Effekte: Die Schistosomenwürmer vermehren sich im Organismus nicht und schädigen ihn kaum. Sie ernähren sich von Glukose und Blutprodukten, darunter auch von Erythrozyten. Vom Immunsystem werden sie nicht angegriffen, da sie ihre antigene Hülle nach der Zerkarieninvasion abgelegt haben und sich mit körpereigenen Antigenen bedecken. Die Symptome und pathologischen Gewebeeränderungen der Schistosomiasis gehen von den Eiern aus. Sie sezernieren Proteasen und Toxine und induzieren intensive Immunreaktionen. Erst nach 1–2 Wochen sterben die im Körper verbliebenen Eier unter Hinterlassung von Narben ab.

Epidemiologie. Nach konservativen Schätzungen der WHO sind weltweit 200 Millionen Menschen mit Schistosomen infiziert. Etwa 600 Millionen leben und arbeiten in Regionen mit einem Infektionsrisiko. Die Verbreitung der Schistosomiasis ist auf die Gebiete beschränkt, in denen die als obligate Zwischenwirte dienenden Wasserschnecken vorkommen. Das sind die aufgeführten subtropischen und tropischen Länder. Erstinfektionen betref-

10.4.1 Schistosomiasis (Bilharziose)

Erreger. Schistosomen, die innerhalb des Stammes der Plattwürmer zur Klasse der Saugwürmer (Trematoden) gehören. Es sind Pärchenegeln (Länge 6–22 mm), bei denen das fadenförmige Weibchen in der Bauchfalte des Männchens liegt.

Arten und ihre Verbreitung:

- **S. japonicum:** Südostasien und Westpazifik, vor allem China, Indonesien, Philippinen, nicht mehr Japan.
- **S. intercalatum:** Fokal in West- und Zentralafrika.
- **S. mansoni:** Afrika, Karibik, Länder an der südamerikanischen Ostküste.
- **S. mekongi:** Kambodscha.
- **S. haematobium:** Afrika, Naher Osten, Herd an indischer Westküste.

Lebenszyklus: Im Stuhl oder Urin ausgeschiedene Wurmeier gelangen ins Süßwasser → jedem Ei entschlüpft eine Wimperlarve (Mirazidium) männlichen oder weiblichen Geschlechts → die

fen meistens Kinder, die sich durch barfüßiges Waten oder Baden infizieren. Jugendliche und Erwachsene sind auf gleiche Weise Reinfektionen ausgesetzt. Aus westlichen Ländern wird zunehmend häufig über Fälle von Schistosomiasis bei Heimkehrern aus Endemiegebieten berichtet. Infektionen durch Blutübertragungen hat man bisher nicht beobachtet.

Klinik.

Latenzstadium: Beginnt mit der Zerkarieninvasion und endet mit dem Einsetzen des Eierlegens. Dauer 35–40 Tage. Auch danach bleibt die Mehrzahl der Infizierten asymptomatisch. Die Schwere der Krankheit korreliert mit der Anzahl der eingedrungenen Zerkarien.

Akute Schistosomiasis (Katayama-Syndrom): Schüttelfrost, Fieber, Kopfschmerzen, urtikarielles Exanthem, Arthralgien, Myalgien, Husten, Diarrhö, Druckschmerzhaftigkeit der Leber (ohne Transaminasenanstieg), Eosinophilie. Die der Serumkrankheit entsprechenden Symptome beginnen 1–2 Wochen nach Aufnahme der Eierproduktion der Würmer, also 5–6 Wochen nach dem Zerkarienkontakt und ziehen sich wochenlang hin. Sie basieren auf zirkulierenden Immunkomplexen aus Wurmeierantigenen und Antikörpern. Am häufigsten betroffen sind erstinfizierte Reisende in Endemiegebieten. Die schwersten Formen (Letalität bis 25%) verursacht *S. japonicum*.

Chronische Schistosomiasis: Auf die humorale Immunantwort folgt eine chronische zellgebundene immunologische Abwehrreaktion gegen die täglich abgelagerten Wurmeier. Sie führt zur Granulombildung aus Makrophagen, Eosinophilen, Lymphozyten, Fibroblasten und Mastzellen mit anschließender Fibrosierung.

Organmanifestationen:

- **Darm-Bilharziose (*S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. mekongi*):** Blutige Diarrhöen, Tenesmen und druckempfindliches Sigma. Sekundäre Anämie mit Eosinophilie. Seltener Magenbluten und narbige Pylorusstenose. **Kolonoskopie:** Granulomatöse Knötchen, Papillome, Ulzerationen, Blutungen. Im Spätstadium fibröse Verdickungen der Darmwand und des Mesenteriums.
- **Leber-Milz-Bilharziose (*S. japonicum*, seltener *S. mansoni*):** Periportale (präsinusoidale) Leberfibrose durch vernarbende Granulome in den Periportalfeldern. Gewöhnlich erkranken Adoleszenten, die den Pärchenegel seit 5–15 Jahren beherbergen. **Komplikationen:** Portale Stauung, die zur Milzschwellung führt, auch zu Aszites und Ösophagusvarizen, aus denen es bedrohlich bluten kann. Es entsteht keine Leberzirrhose. Die Leberfunktion bleibt normal.
- **Urogenital-Bilharziose (*S. haematobium*):** Hämaturie, Knötchen in der Blasenwand, Strikturen und Fisteln der ableitenden Harnwege. Es kann zu Sekundärinfektionen und Blasenkarzinomen kommen. Durch glomeruläre Ablagerung von Immunglobulinen und Komplement entwickelt sich manchmal eine Nephropathie mit Niereninsuffizienz.
- **Lungen-Bilharziose:** In schweren Fällen (durch *S. mansoni*) resultiert durch Eiertransport über portokavale Anastomo-

sen in der Lunge eine granulomatöse Arteriitis mit pulmonaler Hypertonie.

- **Zentralnervöse Bilharziose:** Sehr seltene Komplikation durch Einbruch von Wurmeiern in den vertebralen Venenplexus. Die resultierende granulomatöse Entzündung kann zum Equina-Syndrom, zur Querschnittsmyelitis und zur fatalen Zerebritis führen.

Diagnostik.

Anamnese: Auch länger zurückliegender Aufenthalt in Endemiegebieten. **Verdachtssymptome:** Blut im Stuhl, Anämie, Zeichen der portalen Hypertension, Hämaturie.

Wurmeiernachweis: Mikroskopisch im Stuhl (nach Anreicherung mit der quantitativen Kato-Methode) bzw. Urinsediment-Urin. Histologisch in Biopsien der Kolonschleimhaut.

Serologie: Antikörpernachweis mit einem ELISA (nur IgG) erlaubt keine Unterscheidung von akuten, chronischen und abgeheilten Fällen. Neuerdings lassen sich im Serum und Urin spezifische Wurmantigene (CCA und CCA) mit monoklonalen Antikörpern nachweisen.

Therapie. Die verfügbaren Chemotherapeutika töten nur die reifen Würmer, nicht die Eier und die Schistosomula ab. Bei der akuten Schistosomiasis sind zur Dämpfung der Immunreaktion gegen Eierantigene zusätzlich Glukokortikoide indiziert.

- **Praziquantel:** Mittel der Wahl für alle Schistosomenarten. Dosis: 20 mg/kg p.o., 3 Dosen im Abstand von 4 Stunden.
- **Oxamniquin:** Unwirksam gegen *S. japonicum* und *S. haematobium*. Dosis: 15 mg/kg 2-mal tgl. für 2 Tage.
- **Metrifonat:** Wirksam nur gegen *S. haematobium*. Dosis: 7,5–10 mg/kg 3-mal tgl. an einem Tag alle 2 Wochen (maximale Gesamtdosis 600 mg).

10.4.2 Befall mit Leber- und Darmegel

Opisthorchiasis, Clonorchiasis und Fascioliasis

Erreger. Verschiedene Leberegel von Tieren, die auch den Menschen befallen (■ Tab. 10.1). Sie gehören zu den hermaphroditischen Trematoden.

Lebenszyklen:

- **Opisthorchis und Clonorchis:** Die erwachsenen Egel halten sich in den Gallenwegen auf. Sie produzieren Eier, die über die Galle mit dem Stuhl ausgeschieden werden und Gewässer kontaminieren. Im Süßwasser werden die Eier von bestimmten Schneckenarten aufgenommen. Sie entwickeln sich im Schneckenkörper zu Zerkarien, die ins Freie gelangen. Dann befallen die aktiv schwimmenden Zerkarien verschiedene Fische, in denen sie sich einkapseln. Die Infektion des Menschen und der Tiere erfolgt durch den Verzehr zerkarienhaltigen Fischfleisches. Nach Auflösung der Zysten im Duodenum dringen die Zerkarien über die Papilla vateri in die

■ **Tabelle 10.1.** Leberegel

Art	Vorkommen	Tierische Reservoir	Größe
Opisthorchis viverrini	Thailand, Laos und Kambodscha	Hund, Katze, Tibetkatze, Fisch fressende Säugetiere	5,4–10,2 × 0,8–1,9 mm
Opisthorchis felineus (Katzenleberegel)	Russland, Zentral- und Osteuropa	Hund, Katze, Fuchs, Schwein, Ratte, Biber, Kaninchen	10–18 × 1,3–2,5 mm
Clonorchis sinensis (chinesischer Leberegel)	China, Hongkong, Taiwan, Japan, Korea	Hund, Katze, Ratte	10–25 × 3–5 mm
Fasciola hepatica (großer Leberegel)	weltweit in Regionen mit Schaf- und Rinderzucht	Schaf, Ziege, Rind, Pferd, Kamel, Schwein	20–30 × 8–12 mm

Gallenwege ein, wo sie zu adulten Würmern ausreifen und verbleiben. Ihre Lebensdauer beträgt viele Jahre.

■ **Fasciola hepatica:** Standort sind auch die Gallenwege. Mit dem Stuhl ausgeschiedene Eier reifen ebenfalls in Wasserschnecken zu Zerkarien heran. Sie haften dann zystenbildend an Wasserkresse und anderen Wasserpflanzen, durch deren Verzehr Menschen und Tiere infiziert werden. Mit der Nahrung (Salate!) aufgenommen, penetrieren die Zerkarien Darmwand, Leberkapsel und Leberparenchym, um die Gallenwege zu erreichen, in denen sie sich zu adulten Würmern entwickeln. Deren Lebensdauer kann Jahrzehnte erreichen.

Pathogenetische Effekte: Mechanische Reizung der Gallengänge, Desquamation des Epithels, die Hyperplasie, Dysplasie und Fibrose zur Folge haben kann, auch Spätkarzinome.

Klinik und Diagnostik. Die klinischen Konsequenzen hängen vom Ausmaß des Wurmbefalls ab, der in Endemiegebieten durch kumulative Infektionen erheblich sein kann.

Opisthorchiasis und Clonorchiasis: Fälle mit weniger als 100 Eiern bleiben asymptomatisch. Bei 100–1000 Würmern kommt es zu Episoden von Schmerzen im rechten Oberbauch, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhöen, die einige Tage bis Wochen dauern. Die Gallenblase kann palpabel werden. Die Leberwerte bleiben normal. In schweren Fällen resultieren rezidivierende Cholangitiden mit bakterieller Superinfektion. **Sonographie, CT und Cholangiographie** erlauben den Wurmnachweis. Im **Serum** ist **IgE erhöht**. Diagnose durch Stuhluntersuchung auf Wurmeier bzw. Wurmabgang nach Behandlung.

Fascioliasis: Die meisten Fälle verlaufen leicht. Während der Zerkarienpassage in die Leber können Fieber epigastrischer Schmerz, Übelkeit und Erbrechen auftreten, auch Urtikaria mit starker Eosinophilie. Bei Obstruktion des Choledochus resultieren Cholangitis oder Verschlussikterus. Die bildgebenden Verfahren lassen abszessähnliche hypodense Knötchen erkennen. **Diagnose durch Eiernachweis im Stuhl und spezifische Antikörper im Serum (ELISA).**

Therapie. Mittel der Wahl ist **Praziquantel:** 3 Dosen zu je 25 mg/kg an einem Tag. Gegen *Fasciola hepatica* ist es nicht in jedem Fall wirksam. Gute Effekte hat man mit dem in der Veterinärmedizin gebräuchlichen Triclabendazol erzielt, das auch ausgezeichnet vertragen wurde.

Fasciolopsiasis

Erreger. Der Riesendarmegel *Fasciolopsis buski*, ein Wurm von der Größe 2×7,5 cm, der Menschen und Schweine befällt. **Vorkommen:** Südchina, Taiwan, Südostasien, Indonesien, Bangladesch und östliches Indien.

Lebenszyklus: Der Wurm saugt sich im proximalen Dünndarm fest. Seine Eier (25000/Tag) werden im Stuhl ausgeschieden. Nach mehreren Wochen im Süßwasser entwickeln sich Mirazidien, die in Wasserschnecken eindringen und sie als Zerkarien verlassen. An Wasserpflanzen bilden die Zerkarien Zysten, in denen sie zu infektiösen Metazerkarien ausreifen. Die gewöhnlichen Infektionsquellen für den Menschen sind kontaminiertes Wasser, Bambussprösslinge, Wasserkresse oder Wasserkastanien. Im Duodenum angelangt, reifen die Zerkarien in 3 Monaten zu reifen Würmern heran, deren Lebensdauer annähernd 1 Jahr beträgt.

Pathogenetische Effekte: Entzündung, Ulzerationen und Mikroabszesse im oberen Dünndarm.

Klinik. Die Infektion mit wenigen Würmern verläuft asymptomatisch. Bei massivem Wurmbefall (bis zu 500) resultieren Diarrhöen im Wechsel mit Obstipation, heftige Leibschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Malabsorption, auch eine und proteinverlierende Enteropathie mit Ödemen.

Diagnostik. Wurmeiernachweis im Stuhl.

Therapie. Praziquantel, 15 mg/kg als Einmaldosis am Abend. Die toten Würmer werden am folgenden Tag ausgeschieden.

Heterophyiasis und Metagonimiasis

Erreger. *Heterophyes heterophyes* und *Metagonimus yokogawai*, zwei kleine, 1,7 mm lange Trematoden, die in tropischen Regionen heimisch sind. **Vorkommen:** *H. heterophyes* in Ostasien,

10.4 · Infektionen durch Helminthen

Ägypten und Iran, *M. yokogawai* in Ostasien. Reservoire der Darmparasiten sind außer dem Menschen Hund, Katze, Fuchs und andere Fisch fressende Säugetiere. Die ersten Zwischenwirte sind Wasserschnecken, die zweiten diverse Frisch- und Brakwasserfische. Menschen infizieren sich durch den Verzehr zerkarienhaltiger roher oder ungenügend gekochter Fische.

Pathogenetische Effekte: Die kleinen Helminthen können tief in die Schleimhaut eindringen und granulomatöse Reaktionen induzieren.

Klinik. Anorexie, Nausea, intermittierende Leibschmerzen und Diarrhöen. Gelegentlich werden Eier mit dem Blutstrom in andere Organe verschleppt (Herz, Gehirn).

Diagnostik. Durch Eiernachweis im Stuhl.

Therapie. Praziquantel als Einzeldosis von 20 mg/kg, in schweren Fällen über 3 Tage.

Echinostomiasis

Erreger. *Echinostoma ilocanum* und *E. lindoense*, zwei intestinale Trematoden (Länge 3–10 mm) von Vögeln und Säugetieren, die gelegentlich den Menschen befallen, so eine 20-köpfige amerikanische Reisegruppe, die sich in Kenia und Tansania aufhielt. Die ersten Zwischenwirte sind Schnecken, die zweiten können große Schnecken, Muscheln und Fische sein, deren Verzehr zur Infektion des Menschen führt. Die *Echinostoma* werden am häufigsten auf den Philippinen, in Indonesien und Thailand angetroffen.

Klinik. Die meisten Infektionen sind leicht und verlaufen asymptomatisch. Infektionen mit vielen Parasiten führen zu starken Leibkrämpfen, epigastrischem Schmerz und wässrigen Diarrhöen.

Diagnostik. Wurmeiernachweis im Stuhl, Eosinophilie.

Therapie. Praziquantel, 25 mg/kg als Einzeldosis.

10.4.3 Paragonimiasis

Erreger. *Paragonimus*, der Lungeneigel, ein 7–15 mm langer, plumper Trematode, von dem es 9 Arten gibt, die den Menschen befallen können. Vorkommen: Ost- und Südostasien, westliches und südliches Afrika, Mittel- und Südamerika. Die Gesamtzahl der infizierten Personen wird auf 21 Millionen geschätzt. Erregerreservoir: Außer dem Menschen Krebse und Krabben fressende Säugetiere (Feliden, Kaniden, Schweine u.a.).

Lebenszyklus: Adulte Würmer (Hermaphroditen) besiedeln zystenartige Hohlräume in der Lunge, die Anschluss an das Bronchialsystem haben. Ihre Eier gelangen mit dem Sputum und Stuhl in die Außenwelt. Aus ihnen gehen im Süßwasser Mirazidien her-

vor, die als ersten Zwischenwirt diverse Süßwasserschnecken befallen und als eiförmige Zerkarien verlassen. Im zweiten Zwischenwirt, verschiedenen Krustaceen (Krebse, Krabben), bilden die Zerkarien Zysten, in denen sie zu infektiösen Metazerkarien ausreifen. Die Infektion von Mensch und Tieren erfolgt durch den Verzehr der kontaminierten Krebse und Krabben. Junge Lungeneigel kann der Mensch auch mit dem Fleisch von Schweinen und anderen Tieren als Transportwirte aufnehmen. Im Dünndarm schlüpfen die jungen Parasiten aus, wandern durch die Peritonealhöhle zum Zwerchfell und von dort in die Lunge ein. Verirrte Egel und mit dem Blut ausgeschwemmte Eier können auch in anderen Organen Entzündungen hervorrufen. Die Latenzzeit (Präpatenzzeit) von der Infektion bis zur Absonderung von Eiern dauert 2–3 Monate. Adulte Würmer leben bis zu 20 Jahren.

Pathogene Effekte: Würmer und Eier induzieren in der Lunge und an ektopischen Stellen eine akute eosinophile Entzündungsreaktion und die Bildung fibröser Kapseln, die in die Bronchien einbrechen und auch Empyeme verursachen können.

Klinik.

Akutes Stadium: Fieber, Husten, Pleuritis, Pneumothorax, Hepatosplenomegalie, Eosinophilie und Entzündungssymptome an ektopischen Organen.

Chronisches Stadium: Husten, rostfarbenes Sputum, Hämoptysen, multisegmentale Lungeninfiltrate, Kavernen, ein tuberkuloseähnliches Bild. Ektopische Läsionen treten häufig auf. Bedrohlich ist der Befall des Gehirns, der einem raumfordernden Prozess ähnelt.

Diagnostik. Wurmeiernachweis im Sputum oder Stuhl, allerdings erst 2–3 Monate nach der Exposition.

Therapie. Praziquantel, 3-mal tgl. 25 mg/kg für 2 Tage.

10.4.4 Taeniasis

Erreger. *Taenia saginata* (Rinderbandwurm) und *Taenia solium* (Schweinebandwurm), die innerhalb des Stammes der Plattwürmer zur Klasse der Cestoden (Bandwürmer) gehören. Endwirt für beide Würmer ist nur der Mensch. Zwischenwirt für *T. saginata* ist das Rind, für *T. solium* das Schwein, in zweiter Linie auch der Mensch.

Lebenszyklus: Die adulten Taenien sind Hermaphroditen. Sie haften an der Dünndarmschleimhaut und resorbieren ihre Nahrung durch die Haut, da sie keinen Verdauungsapparat besitzen. Ihr Kopf (Scolex) ist mit Saugnäpfen versehen. Der kurze Halsteil bildet die nachfolgenden Glieder, eine Kette (Strobila) aus mehreren tausend sexuell ausreifenden, reifen und graviden Proglottiden. **Längenmaße:** *T. saginata* 4–10 m, *T. solium* 1–3 m. Die terminalen Proglottiden mit über 100.000 Eiern brechen auf, werden abgestoßen und im Stuhl ausgeschieden. Mit den Fäzes der Bandwurmträger gelangen die Eier direkt oder über Abwäs-

ser auf Weideflächen und in Futtermittel, wo sie monatelang infektiös bleiben können. Im Zwischenwirt (Rind bzw. Schwein) freigesetzt, dringen die Embryonen in die Darmwand ein und werden auf dem Blutweg in die Muskulatur transportiert. Dort entwickeln sie sich in 3–4 Monaten zu infektionstüchtigen, von einer Blase eingeschlossenen Zystizerken (Finnen). Der Mensch infiziert sich durch Verzehr rohen oder halb-rohen finnenhaltigen Rind- bzw. Schweinefleisches. Im Dünndarm stülpt die Finne den Scolex aus, heftet sich an die Schleimhaut und wächst zum adulten Bandwurm heran. Etwa 2–3 Monate nach der Infektion erscheinen im Stuhl die ersten abgestoßenen Proglottiden.

Pathogenetische Effekte: Infiltration der Mukosa, Zottendeformation.

Epidemiologie. *T. saginata* ist weltweit mit etwa 50 Millionen Wurmträgern verbreitet und nahm seit dem 2. Weltkrieg in Europa zu. Die Zahl der mit *T. solium* Infizierten wird weltweit auf 5 Millionen geschätzt. Sie zeigt in Europa fallende Tendenz.

Klinik. In der Regel liegt nur ein Wurmexemplar vor. Etwa 25% der Patienten bleiben asymptomatisch. Krankheitszeichen sind Übelkeit, Erbrechen, Leibbeschwerden, Durchfall oder Obstipation, auch Hungergefühl. Eine Eosinophilie ist nicht immer vorhanden.

Diagnostik. Wurmeier und Proglottiden im Stuhl. Nur letztere erlauben die Unterscheidung von *T. saginata* und *T. solium*.

Therapie. Sicheres Mittel ist eine Dosis von 5–10 mg/kg Praziquantel.

Prophylaxe. Abwasserreinigung, Schlachttieruntersuchung. Verzicht auf rohes und nicht tiefgefrorenes Rind- bzw. Schweinefleisch. Bei tiefen Temperaturen sterben die Finnen ab.

Zystizerkose

Pathogenese. Gegenüber Eiern von *T. solium* kann sich auch der Mensch als Zwischenwirt verhalten. Entweder sind es Eier, die mit fäkal verunreinigter Nahrung aufgenommen werden oder von einem adulten Wurm im eigenen Darm stammen (Autoinfektion). Die freigesetzten Embryonen gelangen auf dem Blutweg vom Darm in verschiedene Organe und bilden dort unter Entzündungserscheinungen Finnen. Wie häufig diese Komplikation auftritt, ist nicht bekannt. Zwischen 5 und 40% der Patienten haben adulte Taenien im Darm.

Klinik.

Neurozystizerkose: Finnen vorwiegend im Großhirn, in den Ventrikeln und im Subarachnoidalraum. **Symptome:** Fokale und generalisierte Krampfanfälle, Meningitis, Hydrozephalus mit Raumforderung.

Augenzystizerkose: Sehstörungen, Diplopie.

Kutane Zystizerkose: Multiple subkutane zystische Veränderungen, die Larven enthalten.

Zystizerkose der Muskulatur: Herdförmige Verkalkungen im Röntgenbild.

Diagnostik. Nachweis verkalkter Zysten im Gehirn mittels CT und MRT. Positiver Antikörpertest im Liquor. Proglottiden und Eier im Stuhl bei gleichzeitigem intestinalen Wurmbefall.

Therapie. Praziquantel (50 mg/kg in 3 Tagesdosen für 15 Tage), kombiniert mit hochdosierten Glukokortikoiden, da das Absterben der Finnen von Entzündungsreaktionen begleitet ist.

10.4.5 Diphyllobothriose

Erreger. *Diphyllobothrium latum* (Fischbandwurm) aus der Klasse der Cestoden. Vorkommen: Hauptsächlich in Nordeuropa (Finnland, Russland, Karelien), aber auch in Kanada, Afrika, Japan, Taiwan, Neuguinea, Australien und Südamerika. Endwirt ist der Mensch. Adulte Würmer werden 1–12 m lang.

Lebenszyklus: *D. latum* residiert im proximalen Dünndarm. Er lebt 10 Jahre oder länger. Den ausgeschiedenen Eiern entschlüpfen im Süßwasser motile Embryonen (Coracidien), die sich in Kleinkrebsformen (Wasserflöhen) als erstem Zwischenwirt zu unreifen Larven (Proceroide) entwickeln. Zweiter Zwischenwirt sind Fische, denen Kleinkrebse und Proceroide als Nahrung dienen. In ihnen reifen infektiöse Larven (Pleroceroide) heran, die vom Menschen beim Verzehr roher oder halb-roher Fische aufgenommen werden. Im Dünndarm gehen aus den Larven in wenigen Wochen adulte Bandwürmer hervor, die meistens in der Einzahl angetroffen werden.

Pathogenetische Effekte: Als einziger Bandwurm konsumiert *D. latum* große Mengen Vitamin B₁₂, so dass ein Vitamin-B₁₂-Mangel resultieren kann. Der Wurm ist nichtinvasiv und verursacht kaum Wandläsionen.

Klinik. Die meisten Infektionen sind asymptomatisch. Proglottiden werden weniger oft ausgeschieden als bei der Taeniasis. Geklagt wird über Schwäche und Diarrhöen, Hunger und Taubheitsgefühl in den Beinen. Im Verlauf kann es durch Vitamin-B₁₂-Mangel zu einer megaloblastären Anämie mit funikulärer Spinalerkrankung kommen.

Diagnostik. Nachweis von Wurmeiern und Proglottiden im Stuhl.

Therapie. Praziquantel als Einmalgabe (5–10 mg/kg). Substitution von Vitamin B₁₂.

10.4.6 Hymenolepiasis

Erreger. Hymenolepis nana (Zwergbandwurm) aus der Klasse der Cestoden, der eine Länge von nur 1–4 cm erreicht. Vorkommen: Häufigster Cestode des Menschen mit den höchsten Infektionsraten in warmen und trockenen Ländern, (Mittelmeerregion, Naher Osten, Indien, Südamerika). In diesen Regionen sind 5–20% der Kinder befallen. Bei einer 1987 durchgeführten Untersuchung von 216.000 Stuhlproben in den USA waren 0,4% positiv. Erregerreservoir ist der Mensch. Einige Stämme sind an Nagetiere angepasst.

Lebenszyklus: H. nana ist der einzige Bandwurm, der keinen Zwischenwirt benötigt. Die Infektion erfolgt durch Aufnahme von Eiern. Im Dünndarm schlüpfen daraus Onkosphären, die in die Zotten eindringen und sich dort zu Larven entwickeln. Die Larven kehren ins Darmlumen zurück und wachsen dort in 2–3 Wochen zu adulten Bandwürmern heran. Der Übertragungsmodus ist überwiegend fäkooral von Person zu Person oder eine Autoinfektion mit Eiern aus dem eigenen Stuhl. Ungenügende persönliche Hygiene und schlechte sanitäre Verhältnisse begünstigen die Ausbreitung.

Pathogenetische Effekte: Die Larven zerstören die von ihnen okkupierten Zotten. Starker Befall führt zu Enteritiden.

Klinik. Der Befall mit wenigen Würmern verursacht keine Beschwerden. Bei Patienten mit einer Eierdichte im Stuhl von über 15.000/g treten oft Anorexie, Leibkrämpfe und Diarrhöen auf. In der Adoleszenz hört die Infektion oft von selbst auf. Erwachsene erkranken relativ selten.

Diagnostik. Wurmeiernachweis im Stuhl. Die Proglottiden brechen im Darm auf und sind nicht zu sehen.

Therapie. Praziquantel (25 mg/kg in 1 Dosis) ist das Mittel der Wahl. Es tötet sowohl adulte Würmer als auch Larven ab.

10.4.7 Echinokokkose

Zystische Echinokokkose

Erreger. Echinococcus granulosus, ein 2–7 mm langer Bandwurm (Cestode), dessen Endwirt der Hund ist. Wichtigster natürlicher Zwischenwirt ist das Schaf, gefolgt von Rind und Schwein. Der Mensch ist ein akzidenteller Zwischenwirt ohne biologische Bedeutung im Entwicklungszyklus, da er die Infektion nicht weitergibt. **Vorkommen:** Weltweit mit unterschiedlicher Prävalenz, vor allem in Schafzuchtgebieten, wo die Hirtenhunde oft massiv infiziert sind. Zu nennen sind die Mittelmeerländer (Griechenland), der Nahe Osten, Nord- und Ostafrika, Mittel- und Südamerika, Australien. In Nord- und Mitteleuropa überwiegen die eingeschleppten Fälle.

Lebenszyklus: Der adulte E. granulosus hält sich im Dünndarm des Hundes auf und lebt durchschnittlich 6 Monate. Eier

werden direkt oder mit Proglottiden im Kot ausgeschieden. Sie enthalten Onkosphären und werden von den natürlichen Zwischenwirten und vom Menschen peroral aufgenommen. Nach der Freisetzung im Dünndarm des Zwischenwirts dringen die Onkosphären in die Darmwand ein und gelangen auf dem Blutweg in die Leber, zum Teil auch in die Lunge und andere Organe. Hier reifen sie zu Finnen (Metazestoden) aus. Das sind ein- oder mehrkammerige flüssigkeitsgefüllte Blasen (Hydatiden) mit einem Durchmesser von 1–15 cm. Nach einigen Monaten entwickeln sich an der inneren Keimschicht der Blasen Brutkapseln mit zahlreichen Kopfanlagen (Protoscolices), die nach Platzen der dünnwandigen Kapseln in der Hydatidenflüssigkeit schwimmen. Beim Menschen findet man häufig Finnen, die kleinere Tochterblasen enthalten. Der Lebenszyklus schließt sich, wenn Hunde mit Schlachtabfällen (Innereien) oder Beutetieren Finnen von E. granulosus aufnehmen, die reife Protoscolices enthalten. Im Dünndarm des Hundes entwickeln sich daraus in 5–8 Wochen adulte Echinokokken.

Pathogenetische Effekte: Raumforderung der Zysten. Schädigung der angrenzenden Organe. Ruptur mit Aussaat von Protoscolices, aus denen neue Zysten hervorgehen können (sekundäre Echinokokkose). Allergische Reaktionen durch Freisetzung von antigenem Material.

Klinik.

Inkubationszeit: Mindestens 10–12 Monate von der Infektion bis zum Auftreten von Protoscolices in den Zysten des humanen Wirtes.

Organbefall: Die Mehrzahl der Patienten weist nur eine Zyste auf, die in verschiedenen Organen lokalisiert sein kann. In einer australischen Serie waren 1802 Solitärzysten wie folgt verteilt: Leber 63%, Lungen 25%, Muskeln 5%, Knochen 3%, Nieren 2%, Gehirn und Milz je 1%. Bei einem Befall der Leber wiesen von 369 Patienten in Kenia 72% Solitärzysten auf, 12% zwei und 16% drei und mehr Zysten. Die jährliche Zunahme der Zystendurchmessers variiert zwischen 1 und 31 mm. Neben fertilen Zysten (mit Protoscolices) werden auch sterile Zysten (ohne Protoscolices) angetroffen. Die Gefahr der Aussaat durch eine Punktion besteht bei letzteren nicht.

Symptome: Kleine Zysten (<5 cm) bleiben jahrelang asymptomatisch. Daher ist der Zystennachweis in 40–60% der Fälle ein Zufallsbefund. Größere Leberzysten können Gallenkoliken, Cholangitiden, Pankreatitiden, portale Hypertension, untere Einflusstauung durch Kompression der V. cava und eitrig Abszesse verursachen. Durch Ruptur ins Peritoneum oder die Pleura kann es zu Absiedlungen in die Bauch- bzw. Brusthöhle kommen, und infolge Antigenausschwemmung zur Urtikaria oder zum anaphylaktischen Schock. Bei Lungenzysten treten als Komplikationen Husten, Hämoptysen und Atelektasen mit sekundären Pneumonien auf, ferner Pleuritiden oder ein Pneumothorax. Am Herzen resultieren Tumoren und Perikardergüsse, am Rückenmark und Gehirn neurologische Ausfallserscheinungen.

Diagnostik. Basiert auf klinischem Befund, Anamnese, epidemiologischen Daten und der morphologischen Demonstration der Parasitenzysten (Ultraschall, CT, Kernspintomographie und Thoraxaufnahmen). Die Immundiagnostik (ELISA) liefert bei 10% der Leber- und 40% der Lungenzysten falsch negative Resultate. Mit der Westernblot-Methode sind Sensitivität und Spezifität deutlich gesteigert worden. Eine Eosinophilie fehlt häufig.

Therapie. Zysten mit einer homogen verkalkten Wand sind gewöhnlich nicht behandlungsbedürftig, da das Larvengewebe wahrscheinlich spontan inaktiviert ist.

Operation: Therapie der Wahl, in etwa 90% der Fälle möglich (Teilresektion der Leber, Lobektomie). Spätrezidive bei 2–25% der Patienten. Deshalb **prä- und postoperative Chemotherapie** empfehlenswert.

PAIR-Methode (Puncture of cysts percutaneously, Aspiration of fluid, Introduction of protoscolicidal agent, and Reaspiration): Neueres Verfahren bei dem die entleerte Zyste für einige Minuten mit hypertonischer Kochsalzlösung und/oder Äthanol (95%) gefüllt wird. Bisherige Erfolge vielversprechend, Nachbeobachtungszeiten noch zu kurz, deshalb noch keine etablierte Alternative zur Operation.

Chemotherapie: Langzeitbehandlung (6–12 Monate) mit Mebendazol oder Albendazol in hoher Dosis unter Kontrolle der Serumspiegel. Als alleinige Therapie nur bei inoperablen Fällen indiziert, als Zusatztherapie prä- und postoperativ sowie bei Zystenruptur. Unter der Chemotherapie verschwinden 30% der Zysten, 30–50% werden unter Degenerationszeichen kleiner, 20–40% bleiben morphologisch unverändert. Die Verträglichkeit der Chemotherapeutika ist in den meisten Fällen gut.

Alveoläre Echinokokkose

Erreger. *Echinococcus multilocularis*, ein Zestode von 2–4 mm Länge, dessen Endwirt der Fuchs (Rotfuchs und Polarfuchs) ist. Natürliche Zwischenwirte sind verschiedene Nagetiere (Feldmaus, Schermaus, Bisam u.a.). Der Mensch ist ein akzidenteller Zwischenwirt. Vorkommen: Beschränkt auf die nördliche Hemisphäre. Endemische Regionen in westlichen und zentralen Teilen Europas, in Osteuropa, Russland, Westchina, in der Türkei, in Nordamerika und Kanada. In Deutschland sind Füchse besonders im Mittelgebirge, in der Alpenregion und in der Rheinebene infiziert. Erkrankungen des Menschen werden selten beobachtet. Die Inzidenzraten in Frankreich, der Schweiz und Bayern betragen 0,1–1,2 Fälle auf 100.000 Einwohner im Jahr.

Lebenszyklus: Die reifen Würmer mit 2–6 Segmenten leben im Dünndarm des Endwirtes und scheiden Eier aus, die eine für den Zwischenwirt (diverse Nagetiere) infektiöse Onkosphäre enthalten. Im Dünndarm des Zwischenwirts schlüpfen die Larven aus, bohren sich in die Darmwand und werden auf dem Blut- oder Lymphweg zur Leber transportiert. Dort reifen sie zu Meta-

zestoden aus, die durch Ausbildung von Protoscolices für den Endwirt infektiös werden (nicht für den Menschen). Wenn der Fuchs die infizierten Nager frisst, werden aus den fertilen Metazestoden in seinem Dünndarm die reifen Echinokokken.

Pathogene Effekte: Die Metazestoden von *E. multilocularis* verhalten sich biologisch ähnlich wie ein maligner Tumor. Sie zeigen destruktives Gewebewachstum, Invasion in angrenzende Strukturen über die Organgrenzen hinaus und bilden Fernmetastasen in anderen Organen. Primär wird ausnahmslos die Leber befallen. Das unscharf begrenzte Metazestodengewebe ist alveolär strukturiert mit zahllosen irregulären Zysten von 1–20 mm Durchmesser und weist Verkalkungen auf. Die Ausdehnung der Läsionen betrug in inoperablen Fällen 54,9–98,9 cm. Nicht selten sind die Herde von Nekrosen durchsetzt. In einer schweizerischen Kasuistik von 70 Fällen hatte die alveoläre Echinokokkose bei 67% die Leber isoliert befallen, bei 20% auch die Nachbarschaftsorgane (Thorax, Abdomen, Retroperitoneum) und bei 11% Fernmetastasen (Gehirn, Lunge, Knochen) gesetzt.

Klinik. Die alveoläre Echinokokkose ist eine schwere Erkrankung mit hoher Letalitätsrate un behandelter Patienten. Die Ansteckung erfolgt durch Kontakt mit erlegten Füchsen oder durch mit Wurmeiern kontaminierte Waldfrüchte.

Inkubationszeit: 5–15 Jahre.

Symptome: Initial epigastrischer Schmerz oder cholestatischer Ikterus. In einem Drittel der Fälle wird die Krankheit anlässlich einer Untersuchung wegen uncharakteristischer Beschwerden, einer Leberschwellung oder abnormer Befunde bei routinemäßiger Labordiagnostik festgestellt.

Diagnostik. Sie basiert:

- auf klinischen Befunden und anamnestischen epidemiologischen Daten
- dem Nachweis der Läsionen in der Leber mit Sonographie oder Kernspintomographie
- dem Nachweis hochspezifischer Antikörper gegen den Erreger (Em2-ELISA).

Therapie.

Operation: In operablen Fällen radikale Resektion des betroffenen Lebersegmentes mit postoperativer Chemotherapie.

Chemotherapie: Langzeitbehandlung mit Mebendazol, die relativ gut vertragen wird und über Jahre fortzusetzen ist.

10.4.8 Askaridiasis

Erreger. *Ascaris lumbricoides* (Spulwurm), ein pinkfarbener Nematode, dessen natürlicher Wirt der Mensch ist. Länge des

Männchen 15–30 cm, des Weibchens 20–49 cm. **Vorkommen:** Weltweit, besonders in dicht bevölkerten ländlichen Regionen mit primitiver Agrarkultur (China, Südostasien, Indien, Saudiarabien, Afrika Südamerika). Nach dem 2. Weltkrieg waren auch Zentraleuropa und Japan stark verseucht. Am häufigsten sind Kinder im Alter zwischen 3 und 14 Jahren betroffen.

Lebenszyklus: Die Askariden besiedeln den Dünndarm. Lebensdauer 6–18 Monate. Das Weibchen legt pro Tag 240.000 teils befruchtete, teils unbefruchtete Eier, die im Stuhl ausgeschieden werden. In den fertilen Eiern, die im Erdboden bis zu 10 Jahre überleben, entwickeln sich in 10–15 Tagen infektiöse Larven. Die Ansteckung des Menschen erfolgt durch perorale Aufnahme larvenhaltiger Eier. Als Vehikel kommen bei Kindern die Finger, kontaminiertes Spielzeug und verschluckte Erde (Geophagie) in Betracht, bei Erwachsenen kontaminierte Nahrungsmittel, insbesondere mit Fäkalien gedüngte Salate und Gemüse. Seltener ist Trinkwasser mit Wurmeiern verunreinigt. Die Larven schlüpfen im Dünndarm aus, penetrieren die Darmwand, wandern über die Pfortader zur Leber und von dort in den Alveolarraum der Lunge. Während der Lungenpassage nehmen sie unter zweimaliger Häutung erheblich an Größe zu und steigen dann den Tracheobronchialbaum hinauf bis in den Hypopharynx, wo sie verschluckt werden.

Pathogene Effekte: Die Larvenpassage durch Darmwand und Leber erfolgt weitgehend reaktionslos. Unterwegs absterbende Larven induzieren fokale Granulome aus Makrophagen und Eosinophilen. In der Lunge kommt es zu einer klinisch manifesten Entzündungsreaktion. Im Dünndarm erzeugen Askariden keine Läsionen. Komplikationen entstehen durch Einwanderung der Spulwürmer in die Gallenwege und Appendix sowie durch Bildung von Knäueln im Darmlumen. Selten werden Larven in andere Organe (Nieren, Herz, Gehirn) verschleppt, sterben dort aber umgehend ab.

Klinik. Der leichte Befall verläuft häufig latent. In Endemiegebieten werden vor allem bei Kindern oft massive Askarideninfektionen beobachtet. Sie verursachen neben einer Wachstumsverzögerung erhebliche klinische Symptome und können durch Komplikationen zum Tode führen.

Pulmonale Manifestationen der Larvenwanderung: Lungeninfiltrate mit Bluteosinophilie. Auftreten 4–16 Tage nach Aufnahme embryonierter Eier. Spontane Rückbildung in 2–3 Wochen. **Begleitsymptome:** Meistens nur etwas Husten und substernales Brennen bei tiefer Inspiration. Bei starkem Befall auch fieberhafte Askaridenpneumonie mit Bronchospastik, Dyspnoe, produktivem Husten und blutigem Sputum.

Intestinale Manifestationen: Durch adulte Würmer im oberen Dünndarm meistens keine oder nur vage Leibbeschwerden. Bei stark befallenen Kindern Bauchschmerzen, Meteorismus, Übelkeit, mitunter auch Diarrhöen. **Komplikationen:** Intestinale Obstruktion bis zum Ileus durch große Wurmknäule im terminalen Ileum. Appendizitis durch Askariden im Appendixlumen, bei Perforation auch Askariden in der Bauchhöhle.

Hepatobiliäre und pankreatische Manifestationen: In Indien, Saudiarabien und anderen Endemiegebieten verursachen Askariden bis zu 40% der Gallenwegs- und Pankreaserekrankungen. Die Spulwürmer neigen zur Exploration kleiner Öffnungen. Wenn sie ins Duodenum aufsteigen, dringen sie nicht selten in den Gallen- und Pankreasgang ein und kehren auch wieder ins Darmlumen zurück. Klinisch führt das zu Gallenkoliken, Cholezystitiden, Cholangitiden, Leberabszessen und akuten Pankreatitiden.

Diagnostik. Wurmeiernachweis im Stuhl bzw. spontaner Wurmabgang mit dem Stuhl oder aus dem Mund. Bei der Lungenpassage werden Larven im Sputum gefunden, während Wurmeier im Stuhl noch fehlen. Eine Bluteosinophilie ist stets vorhanden. Der direkte Wurmnachweis im Darm oder Gallengang kann sonographisch, endoskopisch und mit der Röntgenuntersuchung gelingen.

Therapie.

Mebendazol (Vermox®): Breitspektrum-Antihelminthikum mit sicherer Wirkung. **Dosis:** 2-mal tgl. 100 mg p.o. für 3 Tage. Nicht bei Schwangeren im 1. und 2. Trimenon und Kindern unter 2 Jahren. Tötet keine Larven. In nicht geheilten Fällen Wiederholung nach 3 Wochen.

Albendazol (Eskazole®): Von ähnlicher Wirkung wie Mebendazol. Dosis: 400 mg p.o. als Einmalgabe. Nicht bei Schwangeren und Kindern unter 6 Jahren.

Pyrantel (Helmex®): Dosis: 10 mg/kg (maximal 1 g) p.o. als Einmaldosis. Nicht bei Kindern unter 6 Monaten.

10.4.9 Enterobiasis

Erreger. *Enterobius vermicularis* (Oxyuris, Madenwurm), ein 2–13 mm langer Nematode (Rundwurm). **Vorkommen:** Weltweit, besonders in warmen Ländern, aber auch in Mitteleuropa. Am höchsten ist die Prävalenz bei 2–5 Jahre alten Kindern.

Lebenszyklus: Die adulten Oxyuren männlichen und weiblichen Geschlechts halten sich im terminalen Dünndarm und im Kolon auf. Lebensdauer 2 Monate. Gravide Weibchen wandern nachts in die Perianalregion aus und legen dort ihre Eier (10.000 pro Wurm) ab, die nach 6 Stunden infektiös werden. Da sie Juckreiz auslösen, werden die Eier mit den Fingern abgekratzt, an denen sie besonders unter den Nägeln kleben bleiben und dann oft zum Mund geführt. Die perorale Aufnahme kann auch über kontaminierte Gegenstände (Spielsachen) und das Verschlucken kontaminierten Staubes erfolgen. Im Dünndarm schlüpfen aus den Eiern die Larven aus, die sich über mehrere Häutungen zu reifen Oxyuren entwickeln. Von der Infektion bis zur Ausscheidung von Eiern im Stuhl vergehen 5–6 Wochen. Es kann auch zur Retroinfektion kommen, indem Larven aus der Perianalregion ins Kolon zurückwandern.

Klinik. Bedingt durch die einfache Übertragungsmöglichkeit von Person zu Person, breitet sich die Oxyuriasis leicht in Familien und unter Bewohnern von Gemeinschaftsunterkünften aus. Die Inkubationszeit beträgt 5–6 Wochen.

Symptome: Nächtliches Afterjucken, perianale Kratzeffekte, manchmal auch Ekzeme. Bei Mädchen Fluor vaginalis. In manchen Fällen wurden Granulome um abgestorbene Würmer oder Eier in der Peritonealhöhle, Scheidenwand, Zervix oder im Endometrium gefunden. Im Vordergrund steht oft das Erschrecken der Eltern über den Wurmbefall der Kinder, von dem zwar keine Gefahren ausgehen, der aber zurecht als unhygienisch empfunden wird.

Diagnostik. Bei der Inspektion des frischen Stuhls sind nach kurzer Zeit oft bewegliche kleine weiße Würmer zu sehen. Ansonsten gelingt der Eiernachweis im Stuhl oder in einem perianalen Klebestreifen, der abends zu applizieren und morgens auf einem Objektträger abzustreifen ist.

Therapie. Mebendazol (100 oder 200 mg als Einmaldosis) oder Pyrantel (10 mg/kg als Einmaldosis).

Prophylaxe. Nach dem Stuhlgang Hände waschen mit Seife und Nagelbürste, Nägel kürzen, Leib- und Bettwäsche 8 Tage lang häufig wechseln und auskochen.

10.4.10 Trichuriose

Erreger. *Trichuris trichiura* (Peitschenwurm), ein Nematode von 4 cm Länge, der weltweit vorkommt, am häufigsten in feuchtwarmen Gebieten mit niedrigem Hygienestandard.

Lebenszyklus: Die reifen Peitschenwürmer halten sich im proximalen Dickdarm auf (Lebensdauer 1–3 Jahre). Der vordere Teil der Parasiten ist in das Kryptenepithel eingebettet, der hintere ragt frei in das Darmlumen. Das Weibchen legt pro Tag bis zu 20.000 Eier, die im Stuhl ausgeschieden und in der Erde nach 2–4 Wochen infektiös werden. Die Übertragung erfolgt durch Erde, Lebensmittel (Gemüse, Salate) und Gegenstände, die mit Wurmeiern kontaminiert sind. Aus den per os aufgenommenen Eiern schlüpfen im Dünndarm L1-Larven aus, die in den Dickdarm gelangen, sich ins Epithel bohren und nach 4 Häutungen zu adulten Würmern ausreifen. Von der Infektion mit embryonierten Eiern bis zur Eierausscheidung im Stuhl vergehen etwa 90 Tage.

Pathogene Effekte: Bei einem Befall mit mehr als 50 Exemplaren breiten sich die Parasiten über das ganze Kolon aus. Es kommt dann zur Pancolitis mit Diarrhöen.

Klinik. Der Verlauf ist meistens asymptomatisch. Erst bei massivem Befall (einige hundert oder tausend Würmer) resultiert die Trichuris-Dysenterie mit chronischer Diarrhö und Anämie, bei Kindern zusätzlich mit häufigem Rektumprolaps und Wach-

tumsverzögerung. Über solche schweren Formen wurde aus Indien, Malaysia, Südafrika und der Karibik berichtet.

Diagnostik. Wurmeiernachweis im Stuhl, ergiebiger mit Anreicherungsverfahren. Bei starkem Befall sind anoskopisch reife Würmer zu finden.

Therapie.

Asymptomatische Fälle: Albendazol (Eskazole®): 400 mg p.o. als Einmalgabe.

Symptomatische Fälle: Mebendazol (Vermox®): 2-mal tgl. 100 mg p.o. für 3 Tage.

10.4.11 Ancylostomatidose

Erreger. Die Hakenwürmer *Ancylostoma duodenale* und *Necator americanus* sind 0,7–1,8 cm lange Nematoden. **Vorkommen:** In subtropischen und tropischen Ländern vor (Südeuropa, Afrika, Asien, südliche USA, Zentral- und Südamerika). Man rechnet mit 1 Milliarde infizierter Menschen. Nach Nordamerika und Mitteleuropa werden die Hakenwürmer von Tropenrückkehrern und Gastarbeitern eingeschleppt. In Australien wurde neuerdings auch der Befall des Menschen durch den Hakenwurm des Hundes (*Ancylostoma caninum*) beobachtet.

Lebenszyklus: Die Parasiten beißen sich mit zahnähnlichen Mundwerkzeugen an den Dünndarmzotten fest. Ihre Lebensdauer beträgt mehrere Jahre. Aus den abgesonderten Eiern schlüpfen in feuchter Erde stäbchenförmige Larven, die nach 2 Häutungen in infektionstüchtige filiforme Larven übergehen. Die Infektion des Menschen erfolgt durch perkutanes Eindringen der filiformen Larven in kleine Venen oder Lymphgefäße der Haut. Über die Blutbahn werden sie bis in die Lunge transportiert, penetrieren in die Alveolen und wandern den Bronchien entlang in die Rachenhöhle, wo sie mit dem Sputum verschluckt werden. Nach Passage des Magens entwickeln sich die Larven im Dünndarm zu adulten Parasiten, die 5 Wochen nach der Infektion geschlechtsreif sind. Für *Necator americanus* ist der perkutane Infektionsweg obligatorisch. Die Infektion mit *Ancylostoma duodenale* kann auch durch orale Aufnahme filiformer Larven stattfinden.

Ansteckungsmöglichkeiten: Barfußgehen in der Nähe von Defäkationsplätzen oder auf fäkal gedüngten Feldern. Berühren von Gräsern und anderen Pflanzen, an denen Larven bei ausreichender Feuchtigkeit oft in großer Zahl emporwandern. Verzehr larvenverseuchter roher Gemüse und Früchte.

Pathogene Effekte: Durch Andauern der Mukosa und Submukosa verursachen die Parasiten Blutverluste, die umso früher zur Eisenmangelanämie führen, je geringer die Eisenzufuhr mit der Nahrung und je stärker der Wurmbefall ist. Die Lungenpassage kann mit klinisch manifesten Entzündungsreaktionen einhergehen.

Klinik. Schwacher Befall wirkt sich klinisch nicht oder nur geringfügig aus. An der Haut können rote Flecken oder juckende Quaddeln die Eintrittsstelle der Larven anzeigen. Bei eisenarmer Nahrung verursachen schon Wurmbzahlen ab 40 eine hypochrome Anämie, bei hoher Eisenzufuhr sind dafür 800 Würmer erforderlich. In Endemiegebieten ist ein massiver Wurmbefall mit ausgeprägter Anämie und ihren Folgeerscheinungen nicht selten. Kinder entwickeln sich langsamer und bleiben in der Schule zurück. Außer der Blutarmut treten Leibschmerzen und proteinverlierende Diarrhöen auf. Die Lungenpassage geht mit passageren eosinophilen Infiltraten einher.

Diagnostik. Wurmeiernachweis im Stuhl.

Therapie. Medikamente mit guter Wirksamkeit: Mebendazol (Vermox) und Albendazol. Dosierung wie bei Trichuriasis (► oben).

10.4.12 Strongyloidose

Erreger. *Strongyloides stercoralis* und *Strongyloides fuelleborni*, zwei Zwergfadenwürmer mit einer Länge von 2–3 mm. Eine Besonderheit dieser intestinalen Nematoden besteht darin, dass sich aus ihren Eiern noch im Darm infektionstüchtige Larven entwickeln können, die zur Autoinfektion befähigt sind.

Vorkommen: *St. stercoralis* bei Mensch, Hund und Affen in tropischen und subtropischen Gebieten; *St. fuelleborni* bei Affen, seltener bei Menschen in Afrika.

Lebenszyklus: Invasion filiformer Drittlarven durch die menschliche Haut, von dort über die Blutbahn zur Lunge, wo sie in die Alveolen eindringen, dann ausgehustet und verschluckt werden. Besiedlungsort ist der obere Dünndarm, wo die Larven zu adulten Parasiten ausreifen. Parasitisch existieren nur Weibchen. Aus ihren parthenogenetisch erzeugten Eiern schlüpfen bereits während der Darmpassage Erstlarven (Länge 0,2–0,3 mm), die im Stuhl ausgeschieden werden und sich in feuchtwarmer Erde nach wiederholter Häutung zu infektiösen Drittlarven (Länge 0,55 mm) entwickeln. Hin und wieder findet die Häutung zu Drittlarven schon im Darmlumen statt. Die Larven dringen dann in die Darmgefäße ein, werden zur Lunge transportiert und durch Verschlucken in den Dünndarm zurückbefördert, wo sie zu adulten Würmern heranwachsen. Der Nachschub an Parasiten durch diese Autoinfektion kann sich fortlaufend wiederholen. Er führt zu einer Verstärkung und oft zur jahrelangen Dauer des Wurmbefalls. Außerhalb des Wirts gehen aus einigen Drittlarven adulte männliche und weibliche Würmer hervor, die sich geschlechtlich fortpflanzen und den Boden fortlaufend mit infektiösen Larven verseuchen.

Pathogene Effekte: Entzündliche eosinophile Lungeninfiltrate bei der Larvenpassage. Gastrointestinale Reizerscheinungen, selten auch Blutungen. Die körpereigene Abwehr gegen die Parasiten ist hauptsächlich an die Eosinophilen, weniger an spezifi-

sche Antikörper gebunden. Glukokortikoide führen zur Eosinopenie und deshalb zu massiver Larveninvasion in die Darmwand mit anschließender Dissemination. Zugleich kommt es durch den Übertritt gramnegativer Bakterien in die Blutgefäße der von den Würmern perforierten Darmwand zu einer schweren Sepsis.

! In Endemiegebieten sollte vor jeder Therapie mit Glukokortikoiden der Stuhl auf *Strongyloides*-Larven untersucht werden.

Klinik. Das Spektrum reicht vom asymptomatischen leichten Befall bis zur oft tödlichen fulminanten Strongyloidose mit gramnegativer Sepsis. Bei der kutanen Larvenwanderung können allergische Hautreaktionen auftreten, bei Lungeninfiltrationen Husten und Bronchospastik. Gastrointestinale Erscheinungen sind Anorexie, Übelkeit, Leibschmerzen und Diarrhöen, selten stärkere Blutungen.

Diagnostik. Nachweis der Larven im Stuhl, im Duodenalsaft oder in Schleimhautbiopsien. In 80% der Fälle sind im Serum mit dem ELISA spezifische Antikörper gegen die Parasiten zu erfassen.

Therapie.

Ivermectin: Neuerdings das Mittel der Wahl als Einmalgabe von 150–200 mg. Tötet zugleich Askariden, *Trichuris* und *Enterobius vermicularis*.

Thiabendazol: Das Benzimidazolderivat tötet Larven und adulte Parasiten, hat aber mehr Nebenwirkungen als Ivermectin.

Dosis: In asymptomatischen Fällen 25 mg/kg 2-mal tgl. für 2 Tage, in symptomatischen Fällen die gleiche Dosis für 5–7 Tage.

10.4.13 Filariasis

Es handelt sich um eine Gruppe von Erkrankungen durch die Familie der Filarien (Flariidae = Fadenwürmer), die zu den Nematoden gehören und durch Insekten (vor allem Mücken) übertragen werden. Die Länge der adulten Parasiten variiert zwischen 2 und 50 cm. Die Weibchen sind größer als die Männchen. Die Parasiten halten sich überwiegend im lymphatischen System oder in der Haut auf. Die Weibchen setzen embryonierte Eier ab oder gebären Larven, die als Mikrofilarien bezeichnet werden. Mikrofilarien sind 0,2–0,3 mm lange schlangenförmige Gebilde, die von der Eihülle umgeben bleiben (bescheidete Mf) oder aus dieser ausschlüpfen (unbescheidete Mf). Die Mikrofilarien erscheinen hauptsächlich im Blut und in der Haut. Die passenden Insekten nehmen die Mikrofilarien mit der Blutmahlzeit auf und lassen sie als obligate Zwischenwirte durch mehrere Häutungen zu infektiösen Larven ausreifen. Mit dem Insektenstich erfolgt die Übertragung der Larven auf den Menschen als Endwirt. Im menschlichen Körper findet dann an definitiven Lokalisationen die Entwicklung zu geschlechtsreifen Makrofilarien statt.



■ **Abb. 10.24.** *Wucheria bancrofti*. Mikrofilarie im Blut (aus Löffler et al. Atlas der klinischen Hämatologie. 6. Aufl., Springer, Berlin 2004)

Lymphatische Filariasis

Erreger. Folgende Erreger kommen vor:

- **Wucheria bancrofti:** Länge: 2,4–10 cm (■ Abb. 10.24).
Vorkommen: Südostasien, Pazifik, tropisches Afrika, Karibik, tropisches Südamerika.
Überträger sind Stechmücken (*Anopheles*, *Aedes*, *Culex*).
Weltweit 73 Millionen Infizierte.
- **Brugia malayi:** Länge: 2,2–6 cm.
Vorkommen: Südostasien, Indonesien, Indien.
Überträger sind Stechmücken (*Anopheles*, *Mansonia*, *Cochlosia*).
- **Brugia timori:** Länge: 2,2–6 cm.
Vorkommen: Indonesien.
Überträger: Stechmücken. Weltweit 6 Millionen *Brugia*-Infizierte.

Pathogene Effekte: Sie gehen nicht von Mikrofilarien, sondern von den adulten Würmern aus, die sich in afferenten Lymphgefäßen und den Sinus der Lymphknoten aufhalten und mehrere Jahre überleben. Sie induzieren granulomatöse Entzündungen, die zur Dilatation, Klappenzerstörung und Obstruktion führen. Solange der Wurm lebt, bleiben die Gefäße offen. Nach seinem Absterben setzt eine verstärkte Fibrosierung ein.

Klinik. Krankheitserscheinungen können bereits einen Monat nach der Infektion auftreten. Gewöhnlich beträgt die Inkubationszeit 5–12 Monate. Verlaufsformen:

- **Symptomlose Infektion:** Geht aber mit einer Mikrofilariämie einher, die jahrelang persistieren kann.

- **Symptomatische akute Infektion:** Entzündlich-allergische Reaktionen am Lymphsystem (Lymphknotenschwellungen, Lymphangitis) mit rezidivierenden Fieberschüben, Ödemen an den Extremitäten, Mammae oder am Skrotum (mit Orchitis).
- **Symptomatische chronische Infektion:** Entwickelt sich bei Einheimischen 10–15 Jahre nach der Akutphase. **Symptome:** Vergrößerung und Fibrosierung der Lymphknoten, Lymphödeme mit Verdickung des subkutanen Gewebes und Hyperkeratose, besonders an den Beinen (Elephantiasis) und am Skrotum. Retroperitonealer Lymphstau kann durch Platzen renaler Lymphgefäße zur Chylurie führen.

Diagnostik. Suspekt sind die klinischen Erscheinungen in Kombination mit einer Bluteosinophilie. Zu sichern ist die Diagnose nur durch den mikroskopischen Nachweis von Mikrofilarien im Blut, das wegen der Periodizität der Ausschwemmung gegebenenfalls nachts entnommen werden muss. Mittels PCR ist zirkulierende DNA der Erreger zu erfassen. In okkulten Fällen ohne zirkulierende Mikrofilarien helfen spezifische IgE- und IgG-Antikörper weiter. Im Skrotum können Makrofilarien dopplersonographisch zu sehen sein.

Therapie. Diäthylcarbazin über mehrere Wochen (6 mg/kg/Tag) oder Ivermectin als Einmalgabe töten Mikrofilarien zuverlässig, Makrofilarien nur zögerlich. Therapiebeginn mit beiden Mitteln unter Kortikoidschutz, da fieberhafte allergische Reaktionen gegen freigesetzte Filarienantigene zu befürchten sind.

Tropische pulmonale Eosinophilie

Klinisches Syndrom durch eine okkulte Infektion mit *W. bancrofti* oder *Burgia*-Spezies, das auf einer allergischen entzündlichen Reaktion gegen Mikrofilarien in der Lunge basiert. Kommt hauptsächlich in Indien und Südostasien vor und betrifft meistens Menschen in der dritten Lebensdekade, bevorzugt Männer.

Klinik. Nächtliche Anfälle von Husten und Giemen, leichtes Fieber, Lymphknotenschwellungen und markante Bluteosinophilie. Im Röntgenbild miliare Herde im Mittel- und Unterfeld der Lungen. Restriktive Ventilationsstörung durch sekundäre Fibrose.

Therapie. Promptes Ansprechen auf Diäthylcarbamazin.

Onchocerciasis

Erreger. *Onchocerca volvulus*. Die Länge beträgt 2–50 cm und die Lebensdauer 15 Jahre. **Vorkommen:** Tropisches Afrika, südliches Arabien, Mittel- und Südamerika.

Überträger: Kriebelmücken (black flies). Weltweit 18 Millionen Infizierte und 267.000 Erblindete.

Pathogene Effekte: Die adulten Onchozercen leben in der Subkutis. Sie entwickeln sich dort in 7–24 Monaten aus den durch Mückenstich übertragenen infektiösen Larven. Meistens liegen sie zum Knäuel aufgewickelt in sichtbaren oder palpablen Binde-

gewebeknoten. Die Weibchen produzieren Mikrofilarien, die entlang den Lymphspalten in andere Hautpartien wandern. Beim Sitz der Knoten am Kopf oder in der oberen Körperregion können sie die Augen befallen. Mikrofilarien gelangen auch in die Blutbahn und von dort in den Urin und den Liquor. Entzündliche Abwehrreaktionen des Körpers richten sich sowohl gegen die adulten Parasiten als auch gegen die Mikrofilarien.

Klinik.

Onchozerkome: Die als Reaktion auf die adulten Parasiten gebildeten subkutanen Knoten haben einen Durchmesser von 0,5–6 cm. Sie sind oft über dem Kreuzbein, am Beckenkamm, an den Rippen und am Kopf lokalisiert, verursachen aber nur geringe Beschwerden.

Augenveränderungen: Als Reaktion auf die Mikrofilarien entstehen schneeflockenartige Hornhauttrübungen, die in eine zur Erblindung führende sklerosierende Keratitis übergehen. Auch andere Augenabschnitte können befallen werden (Iridozyklitis, Chorioretinitis, Optikusneuritis mit Sehnervenatrophie).

Lymphknotenbefall: Vergrößerung vor allem der inguinalen und femoralen Lymphknoten, die stark herabhängen können.

Systemische Manifestationen: Kachexie mit Schwund der Fett- und Muskelmasse bei schwer infizierten Personen.

Diagnostik. Nachweis der adulten Würmer in exstirpierten Haut- oder Lymphknoten oder der Mikrofilarien in Hautbiopsien. Bluteosinophilie kann vorhanden sein.

Therapie. Ivermectin (150 µg/kg als Einzeldosis) in halbjährlichen Abständen zur Ausschaltung der Mikrofilarien. Entfernung von Knoten im Kopfbereich. Gegen Makrofilarien ist das potenziell toxische Suramin wirksam.

Loiasis

Erreger. *Loa loa*, eine 3,3–7,0 cm lange Nematode (afrikanischer Augenvorm). Die Lebensdauer beträgt mehrere Jahre. Vorkommen: In tropischen Regenwaldgebieten West-, Zentral- und Ostafrikas mit etwa 13 Millionen Infizierten. Überträger: Fliegenarten aus der Gruppe der Bremsen.

Pathogene Effekte: Die adulten Parasiten bewegen sich in der Subkutis und zwischen dem Muskelfaszien. Sie induzieren ödematöse allergische Reaktionen und eine Bluteosinophilie. Die Entwicklung der übertragenen Larve zum reifen Wurm dauert 5–6 Monate. Sie endet mit der Produktion von Mikrofilarien, die nur tagsüber im Blut zirkulieren.

Klinik. Lokalreaktion an der Stelle des Insektenstiches in Form juckender Papeln und einer Anschwellung der Haut. Die unter der Haut umherwandernden adulten Filarien verursachen Juckreiz und Prickeln, beim Vordringen zwischen die Faszien Schmer-

zen und Parästhesien. Typisch sind umschriebene ödematöse Schwellungen von Handtellergröße »Calabarschwellungen«, benannt nach Calabar, einer Stadt in Nigeria. Sie treten im Gesicht, am Rumpf und an den Gliedmaßen auf und bilden sich nach einigen Stunden oder Tagen zurück. Beim Eindringen in die Konjunktiven kommt es zu starker Rötung und Schwellung der Augenlider, zu Tränenfluss und Photophobie.

Diagnostik. Basiert auf dem klinischen Bild, der starken Bluteosinophilie und dem mikroskopischen Nachweis von Mikrofilarien im Blut.

Therapie. Diäthylcarbamazin ist effektiv gegen Mikrofilarien und großenteils auch gegen die adulten Parasiten.

Mansonellainfektionen

Mansonella streptocerca

Kommen im tropischen West- und Zentralafrika vor. Adulte Filarien leben in der Subkutis von Schultergürtel und Oberarmen. Die Mikrofilarien (Länge 200 µm) halten sich in der Haut auf. **Zwischenwirte** und **Überträger** sind **Stechmücken** der Gattung *Culicoides*.

Klinik. Klinische Manifestationen sind juckende papulöse Hautausschläge, Pigmentveränderungen und inguinale Lymphknotenschwellungen. Die Mehrzahl der Infizierten bleibt symptomfrei.

Diagnostik. Durch Mikrofilariennachweis in Hautbiopsien.

Therapie. Diäthylcarbamazin ist gegen Mikro- und Makrofilarien wirksam.

Mansonella perstans

Kommen im tropischen West- und Zentralafrika und außerdem im Nordosten Südamerikas vor. **Übertragung** durch **Mücken** der Gattung *Cilicoides*. Die adulten Filarien (Länge 4,5–8 cm) besiedeln das Bindegewebe der Körperhöhlen. Die Mikrofilarien (Länge 190 µm) treten tagsüber und nachts im Blut auf.

Klinik. Transitorische Angioödeme an den Armen, im Gesicht oder an anderen Körperstellen, Fieber, Kopfschmerzen, Arthralgien, Schmerzen im rechten Oberbauch, selten Hepatitis und Perikarditis. Die meisten Infektionen verlaufen asymptomatisch.

Diagnostik. Durch Mikrofilariennachweis im Blut oder serösen Ergüssen.

Therapie. Mebendazol ist gut wirksam (2-mal tgl. 100 mg für 30 Tage).

Mansonella ozzardi

Kommen in Süd- und Mittelamerika sowie auf einigen Karibikinseln vor. **Überträger** sind **Mückenarten**. Die adulten Filarien (Länge 6,5–8,1 cm) besiedeln das peritoneale Bindegewebe und sondern ständig Mikrofilarien (Länge 173–240 µm) ab.

Klinik. Nur gelegentlich auftretende Symptome: Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen, Pruritus, Hepatomegalie, Bronchitis und Lymphknotenschwellungen.

Diagnostik. Durch Mikrofilariennachweis im peripheren Blut.

Therapie. Kein sicheres Mittel bekannt. In Einzelfällen war Ivermectin wirksam.

10.4.14 Dracunculiasis

Erreger. *Dracunculus medinensis* (Drachen- oder Medinawurm), ein Nematode der Gattung Spiruria. **Vorkommen:** Westafrika (Nigeria) und Sudan. Nach Eradikationsmaßnahmen weltweit nur noch 100.000 Infizierte. **Zwischenwirte** und **Überträger** sind **Flohkrebsse**, die unreife Larven im Wasser aufnehmen und infektiöse Larven ausscheiden.

Übertragung: Die Infektion des Menschen erfolgt durch kontaminiertes Trinkwasser. Die verschluckten Larven wandern durch die Darmwand und reifen in der Bauchhöhle aus. Die Männchen sterben nach der Begattung. Die Weibchen wandern auf dem Blutweg in das subkutane Bindegewebe, zu 90% an Füßen und Beinen. Etwa 10 Monate nach der Infektion bilden sie eine Papel, die in ein Ulkus übergeht, aus dem im Wasser unreife Larven freigesetzt werden. Nach mehrmaliger Entleerung der Larvenbrut sterben die Weibchen ab.

Klinik. Erst mit Beginn der Blasenbildung Fieber und generalisierte allergische Erscheinungen (periorbitale Ödeme, Bronchospastik, Urtikaria). Lokale Rötung und Schwellung der Haut. Der Wurm kann nach außen durchbrechen und hervorgezogen werden.

Diagnostik. Typischer Lokalbefund. Nachweis von Larven am Ulkusgrund.

Therapie. Wurmextraktion durch schrittweises Aufwickeln auf ein Holzstäbchen (Länge der Weibchen 70–80 cm). Erfolgreiche Chemotherapie mit Metronidazol oder Mebendazol.

10.4.15 Trichinellose

Erreger. *Trichinella spiralis* und 4 weitere *Trichinella* Spezies. Sind Nematoden von 1,4–4 mm Länge, die sich in der Darmmukosa des Wirtes aufhalten. Die von den Weibchen gebildeten in-

fektösen Larven (Länge 1 mm) werden hauptsächlich in der Skelettmuskulatur abgelagert und mit einer Kapsel umhüllt. Die Übertragung auf einen neuen Wirt erfolgt durch den Verzehr kontaminierten Fleisches. Um infektiös zu werden, benötigen die Larven keinen Zwischenwirt. Im Darm werden die Larven aus ihrer Kapsel freigesetzt und nach 4 Häutungen zu adulten Parasiten. Die Männchen sterben nach der Begattung, die Weibchen leben 4–6 Wochen und legen in der Darmwand schubweise ihre Larvenbrut ab. Die Larven gelangen auf dem Lymphweg in den Blutkreislauf und dringen bevorzugt in die Muskelzellen ein. Etwa 5–6 Wochen nach der Infektion liegen sie dort in einer zitronenförmigen Kapsel, die bald darauf verkalkt. Trichinen können außer dem Menschen alle Fleisch fressenden Säugetiere befallen. Sie führen zu Entzündungsprozessen in der Darmwand und ihre Larven zu allergischen Vaskulitiden und Myositiden.

Epidemiologie. In entwickelten Ländern ist die Erkrankung dank gesetzlich vorgeschriebener Trichinenschau sehr selten. Wichtigste Ansteckungsquelle für den Menschen sind Haus- und Wildschweine. Schweine erwerben die Infektion durch Fressen von trichinentragenden Ratten oder Fuchskadavern. In der freien Wildbahn sind auch Füchse, Dachse und Bären Trichinenträger. Die Übertragung erfolgt durch Verzehr rohen oder ungarigen Fleisches, das mit Larven kontaminiert ist. Wiederholt sind an rohen Würsten, die von einem infizierten Schwein stammten, größere Menschengruppen erkrankt.

Klinik. Je nach der Zahl der aufgenommenen Trichinen werden symptomlose (<10 Larven/g Muskel) bis schwerste Erkrankungen (>50 Larven/g Muskel) beobachtet.

Inkubationszeit: 5–10 Tage.

Intestinale Phase: Nausea, Erbrechen, Diarrhöen, Leibschmerzen, leichtes Fieber.

Extraintestinale Phase: Myositis mit Muskelschmerzen und -steifheit, Atem- und Schluckbeschwerden, Fieber, Lid- und Gesichtsoedem, Hautexanthem und Bluteosinophilie. **Komplikationen:** Myokarditis und Meningoenzephalitis. Letalität 0–5%.

Diagnostik. Suspekt sind Umgebungserkrankungen, das klinische Bild und die Bluteosinophilie. Erregernachweis in Muskelbiopsie, selten im Blut. Anstieg von CK und LDH im Blut. Spezifische Antikörper im Serum erst nach 3 Wochen.

Therapie. Mebendazol oder Albendazol in Kombination mit Prednisolon.

Prophylaxe. Erhitzen des Fleisches (Kochen, Braten) auf über 80 °C.

10.5 Pilzinfektionen

Pilzinfektionen

Primäre Systemmykosen

- Histoplasmose
- Kokzidioidomykose
- Blastomykose
- Parakokzidioidomykose

Opportunistische Systemmykosen

- Candida-Mykose (Soor)
- Aspergillose
- Kryptokokkose
- Mucor-Mykose

Pneumozystis-Infektionen

- Pneumocystis carinii-Pneumonie (PcP)
- Extrapulmonale Pneumozystosis

10.5.1 Primäre Systemmykosen

Diese Kategorie der Pilzinfektionen befällt auch immunkompetente Personen ohne eine Grundkrankheit. Die Erreger sind dimorphe Pilze, d.h. bei Raumtemperatur liegen sie als fadenförmige Hyphen, bei Körpertemperatur als einzellige Hefen vor. Ihr natürlicher Lebensraum ist der Erdboden. Angetroffen werden sie nur in wenigen außereuropäischen Endemiegebieten. Die Infektion des Menschen geschieht durch Inhalation sporenhaltigen Staubes und ist zuerst in der Lunge lokalisiert. Von den Lungenherden kann eine hämatogene Aussaat in verschiedene Organe erfolgen. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch findet nicht statt.

Histoplasmose

Erreger. Histoplasma capsulatum, ein in der Erde wachsender dimorpher Pilz. Im Gewebe vermehren sich die Hefeformen nur in den Makrophagen und bleiben dort lokalisiert. Sie werden in der Regel nach 2–3 Wochen durch eine zellvermittelte Immunreaktion abgetötet. Dabei treten an der Eintrittspforte entzündliche granulomatöse Infiltrate auf. Bei inadäquater Immunreaktion kann es zur hämatogenen Streuung in verschiedene Organe kommen.

Epidemiologie. Das Vorkommen der Histoplasmose beschränkt sich auf endemische Herde im mittleren Westen der USA und in Mittel- und Südamerika. Begünstigt ist das Wachstum des Erregers auf Böden, die mit Exkrementen von Hühnern, Staren und Tauben kontaminiert sind. Die meisten Infektionen verlaufen asymptomatisch und hinterlassen nur eine positive Kutanreaktion. In einigen Endemiegebieten ist die Kutanprobe bei annähernd 100% der jungen Erwachsenen positiv. In Indianapolis wurden in neuerer Zeit während eines Jahres 100.000 Personen

infiziert. Dreihundert Patienten mussten hospitalisiert werden, 15 von ihnen starben.

Klinik. Betroffen sind in erster Linie immunsupprimierte Patienten, insbesondere AIDS-Kranke. Worin bei manifest Erkrankten ohne Vorbelastung das immunologische Defizit besteht, ist unbekannt. Die klinischen Manifestationen variieren mit der Infektionsdosis, der individuellen Abwehrlage und einer vorausgegangenen Sensibilisierung bzw. Immunisierung.

Inkubationszeit: 5–18 Tage.

Akute lokalisierte Histoplasmose: Verläuft wie eine Erkältungskrankheit mit leichtem Fieber, Unwohlsein, Kopfschmerz, Appetitmangel, substernalem Engegefühl und trockenem Husten über mehrere Tage. Manchmal treten allergische Hauterscheinungen (Erythema nodosum, Erythema multiforme) auf. Das Röntgenbild des Thorax ist meistens normal, kann aber einzelne fleckförmige alveoläre Infiltrate zeigen. Bei überschießender Abwehrreaktion kann sich ein solitärer Rundherd (Histoplasmom) entwickeln. Die überwiegende Mehrzahl der Fälle heilt ohne Therapie folgenlos ab.

Chronische pulmonale Histoplasmose: Schleichender Beginn über Wochen oder Monate mit zunehmendem produktiven Husten und Gewichtsverlust, manchmal auch mit Nachtschweiß. Das Röntgenbild der Lunge zeigt apikale Infiltrate mit Schrumpfungstendenz, bei Emphysematikern auch Pseudokavernen. Hiläre und mediastinale Lymphknoten werden unter starker Fibrosierung mitbefallen. Unbehandelt dehnt sich der Prozess auf die Unterlappen aus und führt nach Jahren zum Tode an dekompensiertem Cor pulmonale oder bakterieller Pneumonie.

Disseminierte Histoplasmose:

■ **Akute Form:** Kommt bei Kindern und immunsupprimierten Patienten vor, am häufigsten bei AIDS.

Symptome: Fieber, Hinfälligkeit, ausgedehnte interstitielle Pneumonie, Hepatosplenomegalie, Lymphadenopathie, Ikterus, Anämie, Leukopenie und Thrombopenie.

Histopathologie: Nachweis einer massiven Makrophagenwucherung (Histozytose) mit Gewebenekrosen, aber ohne Granulome.

■ **Subakute Form:** Folgt einer akuten lokalisierten Histoplasmose nach Monaten oder Jahren, wahrscheinlich durch endogene Reinfektion.

Symptome: Persistierende orale Ulzera, chronische Laryngitis, Nebenniereninsuffizienz, granulomatöse Hepatitis, gastrointestinale Ulzera, Endokarditis, chronische Meningitis.

Diagnostik. Kultureller Erregernachweis im Blut, Knochenmark, Bronchialsekret oder in Schleimhautläsionen. Radioaktiver Test auf Erreger-Antigen im Blut oder Urin.

Therapie.

Chronische pulmonale Histoplasmose: Itraconazol 2×200 mg p.o. für 6 Monate.

Disseminierte Histoplasmose: Initial Amphotericin B intravenös (0,6 mg/kg tgl.). Nach eingetretener Besserung Übergang auf Itraconazol p.o.

Kokzidioidomykose

Erreger. *Coccidioides immitis*, ein dimorpher Pilz, dessen Myzelform im Erdboden infektiöse Arthrokonidien (Sporen) bildet. Nach der Inhalation gehen die Arthrokonidien in den Alveolen nicht in typische Hefeformen über, sondern in große sphärische Zellen (Sporangien), in denen sich zahlreiche Endosporen bilden. Aus ihnen entstehen nach der Zellruptur neue Sporangien. Diese induzieren eine granulomatöse zur Einschmelzung neigende Entzündung, an der vor allem Makrophagen beteiligt sind. Bei intakter zellulärer Immunreaktion kommt es meistens zur Abheilung, bei Immunschwäche aus verschiedenen Ursachen verläuft die Infektion progredient.

Epidemiologie. Endemisch verbreitet ist die Kokzidioidomykose in wüstenartigen Gebieten von Kalifornien, Arizona, Texas, Neumexiko und Utah. Insgesamt ereignen sich im Südwesten der USA jährlich etwa 100.000 Neuinfektionen. Von Mensch zu Mensch kommt keine Übertragung vor, doch besteht die Gefahr von Laborinfektionen mit Arthrokonidien.

Klinik.

Inkubationszeit: Etwa 1 Woche.

Primäre pulmonale Kokzidioidomykose: Nur in 40% der Fälle symptomatisch mit Fieber, Husten, Brustschmerzen und einem Lungeninfiltrat, das von einer Hilusdrüsenanschwellung und Pleuritis begleitet sein kann. Als hyperergische Immunphänomene treten häufig Erytheme, Arthralgien, Arthritiden und Konjunktivitiden hinzu. In den meisten Fällen kommt es in wenigen Wochen zur Spontanheilung.

Progrediente Kokzidioidomykose: Bei 5% der Infizierten entwickelt sich nach einigen Wochen oder Monaten eine progrediente kavernöse Lungenaffektion mit produktivem Husten, Gewichtsverlust und zunehmender Zyanose und Dyspnoe. Betroffen sind vor allem Patienten mit HIV-Infektion und anderen Ursachen einer Immunsuppression. In 1% der Fälle kommt es durch hämatogene Aussaat zur extrapulmonalen fokalen Infektionen in verschiedenen Organen: Haut, Subkutis, Knochen, Gelenke, Gehirn und Meningen.

Diagnostik.

Direkter Erregernachweis: Mikroskopisch im Sputum, Eiter, in Exsudaten, Gewebeproben oder Hautgeschabsel. Hier finden sich die typischen mit Endosporen gefüllten sphäroiden Zellen.

Kultureller Nachweis: Auf den Nährböden wächst der Pilz bei 25–30 °C in der Hyphenform. Da sich aus dem Myzel hochinfektiöse Arthrosporen ablösen können, ist im Labor große Vorsicht geboten.

Serologie: Der Nachweis komplementfixierender Antikörper vom Typ IgG ist schon bei einem Titer von 1:4 beweisend für eine frische oder kürzliche Infektion. Im Liquor beweist er das Vorliegen einer ZNS-Beteiligung. Titer >1:32 sind auf Disseminierung der Infektion verdächtig.

Therapie. Unbehandelte disseminierte Fälle verlaufen meistens letal, vor allem wenn die Meningen befallen sind. Eine Behandlung der primären Kokzidioidomykose bei Patienten mit normaler Abwehrlage ist unnötig. Leichte bis mittelschwere Infektionen werden mit Itraconazol oder Fluconazol behandelt, schwere Verlaufsformen mit Amphotericin B intravenös. Die Wirksamkeit ist aber nicht sehr befriedigend.

Blastomykose

Erreger. *Blastomyces dermatitidis*, ein dimorpher Pilz, der in der Erde in Hyphenform, im Körper hefenförmig wächst. Im Gewebe induziert der Pilz eine granulomatöse Entzündung, an der Neutrophile, Makrophagen und Riesenzellen beteiligt sind. Primär wird die Lunge befallen. Im Verlauf kann es zur hämatogenen Dissemination kommen.

Epidemiologie. Die auch als nordamerikanische Blastomykose bezeichnete Krankheit kommt endemisch in den Einzugsgebieten des Mississippi- und Ohio-Flusses, im Süden Kanadas, vereinzelt auch in Südafrika, Mexiko, Mittel- und Südamerika vor. Männer erkranken zehnmal häufiger als Frauen. Eine berufliche Disposition besteht nicht.

Klinik.

Inkubationszeit: 2–4 Wochen.

Pulmonale Infektion: Bei den meisten exponierten Personen verläuft sie ohne Krankheitserscheinungen und wird selten bemerkt. Klinisch manifeste Infektionen beginnen akut mit Fieber, Husten, eitrigem Auswurf, Myalgien und Arthralgien. In der Lunge treten lobäre oder knotige Infiltrationen auf, oft mit Pleurabeteiligung. Die Erkrankung kann in wenigen Wochen abheilen oder einen chronischen progredienten Verlauf mit letalem Ausgang nehmen.

Disseminierte Infektion: Die extrapulmonalen Manifestationen treten Wochen, Monate oder Jahre nach der primären pulmonalen Infektion auf, die zu diesem Zeitpunkt bereits abgeheilt sein kann. Es dominieren multiple Hautläsionen. Sie beginnen als subkutane Papeln oder Knötchen, die schließlich ulzerieren und sich zu erhabenen, verkrusteten Wucherungen aus Granulationsgewebe entwickeln. Im Zentrum der Läsionen kommt es zur nar-

10.5 · Pilzinfektionen

bigen Abheilung mit atrophischen und fibrotischen Veränderungen. Andere oft betroffene Organe sind Knochen, Prostata, Niere, Leber, Milz und Gehirn.

Diagnostik.

Klinisch: Suspekt ist das Krankheitsbild und ein vorausgegangener Aufenthalt im Endemiegebiet.

Erregernachweis: Mikroskopisch oder kulturell im Sputum, Urin und Eiter aus Hautläsionen.

Serologie: Antikörper können mit einem Enzym-Immunoassay nachgewiesen werden. Ein negativer Test erlaubt den Ausschluss einer Blastomykose.

Therapie. Die unbehandelte Blastomykose ist langsam progredient und endet gewöhnlich letal. Leichte und mittelschwere Fälle werden mit Itraconazol behandelt, schwere Verlaufsformen, zu denen immunsupprimierte Patienten disponiert sind, mit Amphotericin B intravenös.

Parakokzidioidomykose

Erreger. Paracoccidioides brasiliensis, ein dimorpher Pilz, der im Gewebe dickwandige, mehrere Sprossungen zeigende Hefezellen bildet. Der Mensch infiziert sich durch Inhalation der Sporen. In der Lunge verursachen die ausreifenden Hefezellen einen granulomatösen Entzündungsherd, von dem hämatogene Streuungen ausgehen können.

Epidemiologie. Infektionsherde gibt es nur in Mittel- und Südamerika. Relativ häufig sind Kaffeepflanzer in Kolumbien, Venezuela und Brasilien betroffen.

Klinik. Über 90% der Infektionen bleiben stumm. In den symptomatischen Fällen tritt der pulmonale Primäraffekt hinter den Streuherden zurück. Im Vordergrund stehen Ulzerationen an der Haut-Schleimhaut-Grenze von Nase und Mund mit starker regionaler Lymphknotenschwellung. Ferner kommt es zur Vergrößerung der zervikalen und axillären Lymphknoten, auch zu Leber- und Milzschwellung und zur Affektion der Nebennieren.

Diagnostik. Mikroskopischer und kultureller Erregernachweis im Sputum, Urin oder Geschabsel von Ulzerationen.

Therapie. Die Erkrankung ist chronisch progredient aber selten tödlich. Mittel der Wahl ist Itraconazol. In schweren Fällen gibt man Amphotericin B intravenös.

10.5.2 Opportunistische Systemmykosen

Die Bezeichnung opportunistisch bedeutet, dass diese Mykosen nur Patienten mit herabgesetzter Resistenz oder zellulärer Im-

munschwäche befallen. Sie manifestieren sich an Haut und Schleimhäuten, aber auch an inneren Organen. Als Erreger kommen sowohl Hefen als auch hyphenbildende filamentöse Pilze (Schimmelpilze) vor. Vom primären Infektionsherd aus können die Erreger hämatogen oder lymphogen disseminieren und auf innere Organe übergreifen.

Candida-Mykose (Soor)

Erreger. In 90% der Fälle Candida albicans, in den übrigen C. parapsilosis, C. tropicalis, C. guilliermondii, C. krusei und einige seltene Candida-Arten. Es handelt sich um grampositive ovale Hefen, die sich oft zu Pseudohyphen kettenförmig aneinander hängen. Gelegentlich findet man septierte Myzelien. Candida kommt als Kommensale auf der Schleimhaut des gesunden Menschen (Mund, Magendarmtrakt, Vagina) vor. Candida-Infektionen sind demnach endogener Natur.

Disponierende Faktoren: Der Übergang von der kommensalen in eine parasitäre Rolle von Candida wird unter nachstehenden Bedingungen begünstigt:

- **Therapie mit Breitbandantibiotika:** Verstärkt bei längerer Dauer durch Zerstörung der normalen Bakterienflora die Kolonisation von Candida im Mund, Gastrointestinaltrakt und in der Vagina.
- **Therapie mit Glukokortikoiden und Zytostatica, HIV-Infektion:** Schwächung der zellvermittelten Immunreaktionen, auch bei Frühgeburten.
- **Schwangerschaft:** Befall der Vagina im dritten Trimester.
- **Diabetes mellitus:** Begünstigt die Kolonisation von Candida.
- **Feuchte Hautstellen:** Oberflächliche Candidiasis unter herabhängenden Brüsten und in den Schenkelfalten.
- **Hospitalismus:** Candida-Invasion in tiefe Gewebeschichten über Wunden, Ulzera und bei chirurgischen Eingriffen und Marasmus. Candidämie über Verweilkatheter und Wunden.

Klinik.

Lokale Candidiasis: Auf Schleimhäuten weiße, nicht schmerzhafte adhärenente Belege:

- orale Candidiasis (Mundsoor)
- intestinale Candidiasis (Befall der Speiseröhre, seltener des Magens und Darmtraktes)
- Candida-Bronchitis und Candida-Pneumonie
- Candida-Kolpitis
- Candida-Balanitis
- Candida-Zystitis.

An der Haut Windeldermatitis, Intertrigo (unter Brüsten, in Schenkelfalten) und Paronychie.

Systemische Candidiasis: Septisches Krankheitsbild mit hohem Fieber und Erregerabsiedlungen und Abszessen in diversen Organen: Lungen, Nieren, Herzklappen, Augen (Endophthalmitis), Meningen, Gehirn.

Diagnostik. Direkter mikroskopischer und kultureller Erregernachweis im Abstrichmaterial, bei systemischen Mykosen mittels Blutkultur.

Therapie. Topische Behandlung mit Butoconazol, Nystatin, Clotrimazol, Ciclopirox, Ketoconazol, Miconazol. Systemische Behandlung mit Itraconazol, Fluconazol, Caspofungin i.v. oder Amphotericin B i.v.

Aspergillose

Erreger. In über 90% der Fälle *Aspergillus fumigatus*, außerdem *A. niger*, *A. flavus* oder *A. nidulans*. Aspergillen sind exogene Erreger, die in der Natur ubiquitär vorkommen, gehäuft auf faulenden Pflanzen. Sie wachsen in der Umwelt und im Gewebe als Myzel aus Sporen bildenden Hyphen. Aspergillensporen werden von Menschen häufig inhaliert, verursachen aber nur selten Krankheitserscheinungen. Zwei pathogene Mechanismen sind zu unterscheiden. Zum einen kann es bei Atopikern zur allergischen Reaktion und Entzündung gegen Antigene aus Sporen oder Hyphen kommen (allergische bronchopulmonale Aspergillose). Zum anderen kann bei gestörter Immunabwehr eine lokale oder invasive Aspergillusinfektion erfolgen. Der Erregernachweis gelingt mikroskopisch und kulturell, auch histologisch in Gewebematerial. Im Serum erscheinen spezifische IgG-Antikörper.

Allergische bronchopulmonale Aspergillose

Bei 1–2% der Asthmatiker keimen aus ungeklärten Gründen Sporen von *A. fumigatus* im Bronchialschleim zu Hyphen aus. Sie induzieren eine IgE-vermittelte allergische Reaktion vom Soforttyp und die Bildung präzipitierende Antikörper vom Typ IgG gegen Aspergillus-Antigene.

Klinik. Allergische Bronchitis, die unter Zunahme der asthmatischen Symptomatik in rezidivierenden Schüben verläuft, zu proximaler Bronchiektasie und schließlich zur Lungenfibrose mit respiratorischer Insuffizienz und dekompensiertem Cor pulmonale führt.

Diagnostik. Sputum mit Batzen aus Hyphen von *A. fumigatus*, im Serum hohes IgE und spezifisches IgG gegen *A. fumigatus*, Eosinophilie, Lungeninfiltrate, Bronchiektasen.

Therapie. Prednison beseitigt alle Erscheinungen des akuten Schubes und späterer Rezidive, die sich in einem IgE-Anstieg ankündigen. Durch Beseitigung der Verschleimung wird den Aspergillen der Nährboden entzogen. Konsequenterweise eingesetzt, können Glukokortikoide die irreversiblen Spätstadien verhindern.

Lokalisierte pulmonale Infektionen

Diese können in 2 Formen in Erscheinung treten:

- **Endobronchiale Kolonisation** von *A. fumigatus* bei vorbestehender chronischer Lungenerkrankung (Tuberkulose, Sarko-

idose, Bronchiektasie, Histoplasmose). Führt zu chronischem produktiven Husten, oft mit Hämoptysen.

- **Bildung von Aspergillomen:** das sind Bälle aus Pilzhyphen in vorgebildeten Höhlen (Kavernen, Zysten). Eine Gewebeanvasion erfolgt nicht, doch kommen Hämoptysen vor.

Therapie. Amphotericin B i.v., Voriconazol oder Itraconazol. Karvern mit Aspergillom sind nach Möglichkeit zu reseziieren.

Invasive pulmonale Aspergillose

Kommt nur bei angeborenen und erworbenen Defekten des Immunsystems vor. Besonders gefährdet sind Patienten mit extremer Neutropenie und defizitärer Makrophagenfunktion. Die Pilzhyphen dringen in die Blutgefäße ein, verursachen Thrombosen, Nekrosen und hämorrhagische Infarkte.

Klinik. Akute, schnell fortschreitende dichte Lungeninfiltrate, die zur Einschmelzung neigen. Nicht selten erfolgt eine hämatogene Streuung in andere Organe.

Therapie. Nur bei Frühbehandlung mit Amphotericin B und Verbesserung der Abwehrlage bestehen Heilungschancen.

Extrapulmonale Aspergillose

Bei immunsupprimierten Patienten können auch Haut, Nasen- und Mundschleimhaut Eintrittspforte einer invasiven nekrotisierenden Aspergillose sein. Bei immunkompetenten Patienten mit chronischer obstruktiver Sinusitis kommt sekundärer Aspergillenbefall mit Hyphenbällen oder chronischer granulomatöser Schleimhautentzündung vor, die auf die Orbita übergreifen kann. Aspergillen treten auch als Erreger einer posttraumatischen Keratitis, einer Klappenendokarditis (nach Einschleppung über Katheter) und einer Otitis externa auf.

Kryptokokkose

Erreger. *Cryptococcus neoformans*, ein weltweit vorkommender, in der Erde und auf Vogelmist wachsender Hefepilz. Eintrittspforte für den Menschen ist der Respirationstrakt. Klinisch apparente Infektionen kommen hauptsächlich bei immunsupprimierten Patienten vor.

Klinik. Akut oder subakut auftretendes Fieber mit Husten, Auswurf und pneumonischen Infiltraten. Letztere kommen auch in asymptomatischen Fällen vor. Bei immunkompetenten Patienten heilt die Pneumonie gewöhnlich ohne Therapie ab, bei immunsupprimierten verläuft sie progredient und führt oft zur Dissemination. Häufigste extrapulmonale Komplikation ist eine Meningitis. Die Aussaat kann sich auch auf Haut, lange Röhrenknochen, Gelenke, Leber, Milz, Nieren und Prostata erstrecken.

Diagnostik. Zu sichern durch den kulturellen Erregernachweis im Sputum, Liquor oder Urin, in disseminierten Fällen in der

10.5 · Pilzinfektionen

Blutkultur. Mit einem Latextest ist Kapselantigen im Liquor oder Blut zu erfassen.

Therapie. Amphotericin B kombiniert mit Flucytosin, später mit Fluconazol.

Mucor-Mykosen

Erreger. Hauptsächlich Vertreter der Gattungen Mucor, Absidia und Rhizopus aus der Pilzfamilie Mucorales (Köpfchenschimmel). Sie kommen ubiquitär vor, besonders auf verwesenden Pflanzen. Ihr Wachstum erfolgt in breiten, wenig segmentierten Hyphen. Befallen werden nur Patienten mit Neutropenie, Immundefekten oder Stoffwechselerkrankungen vor allem azidotischem Diabetes mellitus. Sie zeigen Affinität zu Gefäßen, vermehren sich darin und induzieren Thrombosen mit anschließender Infarktbildung.

Klinik. Nach Lokalisation sind folgende Manifestationen zu unterscheiden:

- **Rhinozerebrale Mucor-Mykose:** Beginn mit Fieber und schmerzhaften ulzerösen Läsionen an der Nasenschleimhaut oder dem Gaumen, die unter Nekrotisierung des Gewebes auf Nebenhöhlen und Orbita übergreifen, schließlich auch auf den Sinus cavernosus und das Frontalhirn. Letalität trotz Therapie über 50%.
- **Pulmonale Mucor-Mykose:** Pneumonie mit umschriebenen, zur Einschmelzung neigenden Infiltraten, denen septische Infarkte zugrunde liegen. Prognose ungünstig.
- **Gastrointestinale Mucor-Mukose:** Sehr selten vorkommend mit lokalen Ulzera und Infarkten, von denen eine Disseminierung ausgeht. Prognose ungünstig.
- **Kutane Mucor-Mykose:** Eintrittspforte ist die Haut bei Verletzungen und Verbrennungen. Unter Okklusivverbänden entstehen Nekrosen.

Diagnostik. Erregernachweis mikroskopisch im Gewebematerial. Der kulturelle Nachweis in Abstrichen gelingt oft nicht. Blutkulturen sind niemals positiv.

Therapie. Behandlung des Grundleidens, chirurgisches Debridement, Amphotericin B.

10.5.3 Pneumozystis-Infektion

Erreger. Pneumocystis carinii, ein früher den Protozoen zugeordneter Mikroorganismus, der neuerdings als Pilz aufgefasst wird. Maßgebend dafür ist seine große Ähnlichkeit in der Ultrastruktur, der Enzymausstattung, der ribosomalen RNA und der mikrosomalen DNA mit der von Pilzen. An Protozoen erinnern das Aussehen von P. carinii und sein Ansprechen auf Medikamente, die gegen Protozoen wirksam sind. Der natürliche Standort des Erregers ist die Lunge, wo er nur bei herabgesetzter

zellulärer Immunabwehr Krankheitserscheinungen hervorruft. **Übertragung:** Sie erfolgt durch Inhalation von Zysten, aus denen in den Alveolen 8 amöboide Trophozoiten freigesetzt werden. Die Trophozoiten vermehren sich ungeschlechtlich. Einige fusionieren geschlechtlich zur Zygote, die sich mit einer Zystenwand umgibt und 8 intrazystische Körperchen produziert, aus denen Trophozoiten hervorgehen. Diese heften sich an die Alveolarzellen vom Typ I und vermehren sich extrazellulär. Im Krankheitsfall füllen sie den Alveolarraum mit einem schaumigen stark vakuolisierten Material aus, in dem sich Zysten und Trophozoiten nachweisen lassen.

Epidemiologie. Nach serologischen Untersuchungen haben in den USA und einigen europäischen Ländern rund 2/3 der gesunden Kinder eine subklinische Infektion mit P. carinii durchgemacht. Die Erreger scheinen nach der Infektabwehr als Saprophyten in der Lunge zu verbleiben. Hauptmanifestation ist die an Defekte der zellvermittelten Immunität gebundene Pneumocystis-carinii-Pneumonie. Sie tritt bei AIDS, Morbus Hodgkin, akuter Lymphozytenleukämie, Knochenmarkstransplantation, hochdosierter Therapie mit Glukokortikoiden und hochgradigem Eiweißmangel auf. Dabei dürfte es sich fast immer um eine endogene Reinfektion handeln.

Pneumocystis-carinii-Pneumonie (PcP)

Beginnt bei AIDS-Patienten schleicher als bei den anderen immunsupprimierten Patienten.

Klinik. Die Symptome treten in folgender Häufigkeit auf: Fieber (79–100%), Husten (59–91%), Dyspnoe (29–95%), Sputum (23–30%), Brustschmerzen (14–23%). Der Auskultationsbefund ist meistens unauffällig. Manchmal finden sich die Zeichen eines Pneumothorax.

Diagnostik.

Röntgenbefunde: Diffuse alveoläre oder interstitielle Lungeninfiltrate. Die Infiltrate können auch fleckförmig sein. Nach PcP-Prophylaxe mit aerolisiertem Pentamidin sind häufig die Oberlappen befallen, nicht selten mit dünnwandigen Zysten und Pneumothorax.

Blutgase: Arterieller PO₂ erniedrigt, alveolar-arterielle O₂-Druckdifferenz als Ausdruck einer Diffusionsstörung erhöht, pCO₂ durch kompensatorische Hyperventilation erniedrigt, Alkalose.

Laborbefunde: CD4-Lymphozyten <200/mm³, Serum-Laktatdehydrogenase immer deutlich erhöht.

Extrapulmonale Pneumozystosis

Von der befallenen Lunge kann eine hämatogene Disseminierung in zahlreiche andere Organe erfolgen, die oft erst autoptisch festzustellen ist. Die häufigsten extrapulmonalen Lokalisationen sind **Lymphknoten, Milz, Leber und Knochenmark.**

Diagnostik. Direkter Erregernachweis nach Anfärbung oder mit monoklonalen Antikörpern. **Materialgewinnung:** Induziertes Sputum (nach Inhalation 3%iger Kochsalzlösung), Bronchoskopie mit Bronchiallavage oder transbronchialer Lungenbiopsie.

Therapie der Pneumozystis-Infektionen

Standardprogramm:

- TMP/SMZ 15/75 mg/kg/Tag p.o. oder i.v. verteilt auf 3 Dosen für 2–3 Wochen in 3 Dosen oder
- Pentamidin 4 mg/kg einmal täglich in einstündiger Infusion für 21 Tage.

Alternativen:

- Trimethoprim 15 mg/kg/Tag in 3 Dosen p.o. plus Dapson 1×100 mg/Tag p.o. für 2–3 Wochen oder
- Trimetrexat 45 mg/m² pro Tag intravenöse für 21 Tage, kombiniert mit 4-mal tgl. 20 mg/m² Leukoverin

Kombination mit Glukokortikoiden: Bei Beginn der Chemotherapie zusätzlich 2×40 mg Prednison für 5 Tage, danach bis zum Ende der Therapie tgl. 20 mg Prednison.

Prophylaxe

HIV-Infizierte erhalten bei Absinken der CD4-Zellen auf 200/mm³ tgl. 1-mal TMP/SMZ 80/400 mg p.o. und alle Patienten mit PcP zur Sekundärprophylaxe die gleiche Dosis.

10.6 Prionenkrankheiten

Prionenkrankheiten

Creutzfeld-Jakob-Krankheit (CJD)
Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom
Fatale familiäre Insomnie
Prionenkrankheiten bei Tieren

- Scrapie
- Bovine spongiose Enzephalopathie (BSE, Rinderwahn)

10.6.1 Allgemeines

Chemische und biologische Charakterisierung der Prionen

Prionen sind infektiöse körpereigene Proteine ohne Assoziation mit genetischem Material (RNA, DNA). Insofern nehmen sie unter den Krankheitserregern eine mysteriös anmutende Sonderstellung ein. Sie entstehen durch **Umfaltung** des in Nervenzellen vorkommenden normalen **Prionproteins PrP**, mit dem sie in ihrer chemischen Zusammensetzung, insbesondere der Aminosäuresequenz, identisch sind. Das **pathogene** Proteinase-resistente **Prionprotein PrP^{res}** hat aber mehr Abschnitte mit Faltblatt- und

weniger mit α -Helixstruktur als PrP. Außerdem ist es im Gegensatz zum PrP gegen Alkali, Säuren, UV-Strahlen und mehrstündiges Kochen resistent. Proteasen verkleinern das Molekül von 33–35 kD auf 27–30 kD, zerstören aber nicht seine Infektiosität. Diese geht erst beim Erhitzen auf 130 °C verloren. Kommt ein PrP^{res}-Molekül mit einer Nervenzelle in Kontakt, wandelt es das überwiegend in der Zellmembran lokalisierte normale PrP in PrP^{res} um. Die Transformation, an der noch ein Protein X beteiligt zu sein scheint, setzt einen sehr engen Kontakt zwischen den Molekülen beider Isotypen voraus, der nur bei weitgehender Übereinstimmung der Peptidketten möglich ist. Nach der ersten Transformation trennen sich beide Moleküle, so dass nun zwei Moleküle PrP^{res} vorhanden sind, die den Umwandlungsprozess fortsetzen bis alles PrP in PrP^{res} übergeführt ist und die Zelle abstirbt. Das dabei freigesetzte PrP^{res} befällt weitere Zellen, und so schreitet der Zerstörungsprozess im Hirngewebe fort. Das pathogene Prion kann wie jedes infektiöse Agens von außen kommen, aber auch in der Nervenzelle entstehen. Wie das geschieht, ist ungeklärt. Begünstigt wird die spontane Transformation, wenn die Polypeptidkette des PrP durch Punktmutationen an bestimmten Stellen verändert ist. Solche Abweichungen liegen bei den Patienten mit familiären Prionenkrankheiten vor. In den sporadischen Fällen sind am Genpaar für PrP keine Mutationen nachzuweisen. Allerdings besteht hinsichtlich des Codons 129, der einem genetischen Polymorphismus unterliegt, bei annähernd 95% Homozygotie, während Gesunde hier nur eine Homozygotie-Quote von 49% aufweisen. Aus dieser Homozygotie resultiert eine weitgehende strukturelle Übereinstimmung der PrP-Moleküle, die den Kontakt unter ihnen und damit die spontane Umfaltung zu Prionen erleichtern dürfte. Möglich ist auch, dass den sporadischen Fällen eine Spontanmutation des PrP-Gens in einer Ganglienzelle zugrunde liegt mit anschließender Bildung von PrP^{res}. Das mutante PrP^{res} könnte dann im Gehirn das PrP vom Wildtyp katalytisch in PrP^{res} umfalten. Der infektiöse Charakter der Prionen wird dadurch belegt, dass man sie von erkrankten auf gesunde Individuen übertragen kann. Die Übertragung gelingt mit einigen Ausnahmen nur zwischen Individuen der gleichen Spezies, weil das Prion mit dem umzuwandelnden PrP des Empfängers eng strukturverwandt sein muss. Im Experiment inokuliert man dazu das Gehirn des Gesunden mit Material aus einem von Prionen befallenen Gehirn. Mit einer hohen Infektionsdosis ist die Übertragung der Prionen auch über den Gastrointestinaltrakt möglich.

Pathogene Effekte

Der Prionenbefall des Gehirns führt zum Untergang der Ganglienzellen mit reaktiver Vermehrung der Gliazellen und zur Durchsetzung der grauen Substanz mit Vakuolen, nicht selten auch mit fibrillären Plaques aus Prionprotein. Bemerkenswert ist das Fehlen jeglicher entzündlicher Infiltrate. Wegen der schwammartigen Degeneration des Gehirns werden die **Prionenkrankheiten** neuropathologisch unter dem Begriff der **übertragbaren spongiformen Enzephalopathie** zusammengefasst. Die klini-

schen Symptome korrelieren mit der Lokalisation der spongiformen Läsionen.

10.6.2 Klinische Syndrome

Creutzfeld-Jakob-Krankheit (CJD)

Vorkommen. Die Verbreitung beträgt weltweit 0,5–1,5 Fällen pro Jahr auf 1 Million Einwohner. Davon entfallen 10–15% auf die familiäre und 85–90% auf die sporadische Form. Iatrogene Infektionen sind früher vorgekommen, jetzt aber weitgehend auszuschließen. Ansteckungen mit Prionen der bovinen spongiformen Enzephalopathie wurden vermutet, bisher aber nicht eindeutig belegt. Die meisten Patienten sind zwischen 50 und 70 Jahre alt. Die 1920 von Creutzfeld publizierte Patientin war eine 23-jährige Hausangestellte in Breslau.

Übertragung: Die familiären, autosomal-dominant erblichen Fälle haben eine genetische Grundlage. Bei den sporadischen Formen besteht durch die Homozygotie am Codon 129 zumindest eine genetische Disposition. Warum die Krankheit meistens erst in späteren Lebensjahren ausbricht, ist ungeklärt. Exogene Einflüsse ließen sich bisher nicht eruieren. Iatrogene Übertragungen erfolgten bei Hornhauttransplantation, stereotaktischer Chirurgie wegen Epilepsie, nach Implantation von Leichen-Dura, ferner durch Injektionen von Gonadotropinen und Wachstumshormon aus Leichenhypophysen. Übertragungen durch Transfusionen von Blut oder Blutprodukten wurden nicht beobachtet. Der Nachweis des infektiösen Charakters der Creutzfeld-Jakob-Krankheit gelang erstmals 1968 durch Übertragung von Gehirnmateriale eines verstorbenen Patienten auf das Gehirn von Primaten. Bei anderen Tieren geht die Infektion nicht an, wohl aber bei transgenen Mäusen, die menschliches PrP exprimieren. Im Rückblick ist die Übertragung der endemischen Kuru-Krankheit bei Eingeborenen im Hochland von Neuguinea, die weitgehend der Creutzfeld-Jakob-Krankheit entspricht, durch den kannibalistischen Verzehr des Gehirns der Verstorbenen, also auf peroralem Weg zustande gekommen.

Klinik.

Inkubationszeit: Bei der iatrogen und experimentell übertragenen CJD variiert sie mit dem Applikationsort und der Größe der Infektionsdosis. Sie betrug bei Epileptikern nach stereotaktischen Operationen mit kontaminierten Elektroden 16–18 Monate, nach Implantationen von infektiöser Dura mater von Kadavern 16 Monate bis 17 Jahre und nach Behandlung mit Wachstumshormon oder Gonadotropinen aus Leichenhypophysen durchschnittlich 8–18 Jahre. Die Inkubationszeit der Kuru-Krankheit nach rituellem Kannibalismus von erkranktem Gehirn schwankte zwischen 4 und 40 Jahren.

Symptome: Entsprechend dem diffusen Befall des Gehirns ist das klinische Bild durch eine rasch fortschreitende Demenz mit vielfältigen, an Intensität zunehmenden neurologischen Störungen gekennzeichnet. Zu nennen sind vor allem pyramidale,

extrapyramidale und zerebelläre Dysfunktionen. Die Initialsymptome variieren mit der Lokalisation der initialen Läsionen. Bei einem Drittel der Patienten sind es allgemeine Schwäche, Schlafstörungen und Appetitverlust. Beim zweiten Drittel beginnt die Krankheit mit Gedächtnisverlust, Verwirrtheit und Verhaltensstörungen. Beim letzten Drittel stehen zuerst fokale neurologische Ausfallserscheinungen im Vordergrund: Ataxie, Aphasie, Sehstörungen, Hemiparese oder Muskelatrophie. Im Verlauf werden die kognitiven Störungen von Woche zu Woche gravierender. Meistens kommt es nach taktilen oder akustischen Reizen zu myoklonischen Krämpfen. Im Endstadium sind die Patienten akinetisch und stuporös. Sie sterben gewöhnlich an interkurrenten Infektionen, häufig an Pneumonien.

Diagnostik. Wegweisend sind das klinische Bild und der Krankheitsverlauf. Als körpereigenes Substrat sind Prionen nicht antigen. Sie induzieren daher weder eine entzündliche noch eine immunologische Abwehrreaktion mit Antikörpern.

Laboruntersuchungen: Alle üblichen Laboruntersuchungen fallen normal aus. Ein wichtiges, wenn auch nicht absolut spezifisches diagnostisches Kriterium ist der Nachweis des Hirnproteins 14-3-3 im Liquor, das im normalen Gehirn vorkommt, aber nur bei wenigen anderen neurologischen Erkrankungen im Liquor erscheint.

EEG: Sehr suspekt sind auch periodische Komplexe aus steilen Aktionspotenzialen im EEG.

Zu sichern ist die Diagnose ausschließlich durch den Nachweis der typischen neuropathologischen Veränderungen, der zu Lebzeiten nur durch eine **Hirnbioptie** zu erbringen ist. In den spongiosen Läsionen lässt sich PrP^{res} immunhistologisch nachweisen, nachdem zuvor das normale PrP mit der Protease K entfernt wurde. Bei der **Genomanalyse** weisen Patienten mit familiärer CJD an dem auf Chromosom 20 lokalisierten Gen für das Prionprotein (PRNP) unterschiedliche, gewöhnlich heterozygote Punktmutationen (Codone 178, 183, 200, 210, 232) oder einige Insertionsmutationen auf. Am häufigsten ist der Codon 200 mutiert. Bei den sporadischen und iatrogenen Fällen besteht meistens Homozygotie des Codon 129, der einem genetischen Polymorphismus unterliegt (► oben). Nur ganz vereinzelt wurden bei anscheinend sporadischer CJD auch Punktmutationen (Codon 180, 210, 235) festgestellt.

Therapie und Verlauf. Die CJD führt in jedem Fall zum Tode. Eine therapeutische Beeinflussung ist trotz vieler Versuche mit den verschiedensten Mitteln nicht gelungen. Man muss sich auf palliative Maßnahmen beschränken. Nach dem Auftreten der ersten Symptome überleben die meisten Patienten weniger als 1 Jahr.

Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom

Es handelt sich um eine sehr seltene autosomal-dominant erbliche Prionenkrankheit mit einer Mutation am PrP-Gen (Codon 102 u.a.). Neuropathologisch findet man das Gehirn von fi-

brillären Plaques aus PrP^{res} durchsetzt, besonders Kleinhirn und Neocortex. Klinisch steht eine schwere zerebelläre Ataxie im Vordergrund, oft in Kombination mit einer spastischen Paraparese. Im Endstadium kommt es zur Demenz. Der Verlauf zieht sich über 5–11 Jahre hin. Das durchschnittliche Lebensalter beim Eintritt des Todes beträgt 45 Jahre.

Fatale familiäre Insomnie

Charakterisiert ist diese sehr seltene autosomal-dominant erbliche Prionenkrankheit durch eine progrediente therapierefraktäre Schlaflosigkeit, Dysautonomie gefolgt von Ataxie und Demenz, die nach 7–15 Monaten zum Tode führt. Bisher wurden 11 Familien, neuerdings auch ein sporadischer Fall identifiziert. Das Erkrankungsalter liegt gewöhnlich im 5. Lebensjahrzehnt. Im Positronen-Emissions-Tomogramm mit [¹⁸F]-Fluorodesoxyglukose zeigt der Thalamus einen nahezu vollständigen Signalausfall, gleichbedeutend mit metabolischer Inaktivität. Entsprechend sind die neuropathologischen Veränderungen hauptsächlich in den Thalamuskernen und Oliven lokalisiert. Sie bestehen in ausgeprägtem Neuronenverlust, Proliferation der Mikroglia und astrozytärer Gliose. Immunhistochemisch ist in diesen Regionen PrP^{res} nachzuweisen. Am PrP-Gen ist der Codon 178 mutiert (Substitution von Asparagin für Asparaginsäure) und vom polymorphen Codon 129 wird Methionin kodiert. Die Kombination dieser Mutation am Codon 178 mit einem Codon 129, das für Valin kodiert, führt zum Krankheitsbild der familiären CJD.

Prionenkrankheiten bei Tieren

Scrapie

Eine vor 250 Jahren entdeckte übertragbare Krankheit der Schafe mit tödlichem Ausgang. Die Symptome sind Juckreiz, der durch Reiben an Bäumen (Scrapie = Kratzen) gelindert wird, Erregbarkeit, Gangstörungen und schließlich Lähmungen. Neuropathologisch entwickelt sich eine der CJD analoge spongiöse Enzephalopathie mit reichlichen Ablagerungen von fibrösen Plaques aus Prionprotein. Werden Lämmer in eine befallene Herde gebracht, enthalten lymphatisches und Darmgewebe nach einem Jahr infektiöses Material. Erst nach 2 Jahren ist auch die Gehirnsubstanz infektiös, was für eine Ansteckung über den Gastrointestinaltrakt spricht. Im folgenden Jahr setzen allmählich die Symptome der Krankheit ein. Menschen werden nicht angesteckt. Scrapie lässt sich aber auf Hamster und Mäuse übertragen. Sie dienten deshalb in den siebziger Jahren des letzten Jahrhunderts als Versuchstiere zur erstmaligen Isolierung und Charakterisierung von Prionprotein.

Bovine spongiöse Enzephalopathie (BSE, Rinderwahn)

Diese übertragbare Rinderkrankheit ist erstmals im Frühjahr 1985 in England aufgetreten und hat sich dort in den folgenden Jahren endemisch ausgebreitet. Von 16 Fällen im Jahr 1986 stieg die Zahl der erkrankten Rinder auf 7000 im Jahre 1989 und erreichte 1992 mit 36.000 ihren Höhepunkt. Befallene Tiere werden anfangs ängstlich, dann aggressiv, schließlich auch rasend. Durch

Ataxie kommt es zu einer Fallneigung. Abmagerung führt zum Kräfteverfall und schließlich zum Exitus. Der neuropathologische Befund ähnelt mit spongiformen Läsionen, Neuronenverlust, Plaques aus Prionen und Gliose dem bei Scrapie und CJD.

Die Inkubationszeit beträgt 4–5 Jahre. Als Infektionsquelle wurde Tier- und Knochenmehl aus Schlachtabfällen und Kadavern von Schafen und Rindern erkannt. Die Übertragung auf Nagetiere und Affen gelang nur mit Material aus Gehirn, Rückenmark, Retina und Ileum der befallenen Rinder, nicht mit Muskelfleisch, Milch und Blut. Seit 1940 wurde in England Tiermehl an Rinder verfüttert. Ende der 1970er Jahre ging man bei der Produktion auf kürzeres Erhitzen über und verzichtete auf die Extraktion des Fettes mit Hydrokarbonsäuren. Das Tiermehl, ursprünglich mit Prionen aus Schafen oder sporadisch erkrankten Rindern, später auch mit Prionen aus massenhaft verendeten Rindern kontaminiert, ist danach offenbar infektiös geblieben. Es hat dann mit einer Inkubationszeit von 4–5 Jahren die Rinderseuche in Gang gesetzt. Im Jahre 1988 wurde die Verfütterung von Wiederkäuerabfällen an Rinder verboten. Vier Jahre später begann die Zahl der gemeldeten Fälle kontinuierlich zu sinken, jährlich etwa um 40% auf 5000 im Jahr 1997.

Es kam natürlich die Befürchtung auf, dass Rinderprionen unter Durchbrechung der Speziesbarriere Menschen infiziert haben könnten. Viele Länder erließen deshalb vorsorglich ein Importverbot für britisches Rindfleisch. In England wurde 1990 eine Erfassungsstelle für alle Fälle von CJD eingerichtet. Von 1994–1997 wurden dieser Behörde 22 Patienten mit einer etwas ungewöhnlichen sporadischen CJD gemeldet. Mit einem Durchschnittsalter von 29 Jahren waren sie relativ jung. Initial dominierten Verhaltensanomalien, Ataxie und periphere Sensibilitätsstörungen, weniger ein Gedächtnisverlust. Die Überlebensdauer nach Symptombeginn war mit 7,5–22 Monaten überdurchschnittlich lang. Die neuropathologische Untersuchung ergab neben typischen spongiösen Veränderungen auffallend zahlreiche große prionenhaltige Plaques, ähnlich wie bei der Kuru-Krankheit. Genotypisch waren alle Patienten am Codon 129 mit Expression von Methionin homozygot. Inzuchtmäuse die mit Hirnmaterial von Patienten und von Rindern mit boviner spongiöser Enzephalopathie inokuliert wurden, erkrankten mit ähnlichem neuropathologischen Bild. Alle diese Indizien beweisen aber noch nicht, dass bei der neuen Variante der CJD eine Infektion mit Rinderprionen stattgefunden hat. Falls es diesen Ansteckungsweg gibt, hätte inzwischen wohl eine wesentlich größere Zahl von Menschen erkranken müssen und das auch im höheren Lebensalter.