

Wirtsbereich / Reservoir

Frei lebende kleine Nagetiere in aller Welt stellen wichtigstes Reservoir dar. Die Tiere haben keine oder nur geringfügige Hautveränderungen. Das Haarkleid wird nicht befallen. Hunde und Katzen können auch Wirte sein, ebenso Pferde.

Risikogruppen

Die Landbevölkerung ist besonders exponiert.

Transmission / Vektoren

Exogene Infektion. Eine direkte und indirekte Übertragung von *M. persicolor* von Nagetiere auf Hunde und Katzen und von diesen auf den Menschen wird als wahrscheinlich angenommen.

Prävention / Impfstoffe

Kontakt mit wild lebenden Kleinsäugetern vermeiden. Prophylaktische Maßnahmen sind schwer realisierbar und im Allgemeinen nicht erforderlich.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen**Referenzzentren / Expertenlaboratorien**

- Centraalbureau voor Schimmelcultures (CBS), Padualaan 8, Utrecht, NL-3584 CT, The Netherlands
- Institut Pasteur, Unité de Mycologie, 25 Rue du Docteur Roux, F-75015 Paris, Frankreich
- Konsiliarlaboratorium für Dermatophyten in Deutschland, Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten, Mykolo-

gisches Labor, Universität Münster, von-Esmarch-Straße 56, D-48149 Münster

- Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Mykologisches Labor, Universität München, Frauenlobstraße 9–11, D-80337 München
- Hautklinik des Universitätsklinikums Leipzig AöR, Mykologisches Labor, Stephanstraße 11, D-04103 Leipzig
- Institut für Mikrobiologie und Hygiene (Charité), Abt. Parasitologie (Genotypische Bestimmung von Pilzen), Dorotheenstraße 96, D-10117 Berlin

Web-Adressen

- <http://www.clinical-mycology.com/>
- <http://www.mycology.adelaide.edu.au>
- <http://www.cbs.knaw.nl>
- <http://www.ridom.hygiene.uniwuerzburg.de>

Schlüsselliteratur

1. De Hoog GS, Guarro J, Gené J, Figueras MJ (2000) Atlas of clinical fungi, 2nd edn., Centraalbureau voor Schimmelcultures, Utrecht, The Netherlands/Universitat Rovira I Virgili, Reus, Spain
2. Hahn H et al. (2000) Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 3. Aufl, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, pp 719–725
3. Kwon-Chung KJ, Bennett JE (1992) Medical Mycology, 2nd edn, Chapter 6: Dermatophytoses. Lea & Febiger, Philadelphia, London, pp 105–161
4. Schönborn C (1978) *Microsporium persicolor*, ein seltener Dermatophyt im Einzugsbereich der Leipziger Hautklinik. Dermatol Monatschr 164:786–795
5. Stockdale PM (1967) *Nannizzia* (later *Arthroderma*) *persicolor* sp. nov., the perfect state of *Trichophyton* (later *Microsporium*) *persicolor*. Sabouraudia 5:355–359

Mikrobiologische Labordiagnostik – Verlässlichkeit und Grenzen

PAUL SCHNITZLER

Klinik

Fieber ist ein wichtiges Leitsymptom für viele Infektionskrankheiten, das einen ersten Hinweis auf eine bestehende Infektion geben kann. Hierbei spielen sowohl die Höhe der Temperatur als auch der Verlauf der Fieberkurve eine Rolle, wie z. B. bei der Malaria mit zyklisch auftretenden Fieberanfällen. Bei Infektionen mit Exanthem, wie z. B. Varizellen, ist das klinische Bild des Sternenhimmelphänomens mit Erythem, Papeln und Pusteln richtungweisend und bedarf nur in Ausnahmefällen einer weiteren labordiagnostischen Abklärung. Eine Schwellung der peripheren Lymphknoten und der Milz kann jedoch bei vielen Infektionskrankheiten auftreten und sollte labordiagnostisch näher untersucht werden. Ein Ikterus ist ein starker Hinweis für eine Hepatitis, deren Ursache aber auch durch verschiedene Laborparameter analysiert wer-

den muss, um die genaue Ursache bzw. den Erreger zu identifizieren.

Klinisch chemische Parameter

Das Differenzialblutbild spielt für die Analyse eines infektiösen Geschehens eine große Rolle. Nach einer bakteriellen Infektion tritt eine Leukozytose auf, die aus polymorphkernigen Granulozyten besteht. Eine Leukopenie kann z. B. beim Typhus auftreten. Eine Lymphozytose tritt typischerweise bei vielen viralen Infektionen auf, wobei die mononukleären Lymphozyten stark vermehrt sind. Bei einer HIV-Infektion verschiebt sich das Verhältnis der CD4+ T-Lymphozyten zu den CD8+ T-Lymphozyten. Ein weiterer Hinweis auf eine Infektion ist die Erniedrigung des Eisenspiegels im Serum, da Eisen von den Gewebsmakrophagen aufgenommen wird. Ein wichtiges Akute Phase Protein stellt das C-reaktive Protein (CRP) dar, das mit dem C-Polysaccharid der Pneumokokkenkapsel reagiert. Bei bakteriellen Infektionen schütten Makrophagen vermehrt Interleukine aus, was wiederum die Synthese von CRP in Leberzellen erhöht. Der CRP-Spiegel korreliert mit den auftretenden Gewebsschä-

den und sollte als Therapiemonitoring im Verlauf kontrolliert werden. Hierbei ist allerdings zu beachten, dass das CRP auch bei Arthritis und nach operativen Eingriffen erhöht sein kann.

Mikrobiologische Diagnostik

Die mikrobiologische Diagnostik hat primär die Aufgabe, einen klinischen Verdacht labordiagnostisch abzuklären und nach Möglichkeit das kausale Agens einer Infektionskrankheit zu identifizieren. Dies ist vor allem in Hinblick auf eine gezielte Chemotherapie gegen den Erreger von großer Bedeutung.

Präanalytik

Die Qualität einer Untersuchung hängt auch entscheidend von der Präanalytik ab. Unter Präanalytik versteht man die Probenentnahme, die Wahl des richtigen Probenmaterials, den Probentransport und den Untersuchungsauftrag an das Labor. Als wichtigste Untersuchungsmaterialien in der mikrobiologischen Diagnostik kommen Abstriche, Urin, Blut, Stuhl, Sekrete der Atemwege, Eiter, Wundsekret, Punktate, Liquor und Gewebe in Frage. Diese Materialien dienen meist dem direkten Erregernachweis; im Serum vorhandene Antikörper gegen einen Erreger sind zum indirekten Nachweis einer Infektion geeignet. Bei vielen Untersuchungen ist ein rascher Transport der Probe ins Labor ausschlaggebend. Häufig sind spezielle Transportmedien nötig, um die Stabilität der Erreger bis zur Laboruntersuchung zu gewährleisten. Bei Tupferabstrichen sind dies Universaltransportmedien, bei empfindlichen Keimen oder speziellen Keimen wie z. B. Gonokokken können auch Spezialtransportmedien eingesetzt werden. In den Transportmedien ist das Überleben des Keimes für eine gewisse Zeit gewährleistet, eine Vermehrung findet in der Regel nicht statt. Spezielle Untersuchungsgefäße stehen in Form von Blutkulturflaschen und Uricultröhrchen zur Verfügung, bei denen das Probenmaterial direkt in bzw. auf das optimale Medium beimpft wird. An dieser Stelle soll auch kurz auf die neuen Transportregelungen für mikrobiologisches Untersuchungsmaterial hingewiesen werden. Die bisherigen, auch in der Biostoffverordnung verankerten vier WHO-Risikogruppen (► Tab. 1) wurden durch die beiden neuen Transportkategorien A und B ersetzt. Außerdem bestehen neue Vorschriften bei der Klassifizierung, Kennzeichnung und Verpackung dieser Proben. Diagnostische Proben (Blut, Urin, Stuhl usw.) mit Verdacht auf Erreger der Risikogruppe 4 gehören zur neuen Kategorie A, müssen die Aufschrift „Ansteckungsgefährlicher Stoff, gefährlich für Menschen“ tragen und sind in einer Gefahrgutverpackung der Norm P620 zu verpacken. Diagnostische Proben mit Verdacht auf Erreger der Risikogruppe 2 und Risikogruppe 3 gehören zur Kategorie B, werden als „Diagnostische Proben“ bezeichnet und sind nach der Norm P650 zu verpacken. Kulturen für diagnosti-

sche und klinische Zwecke sind insbesondere Abimpfungen (Subkulturen) aus diagnostischen Proben isolierter Mikroorganismen, die in geringen Mengen zum Zwecke weiterer Diagnostik in geeigneter Form befördert werden. Diese Kulturen für diagnostische Zwecke, die Erreger der Risikogruppen 2 und 3 enthalten, fallen nun auch in Kategorie B und müssen nach der Norm P650 sicher verpackt werden.

Eine Untersuchungsprobe ist immer eindeutig zu kennzeichnen, ansonsten kann sie nach den Regeln der „Good Laboratory Practices“ (GLP) nicht weiter verarbeitet werden. Der Untersuchungsauftrag sollte neben den Personalien des Patienten und Angaben zum Einsender weitere wichtige Informationen an das Labor enthalten:

- Art der Probe,
- Zeitpunkt der Probenentnahme,
- Verdachtsdiagnose/Zielauftrag,
- Anamnese,
- Angaben zur Klinik des Patienten,
- Medikation (insbesondere Antibiotika und Chemotherapeutika).

Bei Unklarheiten seitens des Auftraggebers zur Proben- und Untersuchungsauswahl sollte immer Kon-

■ Tab. 1. Risikogruppen der Mikroorganismen.

Risikogruppe 1: keine oder nur geringe Gefahr für Beschäftigte und Bevölkerung	Penicillium <i>Saccharomyces cerevisiae</i> <i>Escherichia coli</i> K12 Lactobacillus <i>Bacillus subtilis</i> attenuierte Lebendimpfstoffe, z. B. Mumps, Masern, Röteln, Varizellen
Risikogruppe 2: mäßiges Risiko für Beschäftigte und Bevölkerung	<i>Toxoplasma gondii</i> <i>Clostridium botulinum</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Salmonella</i> Hepatitis B-Virus Herpes simplex-Virus
Risikogruppe 3: hohes Risiko für Beschäftigte und geringes Risiko für die Bevölkerung	<i>Bacillus anthracis</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Yersinia pestis</i> <i>Histoplasma capsulatum</i> Gelbfieberevirus Hepatitis-C-Virus Humanes Immundefizienzvirus
Risikogruppe 4: hohes Risiko für Beschäftigte und die Bevölkerung	Ebolavirus Marburgvirus Variola-major-Virus (Pocken)



takt zum Labor aufgenommen werden. Das Labor seinerseits muss evtl. auftretende Unklarheiten vor der Laboruntersuchung mit dem Einsender besprechen. Viele Laboratorien stellen ihren Kunden einen Leistungskatalog zur Verfügung, der über Art und Spektrum der angebotenen Untersuchungen informiert sowie Hinweise enthält, bei welcher Verdachtsdiagnose bzw. klinischen Fragestellung welches Material untersucht werden soll, welche Menge des Probenmaterials hierfür erforderlich ist und wie lange die entsprechende Untersuchung voraussichtlich dauern wird. Diese Faktoren sind entscheidend für die Verlässlichkeit der mikrobiologischen Untersuchungen und zeigen gleichzeitig ihre Grenzen auf.

Direkter Erregernachweis

In der mikrobiologischen Diagnostik gilt der kulturelle Erregernachweis für Bakterien, Pilze Parasiten und Viren als Goldstandard. Für viele Bakterien ist dieses Verfahren aufgrund des schnellen Wachstums auf einfachen Agarnährböden leicht durchzuführen und eine wichtige Voraussetzung für die sich anschließende Resistenztestung gegen Antibiotika. Beim kulturellen Nachweis von Viren ist der Aufwand an Reagenzien, Personal und Zeit deutlich höher und gelingt bei einem Teil der Viren nicht. Daher ist der kulturelle Nachweis bei Virusinfektionen eher als Spezialuntersuchung zu betrachten. Der Nachweis von Antigenen und Nukleinsäuren wird weiter unten besprochen.

Indirekter Erregernachweis

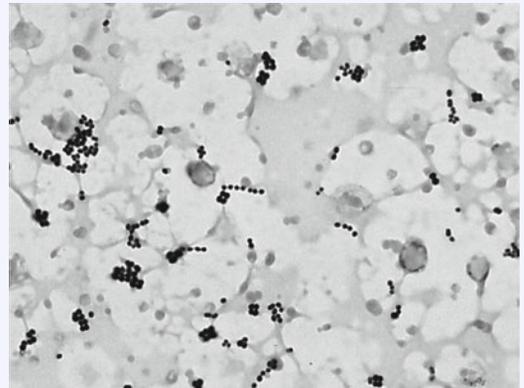
Im Rahmen der humoralen Immunantwort bei Infektionen werden erregerspezifische Antikörper gebildet, die zum indirekten Erregernachweis herangezogen werden können. Hierbei ist zu beachten, dass die Antikörperbildung zeitlich verzögert zum Infektionszeitpunkt auftritt. Die serologischen Verfahren können auch zum Nachweis der Immunität, z. B. nach Hepatitis-B-Impfung, eingesetzt werden. Zu beachten wäre hier auch der Nachweis von Leihantikörpern, z. B. maternale Antikörper bei Neugeborenen, nach passiver Immunisierung oder nach Bluttransfusion. Bei allen serologischen Methoden sollte ein hohes Maß an Spezifität und Sensitivität durch das angewandte Verfahren gewährleistet sein. Eine hohe Spezifität geht allerdings immer auf Kosten einer hohen Sensitivität. Bei therapielevanten Fragestellungen ist ein direkter Erregernachweis zu empfehlen.

Untersuchungsverfahren

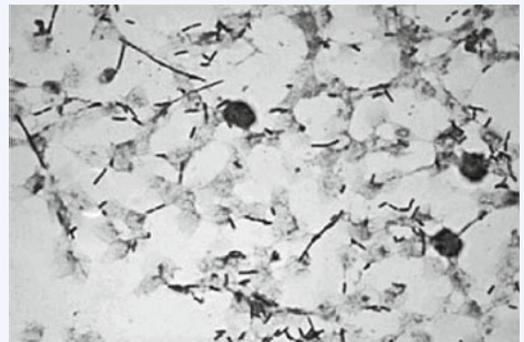
Mikroskopische Untersuchungen

Bakterien, Pilze und Parasiten können lichtmikroskopisch als lebendes Nativpräparat oder als fixiertes gefärbtes Präparat dargestellt werden. Bewegliche Bakterien wie, z. B. *Treponema pallidum* und verschiedene Pilze werden mit technischen Zusatzmitteln als leben-

des Präparat dargestellt. Die überwiegende Anzahl der Präparate wird jedoch nach Fixierung des Untersuchungsmaterials nach unterschiedlichen Vorschriften gefärbt. Die Giemsa-Färbung wird beim Nachweis verschiedener Parasiten, wie z. B. Plasmodium und Trypanosomen eingesetzt. Zum Nachweis von Mykobakterien wurde die Ziehl-Neelsen-Färbung entwickelt. Die lipidreiche Zellwand der Mykobakterien verhindert die Entfärbung des Karbolfuchsin mit Salzsäure, daher werden Mykobakterien auch säurefeste Stäbchen genannt. Die bekannteste Färbetechnik zur Differenzierung von Bakterien ist die Gramfärbung, je nach Zellwandstruktur erfolgt eine Unterscheidung in blaue, grampositive (► Abb. 1) und rote, gramnegative Bakterien (► Abb. 2). Bei schwer kultivierbaren Erregern kann mittels spezifischer, mit Fluoreszenzfarbstoff markierter Antikörper der entsprechende Erreger in der Immunfluoreszenz dargestellt



■ **Abb. 1.** Staphylokokken und Streptokokken in der Blutkultur. (Eine farbige Version dieser Abbildung finden Sie auf der beiliegenden CD und im Web unter www.springer.de/978-3-642-17157-4)



■ **Abb. 2.** *Escherichia coli*, gramnegative Stäbchen. (Eine farbige Version dieser Abbildung finden Sie auf der beiliegenden CD und im Web unter www.springer.de/978-3-642-17157-4)

werden, was aber eine hohe Erfahrung des Untersuchenden für eine kritische Bewertung voraussetzt. Zuletzt sei hier noch die Elektronenmikroskopie zum Nachweis von Viren genannt, die aber routinemäßig kaum zum Einsatz kommt und vor allem bei neu auftretenden Viren eine wichtige Rolle spielt.

- Anwendungsmöglichkeiten: Direktnachweis von Bakterien, Parasiten Pilzen
- Vorteil: einfache Durchführung, schnelles Verfahren
- Nachteil: bei Viren nicht geeignet; geringe Sensitivität

Kulturelle Verfahren

Die kulturellen Verfahren zur Anzucht und Vermehrung von Infektionserregern sind heute in hohem Maße standardisiert und gelten als Goldstandard in der mikrobiologischen Diagnostik. Die Isolierung und Anzucht des Erregers aus einem Patientenmaterial erfüllt somit auch ein wichtiges Koch'sches Postulat, mit dem der Zusammenhang zwischen Nachweis des Erregers und Erkrankung des Patienten erbracht werden kann. Bei sterilen Proben, wie z. B. Blut oder Liquor ist der Nachweis eines Krankheitserregers in kausalem Zusammenhang mit dem Krankheitsbild des Patienten zu sehen, es sei denn, es handelt sich um eine Kontamination mit Keimen der Hautflora. Bei unsterilen Proben, z. B. Abstrich von Schleimhäuten, besteht die Aufgabe des Mikrobiologen darin, die physiologische Flora von pathogenen Keimen zu unterscheiden. Nach der Isolierung des Krankheitserregers schließt sich meistens eine weitere Differenzierung und gegebenenfalls eine Testung hinsichtlich der Empfindlichkeit gegen verschiedene Antibiotika und Chemotherapeutika an.

- Anwendungsmöglichkeiten: Bakterien, Pilze
- Vorteil: Goldstandard in der Mikrobiologie
- Nachteil: hoher Aufwand bei Parasiten und Viren

Immunologische Verfahren

Antigennachweis

Erregerspezifische Antigene können mit markierten monoklonalen oder polyklonalen Antikörpern direkt im Untersuchungsmaterial nachgewiesen werden. Der Nachweis von Antigen dient vor allem einer frühen und schnellen Diagnosefindung bei Infektionskrankheiten, wie z. B. der Nachweis von Legionellenantigenen im Urin oder Influenzaantigenen im Rachenabstrich.

- Anwendungsmöglichkeiten: alle Bereiche der Mikrobiologie
- Vorteil: schneller Direktnachweis, Hinweis auf Infektion und evtl. Infektiosität
- Nachteil: geringe Sensitivität

Serologische Verfahren

Ähnlich wie beim Antigennachweis basiert auch der

Nachweis von erregerspezifischen Antikörpern im Serum auf einer Antigen-Antikörper-Reaktion. Letztendlich basieren alle serologischen Untersuchungsverfahren auf diesem Prinzip, nur die Sichtbarmachung dieser Reaktion erfolgt über unterschiedliche Techniken. Idealerweise sollten Antikörperbestimmungen an zwei im Abstand von 10–14 Tagen entnommenen Proben durchgeführt werden, damit der Verlauf der Antikörpermenge beurteilt werden kann. Eine Änderung des Antikörpertiters um mindestens zwei Titerstufen bei geometrischen Verdünnungsreihen, d. h. eine mindestens vierfache Zunahme oder Abnahme des Titers gilt als signifikant. Bei einem Antikörpernachweis mittels ELISA gilt eine Veränderung des quantitativen Wertes um mindestens Faktor 2 oder 3 als signifikant. Erfolgt nach einer negativen Probe eine Serokonversion in einer darauffolgenden Probe, ist dies ebenfalls beweisend für eine Infektion. Da die Untersuchung von zwei im zeitlichen Abstand entnommenen Proben in der Praxis natürlich nicht einfach durchzuführen ist, werden Befunde meistens mit einer einzigen Serumprobe erhoben, in der häufig die wichtigsten Immunglobulinklassen IgG, IgM und IgA differenziert werden. Nach einer Infektion werden zunächst IgM-Antikörper gebildet, die einige Wochen nachweisbar sind und von IgG-Antikörpern abgelöst werden. Im Laufe der Zeit kommt es zu einer Zunahme der Avidität der Antikörper, womit der Infektionszeitpunkt noch näher eingegrenzt werden kann. Dies spielt insbesondere bei fraglichen Infektionen während der Schwangerschaft eine Rolle, wenn die Infektion das Ungeborene evtl. schädigen kann. Mithilfe des Aviditätstests kann man den Infektionszeitpunkt z. B. auf den Zeitraum vor Beginn der Schwangerschaft oder während der Schwangerschaft bestimmen und damit ein Risiko für das Ungeborene abschätzen. Der Nachweis von erregerspezifischen Antikörpern der Klasse IgM (IgA bei Infektionen der Schleimhaut) ist ein Hinweis auf eine akute oder kurz zurückliegende Infektion. Als primäre Immunantwort werden IgM-Antikörper gebildet, die nach wenigen Wochen einen maximalen Wert erreichen und innerhalb weniger Monate nicht mehr nachweisbar sind. Bei manchen Infektionen, wie z. B. bei Borrelien, Epstein-Barr-Virus oder Rötelnvirus können IgM-Antikörper auch für viele Monate persistieren. IgG-Antikörper sind normalerweise für viele Jahre oder sogar lebenslang nachweisbar. Die Menge an IgG-Antikörpern ist entscheidend für die Immunitätslage nach durchgemachter Infektion oder nach Impfung, wie z. B. ein ausreichender anti-HBs-Wert gegen eine Infektion mit Hepatitis-B-Virus schützt.

Serologische Untersuchungen in der Infektionsdiagnostik sollten idealerweise als Stufendiagnostik durchgeführt werden, die durch andere Untersuchungen ergänzt werden. Hierbei eignen sich besonders hoch sensitive Suchtests, die durch hoch spezifische Bestäti-

gungstests abgesichert werden, dieses Prinzip wird z. B. bei der Borrelienserologie und beim HIV-Test angewendet.

Agglutination

Binden erregerspezifische Antikörper an Antigeterminanten, die wiederum mit einem größeren Partikel, z. B. Erythrozyten oder Latexpartikeln verbunden sind, kommt es zu einer Agglutination. Beim *Treponema pallidum* Partikelagglutinationstest (TPPA, früher TPHA) sind Antigene von *Treponema pallidum* an Latexpartikel gebunden, die in Anwesenheit von Antikörpern gegen *Treponema pallidum* im Serum verklumpen. Die Agglutinationsreaktion wird mit einer Verdünnungsreihe des zu untersuchenden Serums durchgeführt und kann direkt mit dem Auge abgelesen werden. Zum Nachweis der Immunität gegen Röteln gilt der Röteln Hämagglutinationshemmtest (HHT) als Standard.

- Anwendungsmöglichkeiten: *Treponema pallidum*, Röteln
- Vorteil: einfache Durchführung
- Nachteil: keine Differenzierung zwischen IgG- und IgM-Antikörpern

Komplementbindungsreaktion (KBR)

Ist im Serum ein erregerspezifischer Antikörper vorhanden, wird sich der Fc-Teil nach der Bindung an das entsprechende Antigen umlagern und dadurch eine Komplementbindungsstelle freisetzen. Komplement vom Meerschweinchen, das man der Reaktion zusetzt, wird verbraucht (gebunden) und ist somit nicht mehr für die nachfolgende Indikatorreaktion verfügbar. Als Indikator dient die Lyse von Antikörper beladenen Hammelerythrozyten. Bei Komplementverbrauch kann keine Lyse der Erythrozyten mehr erfolgen. Auch dieses Verfahren wird mit unterschiedlichen Verdünnungsstufen des Patientenserums durchgeführt und anschließend das Ergebnis makroskopisch abgelesen. Die KBR kann bei vielen Infektionserregern eingesetzt werden und erfasst sowohl IgG- als auch IgM-Antikörper, ohne diese näher zu differenzieren. Nach wie vor wird dieses Verfahren in der Luesdiagnostik als Cardiolipin-KBR eingesetzt.

- Anwendungsmöglichkeiten: Bakterien, Cardiolipin (Lues)
- Vorteil: einfache Durchführung
- Nachteil: keine Differenzierung zwischen IgG- und IgM-Antikörpern

Immunfluoreszenztest (IFT)

Beim indirekten Immunfluoreszenztest werden Antigene auf einem Objektträger fixiert und mit Patientenserum inkubiert. Im Patientenserum vorhandene Antikörper binden an das fixierte Antigen, die Antigen-Antikörperreaktion kann wiederum mit einem fluoreszenzmarkierten Zweitantikörper (anti-human

Antikörper) detektiert werden. Eine Titerbestimmung (höchster reziproker Titer mit deutlicher Fluoreszenz) sowie Immunglobulin klassenspezifische Zweitantikörper erlauben Aussagen darüber, ob es sich um eine akute oder länger zurückliegende Infektion handelt.

- Anwendungsmöglichkeiten: alle Bereiche der Mikrobiologie
- Vorteil: Differenzierung zwischen Antikörperklassen
- Nachteil: manuelle Durchführung, subjektive Interpretation

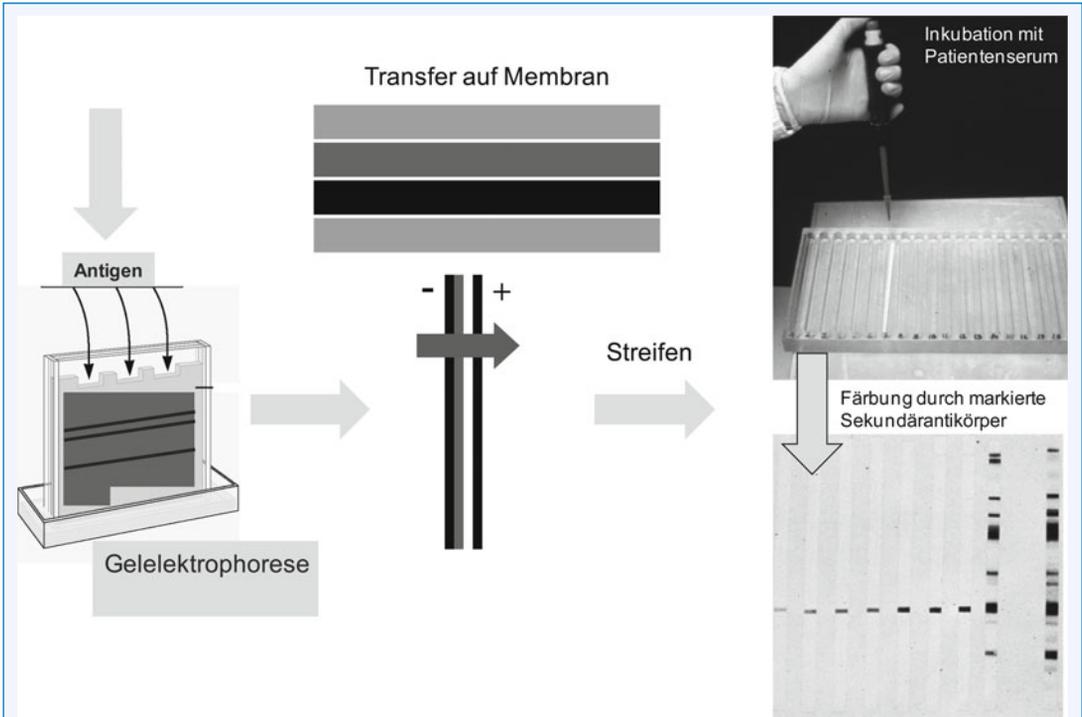
Enzymimmunoassay

Der Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) ist der am häufigsten verwendete Enzymimmunoassay und wird normalerweise in einer Mikrotiterplatte als Handtest oder in einem vollautomatischen Verfahren mit Patientenserum durchgeführt. Als Antigenpräparation werden Präparationen aus ganzen Bakterien, angereicherte Extrakte, virusinfizierte Zellkulturen oder immundominante rekombinante Antigene verwendet. Im Patientenserum evtl. vorhandene spezifische Antikörper binden an das auf der festen Phase gebundene Antigen und werden mit einem enzymmarkierten anti-human Zweitantikörper detektiert. Mithilfe des Zweitantikörpers kann zwischen den verschiedenen Immunglobulinklassen differenziert werden. Als Enzyme werden üblicherweise Alkalische Phosphatase oder Meerrettichperoxidase eingesetzt, die ein zugegebenes farbloses Substrat in ein farbiges Produkt umwandeln. Die Farbänderung kann als Änderung der optischen Dichte photometrisch gemessen und quantifiziert werden und korreliert mit der Menge an gebundenen Antikörpern.

- Anwendungsmöglichkeiten: alle Bereiche der Mikrobiologie
- Vorteil: Differenzierung zwischen Antikörperklassen
- Nachteil: Möglichkeit der automatischen Durchführung, hoher Standardisierungsgrad

Immunoblot (Western Blot)

In der Infektionserologie wird der Immunoblot (Western Blot) meist zur Bestätigung von Antikörpern eingesetzt, die in einem vorausgegangenen Suchtest nachgewiesen wurden. Auch hier besteht prinzipiell die Möglichkeit des klassenspezifischen Antikörpernachweises. Der Immunoblot gilt als sehr spezifisches Verfahren. Er soll die Reaktivität des Suchtests überprüfen und kann darüber hinaus noch Aussagen zum Vorhandensein von Antikörpern gegen einzelne Epitope des Erregers machen. Antigene der Infektionserreger werden elektrophoretisch nach ihrer Größe mit einem Agarose- oder Polyacrylamidgel aufgetrennt und auf eine Nitrozellulose- oder Nylonmembran überführt. Ein abgewandeltes Verfahren stellt der LINE-Blot dar, bei dem meist rekombinante Antigene direkt, d. h.



■ **Abb. 3.** Immunoblot. (Eine farbige Version dieser Abbildung finden Sie auf der beiliegenden CD und im Web unter www.springer.de/978-3-642-17157-4)

ohne elektrophoretische Auftrennung auf eine Membran aufgebracht werden. Die Proteine werden auf der Membran fixiert und können dann mit entsprechenden Antikörpern im Patientenserum eine Bindung eingehen (► Abb. 3). Der große Vorteil dieser Methode besteht in der Detektion von antigenspezifischen Antikörpern über einen enzymmarkierten Zweitantikörper, was zu gefärbten Banden auf den Blotstreifen führt. Bei der Interpretation dienen die detektierten Proteinbanden zur Bewertung des Testergebnisses.

- Anwendungsmöglichkeiten: vor allem zur Abklärung und Bestätigung auffälliger Antikörpertiter gegen Viren und Bakterien (EBV, HIV, Borrelien)
- Vorteil: hohe Spezifität, Differenzierung zwischen Antikörperklassen
- Nachteil: hoher Aufwand, geringe Sensitivität, Standardisierungsgrad

Molekularbiologische Verfahren

Molekularbiologische Untersuchungen werden bei einem breiten Spektrum von Infektionserregern angewendet. Besondere Relevanz haben sie bei der Untersuchung von Blutproben zum Nachweis von Cytomegalievirus, Hepatitis-B-Virus, Hepatitis-C-Virus, HIV und beim Nachweis von Erregern in schwierig zu gewinnendem Material, z. B. Liquor, Fruchtwasser, bei

sehr kleinen Materialmengen oder geringer Erregermenge (HSV-Enzephalitis) und bei schwer oder nicht anzüchtbaren Erregern (*Chlamydia trachomatis*, *Tropheryma whippelii*). Weiterhin werden molekularbiologische Methoden zur Speziesdifferenzierung, bei molekularepidemiologischen Fragestellungen zur Aufklärung von Infektketten und zum Therapiemonitoring durch Messung der Viruslast bei antiviraler Chemotherapie eingesetzt. Auch zum Nachweis von Resistenzgenen bei MRSA, VRE und zur genotypischen Resistenzbestimmung z. B. bei HIV vor und unter antiretroviraler Therapie finden sie Anwendung.

Hybridisierung

Durch den Einsatz von Gensonden ist es möglich, direkt im Untersuchungsmaterial, in Anreicherungskulturen oder nach Amplifikation erregerspezifischer Nukleinsäuren mit Nukleinsäure-Amplifikationstechniken (NAT) die gesuchten Erreger nachzuweisen. Gensonden sind kurze DNA-Stücke mit komplementärer Sequenz zur Zielsequenz des Erregers, die mit fluoreszierenden, chemolumineszenten, radioaktiven oder enzymatischen Markern gekoppelt sind. In einer Hybridisierungsreaktion bindet die Sonde nach Aufschmelzen der Zielsequenz an die antikomplementäre Sequenz. Beim Southern- bzw. Northern Blot

erfolgt die Hybridisierung nach gelelektrophoretischer Auftrennung von DNA bzw. RNA. Die branched DNA-Technik (bdDNA) benutzt verzweigte Gensonden zur exponentiellen Signalamplifikation.

- Anwendungsmöglichkeiten: alle Bereiche der Mikrobiologie
- Vorteil: hohe Spezifität
- Nachteil: geringe Sensitivität ohne vorherige Amplifikation

Nukleinsäure-Amplifikationstechniken (NAT)

Mehrere verschiedene Nukleinsäure-Amplifikationstechniken (NAT) werden heute angewendet, am weitesten verbreitet ist die Polymerasekettenreaktion (polymerase chain reaction, PCR). NAT-Verfahren sind hoch sensitiv und können mittels automatisierter Verfahren auch einzelne Moleküle DNA oder RNA im Untersuchungsmaterial durch eine enorme, exponentiell verlaufende Amplifikation nachweisen. Die Ligationsekettenreaktion (LCR) verbindet ein angelagertes Primer-Paar miteinander, was zur Emission eines messbaren Lichtsignals führt. Auch die LCR wird in einem zyklischen Amplifikationsverfahren durchgeführt. Weitere transkriptionsbasierte Amplifikationstechniken wie TMA oder NASBA werden zum Nachweis von RNA eingesetzt.

Zur Durchführung der PCR müssen mehrere Voraussetzungen erfüllt sein:

- Zielsequenz muss bekannt sein,
- antikomplementäre Primer,
- hitzestabile DNA-Polymerase (*Taq*-Polymerase),
- Thermocycler.

Bei Bakterien kann auch das Gen der 16S rRNA amplifiziert, anschließend sequenziert und somit durch Abgleich mit vorhandenen Sequenzen in der Datenbank die Gattung, evtl. auch die Spezies des Erregers bestimmt werden. Bei Viren stößt man hier allerdings an Grenzen, da es keine konservierten Sequenzen gibt, die bei allen Viren vorkommen, wie dies bei der 16S rRNA der Bakterien der Fall ist. Nach Extraktion der Nukleinsäure aus dem Probenmaterial und Denaturierung der doppelsträngigen Zielsequenz bei einer Temperatur von ca. 95 °C bindet das Primerpaar bei einer Temperatur zwischen ca. 50 °C und ca. 60 °C an die komplementäre Sequenz. Im Reaktionsgemisch vorhandene Nukleotide werden von der *Taq*-Polymerase bei 72 °C zur Synthese neuer DNA eingesetzt. Durch eine Wiederholung dieses Reaktionszyklus in einem Thermocycler kann nach 30 Zyklen die Zielsequenz um den Faktor 10^6 vermehrt werden, was die Detektion enorm erleichtert. Da die *Taq*-Polymerase nur an DNA binden kann, muss bei der Untersuchung von RNA in Patientenproben zunächst eine reverse Transkription dieser RNA in DNA mittels Reverser Transkriptase erfolgen (RT-PCR). Bei der nested PCR wird zur Steigerung der Sensitivität und Spezifität des

Verfahrens ein weiteres Primer-Paar verwendet, das in Relation zum ersten Primerpaar weiter innen bindet (► Abb. 4). Die Detektion der amplifizierten Produkte kann mithilfe der Gelelektrophorese und anschließender Spezifitätskontrolle erfolgen. Zum Nachweis der Spezifität kann entweder eine Gensonde zur spezifischen Hybridisierung, eine Analyse der Amplifikate mit Restriktionsenzymen oder eine Sequenzierung durchgeführt werden. Durch Verwendung definierter Mengen an internen Standards, die im Reaktionsgemisch mitamplifiziert werden, kann die ungefähre Kopienzahl der gesuchten Sequenz im Probenmaterial abgeschätzt werden.

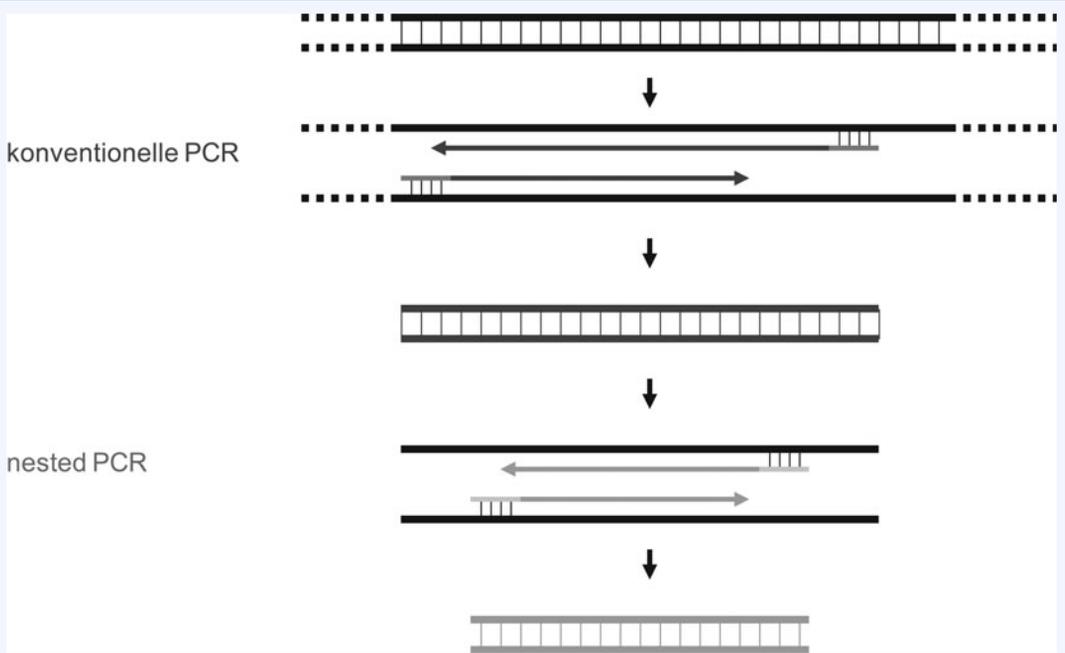
- Anwendungsmöglichkeiten: alle Bereiche der Mikrobiologie, zunehmende Bedeutung zur Bestimmung der Viruslast bei HBV, HCV und HIV
- Vorteil: schnelles und hoch sensitives Verfahren
- Nachteil: hohe Kosten

Bei der real-time-PCR (Echtzeit-PCR) kann die Menge der Amplifikate bereits während der PCR gemessen werden. Bei der LightCycler-Technik der Fa. Roche verläuft die Amplifikation in Glaskapillaren mit geringen Volumina und sehr kurzen Inkubationszeiten, was den ganzen Prozess zeitlich sehr beschleunigt. Der Fluoreszenzfarbstoff SYBR-Green bindet während der real time PCR an die entstehenden doppelsträngigen Produkte und erlaubt eine Messung der synthetisierten Produktmenge. Ein weiterer Vorteil liegt in der Möglichkeit der Schmelzpunktanalyse, was wiederum Rückschlüsse auf die Spezifität der PCR erlaubt und auch Punktmutationen erkennen lässt.

Mit dem Fluoreszenz Resonanz Energie Transfer (FRET) Verfahren ist es möglich, die Genauigkeit der real time PCR zu verbessern. Auf einen Fluoreszenzfarbstoff (FITC) einfallendes Licht mit einer Wellenlänge von 494 nm wird mit einer Wellenlänge von 518 nm emittiert und kann ein weiteres Fluorophor (LC Red 640, Cy5) in unmittelbarer räumlicher Nähe anregen und dieses Fluorophor wiederum zur Emission von Licht bei 640 nm induzieren, was vom Gerät gemessen wird. Bei Verwendung von zwei verschiedenen, aber unmittelbar benachbarten Hybridisierungssonden, eine davon am 3'-Ende mit FITC markiert und die andere am 5'-Ende mit LC Red 640 oder Cy5 markiert, kann somit die Spezifität der real time PCR noch verbessert werden. Ein weiterer Vorteil dieser Technologie besteht in der Verwendung eines geschlossenen Systems, was vor allem die Gefahr der Kontamination deutlich reduzieren hilft.

Qualitätssicherung

Die Qualitätssicherung umfasst die Präanalytik, Analytik und Postanalytik und richtet sich nach den Anforderungen der Good Laboratory Practices (GLP). Durch Implementierung eines zertifizierten bzw. akkreditierten Qualitätsmanagementsystems mit um-



■ **Abb. 4.** PCR. (Eine farbige Version dieser Abbildung finden Sie auf der beiliegenden CD und im Web unter www.springer.de/978-3-642-17157-4)

fangreicher Dokumentation und der regelmäßigen Durchführung von internen und externen Kontrollen kann ein hoher Qualitätsstandard erreicht werden. In verschiedenen DIN sind die Qualitätsstandards ausführlich beschrieben. Um bei den durchgeführten Analysen ein hohes Maß an Standardisierung zu erreichen, sollen nur CE-markierte Reagenzien bzw. Kits oder bei in-house-Tests nur validierte Untersuchungsverfahren verwendet werden. Verschiedene Anbieter stellen regelmäßig Proben für Ringversuche zur Verfügung. Diese unabhängigen externen Kontrollen sollen ein Höchstmaß an Zuverlässigkeit der Testergebnisse gewährleisten und müssen durch Zertifikate belegt werden. Sie dienen natürlich auch zur Aufdeckung von systematischen Fehlern und erlauben eine externe Evaluation des mikrobiologischen Labors. Die Tauglichkeit von kommerziellen Tests und in-house-Tests wird durch die Untersuchung der genau charakterisierten Proben überprüft. Hierzu zählt ebenso die richtige Bewertung und Ergebnisinterpretation, der in der Mikrobiologie ein hoher Stellenwert eingeräumt wird. In Deutschland bietet INSTAND mehrmals im Jahr ein breites Spektrum an Ringversuchen an. Jede diagnostische Untersuchung soll der internen Qualitätssicherung unterliegen, die zugehörigen Verfahren und Standardarbeitsanweisungen sollen im Qualitätsmanagementhandbuch festgehalten werden. Nur der sachgerechte Transport und eine optimale Lagerung der Untersuchungsproben garantieren optimale Er-

gebnisse. Ungeeignete Materialien dürfen nicht verwendet werden.

Im Bereich der molekularbiologischen Verfahren sind interne Qualitätskontrollen besonders wichtig, um falsch-positive Ergebnisse durch die extrem hohe Sensitivität des Untersuchungsverfahrens zu vermeiden. Um Kontaminationen zu vermeiden, sollten die Arbeitsbereiche Reagenzienvorbereitung, Probenaufarbeitung und Amplifikation räumlich strikt getrennt sein, das Personal soll diese Räume nur im Sinne einer Einbahnstraße nutzen. Weiterhin empfiehlt es sich, in den Aufarbeitungsschritten immer Negativkontrollen mitzuführen, um somit etwaige Kontaminationen schnell aufdecken zu können. Die Positivkontrollen sollten im Bereich der Nachweisgrenze des Verfahrens eingestellt sein, um eine gleichmäßig hohe Sensitivität zu garantieren. Durch parallele Amplifikation eines „housekeeping gene“ in der Probe können Inhibitionen beim Verfahren detektiert werden. Molekularbiologische Untersuchungen können durch folgende Substanzen inhibiert werden: Formalin, Detergenzien, Harnstoff, Phenol, Proteinasen und Heparin. Nach Beendigung der NAT können Amplifikate durch Verwendung von dUTP statt dTTP durch das Enzym Uracyl-N-Glykosylase inaktiviert werden, um eine Kontamination der zu amplifizierenden Proben zu verhindern. Die Spezifität des erhaltenen Amplifikats muss durch weitere Verfahren abgeklärt werden. Eine Größenbestimmung des Amplifikats alleine oder eine

Schmelzkurvenanalyse mit SYBR-Green ohne weitere Untersuchungen ist nicht ausreichend.

Meldepflicht

Nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) sind bestimmte Infektionskrankheiten meldepflichtig, hierbei wird zwischen namentlichen und nicht namentlichen Meldungen unterschieden. Zur Meldung verpflichtet sind sowohl das diagnostische Labor, das entsprechende Nachweise nach den Falldefinitionen erbringt, als auch der behandelnde Arzt. Zur Verbesserung des Infektionsschutzes, zur Steuerung von Präventionsmaßnahmen und zur Durchführung der erforderlichen Hygienemaßnahmen sind diese Meldungen an das zuständige Gesundheitsamt bzw. an das Robert-Koch-Institut in Berlin unabdingbar. Je nach Infektionserkrankung sind der Verdacht, ein Ausbruch, der direkte bzw. indirekte Erregernachweis oder der Tod eines Menschen meldepflichtig. Die Erstdiagnose einer HIV-Infektion wird nicht namentlich an das RKI gemeldet. Die nachfolgende Liste führt Infektionen auf, die nach dem Infektionsschutzgesetz meldepflichtig sind.

Meldepflichtige Infektionskrankheiten

- Adenoviren (Adenovirus-Konjunktivitis)
- *Bacillus anthracis* (Milzbrand)
- *Borrelia recurrentis* (Läuserückfallfieber)
- *Brucella* spp. (Brucellose)
- *Campylobacter* spp. (Campylobacter-Enteritis)
- *Chlamydia psittaci* (Ornithose, Papageienkrankheit)
- *Clostridium botulinum* (Botulismus)
- *Corynebacterium diphtheriae* (Diphtherie)
- *Coxiella burnetii* (Q-Fieber)
- *Cryptosporidium parvum* (Cryptosporidiose)
- Denguevirus
- Ebolavirus (virales hämorrhagisches Fieber)
- *Echinococcus* spp.
- *Escherichia coli*: enterohämorrhagische Stämme (EHEC), darmpathogene Stämme
- *Francisella tularensis* (Tularämie)
- FSME-Virus (Frühsommermeningoenzephalitis)
- Gelbfiebervirus (Gelbfieber)
- *Giardia lamblia* (Giardiasis)
- *Haemophilus influenzae*
- Hantaviren
- Hepatitis-A-Virus
- Hepatitis-B-Virus
- Hepatitis-C-Virus
- Hepatitis-D-Virus
- Hepatitis-E-Virus
- HIV (nicht namentliche Meldung an das Robert-Koch-Institut)
- Humane Spongiforme Enzephalopathie (Creutzfeld-Jakob-Krankheit, neue Variante Creutzfeld-Jakob-Krankheit)
- Influenzaviren
- Lassavirus (Lassa Fieber)
- *Legionella* spp. (Legionellose)
- *Leptospira interrogans* (Leptospirose)
- *Listeria monocytogenes* (Listeriose)
- Marburgvirus (virales hämorrhagisches Fieber)
- Masernvirus (Masern)
- *Mycobacterium leprae* (Lepra)
- *Mycobacterium-tuberculosis*-Komplex (Tuberkulose)
- *Neisseria meningitidis* (Meningokokken Meningitis)
- Noroviren
- Plasmodium spp.
- Poliovirus (Polio myelitis)
- Rabiesvirus (Tollwut)
- *Rickettsia prowazekii* (Fleckfieber)
- Rotavirus
- Rubella (Röteln, nur konnatale Infektionen)
- Salmonella
- *Salmonella paratyphi*
- *Salmonella typhi*
- *Shigella* spp. (Shigellose)
- *Toxoplasma gondii* (nicht namentliche Meldung an das Robert-Koch-Institut)
- *Treponema pallidum* (Lues, nicht namentliche Meldung an das Robert-Koch-Institut)
- *Trichinella spiralis* (Trichinellose)
- *Vibrio cholerae* (Cholera)
- *Yersinia enterocolitica* (Yersiniose)
- *Yersinia pestis* (Pest)

Literatur

1. Deutsches Institut für Normung (DIN) (2000) Medizinische Mikrobiologie und Immunologie: Diagnostische Verfahren. Berlin, Beuth Verlag
2. Doerr HW (1996) Prinzipien der virologischen Laboratoriumsdiagnostik. In: Porstmann T (Hrsg) Virusdiagnostik. Blackwell Verlag, Berlin, S 1–30
3. Hahn H, Falke D, Kaufmann SHE, Ullmann U (2001) Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York
4. Haller OA, Mertens T (2005) Diagnostik und Therapie von Viruskrankheiten. Leitlinien der Gesellschaft für Virologie und Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten. München. Urban und Fischer Verlag, Jena
5. Hof H, Müller RL, Dörries R (2000) Mikrobiologie. Thieme Verlag
6. Hunfeld K-P, Wichelhaus TA, Brade V (2005) Methoden und Prinzipien serologischer und molekularbiologischer Diagnostik bakterieller Infektionen. In: Thomas L. Labor und Diagnose, TH-Books Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main, S 1585–1591
7. Mahon CR, Manuselis (1995) Diagnostic microbiology. Saunders company
8. Reischl U, Wittwer C, Cockerill F (2001) Rapid cycle real time PCR. Methods and Applications, Microbiology and food analysis. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York
9. Wildemann B, Oschmann P, Reiber H (2006) Neurologische Labordiagnostik. Thieme Verlag

Mikrokokken

► *Micrococcus*, *Dermacoccus*, *Kocuria* und *Kytococcus*

Mikrosporidien

MARKUS M. HEIMESAAT

Erreger

Synonym(e)

Septata intestinalis (für *Encephalitozoon intestinalis*);
Nosema corneum (für *Vittaforma corneae*).

Erregerspezies

Enterocytozoon bieneusi, *Encephalitozoon hellem*, *Encephalitozoon cuniculi*, *Encephalitozoon intestinalis*, *Microsporidium ceylonensis*, *M. africanum*, *Nosema connori*, *N. ocularum*, *Pleistophora sp.*, *Trachipleistophora hominis*, *Vittaforma corneae*

Taxonomie

Stamm: Microspora; Klasse: Microsporidia
Verschiedene Autoren gruppieren Mikrosporidien aufgrund phylogenetischer Befunde als Pilze ein. Es gibt mehr als 1200 Spezies von Mikrosporidien, die in 143 Genera eingeteilt werden. Von diesen können mindestens 14 Spezies in 8 Genera den Menschen infizieren.

Historie

1857 wurden Mikrosporidien als Parasiten der Seidenraupe entdeckt. Die Erstbeschreibung beim Menschen erfolgte 1959 durch Matsubayashi.

Morphologie

Es handelt sich um 1–3 µm große rundliche, mitochondrienlose, obligat intrazelluläre Mikroorganismen, die als Sporoplasma, mehrkerniger Meront (Schizont), einkernige Merozoiten und Sporen auftreten können. Die Sporen (1,5–5,0 µm lang) verfügen über einen komplizierten Aufbau mit folgenden Strukturen: zweischichtige Wand (Exo- und Endospore), im Innern kernhaltiges Sporoplasma, aufgerollter Polfadens und Expulsionsapparat. Als Dauerformen der Parasiten besitzen die Sporen eine ausgesprochene Resistenz gegenüber Umwelteinflüssen.

Genom

Die Genome von Mikrosporidien sind relativ klein (2–20 Mb). Das Genom von *Encephalitozoon cuniculi* umfasst 11 Chromosomen mit einer Größe von ca. 2,9 Megabasen, davon 1997 potenzielle Protein-kodierende Gene.

Vermehrung

Mikrosporidien sind einwirtige Parasiten. Näher bekannt ist die Entwicklung von *E. bieneusi*: Sporen wer-

den mit Stuhl oder Urin ausgeschieden und durch den Wirt oral aufgenommen. Es folgt die Ausstülpung des Polfadens und Penetration einer Darmzelle mit Einwanderung des Sporoplasmas durch den Polfadens in die Darmzelle, sodann die Entwicklung zum mehrkernigen Meronten, die Teilung in Merozoiten und die Sporenbildung. Vom Darmepithel aus kann eine hämatogene Streuung erfolgen.

Pathogenität/Virulenz/Antigenvariabilität

Zur Pathogenität ist nur wenig bekannt. Die infektiöse Spore wird in die Zielzelle injiziert, es kommt zur Vermehrung der obligat intrazellulären Mikrosporidien. Nach Ausreifen der Sporen kommt es zur Ruptur der Wirtszelle; freigesetzte Sporen werden an die Umwelt abgegeben oder disseminieren im Körper.

Erkrankung

Mikrosporidiose

Inkubationszeit

Nicht bekannt.

Leitsymptome

Die Leitsymptome variieren je nach Erregerspezies und Organbefall (► Tab. 1).

■ Tab. 1. Erkrankungen durch Mikrosporidien

Spezies	Krankheitssymptome
<i>Enterocytozoon bieneusi</i>	Diarrhoe, Cholezystitis
<i>Encephalitozoon intestinalis</i> (syn. <i>Septata intestinalis</i>)	Diarrhoe, Dissemination ins Auge, Urogenitaltrakt oder Atemwege
<i>Encephalitozoon hellem</i> , <i>Encephalitozoon cuniculi</i>	Keratokonjunktivitis, Infektionen des Urogenitaltrakts oder der Atemwege, disseminierende Infektionen
<i>Vittaforma corneae</i> (syn. <i>Nosema corneum</i>) <i>Nosema</i> spp. (<i>N. connori</i> , <i>N. ocularum</i>)	Augeninfektionen, Harnwegsinfektionen
<i>Trachipleistophora hominis</i> , <i>Pleistophora</i> sp.	Muskelfektionen
<i>Microsporidium</i> sp. (<i>M. ceylonensis</i> , <i>M. africanum</i>)	Infektionen der Kornea

Symptome

Bei Personen mit Immundefizienz (v. a. AIDS) treten Symptome je nach Erregerspezies auf (► Tab. 1). Ins-

besondere Darm, Auge und Urogenitaltrakt können betroffen sein.

Immunantwort

Das Auftreten von opportunistischen Infektionen insbesondere bei AIDS-Patienten weist auf die Bedeutung der zellulären Abwehr, insbesondere von CD4-positiven T-Zellen hin.

Differenzialdiagnose

Kryptosporidiose, Cholangitis und Cholecystitis, Augeninfektionen, Sinusitis und Pneumonie bakterieller oder viraler Genese bei Immunsuppression.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Je nach Erreger (► Tab. 1) Stuhl, Duodenalaspilat, Dünndarmbiopsie, Urinsediment, Konjunktivalabstrich, Keratokonjunktival-Biopsie, Cornea-Abkratzpräparat.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopische Diagnostik: Nachweis durch Chromotrop-Färbung (Trichrom), alternativ Fluorochrom-Färbungen. Färbungen von Dünndarmbiopsien nach Giemsa, Whartin-Starry u. a. Differenzierung der Mikrosporidien durch Elektronenmikroskopie, immunologische, biochemische oder molekularbiologische (PCR) Verfahren sind Speziallaboratorien vorbehalten.

Befund/Interpretation

Der Nachweis von Mikrosporidien bei immunsupprimierten Patienten mit charakteristischem klinischem Bild erlaubt die Diagnose.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Da nur gegen wenige Spezies eine gezielte Behandlung möglich ist, steht die Verbesserung des Immunstatus des Patienten (z. B. antiretrovirale Therapie bei AIDS) im Vordergrund, bei Darmbefall die symptomatische antidiarrhoische Behandlung (Somatostatin-Analoga Octreotid bei großen Flüssigkeitsverlusten). Albendazol wirkt gegen Infektionen durch *Encephalitozoon* spp. (auch bei disseminiertem Befall), weniger gut gegen Infektionen mit *Enterocytozoon bieneusii*. Fumagillin (aus *Aspergillus fumigatus* gewonnen) ist gegen *Encephalitozoon* spp. und *E. bieneusi* aktiv, aber toxisch bei systemischer Anwendung.

Epidemiologie

Verbreitung

Mikrosporidien kommen weltweit vor.

Wirtsbereich/Reservoir

Bis auf *E. cuniculi* scheinen die angeführten humanpa-

thogenen Spezies nur beim Menschen vorzukommen. Mehr als 1.100 andere Arten befallen unterschiedlichste Wirte wie Insekten, Fische oder Säugetiere.

Risikogruppen

Personen mit Immundefizienzen, vor allem AIDS-Patienten mit einer CD4-Zellzahl von < 100/ μ l.

Transmission/Vektoren

Die Übertragung erfolgt vermutlich durch Schmierinfektion, die orale Aufnahme oder Inhalation der mit Körperflüssigkeiten (v. a. Stuhl und Urin) ausgeschiedenen Sporen.

Prävention/Impfstoffe

Der Vermeidung der Infektion dienen alle Maßnahmen, die Kontakt mit kontaminierten Körperflüssigkeiten ausschließen (ordnungsgemäße Fäkalienbeseitigung, persönliche Hygiene).

Ausbruchmanagement

Einige Ausbrüche durch kontaminiertes Trinkwasser wurden beschrieben. Betroffen waren in erster Linie HIV-Infizierte, sporadisch auch Immungesunde. Im Ausbruchfall ist die Infektkettenunterbrechung nach Lokalisation der wahrscheinlichen Infektionsquelle mithilfe epidemiologischer Methoden anzustreben.

Meldepflicht

Eine Meldepflicht nach dem Infektionsschutzgesetz besteht nicht. Im Ausbruchfall kann sich jedoch eine Meldepflicht nach § 6, Abs. 1, Satz 5 IfSG ergeben.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Universitätsspital Zürich, Department Innere Medizin, Rämistr. 199, CH-8091 Zürich

Schlüsselliteratur

1. Canning EU (1998) Microsporidiosis. In: Palmer SR, Lord Soulsby, Simpson DIH (eds) Zoonoses. Oxford University Press, Oxford, pp 609–623
2. Didier ES, Weiss LM (2006) Microsporidiosis: current status. *Curr Opin Infect Dis* 5:485–492
3. Petry F (ed) (2000) Cryptosporidiosis and microsporidiosis. *Contributions to Microbiology* 6. Karger, Basel
4. Weber R, Bryan RT, Schwartz DA, Owen RL (1994) Human microsporidial infections. *Clin Microb Rev* 7:426–461
5. Smith JE (2009) The ecology and evolution of microsporidian parasites. *Parasitology* 136:1901–1914

Mikrosporidiose

- Mikrosporidien

Mikrosporie

- ▶ *Microsporum audouinii*
- ▶ *Microsporum canis*
- ▶ *Microsporum ferrugineum*
- ▶ *Microsporum gypseum*

Milbenstich

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

Milzbrand

- ▶ *Bacillus anthracis*

Milzbranderreger

- ▶ *Bacillus anthracis*

Mittelmeerfieber

- ▶ *Brucella*

Mittelmeerfleckfieber

- ▶ *Rickettsien*

Mobiluncus

HEINRICH K. GEISS, ARNE C. RODLOFF

Erreger

Erregerspezies

M. curtisii, *M. mulieris*

Taxonomie

Familie: Actinomycetaceae; Genus: Mobiluncus

Historie

Krönig beschrieb 1895 erstmals gekrümmte Stäbchenbakterien im Vaginalsekret und Curtis gelang 1913 die Reinkultur dieser Bakterien aus uterinem und vaginalem Material einer Patientin mit postpartaler Endometritis. 1954 charakterisierte Moore zwei unterschiedliche Morphotypen im Grampräparat, die allerdings erst 1980 auch biochemisch differenziert werden konnten. 1984 wurden die beiden Arten von Spiegel und Roberts als *Mobiluncus curtisii* und *M. mulieris* charakterisiert. Mobiluncus wurde ursprünglich der Familie Bacteroidaceae zugeordnet, 1988 aber aufgrund der morphologischen und biochemischen Cha-

rakterisierung der Zellwand als grampositiv in die Familie der Actinomycetaceae klassifiziert. 2004 wurde die Arten *Falcivibrio vaginalis* und *F. grandis* der Gattung Mobiluncus zugeordnet.

Morphologie

Gekrümmte, sehr bewegliche Stäbchen, im Grampräparat meist gramnegativ bis gramlabil, selten grampositiv mit spitz zulaufenden Enden. *M. curtisii* ist kleiner und 0,8–3 µm lang, *M. mulieris* ist eher halbmondförmig und 2–6 µm lang. Beide Arten haben 1–8 Geißeln, die subterminal oder auf der Konkavseite zentral inserieren.

Genom

GenBank Accession-Nummer: *M. curtisii* AY123706; *M. mulieris* AJ427625.

Vermehrung

Eine Vermehrung von Mobiluncus spp. findet ausschließlich unter anaeroben Bedingungen statt. Entsprechende Bedingungen finden sich in der Vagina. *In vitro* bietet ein Gasmisch aus 80 % N₂, 15 % CO₂ und 5 % H₂ eine hinreichende Atmosphäre. Aufgrund der begrenzten Energieausbeute der anaeroben Glykolyse ist die Generationszeit z. B. gegenüber Enterobacteriaceae verlängert.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die Rolle von Mobiluncus bei der bakteriellen Vaginose ist nicht geklärt. Während bei gesunden Frauen Mobiluncus nur selten aus vaginalen Abstrichen isolierbar ist, kann das Bakterium regelmäßig im Rahmen der Vaginosediagnostik (zusammen mit *Gardnerella vaginalis*) nachgewiesen werden. Ein Zusammenhang mit der Krankheitsschwere konnte jedoch nicht hergestellt werden. Ebenso wenig hat der Nachweis von *M. curtisii* einen Einfluss auf den Heilungserfolg unter der Therapie mit Metronidazol, obwohl *M. curtisii* resistent gegen dieses Antibiotikum ist. Mobiluncus wurde bei extravaginalem Infektionen (nonpuerperale Brustabszesse, postoperative Wundinfektionen, Sepsis) verschiedentlich isoliert, aber meist in Mischkulturen mit weiteren Anaerobiern. Im Tierversuch gelang es nicht, mit intravenöser, intraperitonealer oder intramuskulärer Gabe von Mobiluncus-Reinkulturen Krankheitszeichen hervorzurufen.

Erkrankung

Bakterielle Vaginose

Synonym(e)

Aminkolpitis.

Inkubationszeit

Unbekannt.

Symptome

Übelriechender Ausfluss, Juckreiz.

Pathophysiologie

Unbekannt.

Immunantwort

Unbekannt.

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

Vaginalabstrich, Abszessmaterial.

Diagnostische Verfahren

Die Anzucht und Isolierung aus menschlichem Material erfolgt unter strikt anaeroben Bedingungen. Feste Kulturmedien sollten für gute Wachstumsergebnisse bluthaltig (Kaninchen, Pferd, Schaf) und mit Hämin und Vitamin K₁ supplementiert sein (Brucella-Agar, Columbia-Agar, Schädler-Agar). Koloniebildung nach frühestens 3 Tagen. Wachstum in Flüssigkultur wird durch Zugabe von Pferdeserum gefördert.

Biochemische Differenzierung: Oxidase-, Katalase-, Indol-, H₂S-, Urease-negativ. Saccharolytische Aktivität nicht gesichert. Metabolische Endprodukte sind Succinat, Azetat und Laktat. Unterscheidung der beiden Arten durch den Nachweis von β -Galaktosidase (*M. curtisii* ist positiv).

Befund / Interpretation

Unklar.

Therapie**Therapeutische Maßnahmen**

Nicht Mobiluncus-spezifisch, sondern entsprechend der Diagnose.

Resistenz

Beide Arten sind *in vitro* sensibel gegen Penicillin, Cephalosporine, Erythromycin, Clindamycin, Aminoglykoside (!). Die Aminoglykosid-Empfindlichkeit wird allerdings von einigen Autoren bezweifelt.

Epidemiologie**Verbreitung**

Unbekannt, ubiquitär?

Wirtsbereich / Reservoir

Außerhalb des Menschen bislang nicht nachgewiesen.

Risikogruppen

Unbekannt.

Transmission / Vektoren

Unbekannt.

Prävention / Impfstoffe

Keine.

Ausbruchmanagement

Nicht relevant.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen**Referenzzentren / Expertenlaboratorien**

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

Schlüsselliteratur

1. Hoyles L, Collins MD, Falsen E, Nikolaitchouk N, McCarty AL (2004) Transfer of members of the genus *Falcivibrio* to the genus *Mobiluncus*. *System Appl Microbiol* 27:72–83
2. Schwabke JR, Lawing LF (2001) Prevalence of *Mobiluncus* spp. among women with and without bacterial vaginosis as detected by polymerase chain reaction. *Sex Transm Dis* 28:195–199
3. Spiegel CA (1991) The Genus *Mobiluncus*. In: Balows A, Trüper HG, Dworkin M, Harder W, Schleifer KH (Hrsg) *The Prokaryotes*, 2. Aufl. Springer Verlag, New York, Berlin, Heidelberg

Modoc-Virus

- Flaviviren, seltene humanpathogene

Molluscum contagiosum (MC)

- Molluscum Contagiosum Virus (MCV)

Molluscum Contagiosum Virus (MCV)

JOACHIM J. BUGERT

Erreger**Synonym(e)**

Molluscipockenvirus, *Molluscum Contagiosum Virus* (MCV).

Erregerspezies

MCV Typen 1–4

Taxonomie

Gruppe (Baltimore Klassifikation): Gruppe I (dsDNA); Familie: *Poxviridae*; Unterfamilie: *Chordopoxvirinae* (Wirbeltierpocken); Genus: *Molluscipoxvirus*; Spezies: *Molluscum Contagiosum Virus*

Historie

Dr. Thomas Bateman (1778–1821) verwendete 1814 erstmals den Begriff „Molluscum contagiosum“ für eine selbstständige und übertragbare Erkrankung der menschlichen Haut. W. Henderson fand 1841 „globuläre Körperchen“ in den Mollusculmläsionen. Die intrazytoplasmatischen Einschlüsse in der Epidermis der MC-Knötchen wurden als Henderson-Patersonsche Körperchen oder Molluscumkörper bekannt.

■ **Tab. 1. MCV-Genomanalyse**

Virus (Eintragsdatum)	Genomgröße	Referenznummer / GenBank-Eintrag	Sequenzierzentrum
<i>Chordopoxvirinae Orthopoxvirus</i>			
Molluscum contagiosum virus, Type 1 (15.08.1996)	190,289 bp	NC_001731 U60315	Laboratory of Viral Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892-0455, USA

Morphologie

Backsteinförmige Partikel in der Elektronenmikroskopie: 360 × 210 nm. Molluscumtypische tubuläre Struktur des Cores.

Genom

Das MCV-Genkomplement (mc001 bis mc164, ▶ Tab. 1) schließt neben den Genen der Transkriptions- und Replikationsmaschinerie, die im Zentrum des Genoms mit hoher Aminosäurehomologie zu anderen Pockenviren konserviert sind, auch eine Reihe von originalen Genen mit potenziell immunsuppressiver Wirkung ein. Dazu gehören ein Mitglied der Familie der CC-Chemokine (mc148), ein Homolog der schweren Kette von MHC Typ 1 (mc080), drei Proteine mit Homologie zum humanen SLAM (mc002, mc161 und mc162), eine Glutathionperoxidase (mc066) und ein IL18 bindendes Protein (mc054).

Vermehrung

Effizient ausschließlich in der menschlichen Epidermis. Ein brauchbares *in vitro*-Kultursystem fehlt bisher. MCV induziert zytopathogenetische Effekte in verschiedenen humanen Fibroblastenzellkulturen (MRC5, HFFF, BJ1), die allerdings nicht zu einer Vermehrung des Virus führen.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Das MCV verursacht benigne Tumoren der menschlichen Haut. Wegen der Begrenzung auf die Epidermis werden diese Tumoren auch als Acanthome bezeichnet. MCV-Läsionen ähneln Haarfollikeln der menschlichen Haut. MCV ist wenig pathogen und seine Virulenz ist gering. Die Infektion erfordert eine hohe Inokulationsdosis und geht am ehesten in immunsupprimierten Wirten an. Auf MC treffen die Kriterien einer Lokalinfektion zu (Massenwirkung, Selbstlimitierung). Die Antigen/Genomvariabilität ist begrenzt (es wurden molekulargenetisch vier Haupttypen beschrieben).

Erkrankung

Molluscum contagiosum (MC), Epithelioma molluscum, Epithelioma contagiosum (Neisser), Dellwarze

Synonym(e)

WHO International Statistical Classification of Diseases (ICD): ICD-10
B08 Other viral infections characterized by skin and mucous membrane lesions, not elsewhere classified.
B08.1 Molluscum contagiosum.

Inkubationszeit

Bis zu 50 Tage.

Leitsymptome

Typische knotige Hautveränderungen ohne Symptome einer Entzündung oder einer systemischen Infektion. Bakterielle Sekundärinfektionen, besonders an Augen und Schleimhäuten können mit lokalen Entzündungsreaktionen, Fieber und Allgemeinsymptomen einhergehen.

Symptome

Die MCV-typischen epidermalen Tumoren werden als perlenartige, fleischfarbene, erhabene, feste, genabelte Hautknötchen von 2–3 mm Durchmesser beschrieben. Typischerweise weisen sie eine kraterförmige Eindellung in ihrer Mitte auf, aus der weißes, kreiðiges Material entleert werden kann. Die Knötchen können jahrelang persistieren, ohne Beschwerden zu bereiten. Die Molluscumknötchen finden sich bevorzugt im Gesicht, am Hals, den Armen und Genitalien. Lippen, Zunge und Mundschleimhaut werden seltener befallen. Bei Lokalisation an den Lidrändern sieht man Konjunktivitis und Keratitis. Bei gleichzeitigem Vorliegen eines Autoimmunkzems (atopisches Ekzem) oder anderen immunologischen Defekten kann MCV exazerbiert auftreten. Molluscum giganteum, Läsionen von 10 mm Durchmesser und akute, floride Hauteruptionen mit bis zu 700 Läsionen werden vor allem bei immunsupprimierten Patienten beobachtet. Dies wird als Ekzema molluscum bezeichnet.

Pathophysiologie

Von besonderem Interesse sind die Induktion hyper-

proliferativer Hautveränderungen in der Abwesenheit eines viruskodierten Wachstumsfaktors (vorhanden bei anderen Pockenviren) und die völlige Abwesenheit einer zellulären Immunreaktion in der ungestörten MCV-Läsion. MCV kodiert verschiedene Immunmodulatoren.

Immunantwort

Nicht neutralisierende Antikörper kommen regional unterschiedlich bei 6–10 % der Bevölkerung vor. Bei der histologischen Untersuchung von MCV-Biopsien wurde ein Fehlen von T-Lymphozyten/NK-Zell-Unterklassen in der den viralen Läsionen unterliegenden Dermis festgestellt.

Differenzialdiagnose

Variola (Hauterscheinungen an Tag 1–3) und andere Orthopockeninfektionen. Herpes simplex und zoster, kutane Kryptokokcose, Histoplasmose.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Hautbiopsie.

Diagnostische Verfahren

Die klinische Diagnose des MC ist in den meisten Fällen lichtmikroskopisch aus Schnittpräparaten von Hautbiopsien zweifelsfrei möglich und ausreichend. Der elektronenmikroskopische Nachweis aus ultradünnen Gewebeschnitten ist möglich. PCR aus Läsionsmaterial dient im Zweifelsfall zur Abgrenzung von klinisch anfänglich identisch erscheinenden Variolaläsionen und herpetischen Läsionen.

Befund / Interpretation

Ergebnisse sind immer im Zusammenhang mit der Klinik zu beurteilen.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Kürettage, Anstechen oder Lasern der Primärläsionen. Topische Behandlung mit DNA-Polymerasehemmstoffen (z. B. Cidofovir™) oder Immunmodulatoren (Imiquimod™). Die Molluscum-Infektion ist meist selbstlimitierend ohne Narbenbildung.

Resistenz

Resistenzen sind nicht bekannt.

Epidemiologie

Verbreitung

Molluscum contagiosum ist eine über die ganze Welt verbreitete Erkrankung vorwiegend von Kindern und Jugendlichen und tritt sporadisch, aber auch in kleinen Epidemien auf. Die Inzidenz liegt zwischen 0,14 und 1,2 %, höher bei HIV-Infizierten und Personen mit anderen nicht erworbenen zellulären Immundefekten.

Wirtsbereich / Reservoir

Die MCV-Infektion ist vermutlich ausschließlich auf den menschlichen Wirt begrenzt. Eine Übertragung auf Versuchstiere ist bisher nicht gelungen.

Risikogruppen

Molluscum contagiosum tritt oft im Zusammenhang mit Erkrankungen des Immunsystems auf, insbesondere bei Defekten der zellulären Immunität, und präsentiert sich dann mit schweren Verläufen. Beim progressiven Immunschwächesyndrom (AIDS) im Rahmen der HIV-Infektion dient die opportunistische MCV-Infektion als Markererkrankung im Stadium IV des AIDS-assoziierten Komplexes (AIDS Related Complex: ARC).

Transmission / Vektoren

Die MCV-Infektion wird direkt von Mensch zu Mensch durch Schmierinfektion, aber auch indirekt über Hygieneartikel übertragen. Die MCV-Infektion ist eine sexuell übertragbare Krankheit.

Prävention / Impfstoffe

Expositionsprophylaxe.

Ausbruchmanagement

Hygienemaßnahmen.

Meldepflicht

Keine Meldepflicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Expertenlabor: Laboratory for Virus Research, Department of Medical Microbiology, Cardiff University School of Medicine, Wales College of Medicine, Heath Park, Cardiff CF14 4XN, UK Tel.: +44-29-2074-3583 (office), Tel.: +44-29-2074-2673, 2172 (labs); Fax: +44-29-2074-2161, E-Mail: bugertjj@cf.ac.uk; http://www.cardiff.ac.uk/medicine/medical_microbiology/staff/jjbugert/bugertlab

Web-Adressen

- Poxvirus Bioinformatics Resource Center: <http://www.poxvirus.org>

Schlüsselliteratur

1. Bugert JJ (2007) Genus Molluscipoxvirus. In: Poxviruses: Schmidt A, Mercer A, Weber O (eds) Birkhäuser Verlag AG, Basel, Boston, Berlin, S 89–112 (im Druck)
2. Fenner F (1996) Pockenviren. In: Fields N et al. (eds) Virology, 3rd edn. Raven Press Ltd New York, vol 2, pp 2673–2702

Molluscum giganteum

- Molluscum Contagiosum Virus (MCV)

Mononukleose

- ▶ Cytomegalievirus

Mononukleose, CMV-

- ▶ Cytomegalievirus

Mononukleose, infektiöse

- ▶ Epstein-Barr-Virus

Moraxella catarrhalis

INGRID EHRHARD

Erreger

Synonym(e)

Früher: *Branhamella catarrhalis*.

Erregerspezies

M. catarrhalis

Taxonomie

Familie: Moraxellaceae; Gattung (Genus): Moraxella

Historie

Der Erreger war seit 1896 (Frosch und Kolle) als *Micrococcus catarrhalis* bekannt. Er wurde später wegen seiner morphologischen Ähnlichkeit mit Keimen der Gattung *Neisseria* als *Neisseria catarrhalis* bezeichnet. Eine Umbenennung in *Branhamella catarrhalis* erfolgte zu Ehren der Mikrobiologin Sarah Branham (Catlin, 1970). Bei der Nomenklatur und taxonomischen Einordnung des Bakteriums gab es auch in der Folge noch mehrere Änderungen.

Früher wurde *M. catarrhalis* als Kommensale im oberen Respirationstrakt angesehen. Seit Ende der 1970er Jahre wurde die Bedeutung von *M. catarrhalis* als wichtiges Pathogen im oberen und unteren Respirationstrakt zunehmend deutlich.

Morphologie

M. catarrhalis gehört zu den gramnegativen Diplokokken, deren einander zugekehrte Seiten oft abgeplattet sind.

Genom

M. catarrhalis besitzt ein zirkuläres Chromosom. Das Genom des *M.-catarrhalis*-Stammes RH4 besteht aus 1,86 Mb und enthält 1.886 Protein-kodierende Gene.

Vermehrung

M. catarrhalis kann auf Blut- und Kochblutagar in atmosphärischer Luft in einem Temperaturbereich zwischen 22 °C und 42 °C angezüchtet werden. Optimales

Wachstum wird in einer 3–10 % CO₂-Atmosphäre bei 35–37 °C erreicht. Einige Stämme können auch auf Neisserien-Selektiv-Medien wachsen.

Der Erreger besiedelt oberflächlich Schleimhautzellen der oberen Atemwege, hat aber auch die Fähigkeit in verschiedene Zelltypen des menschlichen Respirationsepithels und in lymphatisches Gewebe des Pharynx einzudringen.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die Spezies *M. catarrhalis* besteht aus 2 verschiedenen genetischen Linien. Die serosensitive Linie ist nur mäßig virulent, während die seroresistente Subpopulation durch das häufige Vorkommen der Virulenzeigenschaften Serum-Resistenz und Fähigkeit zur Anheftung an menschliche Epithelzellen charakterisiert ist. Zur Adhärenz von *M. catarrhalis* tragen mehrere Adhäsion-Makromoleküle bei. Typ-IV-Pili können die Anheftung des Erregers an Schleimhautoberflächen initiieren, die äußeren Membranproteine UspA1, UspA2, UspA2H, Hag/MID, McaP und OMP CD können den engen Kontakt mit Wirtszellen oder extrazellulärer Matrix (ECM, bei geschädigten Epithelzelloberflächen) vermitteln. UspA1 bindet an den CEACAM1-Rezeptor menschlicher Epithelzellen, UspA2 an ECM-Proteine wie Vitronektin. Die Expression der Virulenzfaktoren UspA1, UspA2, UspA2H und Hag/MID unterliegt der Phasen-Variation. *M. catarrhalis* besitzt die Fähigkeit, Biofilme zu bilden. Die durch verschiedene Mechanismen von *M. catarrhalis* bewirkte Komplement-Inaktivierung führt zur Serum-Resistenz klinisch signifikanter Isolate. Die Bindung verschiedener Komplement-Regulatoren wie C4bp, C3 und Vitronektin an das Oberflächenprotein UspA2 führt zur Inhibition des klassischen sowie alternativen Komplement-Pfades, wodurch die Erreger resistent gegenüber der bakteriziden Aktivität menschlichen Serums werden. Auch die Lipooligosaccharide (LOS) der äußeren Membran scheinen ein Virulenzfaktor von *M. catarrhalis* und u. a. in die Invasion von Epithelzellen involviert zu sein. Eisenregulierte Proteine wie Transferrin- (TbpA und TbpB) und Laktoferrin- (LbpA und LbpB) Bindeproteine ermöglichen die Eisenaufnahme vom Wirt. Mittels der Häm- (HumA) und Hämoglobin- (MhuA) Nutzungsproteine kann *M. catarrhalis* auch Häm bzw. Hämoglobin als Eisenquelle verwenden.

Erkrankung

M.-catarrhalis-Erkrankung

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit ist nicht bekannt, da es sich bei *M.-catarrhalis*-Erkrankungen überwiegend um endogene Infektionen handelt (▶ Transmission).

Leitsymptome

Akute Exazerbation chronisch-obstruktiver Lungenerkrankungen (COPD), Otitis media.

Symptome

M. catarrhalis verursacht im Allgemeinen bei Kindern Infektionen des oberen und bei Erwachsenen Infektionen des unteren Respirationstraktes. Laryngitis, Pneumonie und insbesondere akute Exazerbationen chronisch-obstruktiver Bronchitiden/Lungenerkrankungen (COPD) können durch den Erreger bedingt sein. Die Symptomatik der *M.-catarrhalis*-Infektionen reicht von leichten, selbstlimitierenden Erkrankungen bis hin zu schweren Pneumonien, wobei als typisches klinisches Bild die eitrig-tracheobronchitische gilt. Als Symptome der akuten tiefen Atemwegsinfektion sind Husten, eitriges Auswurf, Dyspnoe, Fieber und allgemeines Krankheitsgefühl zu nennen. Die *M.-catarrhalis*-Infektionen im Bereich der Schleimhäute des Kopfes können sich als Otitis media, Sinusitis und Konjunktivitis manifestieren. Bei der Otitis media treten Fieber, Ohrschmerzen, evtl. Ohrgeräusche, Schwerhörigkeit, druckschmerzhafter Processus mastoideus, Otorrhoe nach Trommelfellperforation und bei Kindern u. U. auch unspezifische Symptome wie Dyspepsie mit Erbrechen, Gedeihstörungen und evtl. Zeichen eines meningealen Syndroms auf. Eine Sinusitis manifestiert sich meist in einseitiger Sekretion aus der Nase, Eiterung, u. U. Empyembildung, allgemeiner Abgeschlagenheit, Gesichts- und Kopfschmerzen, Zunahme der Schmerzen bei Druckerhöhung (z. B. Husten), Druckempfindlichkeit von Trigeminasästen, evtl. Fieber sowie häufig einseitiger Behinderung der Nasenatmung. Bei Konjunktivitis treten Rötung und Schwellung der Bindehaut, Sekretion, Lichtscheu und Blepharospasmus auf. Systemische Infektionen finden sich vorwiegend bei Immunsupprimierten sowie bei Patienten mit Lungenvorerkrankungen. Seltene Fälle von Wundinfektionen, Zellulitis, Osteomyelitis, Infektionen des Urogenitaltraktes, Endophthalmitis, Arthritis, Peritonitis, postoperative Mediastinitis, Endokarditis und Meningitis sind beschrieben.

Pathophysiologie

Der Verschluss der Tuba auditiva Eustachii durch Schleimhautschwellung (z. B. aufgrund viraler Infektionen) führt zur Ansammlung von Schleimhautsekreten im Mittelohr-Raum, in denen sich aus dem Respirationstrakt eingewanderte Erreger vermehren und zu einer akuten Otitis media führen können.

M. catarrhalis induziert in Bronchialepithelzellen eine Entzündungsantwort, die durch die Freisetzung inflammatorischer Mediatoren wie u. a. IL-8 und GM-CSF charakterisiert ist. Die von den eingewanderten Neutrophilen stammenden Proteasen wie z. B. Elastase fördern die Schädigung des Gewebes. Während akuter Exazerbationen von COPD und – in geringerem Ausmaß – bei Besiedlung mit einem neuen *M.-catarrhalis*-Stamm (► Wirtsbereich / Reservoir) ist das Gleichgewicht zwischen den freigesetzten Proteasen und den in den Luftwegen vorkommenden Anti-

Proteasen (z. B. SLPI) in Richtung proteolytischer Aktivität verschoben.

Immunantwort

Nach Infektionen mit *M. catarrhalis* konnten sowohl systemische (v. a. IgG) als auch Schleimhaut-Antikörper-Antworten (v. a. IgA) nachgewiesen werden. Es entwickelt sich eine stammspezifische Immunität.

Differenzialdiagnose

Es sind entsprechende Infektionen/Erkrankungen, verursacht durch andere bakterielle und virale Erreger, in Betracht zu ziehen.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Abhängig vom Infektionsort sind Sputum, Bronchialsekret, Trachealsekret, bronchoalveoläre Lavage, geschützte Bürste, transtracheale Aspiration, Nasopharyngealabstrich, Nebenhöhlenpunktat, Mittelohrpunktat, Parazentese-Material, Bindehautabstrich, Blut etc. geeignete Untersuchungsmaterialien.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopie: Im Grampräparat imponiert *M. catarrhalis* als gramnegative Diplokokken mit abgeflachten einander zugekehrten Seiten. Eine mikroskopische Unterscheidung hinsichtlich der Gattung *Neisseria* ist nicht möglich.

Kulturelle Anzüchtung: Die entstehenden Kolonien sind weißlich mit matter Oberfläche. Sie bleiben kohärent, wenn sie mit der Öse über die Agaroberfläche geschoben werden.

Identifizierung: *M. catarrhalis* produziert u. a. die Enzyme Cytochromoxidase, Katalase, DNase, Buttersäure-Esterase (z. B. Tributyrin-Hydrolyse). Der Keim ist asaccharolytisch und fermentiert keine Kohlenhydrate. Die Reduktion von Nitrit und bei den meisten Stämmen auch von Nitrat erfolgt ohne Gasbildung.

Resistenztestung: Die Prüfung auf β -Laktamase-Bildung kann mittels des chromogenen Cephalosporins Nitrocefin in einem Schnelltest erfolgen. Die weiterführende Resistenztestung sollte mittels standardisierten Verfahrens nach CLSI/EUCAST erfolgen.

Befund / Interpretation

Bei bis zur Hälfte der respiratorischen Infekte können neben *M. catarrhalis* als weitere fakultativ pathogene Keime meist *Haemophilus influenzae* und *Streptococcus pneumoniae* sowie Viren nachgewiesen werden. Die Isolierung von *M. catarrhalis* aus Rachen oder Nase von Kindern mit Otitis media oder Sinusitis ist kein Beleg dafür, dass die Infektion durch diesen Erreger verursacht wird. Dagegen gilt der Nachweis von *M. catarrhalis* in primär sterilen Körperkompartimenten (z. B. aus Parazentese-Mittelohrflüssigkeit, Nebenhöhlenpunktat) als Beweis für seine ätiologische Relevanz.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Fast alle der klinisch signifikanten Isolate sind β -Laktamase-Produzenten. Mittel der 1. Wahl sind daher Kombinationen aus Penicillinen wie Ampicillin/moxicillin mit einem β -Laktamase-Inhibitor wie Sulbactam/Clavulansäure sowie Cephalosporine der 2. (z. B. Cefuroxim-Axetil) und 3. Generation (z. B. Cefixim, Cefpodoxim-Proxetil, Ceftriaxon, Cefotaxim). Gegenüber Makroliden wie Azithromycin, Clarithromycin und Erythromycin sowie Tetrazyklinen wie Doxycyclin sind die meisten *M. catarrhalis*-Stämme ebenfalls empfindlich. Hoch aktiv gegen den Erreger sind auch Fluorchinolone wie Levofloxacin und Moxifloxacin.

Resistenz

Über den ersten β -Laktamase-produzierenden *M. catarrhalis*-Stamm wurde 1977 berichtet. Seither ist es zu einer beispiellosen Zunahme der β -Laktamase-Positivität gekommen. Der Anteil der β -Laktamase-bildenden (Penicillin- und Aminopenicillin-resistenten) *M. catarrhalis*-Isolate liegt weltweit nun bei > 90 %. In einer Multicenter-Studie in Deutschland im Jahr 2002 zeigten 99,4 % der *M. catarrhalis*-Isolate β -Laktamase-Produktion. Die β -Laktamase von *M. catarrhalis* wird durch chromosomale Gene kodiert. *M. catarrhalis*-Stämme bilden 2 Typen von β -Laktamasen, BRO-1 und BRO-2. Das BRO-1-Enzym wird bei der Mehrheit der β -Laktamase-positiven Isolate gefunden. Es ist mit höheren minimalen Hemmkonzentrationen vergesellschaftet als BRO-2. Dies wird durch eine 2–3fach höhere Expression der BRO-1- gegenüber der BRO-2- β -Laktamase bedingt. Es wird davon ausgegangen, dass auch für die Therapie von Begleitkeimen wie z. B. *S. pneumoniae* in gemischten Infektionen eingesetztes Penicillin durch die *M. catarrhalis*- β -Laktamase inaktiviert werden kann.

Epidemiologie

Verbreitung

Neben *H. influenzae* und *S. pneumoniae* wird *M. catarrhalis* als einer der häufigsten bakteriellen Erreger von Atemwegsinfektionen angesehen. *M. catarrhalis* ist der zweithäufigste Erreger bakteriell bedingter akuter Exazerbationen chronisch-obstruktiver Lungenerkrankungen und gemäß Schätzungen für ca. 10 % dieser Erkrankungen verantwortlich. Insbesondere bei Kindern löst *M. catarrhalis* Otitis media, Sinusitis und Konjunktivitis aus. *M. catarrhalis* gilt als jeweils dritthäufigster bakterieller Erreger dieser Erkrankungen. Er verursacht ca. 15–20 % aller bakteriell bedingten Episoden von akuter Otitis media bei Kindern. Die akute Otitis media ist bei Kindern die am häufigsten diagnostizierte bakterielle Infektion. Im Alter von 3 Jahren haben ca. 80 % der Kinder mindestens eine akute Otitis-media-Episode durchgemacht.

Wirtsbereich / Reservoir

M. catarrhalis kommt ausschließlich beim Menschen vor, wo der Keim den oberen Respirationstrakt kolonisiert. Bei Kindern finden sich sehr viel höhere Keimträgerraten als bei Erwachsenen. So waren – abhängig u. a. von der geografischen Lage – 28 bis 100 % der untersuchten Säuglinge mit *M. catarrhalis* im Verlauf des 1. Lebensjahres besiedelt. Bei gesunden Erwachsenen betrug die Kolonisierungsrate dagegen 1–5 %. Bei Erwachsenen mit chronischen Lungenerkrankungen sowie bei Kindern, die anfällig gegenüber Otitis waren, fand sich im Vergleich zu gesunden Personen eine höhere Besiedlungsrate. Bei bis zu 10 % der Erwachsenen mit stabiler COPD ohne aktuelle Exazerbationen siedelt *M. catarrhalis* auch im unteren Respirationstrakt. Die Kolonisierung scheint ein fortwährender dynamischer Prozess zu sein, bei dem der Eliminierung eines Stammes die Besiedlung durch einen anderen folgt.

Risikogruppen

Nasopharyngeale Besiedlung mit *M. catarrhalis* ist als Risikofaktor anzusehen. Bei immunsupprimierten Patienten können v. a. Septikämien und Atemwegserkrankungen auftreten. Auch bei Patienten mit kardiopulmonalen Vorerkrankungen, insbesondere chronischen Lungenerkrankungen, wie z. B. COPD, chronischer Bronchitis und mit Lungentumor findet sich ein erhöhtes Erkrankungsrisiko. So zeigen etwa drei Viertel der Patienten mit *M. catarrhalis*-Atemwegsinfektionen eine bronchopulmonale Grunderkrankung. Wahrscheinlich prädisponieren geschädigte bronchoalveoläre Zellen zu einer entsprechenden Infektion. Als weitere begünstigende Faktoren für bronchopulmonale Infektionen mit *M. catarrhalis* gelten höheres Lebensalter (über 60 Jahre), männliches Geschlecht (bis 85 % der Erkrankten) und Rauchen. Als wichtigste Risikofaktoren der akuten Otitis media wurden u. a. junges Alter (zwischen 6 und 24 Monaten) und der Besuch von Kindertageseinrichtungen beschrieben.

Transmission / Vektoren

Es wird davon ausgegangen, dass die Transmission der Keime durch direkten Kontakt mit den kontaminierten Sekreten eines Infizierten über Tröpfchen erfolgt. Die durch *M. catarrhalis* verursachten Krankheitsbilder entstehen meist als endogene Infektionen nach Einwanderung von Erregern aus dem Oro- und Nasopharynx. Über nosokomiale Infektionen, die v. a. den Respirationstrakt betrafen und insbesondere in Abteilungen mit Lungenerkrankungen auftraten, wurde ebenfalls mehrfach berichtet. Hierbei konnte der Keim auch aus Umgebungsproben nachgewiesen werden.

Prävention / Impfstoffe

Passive oder aktive Impfstoffe gegen *M. catarrhalis* stehen zurzeit nicht zur Verfügung.

Ausbruchmanagement

Für die Prävention nosokomialer Ausbrüche mit *M. catarrhalis* eignen sich alle Maßnahmen, die allgemein zur Verhinderung nosokomialer Infektionen eingesetzt werden, wie z. B. regelmäßige Hände- und Flächendesinfektion etc.

Meldepflicht

Dem Gesundheitsamt ist gemäß § 6 Infektionsschutzgesetz unverzüglich ein gehäuftes Auftreten nosokomialer Infektionen, bei denen ein epidemischer Zusammenhang wahrscheinlich oder vermutet wird, als Ausbruch nichtnamentlich zu melden.

Weiterführende Informationen

Web-Adressen

- MLST database: <http://mlst.ucc.ie/mlst/dbs/Mcatarrhalis>
- <http://www.cdc.gov/std/Gonorrhea/lab/Mcat.htm>

Schlüsselliteratur

1. De Vries SPW, Bootsma HJ, Hays JP, Hermans PWM (2009) Molecular aspects of *Moraxella catarrhalis* pathogenesis. *Microbiol Mol Biol Rev* 73 (3):389–406
2. Hays JP (2009) *Moraxella catarrhalis*: a mini review. *J Pediatr Infect Dis* 4:211–220
3. Karalus R, Campagnari A (2000) *Moraxella catarrhalis*: a review of an important human mucosal pathogen. *Microbe Infect* 2:547–559
4. Murphy TF, Parameswaran GI (2009) *Moraxella catarrhalis*, a human respiratory tract pathogen. *Clin Infect Dis* 49:124–131
5. Verduin CM, Hol C, Fleer A, van Dijk H, van Belkum A (2002) *Moraxella catarrhalis*: from emerging to established pathogen. *Clin Microbiol Rev* 15 (1):125–144

Morbillivirus

- ▶ Masernvirus

Morbus Bowen

- ▶ Humane Papillomviren (HPV)

Morbus Carrion

- ▶ Bartonella

Morbus Hodgkin

- ▶ Epstein-Barr-Virus

Morbus Ritter von Rittershain

- ▶ *Staphylococcus aureus*

Morbus Weil

- ▶ Leptospiren

Moskitos

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

MRSA

- ▶ *Staphylococcus aureus*

Mucambo-Virus

- ▶ Alphaviren

Mucorales

REINHARD KAPPE, DAGMAR RIMEK

Erreger

Synonym(e)

Köpfchenschimmel.

Erregerspezies

Rhizopus oryzae, *Rhizopus microsporus* var. *rhizopodiformis*, *Rhizomucor pusillus*, *Mycocladius (Absidia) corymbifera*, *Apophysomyces elegans*, *Mucor circinelloides*, *Cunninghamella bertholletiae*, *Saksenaia vasiformis*

Taxonomie

Abteilung: Zygomycota; Klasse: Zygomycetes; Ordnung: Mucorales; Familie: Mucoraceae; Gattungen: *Absidia*, *Apophysomyces*, *Mucor*, *Rhizomucor*, *Rhizopus*

Historie

Eine menschliche Mucormykose wurde erstmals 1876 durch Fürbringer beschrieben.

Morphologie

Wirtsgewebe: dünnwandige, unseptierte, teilweise rechtwinklig verzweigte Hyphen unterschiedlich starken Kalibers (10–20 µm) mit Affinität zu Gefäßwänden.

Kultur: allgemeine Kennzeichen der Mucorales: Kolonien mit sehr raschem (15–48 h) watteartigem Wachstum bei 37 °C, *R. pusillus* auch bei 56 °C, auf Sabouraud-Glukose(2 %)-Agar und anderen gängigen festen Nährmedien.

Mikroskopisch: Traghypen (Sporangiophoren) mit Sporangien, die nach Reifung mehr als hundert runde oder ovale 3–5 µm durchmessende Sporangiosporen

freisetzen. Artidiagnose anhand der Architektur der Traghypen sowie der Mikromorphologie der Sporangien (s. u.). Ausbildung von dunklen, dickwandigen, oft ornamentierten Zygosporien bei den zumeist heterothallischen Mucorales nur bei Ko-Kultivierung artgleicher Plus- und Minus-Stämme.

Spezifische Morphologie der wichtigen humanpathogenen Arten

Rhizopus oryzae (arrhizus)

- Kolonie: Rasch expandierend, bis zu 1 cm hoch, weißlich bis graubraun; Temperaturmaximum 40 °C.
- Mikroskopisch: Sporangioophoren einzeln oder in Büscheln, braun, 1–2 mm hoch, 18 µm breit, zumeist unverzweigt, gelegentlich mit bis zu 50 µm breiten, braunen Anschwellungen. Rhizoide geringgradig verzweigt, bis zu 250 µm lang, bräunlich. Sporangien sphärisch, 50–250 µm, bräunlich-grau bis schwarz. Columella erfüllt 50–70 % des Sporangiums, sphärisch. Apophyse kurz, 3–12 µm hoch. Sporangiosporen graugrün, eckig, subsphärisch bis oval, längsgestreift, 6–8 × 4,5–5 µm. Chlamydosporen einzeln oder in Ketten, sphärisch bis oval, 10–35 µm, hyalin, glattwandig. Zygosporien rot bis braun, sphärisch oder lateral abgeflacht, 60–140 µm. Suspensoren ungleich, sphärisch und konisch. Heterothallisch.

Rhizopus microsporus var. *rhizopodiformis*

- Kolonie: Sehr rasch expandierende Kolonie bis zu 1 cm hoch, dunkelgrau-braun.
- Mikroskopisch: 1–4 Sporangioophoren entspringen einem gemeinsamen Wurzelbüschel (Rhizoid). Sporangioophoren bräunlich, bis 500 µm hoch, 8 µm breit. Gewöhnlich können Matten von Makro- und Mikrosporangioophoren unterschieden werden. Sporangien sphärisch, bis zu 100 µm, bläulich oder grauschwarz. Columella birnenförmig, erfüllt 80 % des Sporangiums. Sporen (sub)sphärisch, bis zu 6 µm, Oberfläche mit winzigen Nadeln versehen. Zygosporien rötlich-braun, bis 100 µm, mit sternartigen Auswüchsen, zwischen ungleichen Suspensoren getragen. Heterothallisch.

Rhizomucor pusillus

- Kolonie: Mausfellartiges, bräunliches Wachstum innerhalb von 1–2 Tagen, flacher als die meisten übrigen Mucorales. Herausragende Thermophilie (56 °C).
- Mikroskopisch: Sporangioophoren entspringen von Lufthyphen oder Stolonen mit verzweigten, dünnwandigen Rhizoiden, bräunlich, 11–15 µm stark. Verzweigungen an der Spitze enden mit jeweils einem Sporangium. Sporangien sphärisch, bis zu 100 µm. Sporangienmembran platzt in Wasser. Columella (sub)sphärisch bis birnenförmig, 40 µm breit, ohne Apophyse. Sporangiosporen hyalin,

glattwandig, (sub)sphärisch, 3–4 µm. Zygosporien sphärisch bis leicht komprimiert, bis zu 70 µm breit, dunkelbraun bis schwarzbraun, mit sternförmigen Warzen. Suspensoren gleichartig. Homo- oder heterothallisch.

Mycocladius (*Absidia*) *corymbifera*

- Kolonie: Raumgreifend, weiß bis grau-braun. Myzel stark verzweigt mit Stolonen und Rhizoiden.
- Mikroskopisch: Sporangiosporen einzeln oder in Gruppen, von Lufthyphen entspringend, (sub)hyalin. Sporangien sphärisch bis birnenförmig, 100–120 µm. Columella erfüllt 40–60 % des Sporangiums, mit deutlicher, konischer Apophyse, halbkugelförmig, mit einem oder mehreren apikalen Fortsätzen. Sporen glattwandig, sphärisch, 3–4 µm, oder lang-elliptisch, 4–5 × 2,5 µm.

Apophysomyces elegans

- Kolonie: Rasch wachsend, bräunlich-grau.
- Mikroskopisch: Sporangioophoren gewöhnlich einzeln, von Lufthyphen entspringend, gerade oder gebogen, unverzweigt, sich leicht zur Spitze hin verjüngend, blass grünlich-braun, bis zu 540 µm lang, 3,4–5,7 µm stark. Sporangien endständig und einzeln, birnenförmig, mit deutlich hervorgehobener Apophyse und Columella, 20–58 µm. Apophyse vasen- oder glockenförmig, 10–46 × 11–40 µm. Columella halbkugelförmig, 18–28 µm. Sporangiosporen subsphärisch bis zylindrisch, subhyalin, glattwandig, 5,4–8 × 4–5,7 µm.

Mucor circinelloides

- Kolonie: Rasch wachsend, watteartig, blass grünlich-braun. Temperaturmaximum 37 °C.
- Mikroskopisch: Sporangioophoren hyalin, bis zu 6 mm hoch, 17 µm stark, wiederholt verzweigt, zwei Schichten unterschiedlicher Höhe bildend: längere Äste aufrecht, kürzere oft zurückgebogen. Sporangien 20–80 µm, Membran größerer Sporangien in Wasser leicht platzend, kleinere Sporangien bleiben erhalten. Columella sphärisch bis ellipsenförmig, ca. 50 µm breit. Sporangiosporen glattwandig, elliptisch, 4,5–7 × 3,5–5 µm. Chlamydosporen fehlend oder sehr selten. Zygosporien sphärisch bis leicht komprimiert, bis zu 100 µm, mit sternförmigen Stacheln, rötlich-braun bis dunkelbraun. Suspensoren gleichartig bis leicht ungleich. Heterothallisch.

Cunninghamella bertholletiae

- Kolonie: Raumgreifendes Wachstum bis 45 °C, reichlich watteartiges Myzel, gelblich-braun bis grau.
- Mikroskopisch: Sporangioophoren aufrecht, an der Spitze mit einem Wirtel kurzer, lateraler Zweige. Jeder Zweig endet mit einem Vesikel, bis zu 40 µm, das auf seiner gesamten Oberfläche 1-sporige Sporangien trägt. Sporangioophoren sphärisch bis

oval, 7–11 µm, glattwandig, gelegentlich fein stachelig. Zygosporien sphärisch, 25–55 µm, bräunlich, mit stumpfen Vorsprüngen. Heterothallisch.

Saksenaea vasiformis

- Kolonie: Rasch wachsend, grau. Temperaturmaximum 44 °C.
- Mikroskopisch: Sporangiothoren einzeln, unverzweigt, 25–60 × 6–9 µm, mit dichotom verzweigten, dunkel pigmentierten Rhizoiden. Sporangien einzeln, endständig, flaschenförmig, bis zu 50 µm lang, Basis bis zu 20 µm breit, viele Sporen enthaltend. Columella halbkugelförmig, 11–15 µm. Sporangiosporien glattwandig, elliptisch bis zylindrisch, 3–4 × 1,5–2 µm.

Genom

Für die humanpathogenen Zygomyceten sind die Sequenzen der ribosomalen Gene bekannt. Auf deren Basis kann eine molekulare Identifizierung erfolgen. Bei einer ganzen Reihe von Zygomyceten sind zudem Proteinsequenzen für diverse Enzyme bekannt.

Vermehrung

In vitro zeichnen sich alle Mucorales durch extrem rasches Wachstum aus (Thallusgröße > 1 cm in 24 h).

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Aufgrund ihrer weiten Verbreitung in der Natur und ihrer fehlenden Pathogenität für gesunde Menschen wurden sämtliche Zygomyceten von der Berufsgenossenschaft Chemie in die Risikoklasse 1 eingestuft. De Hoog stellte auf der Basis einer anderen Definition der Biosafety Levels alle Zygomyceten, von denen gesicherte humane Fälle publiziert wurden, in die Klasse 2. Sezernierte alkalische Phosphatasen wurden nachgewiesen. Deren Bedeutung als Pathogenitätsfaktoren ist unklar.

Erkrankung

Zygomycose

Synonym(e)

Mucormycose.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeiten der humanen Zygomycosen sind unbekannt.

Leitsymptome

Nekrosenbildungen, Gefäßaffinität, chronischer, therapieresistenter Verlauf.

Symptome

Humane Erkrankungen durch Zygomyceten der Ordnung Mucorales: Rhinocerebrale, pulmonale, gastrointestinale, kutane und disseminierte Zygomycosen. Rhinocerebrale Zygomycose: Häufigste Form der Er-

krankung bei schlecht eingestellten Diabetikern mit *Rhizopus oryzae* (*arrhizus*) als häufigstem Erreger.

Pulmonale Zygomycose: Klinisches Bild sehr variabel. Grundleiden zumeist Leukosen.

Gastrointestinale Zygomycose: Bei Menschen sehr selten, Symptome variabel.

Kutane Zygomycose: Läsionen unspezifisch, zentrale Nekrosen. Bei Verbrennungspatienten.

Pathophysiologie

► Pathogenität.

Immunantwort

Es werden spezifische Antikörper gebildet, deren IgG-Anteil nach ausgeheilten Zygomycosen lange persistiert.

Differenzialdiagnose

Invasive pulmonale Aspergillose, Fusariose, Pseudallescheriose.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Abstrich, Gewebe.

Diagnostische Verfahren

Rhinocerebraler Befall bei schlecht eingestelltem Diabetes mellitus legt die Verdachtsdiagnose einer Zygomycose nahe. Das histologische Bild erlaubt zumeist die Diagnose Zygomycose (siehe Morphologie). Die Anzucht mit Artidiagnose gelingt in ca. 10 % der Fälle. Es gibt keine kommerziellen serologischen Tests.

Befund / Interpretation

Aufgrund des mikroskopischen/histologischen Befundes.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Chirurgische Therapie und/oder Amphotericin B in höchstmöglicher Dosierung über mindestens 6 Wochen. Die Heilungsrate liegt bei 10 %. Bei pulmonalen und viszeralen Zygomycosen wurden in Einzelfällen Therapieerfolge mit Itraconazol und Posaconazol beschrieben.

Resistenz

Alle Mucorales sind gegen alle bekannten Antimykotika, ausgenommen Amphotericin B, resistent.

Epidemiologie

Verbreitung

Insgesamt sind die Zygomycosen die seltensten in Mitteleuropa einheimischen Mykosen. Am häufigsten ist die rhinocerebrale Form, zunehmend häufiger werden die pulmonalen und anderen Formen bei granulopenischen Patienten beobachtet.

Wirtsbereich / Reservoir

Schimmelpilze der Ordnung Mucorales sind in der Natur weit verbreitet und leben von abgestorbenem, organischem Material.

Risikogruppen

Rhinozerebrale Zygomycose: Schlecht eingestellte Diabetiker.

Pulmonale, gastrointestinale und disseminierte Zygomycosen: Leukämiker, Patienten mit Eisen-Überladung (oft unter Desferoxamin-Therapie).

Primär kutane Zygomycosen: Verbrennungspatienten.

Transmission / Vektoren

Inhalation konidienhaltiger Luft.

Prävention / Impfstoffe

Hochrisikopatienten wie Knochenmarkstransplantations-Patienten sollten sporangiosporenfreie Luft atmen (Raumluft-Filter) und sich mit sporenfreien Nahrungsmitteln ernähren.

Vermeidung diabetischer Ketoazidosen.

Vermeidung von Eisen-Überladung.

Ausbruchmanagement

Die Erkrankung ist nicht von Mensch zu Mensch übertragbar.

Meldepflicht

Nach dem Infektionsschutzgesetz besteht für die Zygomycose in Deutschland keine Meldepflicht.

Weiterführende Informationen**Referenzzentren / Expertenlaboratorien**

- Centraalbureau voor Schimmelcultures, PO Box 85167, NL-3508 AD Utrecht, The Netherlands. Phone: +31-30-2122600, fax +31-30-2512097, E-Mail: info@cbs.knaw.nl

Web-Adressen

- DoctorFungus Corporation: <http://www.doctorfungus.org>
- Centraalbureau voor Schimmelcultures, Niederlande: <http://www.cbs.knaw.nl>

Schlüsselliteratur

1. De Hoog GS, Guarro J, Gene J, Figuera MJ (2000) Atlas of Clinical Fungi, 2nd edn. Centraalbureau voor Schimmelcultures, Utrecht, Zygomycota, pp 58–124
2. Ribes JA, Vanover-Sams CL, Baker DJ (2000) Zygomycetes in human disease. Clin Microbiol Rev 13:236–301
3. Richardson MD, Koukila-Kähkölä P (2007) Rhizopus, Rhizomucor, Absidia, and other agents of systemic and subcutaneous zygomycoses. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds) Manual of Clinical Microbiology, vol 2, 9th edn. ASM Press, Washington DC, Chapter 122
4. Rüchel R (2009) Zygomyceten. In: Neumeister B, Geiss HK, Braun RW, Kimmig P (Hrsg) Mikrobiologische Diagnostik, 2. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 696–704
5. Spellberg B, Edwards Jr. J, Ibrahim A (2005) Novel per-

spectives on mucormycosis: Pathophysiology, presentation, and management. Clin Microbiol Rev 18:556–569

Mucormycose

- ▶ Mucorales

Multizentrisches Castleman-Lymphom

- ▶ Humanes Herpesvirus 8 (HHV-8)

Mumps

- ▶ Mumpsvirus

Mumpsvirus

STEPHAN BECKER, HANS-DIETER KLENK

Erreger**Erregerspezies**

Mumpsvirus

Taxonomie

Mumpsvirus gehört zur Familie *Paramyxoviridae*, Subfamilie *Paramyxovirinae*, Genus *Rubulavirus*. Es ist nur ein Serotyp bekannt. Jedoch gibt es unterschiedliche Genotypen (A–L), die sich in verschiedenen Eigenschaften, z. B. in der Neurovirulenz, voneinander unterscheiden. In Europa kommen vorwiegend die Genotypen C–E, G und H vor.

Historie

Mumps (Ziegenpeter) ist seit dem Altertum als Krankheit bekannt. Die Virusgenese wurde zum ersten Mal in den 1930er Jahren klar nachgewiesen.

Morphologie

Die Viruspartikel sind pleomorph mit einem Durchmesser von 100–600 nm. Sie besitzen eine Hülle mit Glykoproteinspikes, die während der Virusknospung an der Plasmamembran der Wirtszelle gebildet wird, und ein helikales Nukleokapsid. Die Länge des Nukleokapsids kann 1.000 nm erreichen.

Genom

Das Virusgenom besteht aus unsegmentierter, linearer, einzelsträngiger RNA mit negativer Polarität. Es hat eine Länge von etwa 15.000 Nukleotiden und kodiert in der Reihenfolge der einzelnen Gene für das Nukleokapsidprotein NP, das Nukleokapsid-assoziierte Phosphoprotein P, das Membran-assoziierte M-Protein, das für Viruspenetration und Riesenzellbildung verantwortliche Fusionsglykoprotein F, welches durch zelluläre Proteasen proteolytisch aktiviert wird, das

Transmembranprotein SH, das für Rezeptorbindung und Rezeptorzerstörung verantwortliche Hämagglutinin-Neuraminidase-Glykoprotein HN sowie das Polymeraseprotein L. Innerhalb des P-Gens wird zusätzlich das V-Protein kodiert, welches Interferon-antagonistische Funktionen besitzt.

Erkrankung

Mumps

Synonym(e)

Ziegenpeter.

Inkubationszeit

18 Tage (Varianz 2–4 Wochen).

Leitsymptome

Parotisschwellung, Fieber, Kopfschmerz, Bauchschmerzen.

Symptome

Das klassische Bild einer Mumpsinfektion manifestiert sich in einer fieberhaften Parotitis, die einseitig oder beidseitig auftreten kann. Ein Drittel aller Mumpsinfektionen verläuft subklinisch. Das Spektrum der Komplikationen ist breit. Hierzu gehört beim männlichen Geschlecht die Orchitis, die nach der Pubertät ein- oder beidseitig auftritt und zur Sterilität führen kann. Bei weiblichen Patienten kommt es in ca. 15 % der Fälle zu einer Mastitis. Relativ häufig ist eine seröse Meningitis, seltener eine Meningoenzephalitis. Eine weitere wichtige Komplikation ist die Pankreatitis. Andere Organe, die befallen werden können, sind Nebenhoden, Prostata, Ovarien, Leber, Milz, Schilddrüse, Nieren, Labyrinth, Augen, Thymus, Herz, Brustdrüsen, Lunge, Knochenmark und Gelenke. Bemerkenswert ist, dass alle Komplikationen auch ohne manifeste Parotitis auftreten können.

Pathophysiologie

Die Mumpsvirusinfektion führt in den Zielzellen von Speicheldrüse, Pankreas, Testes, Ovarien und anderen Drüsen zur Zerstörung der Wirtszellen. Die induzierte Immunreaktion löst eine Entzündungsreaktion aus, begleitet von einer Schwellung der Organe und Zelldegeneration.

Immunantwort

Im Infektionsverlauf werden IgM-, IgA- und IgG-Antikörper gebildet. IgM-Antikörper sind 2–4 Tage nach Symptomanifestation nachweisbar. Die Mumpsinfektion hinterlässt eine lebenslange Immunität, während die maternalen Antikörper einen Immunschutz von 6–8 Monaten verleihen.

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch sind andere Parotitiden im Zusammenhang mit Leukämien, Tumoren oder der infektiösen Mononukleose abzugrenzen.

Diagnostik

Beim klassischen Verlauf mit Parotitis wird die Diagnose klinisch gestellt.

Untersuchungsmaterial

Die Virusisolierung gelingt während der akuten Infektionsphase aus Rachenabstrich (4–5 Tage), Liquor oder Urin (bis 2 Wochen).

Diagnostische Verfahren

Zur Virusanzucht werden Gewebekulturzellen (Verozellen) oder Hühnerembryonen verwendet. Routinemäßig wird zum Nachweis des Erregers die PCR eingesetzt. Während der Erkrankung kommt es zur Bildung von komplementbindenden, hämagglutinationshemmenden und neutralisierenden Antikörpern, die mit den entsprechenden Untersuchungsmethoden nachgewiesen werden können. Außerdem lassen sich mumpsspezifische IgM- und IgG-Antikörper mit dem ELISA-Test nachweisen.

Befund / Interpretation

Die Infektion ist in der Regel wegen des charakteristischen Krankheitsbildes nicht zu übersehen. Besondere Aufmerksamkeit ist jedoch bei Pankreatitis und anderen Komplikationen angezeigt, die ohne Parotitis auftreten.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Eine spezifische Therapie existiert nicht. Die Gabe von Hyperimmunseren, die früher z. B. bei Orchitiden verabreicht wurden, sollte wegen fehlender nachgewiesener spezifischer Wirkung vermieden werden. Im Allgemeinen wird sich die Behandlung bei Komplikationen auf symptomatische Maßnahmen beschränken.

Epidemiologie

Verbreitung

Mumps ist eine klassische Kinderkrankheit, die zu lebenslanger Immunität führt. Reinfektionen sind äußerst selten. Zu beachten ist jedoch, dass das Mumpsvirus weniger kontagiös als andere Paramyxoviren ist. Es kommt deswegen im Kindesalter nur zu einer unvollständigen Durchseuchung, sodass späte Erstinfektionen nicht selten sind. Mumpsinfektionen treten während des ganzen Jahres, jedoch gehäuft im Winter und Frühjahr auf.

Wirtsbereich / Reservoir

Als natürlicher Wirt ist nur der Mensch bekannt.

Risikogruppen

Die Risikogruppen umfassen in ungeimpften Populationen hauptsächlich Kinder und Jugendliche bis 15 Jahre sowie geimpfte Personen mit geringer Immunität.

Transmission / Vektoren

Das Virus wird durch Personenkontakt und Tröpfchen

cheninfektion übertragen. Infektiöses Virus ist bereits 5 Tage vor Beginn der klassischen Symptome und noch eine Woche nach Krankheitsbeginn im Speichel nachweisbar.

Prävention / Impfstoffe

Zur Immunisierung stehen eine Lebendvakzine und eine Totvakzine zur Verfügung. Am gebräuchlichsten ist die Lebendvakzine, die bei 90–95 % der Impflinge zum Schutz gegen eine Infektion führt.

Ausbruchsmangement

Eine Isolierung Erkrankter von Gemeinschaftseinrichtungen bis zum Abklingen der klinischen Symptomatik, frühestens jedoch 9 Tage nach Krankheitsmanifestation ist anzuraten. Eine postexpositionelle Impfung im Sinne einer Riegelungsimpfung ist möglich.

Meldepflicht

Nach dem IfSG besteht keine Meldepflicht. Eine länderspezifische Meldepflicht liegt für Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Sachsen-Anhalt und Thüringen vor.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Nationales Referenzzentrum für Masern, Mumps, Röteln am Robert-Koch-Institut, Frau PD Dr. A. Mankertz, Nordufer 20, 13353 Berlin, Tel.: 030/18754-2516; -2308, Fax: 030/18754-2598, E-mail: mankertza@rki.de

Web-Adressen

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

Schlüsselliteratur

1. Carbone KM, Rubin S (2007) Mumps virus. *Fields Virology*, 5th edn. Lippincott-Raven, New York, pp 1409–1448
2. Tidona CA, Darai G (eds) (2011) *The Springer Index of Viruses*. Springer Berlin, Heidelberg, New York

Murray-Valley-Enzephalitis-Virus

- ▶ Flaviviren, seltene humanpathogene

Murutucu-Virus

- ▶ Bunyaviren

Mycobacterium leprae

MICHAELA HANDERMANN

Erreger

Synonym(e)

Leprabakterium, Leprabazillus, Hansen-Bazillus.

Erregerspezies

Mycobacterium leprae

Taxonomie

M. leprae zählt zum Genus *Mycobacterium* in der Familie *Mycobacteriaceae* und der Ordnung *Actinomycetales*.

Historie

Die Lepra zählt zu den ältesten menschlichen Erkrankungen. Hinweise mit entsprechenden Verhaltensmaßnahmen finden sich bereits in frühesten chinesischen, indischen und ägyptischen Schriften sowie im Alten Testament. Den Ursprung der Lepra vermutet man in Indien oder Afrika, von wo aus die Erkrankung mit der Armee Alexanders des Großen nach Europa eingeschleppt worden sein könnte.

1873 gelang Gerhard H. Armauer Hansen die Erstbeschreibung des Erregers *Mycobacterium leprae*. Über Jahrhunderte bestand die Therapie der Lepra in der Isolation und symptomatischen Behandlung bis Faget 1941 erstmals Sulfonamide zur Behandlung einsetzte. 1947 standardisierte Dapson die Therapie mit 4,4'-Sulfonyldianilin (Dapson). Schließlich wurden 1962 Clofazimin und 1971 Rifampicin als grundlegende Chemotherapeutika etabliert. Die Kombinationstherapie dieser drei Antibiotika wird seit 1981 von der WHO als Standardtherapie empfohlen.

Morphologie

Unbewegliche, säurefeste, grampositive Stäbchen.

Genom

Das DNA-Genom umfasst 3.268.203 bp (Genom-Accession-Nummer AL450380) mit 1.604 Protein-kodierenden Genen und 1.116 Pseudogenen. 1.400 der kodierenden Gene sind identisch mit entsprechenden Genen des Tuberkuloseerregers *Mycobacterium tuberculosis*, der jedoch insgesamt ca. 4.000 Gene besitzt. Das *M. leprae* Genom hat demnach im Laufe der Evolution eine dramatische Genreduktion erfahren, die in diesem Ausmaß für keinen anderen Organismus beschrieben ist.

Vermehrung

Die Vermehrung erfolgt obligat intrazellulär bei Temperaturen unter 36 °C und einer Generationszeit von 12–14 Tagen. Außerhalb des menschlichen Körpers kann der Erreger bis zu 10 Tage überleben. Tierexperimentell ist die Vermehrung in Mäusepfoten und im Neunbindengürteltier (Armadillo) (Körpertemperatur von 32 °C) etabliert. Die *In-vitro* Vermehrung ist bis heute nicht möglich.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die Pathogenität wird durch die zelluläre Immunkompetenz des Wirtes determiniert. Sie übt die Kontrolle über den Erreger aus und bestimmt das Krank-

heitsbild, das zwischen latenten und apparenten sowie nicht kontagiösen und kontagiösen Infektionen variiert.

Erkrankung

Lepra

Synonym(e)

Hansen-Krankheit, Morbus Hansen, Hansenosis, Aussatz.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt bis zu 30 Jahre.

Leitsymptome

Hautläsionen, Nervenläsionen.

Symptome

Die meisten Leprainfektionen verlaufen klinisch inapparent und sind selbstlimitierend. Die Lepra imponiert als chronische Infektion der Haut und der peripheren Nerven. Nach WHO-Richtlinien unterscheidet man zwischen paucibazillärer Lepra, einem erregerarmen Stadium und multibazillärer Lepra, einem erregerreichen Stadium.

Nach Ridley und Jopling werden nach der morphologischen Manifestation 5 Leprastadien unterschieden. Die tuberkuloide Lepra (TT) entwickelt sich bei starker zellulärer Immunabwehr. Sie ist gekennzeichnet durch wenige, scharf abgegrenzte, asymmetrisch verteilte, hypopigmentierte, oft am Rand papulös erhabene, sensibilitätsgestörte Hautläsionen. Die peripheren Nerven sind tastbar verdickt. Die TT ist oft selbstlimitierend, spontane Remissionen sind häufig, die Prognose ist günstig.

Die lepromatöse Lepra (LL) manifestiert sich bei schwacher Immunkompetenz und erlaubt die nahezu ungebremste Bakterienvermehrung. Die Kontagiosität ist von allen Lepraformen am höchsten. Das Krankheitsbild ist charakterisiert durch multiple, beidseitig, symmetrisch disseminierte makulo-papulöse Läsionen der Haut und scharf begrenzte, millimeter- bis zentimetergroße knotig-flächige Hautinfiltrationen (Leprome), insbesondere im Gesichtsbereich. Typisch ist die „Facies leonina“. Die Nervenbeteiligung ist oft gering. Daneben gibt es Übergangsformen. Man unterscheidet zwischen der Borderline-tuberkuloiden Lepra (BT), der Borderline-Lepra (BB) und der Borderline-lepromatösen Lepra (BL). Eine Sonderform ist die Lepra indeterminata, eine Frühform mit nur einer bzw. einzelnen hypopigmentierten makulösen Hautläsionen und fehlender Nervenbeteiligung. Spontanremissionen sind möglich, auch die Weiterentwicklung zur LL, seltener zur TT.

Aufgrund der niedrigen Vermehrungstemperatur von *M. leprae* ist der Befall der Akren und der peripheren Nerven charakteristisch. Außer zu Sensibilitätsstörungen im Bereich des vegetativen und sensiblen Nervensystems kann es durch das Anschwellen der Nerven

zur Kompression der versorgenden Gefäße sowie an anatomischen Engstellen kommen. Die resultierenden Sensibilitätsstörungen betreffen den Tastsinn, das Schmerz- und Temperaturempfinden, auch die Schweiß- und Talgabscheidung und können im kompletten Verlust sensorischer und motorischer Funktionen enden. Typisch sind Facialisparesie mit Lagophthalmus, Ulnarisparesie mit Krallenhand, Medianusparesie mit Schwurhand, Radialisparese mit Fallhand und Peronäusparesie mit Fußheberschwäche. Mit Sensibilitätsstörungen und Anästhesien einher geht ein erhöhtes Verletzungsrisiko. Die Wunden infizieren sich leicht, es entwickeln sich Abszesse und Nekrosen, welche aufgrund des fehlenden Schmerzempfindens progredient fortschreiten und mit Gliedmaßenverlust und Verstümmelungen enden.

Darüber hinaus sind schwerwiegende ophthalmologische Komplikationen wie interstitielle Keratitis und Uveitis bis hin zur völligen Erblindung von herausragender klinischer Bedeutung. Charakteristisch sind der Befall des knöchernen Nasenskeletts und anderer Skeletteile (z. B. Hände und Füße), oft mit der Folge spontaner Amputationen. Alopezie von Wimpern, Augenbrauen und Kopfhaut ist häufig. Auch eine Larynxbeteiligung, Nierenschäden sowie Hodenatrophie stellen Komplikationen dar.

Im Verlaufe der Infektion stellt sich ein spezifisches immunologisches Gleichgewicht zwischen Wirt und Erreger ein. Jede Verschiebung dieses immunologischen Gleichgewichts, etwa unter Chemotherapie oder bei einer Schwangerschaft, induziert so genannte Lepra-Reaktionen. Die Typ-1-Reaktionen („reversal reaction“) werden durch eine Verstärkung der zellvermittelten Immunität ausgelöst, häufig 2–12 Monate nach Beginn der Chemotherapie. Sie beginnen plötzlich ohne Prodromalstadium meistens bei Borderline-Lepra. Sie stellen sich mit deutlicher Rötung und Schwellung der Hautläsionen und mit schmerzhaften peripheren Neuritiden dar. Die Typ-2 Reaktionen (Erythema nodosum leprosum) treten insbesondere bei Patienten der lepromatösen Lepra und auch der Borderline-Lepra infolge einer übermäßigen Antigen-Antikörper Komplexbildung auf, gehäuft im zweiten bis sechsten Halbjahr nach Beginn der Chemotherapie. Bei allgemeinem Krankheitsgefühl und klassischem leprösen Fieber kommt es zur Ausbildung von schmerzhaften Hautknoten, Polyneuritiden, Arthritis, Myositis, Pannikulitis, Lymphadenitis, Episkleritis, Uveitis oder Orchitis.

Pathophysiologie

M. leprae zeigt einen Tropismus für Makrophagen und Schwann'sche Zellen. Aufgrund der Vermehrungstemperatur von unter 36 °C sind hauptsächlich die Haut, die peripheren Nerven sowie Skelettanteile rumpferner Körperregionen betroffen. Das Ausmaß der Gewebeerstörung geht einher mit der Immunkompetenz des Wirtes und der Bakterienlast der Zelle.

Immunantwort

Im Verlauf der Infektion entwickelt sich unter Granulombildung eine spezifische T-Zellvermittelte Immunantwort.

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch kommen unklare Hautläsionen, Kollagenosen, Vaskulitiden, Sarkoidose, Hauttuberkulose oder Infektionen durch andere Mykobakterien in Betracht. Bezüglich der Nervenbeteiligung müssen andere Neuritiden, Alkoholneuritis, Diabetes mellitus, Lues sowie Nervenkompressionen durch Traumata oder Tumore ausgeschlossen werden.

Darüber hinaus sind ätiologisch unklare Augenerkrankungen wie Keratitis, Uveitis und Episkleritis sowie parainfektöse Veränderungen bei HIV, Herpes zoster, Toxoplasmose, kutanes T-Zelllymphom und Immundefekte mit granulomatöser Entzündung differenzialdiagnostisch von der Lepra abzugrenzen.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Hautskarifizierungen, Hautbiopsien, Nervenbiopsien.

Diagnostische Verfahren

Die Lepradiagnose wird vorwiegend anhand der klinischen Symptomatik und der Anamnese (Herkunftsland, Aufenthalt in Endemiegebieten) erhoben. Labor-diagnostisch ist der direkte mikroskopische Erregernachweis aus Hautskarifizierungen, Haut- und Nervenbiopsien unter Färbung nach Ziehl-Neelsen möglich. Der Lepromintest misst die zellvermittelte Immunabwehr nach intradermaler Injektion einer standardisierten Lösung hitzegetöteter Lepraerreger (Lepromin). Serologisch werden spezifische Antikörper gegen das PGL-I-Antigen der bakteriellen Zellwand im ELISA (PGL-I-Test) nachgewiesen. Die Polymerasekettenreaktion (PCR) erlaubt den bakteriellen DNA Nachweis.

Befund / Interpretation

Bei der histopathologische Gewebeuntersuchung sind bei LL Aggregate säurefester Stäbchen darstellbar. Die TT zeigt sich mit verkäsenden Granulomen, die aus epithelialen Zellen, Lymphozyten und Langhans-Riesenzellen bestehen. Bei BL sind Merkmale sowohl der LL als auch der TT vorhanden, während die Lepra indeterminata durch diffuse histiozytäre und mäßige lymphozytäre Infiltrationen auffällt. Ein positiver Lepromintest zeigt sich nach Wochen durch die Entwicklung eines Erythems von über 3 mm Durchmesser (Mitsuda-Reaktion). Sowohl bei LL und Borderline-Lepra als auch nach durchlaufener Infektion fällt der Test aufgrund der geringen Sensitivität und Spezifität oft negativ aus. Gleiches gilt für den PGL-I-Test bei TT bzw. paucibazillärer Lepra. Die PCR ist die sensitivste diagnostische Methode, da auch klinisch inapparente Infektionen detektiert werden können.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Das von der WHO empfohlene Therapiekonzept sieht eine Kombinations-Chemotherapie (Multidrugtherapie, MDT) mit Rifampicin, Clofazimin und Dapson vor. Die Prognose für eine vollständige Heilung ist bei rechtzeitiger Diagnose und stadiengerechter, konsequenter Therapie sehr günstig.

Bei der paucibazillären Lepra wird eine Medikation mit monatlicher Gabe von 600 mg Rifampicin und täglicher Verabreichung von 100 mg Dapson jeweils über 6 Monate empfohlen. Das Therapieschema bei multibazillärer Lepra sieht eine monatliche Gabe von 600 mg Rifampicin, täglich 100 mg Dapson und 50 mg Clofazimin sowie zusätzlich monatlich 300 mg Clofazimin bei einer Therapiedauer von 12 Monaten vor. Bei der Single Skin Lesion wird einmalig 600 mg Rifampicin, 400 mg Ofloxacin und 50 mg Minocyclin verabreicht.

Lepra-Reaktionen werden mit Prednisolon behandelt. In Abhängigkeit vom Körpergewicht beträgt die Maximaldosis Prednisolon 60 mg täglich. Die Clofazimin-Gabe kann zusätzlich auf täglich 200–300 mg erhöht werden. Bei Typ-2-Reaktionen ist die Gabe von 300 mg Thalidomid täglich sehr effektiv, wegen der Nebenwirkungen jedoch durchaus umstritten. Nach Abschluss der Therapie müssen die Patienten regelmäßig über einen längeren Zeitraum nachkontrolliert werden, um das Auftreten von Rezidiven und Lepraereaktionen frühzeitig abfangen zu können.

Darüber hinaus ist die fachärztliche Behandlung der Begleiterkrankungen wie Neuritiden und Augenerkrankungen indiziert. Zur Prävention von Lähmungen ist eine Physiotherapie paretischer oder kontrakter Gliedmaßen einschließlich der Augenmuskulatur angeraten. Eine wichtige Rolle spielt die plastische Chirurgie. Durch rechtzeitige chirurgische Dekompression bei progredienter Affektion der Nerven können Spätfolgen verhindert bzw. Langzeitschäden rekonstruiert werden. Generell haben Maßnahmen und Schulungen zur Vermeidung von Gefahrenquellen für Bagatellverletzungen im täglichen Leben einen hohen Stellenwert. Auch sind eine intensive psychologische Betreuung und entsprechende Unterstützungsprojekte für eine sozio-ökonomische Reintegration der Patienten enorm wichtig.

Resistenz

Seit 1960 sind Resistenzen gegen Dapson bekannt, was die Einführung einer Kombinations-Chemotherapie notwendig machte. Multiresistenzen kommen bisher nur selten vor.

Epidemiologie

Verbreitung

Die Lepra ist vor allem in tropischen und subtropischen Ländern West- und Zentralafrikas, Südasiens

und Lateinamerikas verbreitet. Die höchsten Endemieraten weisen Angola, Brasilien, die Zentralafrikanische Republik, Kongo, Indien, Madagaskar, Mosambik, Nepal und Tansania auf. Laut WHO lag die globale Prävalenz zu Beginn des Jahres 2009 bei 213.036 Fällen. Die jährliche Inzidenz beträgt ca. 250.000 Fälle (► Abb. 1).

Wirtsbereich / Reservoir

Als Erregerreservoir gilt nach wie vor der Mensch. Mittlerweile konnte *M. leprae* auch in wild lebenden Gürteltieren (*Dasyurus novemcinctus*) nachgewiesen werden. Untersuchungen konnten darüber hinaus belegen, dass der Erreger auch außerhalb des Körpers mehrere Stunden bis Tage überlebensfähig ist, so dass auch ein Umweltreservoir, etwa kontaminierte Kleidung, als Erregerreservoir diskutiert wird.

Risikogruppen

Menschen, die über einen längeren Zeitraum engen Kontakt zu akut Erkrankten haben. Betroffen sind alle Altersgruppen, Männer erkranken häufiger als Frauen.

Transmission / Vektoren

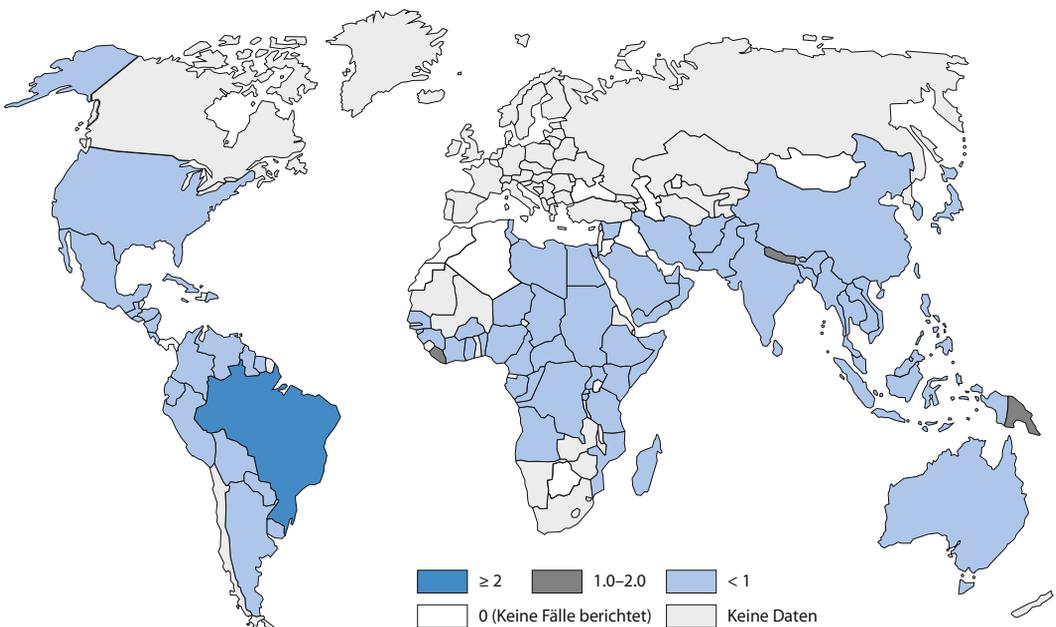
Eine Übertragung durch Tröpfcheninfektion aus Nasensekret und Wundsekret ist wahrscheinlich. Die Eintrittspforte in den Körper ist unbekannt. Studien sprechen für den respiratorischen Trakt, Infektionen über Hautverletzungen können nicht ausgeschlossen werden. Die Kontagiosität der Lepra ist gering. Eine hohe Erregerdichte beim Leprakranken sowie der

enge Kontakt mit infizierten Personen über einen längeren Zeitraum begünstigen eine Transmission. Ob die Transmission schließlich zur Infektion führt, wird von der individuellen Immunkompetenz beeinflusst, die außer von genetischen Faktoren auch von Umweltfaktoren, z. B. dem Ernährungszustand und der sozioökonomischen Situation geprägt ist.

Prävention / Impfstoffe

Die frühzeitige Diagnose und die umgehende sachgerechte Therapie stellen die wesentlichsten präventiven Maßnahmen dar. Hierzu sind Massen- und Reihenuntersuchungen in Endemiegebieten ebenso wichtig wie systematische Vorsorgeuntersuchungen bei Kontaktpersonen, vor allem von Neuinfizierten. Grundsätzlich sollte der enge Kontakt mit Infizierten über einen längeren Zeitraum vermieden werden. Auch sind eine Verbesserung des allgemeinen Lebensstandards und gezielte Gesundheitsaufklärung von Patienten und Allgemeinbevölkerung, eine adäquate medizinische Infrastruktur, gut ausgebildetes medizinisches Personal entscheidende präventive Maßnahmen. WHO und Leprahilfswerke haben auf internationaler Ebene entsprechende Programme entwickelt, die langfristig die Eradikation der Lepra zum Ziel haben.

Eine Schutzimpfung gegen Lepra existiert nicht. Regional variierend scheint die Impfung mit dem BCG-Impfstoff gegen Tuberkulose auch die Entstehung einer manifesten Lepraerkrankung zu reduzieren bzw. eine Verschiebung zu mehr paucibazillären Verläufen zu erzielen.



▣ Abb. 1. Lepra-Prävalenzdaten (WHO-Bericht Januar 2009; Angaben in Fällen je 10.000 Einwohner)

Ausbruchmanagement

Bei lepromatöser Lepra mit offenen Hautläsionen wird im Krankenhaus die Isolierung in Einzelzimmern empfohlen. Das Tragen entsprechender Schutzkleidung sollte selbstverständlich sein. Mundschutz oder spezifische Desinfektionsmaßnahmen sind nicht erforderlich. Grundsätzlich sollte unverzüglich mit der medikamentösen Therapie begonnen werden.

Meldepflicht

Nach § 7 Abs. 1 des Infektionsschutzgesetzes namentliche Meldepflicht des direkten oder indirekten Nachweises von *M. leprae* soweit dieser auf eine akute Infektion hinweist.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Nationales Referenzzentrum für tropische Infektionserreger am Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Bernhard-Nocht-Str. 74, 20359 Hamburg, Tel: 040/42818-401, Fax: 040/428-400, Email: Labordiagnostik@bni-hamburg.de

Web-Adressen

- WHO: <http://www.who.int/lep/>
- Deutsche Lepra- und Tuberkulosehilfe e.V.: <http://www.dahw.de/lepra-tuberkulose-buruli>

Schlüsselliteratur

1. Britton WJ, Lockwood DN (2004) Leprosy. Lancet 363:1209–1219

Mycoplasma fermentans

- ▶ *Mycoplasma genitalium*

Mycoplasma genitalium

ENNO JACOBS

Erreger

Erregerspezies

M. genitalium

Taxonomie

Klasse: Mollicutes/Tenericutes (Prokaryonten ohne feste Zellwand);
Familie: Mycoplasmataceae; Gattung (Genus): Mycoplasma

Historie

M. genitalium wurde erstmals 1981 aus Material einer nicht-gonorrhoeischen Urethritis angezüchtet und 1983 benannt.

Morphologie

M. genitalium ist in seiner filamentösen Zellform von *M. pneumoniae* (▶ dort) nicht zu unterscheiden und

weist ebenso ein Gleiten nach Kontakt mit festen Oberflächen auf.

Genom

Das Genom von *M. genitalium* wurde von Fraser und Mitarbeiter bereits 1995 kurz nach der ersten vollständigen Genomanalyse von *Hämophilus influenzae* als zweites vollständiges Genom sequenziert und veröffentlicht. Das *M.-genitalium*-Genom hat 580.073 bp und ist damit das kleinste bekannte Genom eines auf unbelebten Nährböden wachsenden Bakteriums (Accession-Nr. NC 000908). Alle 467 *M.-genitalium*-Gene finden sich auch in dem größeren Genom von *M. pneumoniae* (▶ dort), davon werden ca. 250–300 als essenziell angesehen.

Vermehrung

M. genitalium vermehrt sich im Urogenitaltrakt des Menschen.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

M. genitalium wurde sowohl bei Patienten mit nicht-gonorrhoeischer Urethritis als auch bei beschwerdefreien Probanden nachgewiesen, sodass die Bakterien zu den Opportunisten zu zählen sind, die unter bisher noch ungeklärten Umständen (Immunsuppression oder Ersterkrankung) sich verstärkt vermehren können und dann Entzündungen im Urogenitaltrakt auslösen oder unterhalten können. Von möglichen Pathogenitätsfaktoren ist bisher nur ein Adhäsion von 140 kDa bekannt (MgPa). Abzugrenzen von *M. genitalium* sind zwei weitere sehr selten isolierte Mykoplasmaspezies aus dem Urogenitaltrakt. *M. penetrans* wird in Zusammenhang mit Nephropathien bei Immunsupprimierten bzw. AIDS-Patienten gebracht, *M. fermentans* wird im Zusammenhang mit dem „Chronic fatigue syndrome“ diskutiert. Möglicherweise haben alle drei Mykoplasmaspezies nur bei immunsupprimierten Patienten eine Chance den Urogenitaltrakt zu besiedeln und zu sich zu vermehren.

Erkrankung

Eine Beteiligung von *M. genitalium* an der Pathogenese von Genitalinfekten (nicht-gonorrhoeische Urethritis, Salpingitis usw.) wird aufgrund mehrfacher Isolierungen und von PCR-Ergebnissen diskutiert.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Erststrahlurin, Abstriche aus dem Urogenitaltrakt.

Diagnostische Verfahren

Die Diagnostik ist derzeit mit kulturellen Verfahren in flüssigem Medium oder auf Zellkulturen aufgrund der über Wochen benötigten Anzucht unsicher. Wenn *M. genitalium* nachgewiesen werden soll, ist die PCR am besten geeignet. Serologisch bestehen Kreuzreaktionen mit *M.-pneumoniae*-Antigengemeinschaften;

kommerzielle Tests mit spezifischen Antigenen sind nicht erhältlich.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Tetrazykline, Makrolide und Fluorochinolone sind wirksam.

Resistenz

Bisher nicht bekannt.

Epidemiologie

Wirtsbereich / Reservoir

Bisher ist ausschließlich der menschliche Urogenitaltrakt als Reservoir identifiziert worden.

Risikogruppen

Vermehrtes Vorkommen bei Hetero-, Homosexuellen und HIV-Patienten wird berichtet.

Transmission / Vektoren

M. genitalium wird durch Sexualkontakt übertragen.

Prävention / Impfstoffe

Kondome.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Konsiliarlaboratorium für Mykoplasmen, Prof. Dr. med. Enno Jacobs, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Medizinische Fakultät der TU-Dresden, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden, E-Mail: Enno.Jacobs@tu-dresden.de

Web-Adressen

- www.rki.de

Schlüsselliteratur

1. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller UA, Lendry UL (2007) Manuel of clinical microbiology Vol.1, ASM Press Washington DC
2. Neumeister B, Geiss HK, Braun RW, Kimmig P (2009) Mikrobiologische Diagnostik. 2. Auflage Georg Thieme Verlag Stuttgart

Mycoplasma hominis

ENNO JACOBS

Erreger

Erregerspezies

M. hominis

Taxonomie

Klasse: Mollicutes/Tenericutes (Prokaryonten ohne feste Zellwand);

Familie: Mycoplasmataceae; Gattung (Genus): Mycoplasma

Historie

M. hominis ist vermutlich die erste vom Menschen isolierte Mycoplasma-Art (Dienes und Edsall 1937), angezüchtet aus Abzessmaterial einer Bartholinitis. Endgültige Namensgebung erst 1955.

Morphologie

M. hominis wächst in flüssigem Medium pleomorph in kokkoiden Formen, Ringen, Sternformen sowie Filamenten unterschiedlicher Länge, die zu kokkoiden Formen fragmentieren können. Die Zellen können sich aufgrund einer fehlenden glykopeptidhaltigen Zellwand reversibel verformen und der Umgebung anpassen.

Genom

Das Genom ist noch nicht vollständig sequenziert; näher untersucht sind nur einzelne Gene z. B. variabler Proteine.

Vermehrung

M. hominis vermehrt sich hauptsächlich im Urogenitaltrakt des Menschen. *M. hominis* vermehrt sich durch Zweiteilung. Das Wachstum erfolgt auf serumhaltigen Nährböden unter reduziertem Sauerstoffgehalt.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Virulenzfaktoren sind nur unzureichend bekannt. Beschrieben wird ein 100-kDa-Protein (P100) sowie ein variables Adhärenz-assoziiertes Antigen (Vaa) mit Größenvariation und Phasenvariation.

Erkrankung

Urogenitaltrakt: Der untere Urogenitaltrakt ist häufig symptomlos besiedelt. *M. hominis* wird vermehrt bei der bakteriellen Vaginose gefunden. Bekannt sind klinische Infektionen des oberen Harntraktes, besonders bei Obstruktion oder instrumentellen Eingriffen. Ausgehend von der Besiedlung des unteren Genitaltraktes bei der Frau mögliche Beteiligung an der Salpingitis. Gesichert sind Chorioamnionitis, Bakteriämien nach Aborten und Geburten, Wundinfektionen im gynäkologischen Bereich, Assoziation mit Frühgeburtlichkeit. **Perinatale Infektionen:** Beim Neugeborenen treten gelegentlich Pneumonien, Meningitis und Fieber durch perinatale Infektion auf.

Extragenital werden auch beim Erwachsenen Wundinfektionen und vereinzelte Isolierungen aus dem Respirationstrakt berichtet. Meist liegen Grundleiden (Tumoren, Polyarthrit, ausgedehnte chirurgische Eingriffe) vor. Mehrfach beschrieben sind Infekte nach Nierentransplantation.

Immunantwort

Über die spezifische Immunantwort ist wenig bekannt.

Differenzialdiagnose

Besonders bei „sterilen“ Wundinfekten sollte auch an *M. hominis* gedacht werden.

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

Genitalabstriche, Blasenpunktat, Wundabstriche, Punktate, Blut, Liquor (Transportmedium erforderlich), respiratorisches Material von Neugeborenen.

Diagnostische Verfahren

Kultur: *M. hominis* wächst relativ schnell, schon nach ca. 2–3 Tagen (mikroaerophil oder anaerob) entstehen typische spiegelartige Kolonien auf Spezialmedien (► *M. pneumoniae*). Möglichst quantitative/semi-quantitative Kulturen anlegen. Wachstum nach 2–4 Tagen auch auf anaeroben Blutplatten (Plattenmikroskop benutzen). In der biochemischen Analyse ist die Argininspaltung positiv, Identifizierung mit spezifischem Antiserum. In Blutkulturflaschen mit Polyantihistholsulfonat erfolgt kein Wachstum. Kommerzielle Systeme mit flüssigem Medium zeigen das Wachstum über Farbumschlag an (Argininspaltung). PCR und sonstige molekulargenetische Verfahren sind beschrieben, meist jedoch aufgrund der einfachen Kultivierung weder sinnvoll noch notwendig. Blasenpunktat, Wundabstriche, Punktate, Genitalabstriche, Blut, Liquor (ggf. Transportmedium erforderlich).

Befund / Interpretation

Da die Besiedlung des Urogenitaltraktes durch *M. hominis* weit verbreitet und auch bezüglich der Keimzahl unterschiedlich hoch ist, ist die Interpretation eines Nachweises der Bakterien aus Abstrichen des Vaginaltraktes schwierig zu interpretieren. Bei gezielten Zervixabstrichen mit Anzucht von hohen Keimzahlen oder Punktaten aus sterilen Körperkompartimenten bzw. Untersuchungsmaterial aus dem tieferen Respirationstrakt sind Nachweise klinisch von Bedeutung.

Therapie**Therapeutische Maßnahmen/Resistenz**

Tetrazykline sind prinzipiell wirksam, resistente Stämme werden jedoch zunehmend isoliert, Clindamycin-Empfindlichkeit, jedoch Resistenz gegen Erythromycin und fast alle übrigen Makrolide außer Josamycin! Neure Fluorochinolone sind wirksam.

Epidemiologie**Verbreitung**

Weltweit.

Wirtsbereich / Reservoir

M. hominis ist weltweit verbreitet. Es besteht antigene Heterogenität, eine Beziehung besonderer Gruppen zur Pathogenität oder zur Geografie ist jedoch nicht bekannt. Die Besiedlung des unteren Geni-

taltraktes ist sowohl bei Frauen als auch bei Männern in der Regel ohne klinische Symptome (Frauen 30–70 %, Männer 1–5 %).

Risikogruppen

Neugeborene infizierter Mütter; Immunsuppression.

Transmission / Vektoren

M. hominis wird vorwiegend sexuell übertragen, Reservoir ist der untere Genitaltrakt. Von dort aus können aufsteigende Infektionen resultieren. Übertragung auf das Neugeborene während der Geburt. Streuung in den Blutstrom, Infektion von OP-Wunden.

Prävention / Impfstoffe

Nicht erforderlich.

Ausbruchmanagement

Nicht erforderlich.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen**Referenzzentren / Expertenlaboratorien**

- Konsiliarlaboratorium für Mykoplasmen, Prof. Dr. med. Enno Jacobs, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Medizinische Fakultät der TU-Dresden, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden, E-Mail: Enno.Jacobs@tu-dresden.de

Web-Adressen

- www.rki.de

Schlüsselliteratur

1. Adam D, Doerr HW, Link H, Lode H (2004) Die Infektiologie. Springer Verlag Berlin
2. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller UA, Lendry UL (2007) Manuel of clinical microbiology Vol.1, ASM Press Washington DC
3. Neumeister B, Geiss HK, Braun RW, Kimmig P (2009) Mikrobiologische Diagnostik. 2. Auflage Georg Thieme Verlag Stuttgart

Mycoplasma orale

- *Mycoplasma pneumoniae*

Mycoplasma penetrans

- *Mycoplasma genitalium*

Mycoplasma pneumoniae

ENNO JACOBS

Erreger

Synonym(e)
Eaton-Agent.

Erregerspezies*M. pneumoniae***Taxonomie**

Reich: Prokaryotae; Abteilung: Tenericutes (Bakterien ohne feste Zellwand); Klasse: Mollicutes; Ordnung: Mycoplasmatales; Familie: Mycoplasmataceae; Gattung: Mycoplasma; Spezies: *Mycoplasma pneumoniae*

Historie

Bekannt als Erreger der so genannte primär atypischen Pneumonie (Eaton agent). Seit 1944 Erhaltung in Tierpassagen, 1962 Anzüchtung auf unbelebtem Nährboden durch Chanock, Hayflick und Barile, 1963 endgültige Benennung.

Morphologie

M. pneumoniae hat wie alle Mykoplasmen nur eine cholesterinhaltige Zellmembran, keine glykopeptidhaltige Zellwand, damit sind die Mykoplasmen nicht mit der Gramfärbung für die Mikroskopie sichtbar zu machen. Die Einzelzelle besteht aus einer schmalen polaren so genannten Spitzenstruktur („Tip“) mit einer Art Achsenstab, der Rest des Zellkörpers ist etwas breiter (ca. 0,3 mm) und kann je nach Lagerung der Zelle länglich oder eher rund sein. Auf festen Flächen (z. B. Glas) gleitet das Bakterium mit dem Tip voraus mit bis zu ca. 1 µm/s. Die Zellform wird durch ein Zytoskelett gehalten, der Mechanismus der Beweglichkeit ist noch unbekannt. Bei dichten Kulturen klumpen die Zellen zu Mikrokolonien („clusters“) zusammen.

Genom

Das Genom von *M. pneumoniae* besteht aus 816.394 bp (Accession-Nr. NC 000912) entsprechend 677ORF's, es enthält sämtliche Gene von *M. genitalium*. Im *M. pneumoniae*-Genom (und auch bei *M. genitalium*) fehlen die Gene für die Synthese von für Bakterien charakteristischen Zellwandbestandteilen sowie für Aminosäuren, Cholesterin, Nukleinsäurebasen, sodass die Mykoplasmen von den Nährstoffen des Wirtes abhängig sind.

Vermehrung

M. pneumoniae teilt sich, wobei jeweils die Spitzenstrukturen die Pole einer neuen Zelle markieren; die Teilungszeit liegt bei ca. 3 Stunden. Die Inkubationszeit ist mit bis zu 21 Tagen sehr lang, daher sind Infektionsketten nur schwierig zu verfolgen.

Für das Wachstum sind am besten Nährböden mit Serum (20 %, meist Pferdeserum) und Hefeextrakt geeignet, da *M. pneumoniae* nicht in der Lage ist, Aminosäuren, Cholesterin oder Nukleinsäurebasen selbst zu synthetisieren.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

M. pneumoniae heftet sich mithilfe von Adhärenzpro-

teinen, vor allem P1 (168 kDa) sowie von Cytadhärenz-assoziierten Proteinen (30/40/90 kDa) an die Flimmerepithelzellen im Respirationstrakt an. Direkte Schädigung u. a. durch Bildung von H₂O₂ führt zur Hemmung des reinigenden Flimmerschlags und Epithelverlust; pulmonale Infiltrate und Komplikationen entstehen vorwiegend durch immunologische Reaktionen, vor allem durch zelluläre Reaktion. Das P1-Adhärenzprotein kommt in verschiedenen Varianten vor, die für die alle 3–5 Jahre vorkommenden Epidemien verantwortlich gemacht werden. Die Varianten können aber auch der Grund für die Mehrfachinfektionen während des Lebens mit der Spezies *M. pneumoniae* sein. Im Gegensatz zu *M. pneumoniae*, dessen Pathogenität als infektiöses Agens von respiratorischen Infektionen gesichert ist, findet man im Oropharynx weitere Mykoplasmenpezies, die zu den Kommensalen der Mund- und Rachenflora zählen. So sind *M. orale*, *M. salivarium*, *M. buccale*, *M. faucium*, *M. lipophilum* und viele andere Mykoplasmenpezies ohne Krankheitswert und von der pathogenen Spezies *M. pneumoniae* in der Diagnostik sicher abzugrenzen.

Erkrankung

Die *M. pneumoniae*-Infektion manifestiert sich am häufigsten als Erkrankung des oberen Respirationstraktes in einer Tracheobronchitis. Bei älteren Kindern und Jugendlichen entwickelt sich vermehrt eine „primär atypische“ Pneumonie mit trockenem Husten, Kopfschmerzen, mäßigem Fieber und meist langwierigem Verlauf. Im Röntgenbild finden sich oft ausgedehnte, häufig peribronchiale Infiltrate, die Zeichen einer interstitiellen Pneumonie. In der Akutphase kann sich selten eine klinisch manifeste, hämolytische Anämie mit Nachweis von Kälteagglutininen entwickeln. Postinfektiöse Komplikationen sind selten und wie das Erythema exsudativum multiforme (Stevens-Johnson-Syndrom), Guillain-Barré-Syndrom, Querschnittsmyelitis, Meningoenzephalitis, fokale Enzephalitis und Perikarditis klinische Bilder, die nicht spezifisch für eine vorangegangene *M. pneumoniae*-Infektion sind, und heute eher als autoimmunologische Reaktionen des Wirtes eingestuft werden.

Immunantwort

Bei einer Infektion werden spezifische Antikörper der Klassen IgM, IgA und IgG gebildet. Das histologische Bild der atypischen Pneumonie weist eine starke zelluläre Komponente auf. Reinfektionen sind aufgrund von verschiedenen Varianten der Spezies *M. pneumoniae* anzunehmen, da sich wahrscheinlich nur eine partielle Immunität aufbaut. Bei *M. pneumoniae*-Infektionen werden Anstiege heterologer Antikörper vermutlich durch polyklonale Stimulierung gesehen. Zusätzliche Autoantikörper entstehen wahrscheinlich durch antigene Kreuzreaktionen. *M. pneumoniae* aktiviert Komplement sowohl über den klassischen als auch den alternativen Weg. Daher findet man die Bak-

terien auf der Oberfläche der Atemwege, die Verbreitung oder Vermehrung im Blutkreislaufsystem oder ein Übertritt durch die Blut-Hirn-Schranke ist durch das Abtöten der Bakterien durch Komplementfaktoren eher unwahrscheinlich.

Differenzialdiagnose

Die DD umfasst vor allem andere klinisch gleichartige „atypische“ Pneumonien z. B. durch *Chlamydia pneumoniae*, *Coxiella burnetii*, *Legionella* spp. oder verschiedene Virusarten.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Die Gewinnung von erregerehaltigen Untersuchungsmaterialien aus dem Respirationstrakt erweist sich häufig aufgrund eines fehlenden produktiven Sputums der Patienten (Symptom: trockener Husten!) als schwierig. Zäh-klebrige Sputumfraktionen sind erst sinnvoll ab jugendlichem Alter zu gewinnen. Klein- und Schulkinder sind nicht in der Lage erregerehaltiges Sputum zu produzieren; in diesen Altersklassen ist nur die Gewinnung von Nasopharyngealsekret über einen kleinen Absaugkatheter mit angeschlossener Sputumfalle sinnvoll. Der Direktnachweis ist anzustreben, wenn dies nicht möglich ist, kann der Nachweis über Serumpaare erfolgen (Achtung in der ersten klinischen Woche häufig noch keine messbaren spezifischen Antikörper nachweisbar).

Diagnostische Verfahren

Mikroskopie: Die Gram-Färbung ist nicht brauchbar, da Mykoplasmen keine Zellwand besitzen. In der Phasenkontrastmikroskopie (10 × 100fach) lassen sich die Mykoplasmen in mit Flüssigmedium befüllten Inkubationskammern als filamentöse, adhärente und motile Bakterien darstellen.

Kultur: Anzüchtung in komplexen Flüssig- oder Festnährmedien (mit Serum und Hefeextrakt) aerob bei 37 °C dauert 8–14 Tage, biochemische Abgrenzung zu kommensalen Mykoplasmenspezies des Oropharynx (► *M. salivarium*): Glukose wird verstoffwechselt, Arginin nicht. Identifizierung durch spezifische Antisera oder molekularbiologische Methoden.

Direkt-Antigennachweis aus Nasopharyngealsekret: Im Enzymimmunoassay möglich, der das für *M. pneumoniae* spezifische P1-Adhärenzprotein erfasst.

Nukleinsäure-Nachweis: Verschiedene Amplifikationsverfahren (PCR, RLT-PCR) sind publiziert und haben die kulturellen Verfahren in vielen Laboratorien abgelöst.

Serologie:

- Komplementbindungsreaktion: Bei akuter Infektion Titeranstieg oder Einzeltiter > 32 gelten als Hinweis. Das Antigen (Glykolipid) führt jedoch durch zahlreiche Kreuzreaktionen mit Bakterien (z. B. Streptokokken) und körpereigenen Antigenen auch zu falsch-positiven Ergebnissen.

- Mikropartikelagglutination mit Gesamtantigen.
- ELISA: mit Gesamtantigen kommerziell von mehreren Firmen verfügbar, mit weitgehend gereinigtem *M.-pneumoniae*-Adhärenz-Protein bzw. rekombinant hergestelltem Antigen. Getrennter Nachweis von spezifischen IgM- (Kinder und Jugendliche) und IgA-Titern (insbesondere Erwachsene mit möglichen Zweitinfektionen).
- Immunblot: Antikörper gegen das P1-Antigen zur Bestätigung unklarer Befunde bzw. Ausschluss von Kreuzreaktionen.

Befund / Interpretation

Der kulturelle Nachweis oder der indirekte Nachweis von *M. pneumoniae* über Direktantigentest oder PCR-Verfahren ist bei zugrunde liegender respiratorischer Symptomatik als Nachweis zu werten. Hier spielen Keimzahlen im Gegensatz zu den Mykoplasmen nachweisen aus dem Urogenitaltrakt keine Rolle. Die bisherigen Testverfahren sind aufgrund ihrer geringen Sensitivität nicht in der Lage auch die asymptomatischen Träger zu erfassen. Der Nachweis von spezifischen Antikörpern ist erst nach der 1 Woche mit klinischer Symptomatik zu erwarten, daher schließt ein negativer Titer in Ersteren eine *M. pneumoniae* nicht aus. Da *M.-pneumoniae*-Infektionen wiederholt aufgrund fehlender oder nur partieller Immunität mehrfach im Leben auftreten, können spezifische IgM-Titer fehlen, daher ist ein IgA-Nachweis im Erwachsenenalter mit anzustreben. Die erhöhten Titer sind über Monate auch nach erfolgreicher spezifischer Therapie nachzuweisen, sodass eine Therapiekontrolle sich serologisch ausschließt.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Tetrazykline (vor allem Doxycyclin) und Makrolide sind wirksam. Für die neueren Fluorochinolone liegen positive Berichte vor. Die Therapiedauer ist bei der Verschreibung von Tetrazyklinen und Makroliden nicht unter 10 Tagen anzusetzen.

Resistenz

Nicht bekannt.

Epidemiologie

Verbreitung

M. pneumoniae ist weltweit endemisch verbreitet, seine Seroprävalenz erreicht mit 12 Jahren 80–90 %. Es wird vor allem bei langdauerndem engem Zusammenleben (Familien, Militär u. a.) übertragen. Etwa alle 3–5 Jahre treten epidemische Häufungen auf. Kinder unter 5 Jahren erkranken seltener symptomatisch, die Erkrankungshäufigkeit hat ihren Gipfel bei Schulkindern und Jugendlichen (ca. 30 % davon Pneumonien), in höherem Alter werden seltener Pneumonien gesehen (ca. 5 %), die dann aber schwerer verlaufen

können. Häufigkeit: ca. 5–10 % aller ambulant erworbenen Pneumonien.

Wirtsbereich / Reservoir

Der Mensch ist der einzige natürliche Wirt.

Risikogruppen

Familie, Einrichtungen mit engem Kontakt (Schulen, Heime, Militär).

Transmission / Vektoren

Aerosol.

Prävention / Impfstoffe

Bisher kein Impfstoff vorhanden.

Ausbruchmanagement

Erkrankte Personen in einer Kontaktgruppe mit respiratorischen Symptomen wird eine sofortige Antibiotikatherapie empfohlen, um die Infektionskette zu durchbrechen. Bereits nach 48 Stunden ist unter Therapie der Erreger nicht mehr mit den heutigen Labormethoden nachweisbar, sodass der Patient als wenig oder nicht mehr infektiös zu betrachten ist. Aufgrund der langen Inkubationszeit sind jedoch weitere Erkrankungen aus der betroffenen Gruppe zu erwarten.

Meldepflicht

Bundesländer-abhängige Erweiterung der Meldepflicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Konsiliarlaboratorium für Mykoplasmen, Prof. Dr. med. Enno Jacobs, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Medizinische Fakultät der TU-Dresden, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden, E-Mail: Enno.Jacobs@tu-dresden.de

Web-Adressen

- International Organization for Mycoplasma (IOM) <http://mycoplasmas.vmiastate.edu>

Schlüsselliteratur

1. Adam D, Doerr HW, Link H, Lode H (2004) Die Infektiologie. Springer Verlag Berlin
2. Dumke R, Jacobs E (2009) Comparison of commercial and in-house Real-Time PCR assays used for detection of *Mycoplasma pneumoniae*. Journal of Clinical Microbiology 47:441–444
3. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller UA, Lendry UL (2007) Manuel of clinical microbiology Vol.1, ASM Press Washington DC
4. Neumeister B, Geiss HK, Braun RW, Kimmig P (2009) Mikrobiologische Diagnostik. 2. Auflage Georg Thieme Verlag Stuttgart

Mycoplasma salivarium

- ▶ *Mycoplasma pneumoniae*

Myiasis

- ▶ Myiasis-Erreger

Myiasis-Erreger

GÜNTER A. SCHAUB

Erreger

Synonym(e)

Fliegenmaden.

Erregerspezies

Verschiedene Arten der folgenden Fliegen-Gattungen rufen Myiasis hervor: Calliphora, Chrysomya, Cochliomyia, Cordylobia (z. B. *Cordylobia anthropophaga* = Tumbfliege), Dermatobia (z. B. *Dermatobia hominis* = Dasselfliege), Gasterophilus, Lucilia, Phormia, Sarcophaga, Wohlfahrtia.

Taxonomie

Die als Myiasis-Erreger des Menschen in Frage kommenden Maden gehören der Insektenordnung Diptera an, die o. g. Gattungen zu den Familien Muscidae, Calliphoridae, Gastrophilidae, Oestridae, Phoridae, Piophilidae und Syrphidae.

Historie

Der Begriff „Myiasis“ wurde bereits 1840 von Hope für den Befall des Menschen mit Dipteren-Larven eingeführt. Zumpt (1965) definierte Myiasis als Befall lebender Wirbeltiere mit Dipteren-Larven, die sich zumindest für eine bestimmte Zeit von den Körperflüssigkeiten, dem lebenden oder abgestorbenen Gewebe oder auch der aufgenommenen Nahrung des Wirtes ernähren. Bis zum Ende des 2. Weltkriegs wurden Maden von *Lucilia sericata* v. a. bei Kriegsverletzungen zur Wundbehandlung eingesetzt, inzwischen wieder zur Entfernung von nekrotischem, mit multiresistenten Keimen infiziertem Gewebe, z. B. bei der diabetischen Gangrän.

Morphologie

Maden sind beinlose Insektenlarven. Die Fliegenmaden besitzen gegenüber Maden anderer Insekten, z. B. von Bienen, keine Kopfkapsel, und die Mundwerkzeuge sind zu ventralen Haken reduziert. Der Madenkörper ist keil- oder spindelförmig, außen segmentiert und von einer widerstandsfähigen, mit Chitinborsten oder -dornen besetzten Kutikula umgeben. Das Körperhinterende trägt gattungstypische Stigmenplatten. Die Größe der Larven variiert je nach Larvenstadium und Fliegenspezies zwischen wenigen mm und 3 cm Körperlänge, wobei die großen Maden einen Durchmesser von 5–8 mm erreichen.

Vermehrung

Die Eier werden von den Fliegen je nach Art auf Wä-

sche, die Haut oder in Gewebe abgelegt oder bei der Intestinalmyiasis oral aufgenommen, und die Larven dringen aktiv ins Gewebe ein. Dort erfolgt die Entwicklung über zwei weitere Larvenstadien, bis die Made nach z. T. mehreren Wochen kurz vor der Verpuppung den Körper wieder verlässt.

Erkrankung

Myiasis

Synonym(e)

Fliegenmadenkrankheit.

Symptome

Je nach Lokalisation des Parasiten wird der Befall z. B. als Urogenital-, Anal-, Intestinal-, Dermal-, und Ophthalmomyiasis bezeichnet. Probleme resultieren v. a. aus der extraintestinalen Verdauung der Larven, bei der sie ihre Verdauungsenzyme regurgitieren, damit die Nahrung in der Umgebung lysieren und die Flüssigkeit aufnehmen.

Urogenital- und Analmyiasis: Der Befall des Urogenitalbereichs oder der Analregion erfolgt in Mitteleuropa meist während der Sommerzeit, in wärmeren Gebieten auch ganzjährig. Gewöhnlich sind es die Weibchen der Stubenfliege (*Musca domestica*) und der mit ihr verwandten Arten (*Muscina stabulans*, *Fannia canicularis*), die ihre Eier in der Genital- oder Anaregion ablegen. Die geschlüpften Larven dringen dann in das Rektum oder die Vagina und die Urethra bis zur Blase vor. Exkrete und Darminhalt dienen als Nahrung. Innerhalb weniger Tage wachsen die Maden zu einer Größe von 7–11 mm heran und lassen sich dann mit dem Eintreten der Verpuppungsreife mit dem Urin oder Stuhl ausscheiden. Bei der Urogenitalmyiasis sind eine leichte Zystitis und brennende Schmerzen beim Harnlassen sowie Abgeschlagenheit im Allgemeinbefinden die vorherrschenden Symptome. Bei analer (rektaler) Myiasis treten außer leichtem Juckreiz im Analbereich und vereinzelt auch Diarrhoen gewöhnlich keine speziellen Symptome auf.

Intestinalmyiasis: Die meisten der als Intestinalmyiasis beschriebenen Fälle sind eher als Analmyiasis einzustufen. Vereinzelt werden aber auch Fliegenlarven mit verdorbener Nahrung aufgenommen und überleben die Magen-Darm-Passage unbeschadet. Sofern es zu keiner Weiterentwicklung der Larven im Darmtrakt gekommen ist, handelt es sich um eine Pseudo-myiasis. Sie ist von der echten Myiasis zu unterscheiden, die eine Weiterentwicklung der Fliegen beinhaltet.

Dermal- oder Beulenmyiasis: Furunkuloide Form der Myiasis, bei der sich eine junge Made in die Haut des Wirtes einbohrt und eine furunkelähnliche Hautbeule induziert. Solche mit seröser Flüssigkeit gefüllte Beulen weisen stets eine zentrale Öffnung auf, die der Larve die für ihre Entwicklung erforderliche Sauerstoffzufuhr garantiert. Die Larven wachsen je nach

Spezies auf eine Länge von bis zu 2,5 cm heran, und die Hautbeulen erreichen Walnussgröße. Lokal stechende Schmerzen und Juckreiz veranlassen den Patienten zu heftigem Kratzen. Komplikationen sind Sekundärinfektionen. Typische Erreger der Dermalmyiasis sind *Cordylobia anthropophaga* (Tumbuffliege) in Afrika und *Dermatobia hominis* in Süd- und Mittelamerika.

Nasalmyiasis: Der Befall des Nasen-Rachen-Raums wird meist durch die obligatorisch parasitisch lebenden Larven der Nasenfliegen von Wild- und Haustieren verursacht, z. B. *Oestrus ovis* beim Schaf. Die Weibchen dieser Arten spritzen ihre Larven während des Fluges in die Nüstern der Wild- oder Haustiere, gelegentlich aber auch in die Nähe der Nasenlöcher oder Augenhöhlen des Menschen. Die Larven rufen schmerzhaft Entzündungen und katarrhähnliche Krankheitsbilder hervor. Infestationen des Nasen-Rachen-Raums mit Maden sind in Mitteleuropa selten, treten in Südeuropa und in wärmeren Ländern aber häufiger auf. Die Dauer des Befalls beschränkt sich auf wenige Tage bis 2 Wochen.

Oral- und Dentalmyiasis: Der Befall der Mundhöhle bzw. der Wurzelhaut des Zahnes mit Fliegenmaden tritt bei Menschen mit fehlender Mundhygiene, mit Abszessen in der Mundhöhle oder mit faulenden Zähnen auf. Durch den üblen Mundgeruch angelockt, setzen die Fliegenweibchen je nach Spezies die Eier oder Larven direkt am Mundwinkel ab. Die schnell schlüpfenden jungen Maden wandern in die Mundhöhle und penetrieren das eitrig- oder faulige Substrat, wobei sie bis zur Zahnwurzel vordringen können. Die Patienten klagen über stechende Schmerzen und Jucken sowie einen verstärkten Mundgeruch.

Ophthalmomyiasis externa: Auf den Augapfel gelangende Maden mancher Fliegenarten halten sich vorwiegend auf der Oberfläche der Augenschleimhäute auf, wo sie eine recht schmerzhaft Konjunktivitis hervorrufen können. Die Reizwirkung geht auf die Sekretabsonderung und auf die mechanische Reizung durch die Mundhaken und Hautdornen der Maden zurück. Gelegentlich können Maden in die Tränen-drüse eindringen und dort eine Dakryozystitis hervorrufen.

Ophthalmomyiasis interna: Wird z. B. durch Larven von Dassel-fliegen (*Hypoderma*) verursacht. Normalerweise entwickeln sich diese Maden subkutan und im Rückenmarkskanal. Der Mensch ist ein Fehlwirt, bei dem sich die Maden, sofern sie in die Augenhöhle gelangen, durch Bindehaut, Sklera oder Kornea hindurchbohren. Subretinale gangförmige Depigmentierungen oder klumpige Pigmentveränderungen mit toxischen oder mechanischen Schädigungen der Netzhaut und Uveitis sind typische Merkmale.

Otomyiasis: Ursache dieser selten zu beobachtenden Myiasisform ist meist eine eitrig-Ohrentzündung, die bei fehlender Hygiene Fliegenweibchen zur Eiablage am äußeren Gehörgang anlockt, in dem sich die Lar-

ven entwickeln. In seltenen Fällen penetrieren sie in den inneren Gehörgang.

Wundmyiasis: Angelockt durch spezifischen Wundgeruch setzen Fliegenweibchen auf und/oder in unmittelbarer Nähe der Wunde je nach Art entweder Eier oder bereits kleine Larven ab. Die Maden dringen dann in die Wunde oder das Geschwür ein. Aufgrund günstiger Brutbedingungen (hohe Temperaturen bei ausreichendem Nahrungsangebot) wachsen sie innerhalb weniger Tage zu 8–15 mm großen Tieren heran. Je nach Spezies begnügen sich die Maden mit dem Wundsubstrat, oder aber sie verdauen auch gesundes Gewebe und können dann schwere Zerstörungen bis zum Funktionsverlust des betroffenen Organs hervorrufen. Außer Wunden werden auch Gangrän und Ulzera befallen. Länger anhaltende und deshalb gefährliche Wundmyiasis setzt eine Indolenz oder Immobilisation des Patienten und fehlende Wundversorgung voraus. Die Maden einiger Fliegenarten, so z. B. von *Wohlfahrtia magnifica*, sind in der Lage, auch intakte Haut zu durchbohren und selbst Wunden zu erzeugen. Diese messen meist nur knapp 1 cm im Durchmesser, sind aber bis zu 5 cm tief und im Umkreis von 10 cm unterminiert. Der Befall ruft sehr starke Schmerzen hervor und kann zum Verlust des befallenen Organs führen.

Differenzialdiagnose

Furunkel, bakterielle Wundinfektion.

Diagnostik

Diagnostische Verfahren

Bei Anal-, Intestinal- und Urogenitalmyiasis ist nur in seltenen Fällen mit einer gezielten Diagnose die Myiasis zu identifizieren. Meistens handelt es sich um Zufallsbefunde, wenn verpuppungsreife Maden mit dem Stuhl oder Urin ausgeschieden wurden. Verwechslungen mit Helminthen (z. B. Bandwurmsegmenten) sind bei oberflächlicher Betrachtung möglich, wenn die Parasiten mit dem Stuhl abgesetzt werden. Bei der Haut- und Beulenmyiasis wird die Hautbeule nicht selten mit einem Furunkel verwechselt und zunächst antibiotisch behandelt. Die zentrale Öffnung in der Beule, die seröse Füllung und das darin erkennbare Hinterende der sich bewegenden Made ermöglichen eine einfache Diagnosestellung. Die Nasalmyiasis wird aufgrund ihrer unspezifischen Beschwerden meist nur zufällig als solche erkannt, insbesondere wenn die Maden beim Husten oder Niesen ausgeschieden und vom Patienten entdeckt werden. Oral- und Dentalmyiasis werden ebenfalls meist nur als Zufallsbefunde diagnostiziert. Extrem fauliger Mundgeruch bei bestehendem Abszess sollte vor allem in warmen Regionen mit hoher Fliegendichte auch an eine Myiasis denken lassen. Ein Auswaschen der Abszesshöhle mit einem Antiseptikum treibt die Larven aus ihrem Versteck. Bei der Ophthalmomyiasis interna weisen die Pigmentveränderungen (s. o.) auf den Befall mit einer Hypo-

derma-Larve hin, auch wenn die Made nicht sofort im Auge zu erkennen ist. Im Wundbereich sind größere Maden aufgrund ihrer lebhaften Bewegungen leicht identifizierbar. Dringen sie aber tief in ein Ulkus ein, weisen nur noch gelegentlich schwache Bewegungen im Eiter auf einen Parasitenbefall hin. Sofern der Patient aus warmen Regionen mit hoher Fliegendichte stammt oder sich dort aufgehalten hat, sollen schwer heilende Ulzera, die keine ausreichende Wundversorgung erhalten haben, auch auf einen Befall mit Fliegenmaden überprüft werden.

Anhand der morphologischen Merkmale der entfernten Larven kann durch den Parasitologen die entsprechende Fliegenart bestimmt werden.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Die Fliegenmaden können mechanisch mit einer Pinzette entfernt werden. In den meisten Fällen ist der Befall ohnehin zeitlich begrenzt, da die Larven innerhalb weniger Tage/Wochen den Wirt verlassen, um sich zu verpuppen. Eine Ausnahme stellt die Ophthalmomyiasis interna dar; die Entfernung der gelegentlich sehr mobilen Larve kann Probleme bereiten. Hält die Made sich in der Vorderkammer des Auges auf, ist sie nach einer Inzision zu entfernen; wandert sie jedoch am Fundus oder am Glaskörper, ist möglicherweise eine Lichtkoagulation angeraten, sofern ein Visusverlust bereits eingetreten ist. Besteht dagegen Symptombefreiheit, kann zunächst auch abgewartet werden, da gelegentlich der Parasit das Auge auch spontan verlässt. Die topische Anwendung von Ivermectin (1 %) immobilisiert die Larven und tötet sie ab. Es kommt zur spontanen Protrusion der Larven, wodurch sie leicht extrahiert werden können. In schweren Fällen ist auch die systemische Anwendung von Ivermectin bei der Myiasis erfolgreich.

Epidemiologie

Verbreitung

Die Myiasis kann überall dort auftreten, wo ein enger Kontakt zwischen den aufgeführten Fliegen-Arten und dem Menschen gegeben ist.

Wirtsbereich / Reservoir

Die Myiasis tritt nicht nur beim Menschen, sondern auch bei verschiedenen Wirbeltieren einschließlich einheimischer Haus- und Wildtiere auf.

Risikogruppen

Besondere Risikogruppen sind nicht bekannt.

Transmission / Vektoren

Bei der Anal- und Urogenitalmyiasis setzen die Fliegenweibchen Eier oder Larven direkt in der Nähe des Befalls ab. Die Ursache der intestinalen Myiasis kann auf mit Fliegenmaden verunreinigte Nahrung (verdorbener Käse, faulige Früchte etc., die z. B. von klei-

nen Kindern gegessen werden) und eine unbeschadete Magen-Darm-Passage der Fliegenlarve zurückzuführen sein. Bei Wund-, Nasal-, Ophthalmo- und Otomyiasis werden die Eier oder Maden in unmittelbarer Nähe des späteren Befalls von den Fliegenweibchen abgesetzt. Bei der Beulenmyiasis legt die afrikanische Tumbuffliege die Eier auf mit Schweiß oder Urin verunreinigtes Substrat, z. B. auf Wäsche. Die darauf geschlüpften Larven bohren sich dann beim nächsten Körperkontakt beim Menschen ein. Die neotropische Dasselfliege (*Dermatobia hominis*) klebt ihre Eier an Stechinsekten, die diese zum Wirt tragen, bei dem die Fliegenmaden dann in dessen Haut eindringen.

Prävention / Impfstoffe

Zu den Maßnahmen der individuellen Prophylaxe zählen Körper-, Wund- und Kleidungshygiene.

Meldepflicht

Eine Meldepflicht nach dem IfSG besteht nicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Offizielle Referenzzentren existieren nicht; als fachlich qualifiziert anzusehen sind sämtliche parasitologischen und tropenmedizinischen Institutionen.

Web-Adressen

- CDC-Center for Disease Control and Prevention: <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/Myiasis.htm>

Schlüsselliteratur

1. Hall MJR, Smith KGV (1993) Diptera causing myiasis in man. In: Lane RP, Crosskey RW (eds) Medical insects and arachnids. Chapman & Hall, London, pp 429–469
2. Hall M, Wall R (1995) Myiasis of humans and domestic animals. Adv Parasitol 35:257–334
3. Zumpt E (1965) Myiasis in man and animals in the Old World. Butterworths, London

Mykobakterien , nichttuberkulöse (NTM)

SABINE RÜSCH-GERDES, DORIS HILLEMANN

Erreger

Synonym(e)

Atypische, ubiquitäre, Umwelt-Mykobakterien, „Mycobacteria other than *Mycobacterium tuberculosis*“ MOTT.

Erregerspezies

Mehr als 150 verschiedene Mykobakterienspezies beschrieben, darunter: *M. avium-intracellulare*-Komplex, *M. haemophilum*, *M. malmoense*, *M. ulcerans*, *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. simiae*, *M. gordonae*, *M. scrofulaceum*, *M. szulgai*, *M. xenopi*, *M. genavense*, *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, u. a.

Taxonomie

Familie: Mycobacteriaceae, einzige Gattung (Genus) *Mycobacterium*, über 150 beschriebene Arten

Historie

Die ersten NTM fand man schon am Ende des 19. Jahrhunderts, zunächst in der Umwelt und kurze Zeit später in menschlichen Sekreten. Die humanpathogene Relevanz wurde jedoch erst 1935 von Pinner beschrieben. 1954 gelang es Runyon, NTM aus pulmonalen Proben zu kultivieren und die humanpathogene Relevanz einzelner Spezies zu bestätigen. Außerdem stellte Runyon eine erste Einteilung der NTM in vier Gruppen in Abhängigkeit von der Wachstumsgeschwindigkeit und der Pigmentbildung unter Lichteinfluss auf. Eine umfassende Taxonomie der Mykobakterien entwickelte die International Working Group on Mycobacteria (IWGMT) 1967. Das Spektrum der durch NTM verursachten Erkrankungen wurde 1979 erstmals umfassend von Wolinsky beschrieben. Neben pulmonalen Erkrankungen fanden auch Lymphadenitiden, granulomatöse Hautveränderungen, Abszesse, Osteomyelitiden, Synovitiden sowie Infektionen des Urogenitaltraktes Eingang in diese Arbeit. Im Laufe der 1980er Jahre wuchs die klinische Bedeutung der NTM mit einer hohen Prävalenz von Mykobakteriosen als opportunistische Infektionen bei AIDS-Patienten.

Morphologie

Mykobakterien sind aerobe, gerade bis leicht gekrümmte, unbewegliche Stäbchen von 0,2–0,6 × 1,0–10 µm Größe. Charakteristisch ist ihre „Säurefestigkeit“, d. h. Färbung mit Karbolfuchsinlösung nach Ziehl-Neelsen, die durch Behandlung mit einer 3%igen Salzsäure-Alkohol-Lösung nicht wieder abgegeben wird. Diese Eigenschaft wird dem hohen Gehalt an Mykolsäuren, langkettigen verzweigten Fettsäuren und anderen Lipiden in der Zellwand zugeschrieben. Es können langsam wachsende und schnell wachsende Mykobakterien unterschieden werden. Kriterium für das Wachstum, ist die Fähigkeit in weniger oder mehr als 7 Tagen zu sichtbaren Kolonien auf festen Kulturmedien zu wachsen. Die Koloniemorphologie variiert unter den verschiedenen Spezies von rauen bis glatten, pigmentierten und nicht pigmentierten Kolonien.

Genom

Die Genome von *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. leprae*, *M. avium*, *M. avium subsp. paratuberculosis*, *M. abscessus*, *M. gilvum*, *M. marinum*, *M. smegmatis*, *M. ulcerans*, und *M. vanbaalenii* sind vollständig sequenziert. Informationen über die Genome der anderen NTM sind unvollständig. Die Größe der Genome variiert zwischen ca. 3,3 Mb (*M. leprae*) und 6,6 Mb (*M. marinum*) mit einem relativ hohen G/C-Gehalt von 61–70 %.

▣ **Tab. 1. Ausgewählte NTM-Spezies, klinische Bedeutung und natürliches Vorkommen.**

Spezies	Klinisches Bild	Vorkommen
<i>M.-avium</i> -Komplex	pulmonale Erkrankungen; disseminierte Erkrankungen bei immunsupprimierten Patienten (v. a. AIDS-Patienten); bei Kindern: Lymphadenitiden	<i>M. avium</i> und <i>M. intracellulare</i> ; in der Umwelt (Wasser, Boden) weit verbreitet
<i>M. haemophilum</i>	Hautinfektionen; v. a. bei immunsupprimierten Patienten (Transplantations-, AIDS-Patienten); bei Kindern: Lymphadenitiden	natürliches Habitat ist unklar; weltweit verbreitet
<i>M. kansasii</i>	pulmonale Infektionen; v. a. bei prädisponierenden Lungenerkrankungen	mehrfach in Brauchwasser nachgewiesen
<i>M. malmoense</i>	vorwiegend pulmonale Erkrankungen	vor allem in Nordeuropa nachgewiesen
<i>M. marinum</i>	„Schwimmbadgranulom“ der Extremitäten	nachgewiesen in Aquarien; Wachstum bei 31 °C
<i>M. scrofulaceum</i>	selten, pulmonale Infektionen	isoliert aus Seen und Flüssen
<i>M. simiae</i> kann zwischen Tieren übertragen werden (Affen)	pulmonale Infektionen; selten	Leitungswasser
<i>M. ulcerans</i>	„Buruli-Ulkus“; nekrotische Haut- und Weichteilinfektionen	in gewässernahen Regionen der Tropen und Australiens
<i>M. xenopi</i>	häufig ohne klinische Bedeutung; selten pulmonale Infektionen	häufig in Leitungswasser
<i>M. gordonae</i>	nicht pathogen	häufig in Leitungswasser
Schnell wachsende Mykobakterien wie <i>M. chelonae</i> , <i>M. abscessus</i> , <i>M. fortuitum</i>	selten pathogen: pulmonale Infektionen, Hautinfektionen; pulmonale Infektionen bei cystischer Fibrose	weitverbreitet und in großen Keimzahlen in der Umwelt

Im Gegensatz zu anderen Bakterien haben Mykobakterien nur wenige rRNA-Gene. Viele schnell wachsende Mykobakterien (mit Ausnahme von *M. abscessus* und *M. chelonae*) haben nur zwei Kopien, langsam wachsende Spezies (z. B. *M. avium*, *M. simiae*, *M. marinum*) haben sogar nur eine Kopie. Da es vermutlich einen Zusammenhang zwischen der Kopienzahl der rRNA-Gene und der Proteinsynthese gibt, kann die geringe Zahl der rRNA-Gene der Mykobakterien die Proteinsynthese limitieren und könnte damit für das langsame Wachstum dieser Spezies verantwortlich sein.

Vermehrung

NTM kommen weit verbreitet im Wasser (sowohl Oberflächenwasser wie auch Leitungswasser) und Böden vor; viele NTM-Spezies sind frei lebende Sapro-

phyten. Unter den NTM führt *M.-avium*-Komplex beim Menschen am häufigsten zu Erkrankungen. *M.-avium*-Komplex wird vorwiegend in Gewässern gefunden, aber auch im Trinkwasser und im Boden. *M. kansasii*, *M. fortuitum* und *M. abscessus* hingegen werden eher aus Leitungswasser isoliert, *M. xenopi* aus Heißwasserreservoirs, *M. marinum* aus Aquarien. Die Fähigkeit zum Überleben in Biofilmen und die Unempfindlichkeit gegenüber Chlor- oder Ozonbehandlung sind wichtige Faktoren für das Überleben von Mykobakterien in wässrigen Systemen. Es ist wahrscheinlich, dass durch die Wasseraufbereitung eine Selektion in Richtung der Mykobakterien erfolgt. Beispielsweise sind *M. avium* und *M. intracellulare* um ein Vielfaches resistenter gegenüber Chlor und Ozon als andere wasserlebende Mikroorganismen. In Abwesenheit von Konkurrenten können sich daher sogar

langsam wachsende Mykobakterien im Trinkwassernetz vermehren.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die ubiquitär in der Umwelt vorhandenen NTM sind für einen immunkompetenten Menschen in der Regel wenig infektiös. Die primär intrazelluläre Vermehrung der NTM erfolgt insbesondere dann, wenn ein Defekt der T-Zell-abhängigen Makrophagenaktivierung vorliegt. Alternativ kann auch eine lokale Gewebsschädigung zur NTM-Infektion führen. Auch wenn die direkten Wege nicht immer geklärt sind, beruhen die meisten Infektionen vermutlich auf Kontakten mit kontaminiertem Material aus der Umwelt.

Erkrankungen

1. Mykobakteriose (pulmonale Manifestation)

Synonym(e)

Tuberkuloseähnliche Erkrankung.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit für NTM-Infektionen der Lunge ist nicht bekannt.

Leitsymptome

Husten, subfebrile Temperaturen, Gewichtsverlust und Leistungsminderung.

Symptome

Bei immunsupprimierten, v. a. AIDS-Patienten, findet sich ein tuberkuloseähnliches Bild, jedoch ist die klinische Ausprägung schwächer. Es können lang andauernder Husten, Auswurf und weniger spezifische Symptome wie Nachtschweiß, Abgeschlagenheit, Fieber, Hämoptysen und Gewichtsverlust beobachtet werden. Bei AIDS-Patienten folgt oft ein disseminierter Verlauf, der durch einen körperlichen Verfall im Sinne eines Wasting-Syndroms, eine Hepatosplenomegalie und mögliche Anämie gekennzeichnet ist.

Das klinische Bild einer pulmonalen Infektion mit *M. kansasii* ähnelt dem einer Tuberkulose. Bei CF-Patienten kann manchmal *M. abscessus* oder *M. avium* isoliert werden bei zum Teil symptomlosem Verlauf.

Pathophysiologie

Das auffälligste histopathologische Korrelat einer Mykobakterien-Infektion ist wie bei der Tuberkulose das Granulom. Die Morphologie des Granuloms ist vom Immunstatus des Patienten abhängig. Bei NTM-Infektionen lassen sich beispielsweise zwei grundsätzlich verschiedene granulomatöse Morphologien beschreiben: Bei *M. avium*- und *M. kansasii*-Infektion von immunkompetenten Personen zeigen sich Granulome vom „klassischen“ Typ mit einer Akkumulation von Makrophagen und Epitheloidzellen. Die Granulome bei AIDS-Patienten mit einer *M. avium*-Infektion unterscheiden sich morphologisch im Wesentlichen

durch Ausbildung von schlecht abgrenzbaren unorganisierten Histiozytenformationen.

Immunantwort

Das klinische Erscheinungsbild der pulmonalen NTM-Infektion ähnelt dem der Tuberkulose in abgeschwächter Form. Aus diesem Grund kann man auch Ähnlichkeiten in der Immunantwort erwarten. Gesicherte Daten gibt es hierzu allerdings nicht. Auch adäquate Tiermodelle stehen nicht zur Verfügung.

Bei AIDS-Patienten korreliert das Absinken der CD4-T-Lymphozyten unter 100 Zellen/ml mit einem hohen Risiko, eine disseminierte *M. avium*-Infektion zu entwickeln. Da CD4-T-Lymphozyten für ihre Produktion von IFN- γ und andere Zytokine bekannt sind, kann angenommen werden, dass IFN- γ in der Immunabwehr gegen NTM eine entscheidende Rolle spielt. Auch genetische Faktoren, deren Identifikation über Untersuchungen bei Ausbrüchen innerhalb von Familien gelang, und die mit einer Prädisposition für eine disseminierte NTM-Infektion assoziiert werden, haben die zentrale Rolle von IFN- γ als Faktor in der Immunabwehr bestätigt.

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch müssen die Tuberkulose, die Sarkoidose (Morbus Boeck), Tumoren der Lunge oder andere granulomatösen Erkrankungen abgegrenzt werden. Auch andere bakterielle Erkrankungen kommen bei Bronchialsymptomen und fieberhaftem Verlauf in Frage.

2. Mykobakterielle Lymphadenitis

Vorwiegend bei Kindern.

Synonym(e)

Lymphknotentuberkulose.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit für NTM-Infektionen der Lymphknoten ist nicht bekannt.

Leitsymptome

Vergrößerte, nicht schmerzhaft Lymphknoten ohne Allgemeinsymptome.

Symptome

Die häufigste Form der extrapulmonalen NTM-Infektion ist die Lymphadenitis, die im Kleinkindalter auftritt. Einen Häufigkeitsgipfel findet man im Alter von 1–5 Jahren. Immunkompetente Jugendliche und Erwachsene sind selten betroffen. Die Infektion betrifft, meist unilateral, die zervikalen, submandibulären, submaxillären oder präaurikulären Lymphknoten und verläuft charakteristischerweise langsam und schmerzlos. Gelegentlich präsentiert sich das klinische Bild auch als Schwellung der Parotis durch Beteiligung der innerhalb der Parotis liegenden Lymphknoten. Die Lymphknoten können sich rapide vergrößern, wobei

die Gefahr der Einschmelzung mit anschließender Fistelbildung und lang anhaltender Sekretion besteht. Dabei werden andere Körperregionen als Kopf, Hals und gelegentlich Axilla in der Regel nicht befallen.

Die lokalen Beschwerden durch Lymphknotenschwellungen können über Wochen hinweg andauern und stehen bei der Mehrzahl der Patienten im Vordergrund. Bei einem immunkompetenten Kind werden keine systemischen Manifestationen und nur selten ernsthafte Komplikationen beobachtet.

Pathophysiologie

Die histopathologische Gewebsreaktion einer NTM-Lymphadenitis ist ebenfalls eine granulomatöse Entzündung.

Immunantwort

Über die spezifische Immunantwort einer NTM-Infektion der Lymphadenitiden sind keine validen Daten bekannt. Bekannt ist eine Kreuzreaktivität bei NTM-Infektionen mit dem Tuberkulinhauttest (THT).

Differenzialdiagnose

Die Abgrenzung von Lymphadenitiden anderer Genese, insbesondere einer tuberkulösen Form, ist klinisch kaum möglich. Eine definitive Diagnose ist nur durch Erregernachweis im Punktat oder Biopstat zu stellen. Differenzialdiagnostisch kommen bei lokalisierter Lymphadenitis prinzipiell auch andere bakterielle oder parasitäre Infekte in Frage (Katzenkratzkrankheit, Toxoplasmose). Auch virale Infekte sind mit generalisierten Lymphknotenschwellungen vergesellschaftet (EBV-Infektionen).

Im Rahmen der Differenzialdiagnose der nicht infektiösen Ursachen kommen Neoplasmen des lymphoretikulären Systems bzw. metastatische Absiedelungen (Pharynx-, Larynx- oder Thyreoidea-Karzinom) oder Kollagenosen in Frage.

3. Schwimmbadgranulom

Synonym(e)

Aquariengranulom, *M.-marinum*-Infektion, Schwimmerulkus.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit wird auf mindestens 2–4 Wochen eingeschätzt.

Leitsymptome

Geschwulstähnliche blaurote entzündliche Gewebsneubildungen (Granulome), vor allem an Händen und Armen; es können aber auch die unteren Extremitäten betroffen sein.

Symptome

Die Infektion mit NTM tritt häufig auf, wenn mit Verletzungen an den Händen oder Armen ungeschützt in Aquarien (früher auch in Schwimmbädern) gearbeitet

wird. Sie zeichnet sich durch die Bildung nicht schmerzhafter Granulome an Händen, Ellenbogen oder Knien aus. Gelegentlich treten am Arm in einer Reihe mehrere dieser Knoten auf als Folge einer Ausbreitung der Erreger über die Lymphbahnen (sporotrichoide Form).

Pathophysiologie

Das Bakterium dringt über Verletzungen in die Haut ein. An der Eintrittspforte und entlang der Lymphbahnen entstehen nicht organisierte Granulome. *M. marinum* vermehrt sich innerhalb von Fibroblasten, Epithelzellen und Makrophagen.

Immunantwort

Über die spezifische Immunantwort einer *M.-marinum*-Infektion der Haut sind keine Daten bekannt. Eine Kreuzreaktivität bei IFN- γ -basierten Tests zum Nachweis der latenten und aktiven Tuberkulose wird bei *M.-marinum*-Infektionen beschrieben.

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch müssen Lupus vulgaris, *Verruca vulgaris*, *Tuberculosis cutis verrucosa*, Sporotrichosen und Hauttumoren abgegrenzt werden.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Die Probe für den Nachweis von Mykobakterien muss direkt vom Ort der Lokalisation stammen. Es können sowohl respiratorische Proben wie Sputum, Bronchialsekret, bronchoalveoläre Lavageflüssigkeit als auch andere Proben untersucht werden, wie beispielsweise Magennüchternsekret, Biopsiematerial (z. B. von Lymphknoten, transbronchiale Biopsien), Punktate (z. B. Pleurapunktate, Liquor, Perikardpunktat), Urin, Blut und Knochenmark. Die mykobakteriologische Diagnostik aus Blut und Knochenmark ist nur bei immunsupprimierten Patienten sinnvoll.

Wenn das entnommene Material nicht innerhalb von 24 h in das Untersuchungslabor geschickt werden kann, sollten die Proben bei 2–8 °C aufbewahrt werden. Zum Transport der Proben eignen sich 30 ml oder 50 ml Schraubdeckelgefäße.

Da es sich bei Mykobakterien um aus der Umwelt isolierbare Bakterien handelt und eine Kolonisation von einer Infektion unterschieden werden muss, ist beim Verdacht auf eine Erkrankung der wiederholte Nachweis des Erregers zu erbringen. Damit ist auch eine mehrfache Probenahme erforderlich, sofern dies möglich ist. Der einmalige Erregernachweis aus Probenmaterial von üblicherweise sterilen Regionen (Organpunktate, Pleura oder Perikarderguss, Aszites) macht eine Infektion plausibel.

Diagnostische Verfahren

Klinik: Zur Diagnose pulmonaler Erkrankungen muss eine Thoraxröntgenaufnahme angefertigt werden, um

pathologische Befunde wie Infiltrate, Kavernen oder Rundherde zu erkennen. Die hoch auflösende Computertomografie (CT) ermöglicht die Verdachtsdiagnose einer durch NTM vermittelten Erkrankung im Falle des Nachweises von nodulären und/oder kleinnodulären Strukturen in Verbindung mit Bronchiektasen in den mittleren und unteren Lungenarealen. Die flexible Bronchoskopie stellt ein wichtiges Verfahren zur Gewinnung von Untersuchungsmaterial dar (Bronchiallavage, Bronchialsekret, Lungengewebsproben).

Bakteriologische Diagnostik: Die mikroskopische Untersuchung erlaubt zunächst nur den Nachweis säurefester Stäbchen im Untersuchungsmaterial. Der „Goldstandard“ zum Nachweis von Mykobakterien ist die kulturelle Isolierung der Keime mittels Flüssig- und Festmedien und deren anschließende Identifizierung. Für Festmedien werden Anzuchtzeiten von i. d. Regel 4 Wochen benötigt, für Flüssigmedien 2–3 Wochen. Einige Organismen benötigen allerdings spezielle Zusätze wie *M. haemophilum* (Hämin oder Eisenammoniumcitrat) oder *M. avium* ssp. *paratuberculosis* (Mycobactin J) oder andere von 37 °C abweichende Inkubationstemperaturen wie *M. ulcerans*, *M. marinum* (31 °C) oder *M. xenopi* (45 °C).

Die Differenzierung der Spezies erfolgt heute mithilfe von schnellen molekularbiologischen Methoden. Mit Gensonden lassen sich einzelne Spezies wie z. B. *M. avium*-Komplex, *M. kansasii* und *M. gordonae* identifizieren. Mit DNA-Streifentests wie dem INNO-LiPA MYCOBACTERIA v2 werden 16 Spezies bestimmt, mit dem kombinierten GenoType® Mycobacterium CM/AS-Test insgesamt 30 Spezies. Die Tests basieren auf einer Multiplex-PCR in Kombination mit einer reversen Hybridisierung auf einem Membranstreifen.

Die genaueste Methode zur Identifizierung aller bekannten und auch noch nicht validen Mykobakterienspezies ist die DNA-Sequenzierung (z. B. des 5'-Bereichs des Gens der ribosomalen 16S rRNA).

Befund / Interpretation

Bewertung mikroskopischer Präparate: Unabhängig von der angewandten Methode sollten je Präparat abhängig von der Keimzahl mindestens 20 bis zu 100 Gesichtsfelder (bei negativen Präparaten) untersucht werden. Extrapulmonale Proben erweisen sich häufig als negativ. Bei Nachweis von säurefesten Stäbchen wird in der Befundmitteilung ebenfalls die Anzahl gefundener säurefester Stäbchen dokumentiert.

Bewertung von Kulturen: Kulturen, die nach der Bebrütungszeit kein Wachstum von Mykobakterien zeigen, werden als negativ beurteilt. Wird ein kulturelles Wachstum in den Flüssig- oder auf den Festmedien festgestellt, muss nach Anfertigung eines mikroskopischen Präparates sichergestellt werden, dass es sich um säurefeste Stäbchen handelt. Von Flüssigmedien, die Wachstum von Bakterien zeigen, sollte außerdem eine Abimpfung auf ein Festmedium erfolgen, da eine

morphologische Beurteilung der Kolonien nur hier möglich ist. Vor Befunderstellung muss eine Differenzierung der NTM vorgenommen werden.

Bewertung von NAT-Ergebnissen: Mittels molekularbiologischer Methoden werden NTM i. d. Regel bis zur Speziesebene differenziert. Die klinische Relevanz des Nachweises von NTM muss in Abhängigkeit vom Krankheitsbild, dem verwendeten Untersuchungsmaterial und der isolierten Spezies eingeschätzt werden. Eine klinische Bedeutung ist wahrscheinlich, wenn der Keim aus einem primär sterilen Material (z. B. Gewebsprobe, Punktat) oder eine identische NTM-Spezies mehrfach aus an verschiedenen Tagen gewonnenen Proben isoliert wurde.

Die Diagnose kann jedoch ausschließlich zusammen mit klinischen und/oder radiologischen Befunden erstellt werden.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Die Entwicklung der Therapie der Mykobakteriosen basiert auf den Erfahrungen, die bei der Tuberkulose gewonnen wurden. Allerdings ist die Behandlung der NTM aufgrund der Multiresistenz einiger Erreger deutlich erschwert. Grundsätzlich wird bei disseminierten oder pulmonalen Infektionen mit Mykobakterien eine langfristige Kombinationstherapie durchgeführt. Die chirurgische Resektion stellt insbesondere bei Lymphadenitiden im Kindesalter eine in der Regel kurative Therapie dar, muss aber auch bei lokalisierten pulmonalen Erkrankungen ergänzend zur medikamentösen Kombinationstherapie mit in Betracht gezogen werden.

Es gibt keine Standardtherapie für NTM. Für *M. kansasii*-Infektionen wird beispielsweise eine Kombinationstherapie mit Rifampicin, Ethambutol und Clarithromycin empfohlen, für *M. avium*-Infektionen Rifabutin, Ethambutol und Clarithromycin. Für schwer behandelbare NTM-Infektionen wie beispielsweise *M. chelonae* und *M. simiae* stehen u. a. mit Amikacin, Moxifloxacin und Imipenem weitere Antibiotika zur Verfügung.

Resistenz

Von vielen Mykobakterienspezies ist eine Multiresistenz bekannt. Besonders problematisch ist die Tatsache, dass das Ergebnis der *In-vitro* Resistenztestung keine sichere Vorhersage für die klinische Wirksamkeit der Therapie mit Einzelsubstanzen oder Medikamentenkombinationen gestattet.

Eine Resistenzbestimmung für schnell wachsende Mykobakterien ist noch nicht sicher etabliert.

Epidemiologie

Verbreitung

Da Transmission von Mensch zu Mensch praktisch nicht vorhanden ist, fallen NTM-Infektionen nicht

unter die staatliche Meldepflicht (Infektionsschutzgesetz). Damit sind gesicherte Zahlen zur Häufigkeit von Infektionen nicht vorhanden. Schätzungen zufolge waren Mykobakterien vor der Verbreitung des HI-Virus sehr selten und betrug im Vergleich zur Tuberkuloseinzidenz in Deutschland nur 1–3 %. Verbesserte kulturelle Verfahren zur Isolierung von Mykobakterien und eine zunehmende Berücksichtigung mykobakterieller Infektionen in der Differenzialdiagnostik infektiöser Erkrankungen haben sicherlich in den letzten 20 Jahren zu einer vermehrten Isolierung dieser Spezies geführt. Weiterhin muss aufgrund von erworbener Immunschwäche mit einer erheblichen Zunahme der Prävalenz gerechnet werden.

Wirtsbereich / Reservoir

NTM kommen weltweit und ubiquitär vor, hauptsächlich jedoch in Wasserreservoirs, Trinkwasser und in Böden. Der Wirtsbereich der NTM kann für einzelne Stämme durchaus unterschiedlich sein, allerdings sind Tiere als Reservoir für menschliche Infektionen weniger relevant. *M. avium* ist der Verursacher der Geflügeltuberkulose, aber auch für Schweine, Rinder und Wildtiere pathogen. *M. fortuitum* und *M. genavense* verursachen Krankheiten bei Vögeln. *M. marinum* und *M. chelonae*-Isolate wurden bei Fischen und Fröschen beschrieben.

Risikogruppen

NTM verursachen Infektionen bei Personen mit verminderter lokaler oder systemischer Immunität. Die generalisierte Immundefizienz bei AIDS oder die Einnahme von Immunsuppressiva zur Therapie immunologisch vermittelter Erkrankungen oder zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen bei Transplantationspatienten sind bekannte Risikofaktoren. COPD, Staublunge, Bronchiektasie, Cystische Fibrose, Aspiration aufgrund ösophagealer Erkrankungen und chronischer Alkoholismus sind einige der Prädispositionen, die mit NTM-Erkrankungen assoziiert sind. Umweltbedingte Risikofaktoren sind weitgehend unbekannt. Statistische Analysen haben allerdings gezeigt, dass lange Exposition mit Böden ein Risikopotenzial bei *M. avium*-Komplex-Infektionen darstellen kann.

Transmission / Vektoren

Obwohl einzelne Übertragungswege noch ungeklärt sind, ist die Infektion mit Mykobakterien aus Wasserreservoirs, Leitungswasser und Böden möglich. Die pulmonale NTM-Erkrankung erfolgt mit hoher Wahrscheinlichkeit aerogen durch Einatmung von Erreger enthaltenden Aerosolen.

Prävention / Impfstoffe

Es gibt keine Schutzimpfungen gegen NTM.

Ausbruchsmanagement

Aufgrund fehlender Transmissibilität wird kein Ausbruchsmanagement benötigt.

Meldepflicht

Eine Meldepflicht besteht für Infektionen durch NTM nicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Nationales Referenzzentrum für Mykobakterien, Forschungszentrum Borstel, 23845 Borstel, Parkallee 18, Tel.: 04537/188-211, Fax: 0049/(0)4537/188-311, E-Mail: srueschg@fz-borstel.de.

Web-Adressen

- <http://www.rki.de/>
- <http://www.hiv.net/>
- <http://www.ridom-rdna.de/>
- <http://www.sanger.ac.uk/>
- www.iuatld.org/

Schlüsselliteratur

1. Falkinham JO 3rd (1996) Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria. *Clin Microbiol Rev* 9:177–215
2. Falkinham JO 3rd (2002) Nontuberculous mycobacteria in the environment. *Clin Chest Med* 23:529–551
3. Griffith DE (2007) An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 175:367–416
4. Heifets L (2004) Mycobacterial infections caused by nontuberculous mycobacteria. *Semin Respir Crit Care Med* 25:283–295
5. Wagner D, Young LS (2004) Nontuberculous mycobacterial infections: a clinical review. *Infection* 32:257–270
6. Wolinsky E (1979) Nontuberculous mycobacteria and associated diseases. *Am Rev Respir Dis* 119:107–159

Mykobakteriose (pulmonale)

- ▶ Mykobakterien, nichttuberkulöse (NTM)

Myokarditis

- ▶ Cardioviren
- ▶ Chlamydia
- ▶ Coronavirus, humanpathogenes
- ▶ *Corynebacterium diphtheriae*
- ▶ Coxsackieviren
- ▶ Cytomegalievirus
- ▶ Dengueviren
- ▶ Echoviren und Parechoviren
- ▶ Ehrlichia
- ▶ Fusarium
- ▶ Hantaviren
- ▶ Influenza-Virus
- ▶ Leptospiren
- ▶ Parvoviren
- ▶ Reoviren
- ▶ Rötelnvirus

- ▶ Streptobacillus
- ▶ Trichinella spiralis
- ▶ Trypanosoma cruzi

Myositis

- ▶ Coxsackieviren
- ▶ Echoviren und Parechoviren
- ▶ Fusarium
- ▶ Fusobacterium
- ▶ Mycobacterium leprae
- ▶ Staphylococcus aureus
- ▶ Streptococcus pyogenes
- ▶ Trichinella spiralis

Myroides odoratus/odoratimimus

- ▶ Flavobacteriaceae

Myzetom

- ▶ Basidiobolus ranarum
- ▶ Eumyzetom (Madurella mycetomatis u.v.a.)
- ▶ Fusarium
- ▶ Nocardia
- ▶ Phaeohyphomycetes
- ▶ Scedosporium

Naegleria

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

Nairobi-Schafkrankheit

► Bunyaviren

Nairobi-Schafkrankheit-Virus

► Bunyaviren

Nanobakterien

ANDREI P. SOMMER

Erreger

Synonym(e)

Living nanovesicles, calcifying nanoparticles, nanons.

Erregerspezies

Nanobacterium sanguineum

Taxonomie

Nanobakterien können zurzeit taxonomisch nicht eingeordnet werden.

Historie

Der Name „Nanobacteria“ tauchte zuerst in einer Patentschrift auf (Kajander 1992), in der von der Isolation der neuen „Bakterien“ in Zellkulturflüssigkeiten berichtet wird. Gemäß Patentschrift enthalten sie DNS. Etwa zeitgleich begann R. Folk nanoskalige mineralisierte Objekte, die er in geologischen Formationen entdeckte, als Nannobacteria zu bezeichnen. Laut Folk tauchte der Name Nannobacteria in der geologischen Literatur erstmalig in 1988 auf. NASA-Wissenschaftler hörten von ihnen, und die Suche nach Leben auf dem Mars begann. Nanobakterien wurden 1998 weltweit bekannt durch ihre Publikation in der PNAS, 2 Jahre nachdem NASA-Wissenschaftler von der Identifikation nanoskaliger Strukturen auf dem Meteoriten ALH84001 in Science berichteten. Da Nanobakterien klein sind und von einer mineralischen Schale (Apatit) geschützt sind, stellte sich bald die konkrete Frage nach dem DNS-Inhalt. 2000 veröffentlichte PNAS eine negative Studie zum DNS-Inhalt von Apa-

tit-Nanopartikeln (Cisar et al.). 2004 erschien eine mehrheitlich von der Mayo-Klinik, Rochester durchgeführte Studie – mit elektronenmikroskopischen Aufnahmen und einer Bekräftigung der DNS-Hypothese. Diese konnte existierende Zweifel nicht zerstreuen (New Scientist, 19. Mai 2004). Die Einmaligkeit der verifizierbaren Merkmale und zunehmende Evidenz für die Implikation von Nanobakterien in Krankheiten, begründete eine vorsichtig-offene Position – d. h. es sollte nur über Observable berichtet werden (Sommer et al. 2006).

Morphologie

Die Größe von Nanobakterien liegt vorwiegend im Bereich 60–300 nm. Ihre prädominante Form ist kokkoid bis stäbchenförmig. Sie besitzen weder Flagella noch Fimbriae. Sie bilden sowohl *in vitro* als auch *in vivo* poröse Apatit-Kapseln (im Wesentlichen Kalziumphosphat), welche in HCl aufgelöst werden können. Bei günstigen Bedingungen bilden sie progressiv mineralisierende Biofilme (elektronenmikroskopisch sichtbar). Biofilme können sich schnell bilden – konsistent mit Simulationen. Identifikation von Nanobakterien in Perfusionszonen von Niere und Herz indizieren eine ungewöhnliche Bioadhäsivität. Offensichtlich wird diese über einen Schleim (vermutlich ein Glykoprotein) reguliert: *In-vitro*-Versuche zeigten, dass Nanobakterien auf schnelle biomechanische und/oder physiologische Milieuviationen mit spontaner Schleimsynthese reagierten. Bioadhäsivität ist ein Biomarker für Nanobakterien.

Genom

Nanobakterien könnten Nukleinsäure enthalten, möglicherweise DNS, vielleicht nur RNS. Ein rigoroser (nachvollziehbarer) Beweis der Nukleinsäure-Hypothese steht aus. Gemäß neuerer Hinweise könnten Nanobakterien mineralische Fetuin Komplexe sein (Raoult et al. 2008; Wu et al. 2009).

Vermehrung

Verdoppelung in etwa 3 Tagen. Nach Bestrahlung mit Gammastrahlen (Dosis ~ 30 kGy) wurde die Aktivität von kultivierten Nanobakterien irreversibel gestoppt. Lichtbestrahlung fördert die Proliferation und hemmt die Schleimsynthese.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Ihre Dualität (Biosystem/Nanopartikel) kennzeichnet Nanobakterien als unkonventionelle Erreger der vierten Art. Zwei Zellschädigungsmodalitäten gelten als gesichert: induzierte Apoptose nach Zellinvasion und

Biomineralisation nach Adhäsion an Geweben. Letztere kann einzeln und kooperativ erfolgen. Die Bioadhäsivität von Einzelnanobakterien wird als sehr hoch eingeschätzt. Bei Clustern sollten Schleimverbindungen, im Zusammenspiel mit nanoskaliger Dimension und Größenverteilung, zunächst stabilisierend wirken, bzw. nach Immobilisation, deren Abtransport durch strömendes Blut verhindern, zumindest temporär. Vermutlich unterbricht eine flächendeckende und dauerhafte Adhäsion an Geweben deren Stoffwechsel, falls existent. Aus einem systembiologischen Modell (Sommer und Pavláth 2005; Sommer 2005) folgt, dass mineralisierende Nanobakterien mittels Kalzium und Phosphat (blutextrahierte, im Schleim gespeicherte Komponenten des Apatit) Transfektionsprozesse induzieren: In CD4-Zellen verstärken sie vermutlich die Rekombinationsrate des HIV-Virus und damit genetische Diversität und Virulenz. Dabei werden mittels Schleim wirksame Synergien realisiert: Bindung an Zellen mit Funktionalisierung von Membranen (mit Protein) und Verfügungsstellung von Kalzium und Phosphat. Transfektionsprozesse sind möglich: Invasion von Lymphozyten mit Nanobakterien (*in vitro*) ist in der Literatur beschrieben und Protein-Kalzium-abhängige Verstärkung der Infektion von CD4-Zellen mit HIV wurde 2006 von Anzinger et al. beschrieben. Organspezifische Pathogenitäten folgen aus Modell und Befund: z. B. Nierensteinbildung (durch einzelne größere), kardiovaskuläre Kalzifizierungen (durch viele kleinere) Nanobakterien. Möglicherweise wird die Virulenz von Nanobakterien durch Antibiotika verstärkt: *In-vitro*-Versuche zeigten, dass einige Antibiotika diese zur Produktion von Schleim stimulierten. Aufgrund chemischer Affinität zum Knochen könnten (schleimlose) Nanobakterien von der Immunabwehr übersehen werden. Gemäß Wu et al. (2009) handelt es sich bei Nanobakterien um Produkte einer natürlichen Kalzium-Homöostase. Interessant ist diese Hypothese im Lichte von *In-vitro*-Ergebnissen, die zeigten, dass Kalziumphosphat Nanopartikel in humanen glatten Gefäßmuskelzellen (VSMC) Zelltod induzierten (Ewence et al. 2008; Sommer 2010). Die Unsicherheit zur Pathogenität von Nanobakterien reflektiert die Frage die 2008 von Bratos-Pérez et al. im Rahmen einer klinische Studie aufgeworfen wurde: „contribute to the pathogenesis of the disease or whether they are only innocent bystanders.“ Hinweise zu einer potentiellen Pathogenität kamen zuletzt von Schwartz et al. (2009, 2010) und Candemir et al. (2010).

Erkrankung

Arteriosklerose

Nach neuen Untersuchungen sollten Nanobakterien eine Initialfunktion bei der Kalzifikation der Koronararterien haben.

Synonym(e)

Atherosklerose, Gefäßverkalkung.

Inkubationszeit

Nicht bekannt.

Leitsymptome

Keine bekannt, die eindeutig auf eine Infektion mit Nanobakterien schließen lassen.

Symptome

Aufgrund ihrer Größe und potenziellen Verteilung im Körper per Blutkreislauf kann zurzeit bei einer lokal nachgewiesenen Infektion mit Nanobakterien kein Organ von einer Infektion mit ihnen ausgeschlossen werden. Folglich könnten gleichzeitig in verschiedenen Organen auftretende Kalzifizierungen als erste Hinweise auf eine Infektion mit Nanobakterien gelten. Anbetracht des außerordentlich weiten Spektrums der Pathogenitätspotenziale:

- Adhäsion an Geweben (z. B. mineralisierte arterielle Plaques),
- Invasion von Zellen (z. B. Apoptose),
- proteinvermittelte Prädisposition für Adhäsionsprozesse und lokalisierte Kalzium- und Phosphatgradienten (z. B. verstärkte HIV-Infektivität und wahrscheinlich Beteiligung in weiteren natürlichen Transfektionsprozessen)

sind klinische Manifestationen komplex und mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit systemisch.

Ein Katalog der nachgewiesenen und vermuteten Präsenz von Nanobakterien in Organen Geweben und Körperflüssigkeiten (Herz, Nieren, Galle, Ovarien, Leber, Prostata, Arterien, Perineurium, Blut, Urin und Synovia) könnte die Orientierung vereinfachen. Da Nanobakterien zum Aufbau ihrer Apatit-Schale dem Blut Kalzium und Phosphat entziehen, könnten auch reduzierte Knochenmineraldichten entsprechend interpretiert werden.

Pathophysiologie

Die Verankerung von Nanobakterien in Arterien lässt sich aus dem Zusammenwirken von vier sich gegenseitig verstärkenden Effekten verstehen: hohe unspezifische Bioadhäsivität von Apatit (im Simulationsmodell nachgewiesen), spontane Schleimsynthese als Antwort auf Milieuvariationen (► Morphologie und ► Pathogenität), Clusterbildung (bei höherer Konzentration) und progressive Kalzifizierung dank Versorgung mit Mineralien durch Blut. Kalzifizierungen, nach von Kossa-Färbung im Lichtmikroskop sichtbar, haben häufig eine diskrete Natur. Mineralisierte Nanobakterien werden erst elektronenmikroskopisch sichtbar.

Immunantwort

Nicht bekannt.

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch kommen alle bekannten Ursachen für Arteriosklerose in Betracht.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Als Untersuchungsmaterial dienen Körperflüssigkeiten und Gewebe.

Diagnostische Verfahren

Kultureller Nachweis in Körperflüssigkeiten – Blut, Urin und Synovia – kann und sollte nur in hochspezialisierten Labors erfolgen und erfordert hoch auflösende Raster-Elektronenmikroskope und/oder Transmissions-Elektronenmikroskope. Einige Autoren führen einen positiven Nachweis (nebst Übereinstimmung mit der typischen Verdoppelungsrate) auf die Ergebnisse immunologischer Verfahren sowie einer DNS-Färbung (► Historie) zurück. Dank hoher Bioadhäsivität können Nanobakterien in Suspensionen (Körperflüssigkeiten) mittels physiko-chemischer Separationstechniken (kontrolliertes Verdampfen von 10–15 µl Tropfen auf nanoskopisch glatten Substraten) lokalisiert und dann mittels hoch auflösender Methoden abgebildet werden. Das 2006 von Sommer et al. beschriebene Verfahren wurde bereits erfolgreich diagnostisch eingesetzt: 2007 gelang es erstmalig, Nanobakterien in der Synovia eines Patienten mit Osteoarthritis direkt nachzuweisen (Tsurumoto et al. 2008). Aufgrund ihrer mineralischen Schale zeigten Nanobakterien auch im Vakuum Formstabilität. Radiologische Verfahren (Elektronenstrahl-Tomografie) können komplementäre Hinweise auf Kalzifizierungen geben. In einigen Fällen erfolgte die Diagnose ex juvantibus.

Befund / Interpretation

Unsicherheiten bezüglich DNS- (RNS-) oder Protein-Inhalte lassen den Grad der Übereinstimmung von Observablen (Form, Größe, Größenverteilung, Clusterbildung, Chemie und Schleim) mit Literaturdaten zum bestimmenden Merkmal avancieren. Damit können Nanobakterien und konkurrierende Strukturen (z. B. Nanopartikel aus der Umwelt oder synoviale Mikropartikel) auseinandergelassen werden. Anzustreben ist eine Validierung von klinischer Symptomatik und hoch auflösender Techniken via kulturellen Nachweis, immunologischer Verfahren und DNS- (RNS-) Färbung (für den Fall einer positiver Evaluation eines DNS- (RNS-)Inhalts).

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Erfolg versprechend sind Strategien, die unter Beachtung der Verteilung der Nanobakterien im Körper (Blut) und Ausscheidung (Urin) zum Ziel haben, Infektionen möglichst frühzeitig zu bekämpfen. Ein

wichtiges Element im Pathogenitätspotenzial der Nanobakterien (► Pathogenität) ist die schleimvermittelte Adhäsivität. Ohne diese ist die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung von nur schwer abbaubaren mineralisierten Biofilmstrukturen geringer. Suppression der Schleimsynthese ist daher ein Ansatz. Lösungen hierzu werden aus dem Bereich Proteomics erwartet. Ein anderer Ansatz kommt aus der Photobiologie. *In-vitro*-Versuche zeigten, dass Licht (linear polarisiertes Licht und NASA-LEDs) suppressiv auf die Schleimsynthese von Nanobakterien wirkte. Bestrahlungsparameter (Intensität und Dosis) lagen in Bereichen, die in der Wundheilung (Photobiostimulation) als etablierte Standards gelten. Laser- (LEDs-) induzierte Biofilm-Destabilisierung könnte therapeutische Bedeutung erlangen und erscheint vor allem bei perkutanen Bestrahlungen von Blutgefäßen sinnvoll. Eine Methode der Eradikation von Nanobakterien unter Verwendung von Antibiotika wurde von Kajander und Ciftcioglu patentiert. Zuvor berichteten dieselben Autoren, dass *in vitro* Antibiotika, z. B. Gentamicin, Nanobakterien zur Produktion von Schleim stimulierten (► Pathogenität). Infektionen mit hohen Blut-Nanobakterien-Konzentrationen könnten deshalb eine Kontraindikation für bestimmte Antibiotika darstellen. Der Nachweis von Nanobakterien im Zusammenhang mit Osteoarthritis (► Diagnostische Verfahren) verdient Beachtung.

Resistenz

Gamma-Sterilisation (► Vermehrung). Toleriert werden Mikrowellen, Austrocknung bei Raumtemperatur, chemische Desinfektionsmittel, verschiedene Antibiotika.

Epidemiologie

Verbreitung

Nanobakterien infizierte Menschen wurden bis jetzt aus vier Kontinenten gemeldet (Afrika, Asien, Europa, Nord-Amerika). Modelle lassen höchste Infektionsraten in geografischen Gebieten mit höchsten Konzentrationen in der Umgebung (Luft, Regen, Wasser, Nahrung) erwarten. Da sie per Urin ausgeschieden werden und mehrheitlich in einer HIV-infizierten Gruppe (Südafrika) detektiert wurden, erscheint eine Koinzidenz der Gebiete mit höchsten Nanobakterien Belastungen aus der Umgebung (hot spots) und denen mit höchsten HIV-Infektionsraten plausibel. Besonders südlich der Sahara sind diese Gebiete von extremen Dürren geplagt. Desertifikation verlangt nach Gegenmaßnahmen – z. B. landwirtschaftliche Bewässerung mit Wasser, das menschliche Ausscheidungen enthält. Insbesondere eine landwirtschaftliche Sprühbewässerung (mit Rohren, die das Wasser aus Höhen von 3 m versprühen) könnte zu der globalen Verbreitung der Nanobakterien beitragen. Trockenheit, hohe Lufttemperaturen und Wind führen dazu, dass Nanoaerosole (z. B. Nanobakterien) als Inhalt der an der Luft ver-

dunstenden Tröpfchen in die Atmosphäre gelangen. Entsprechend ihrer Polarität (Apatit ist hydrophil) und Größe, können Nanobakterien durch Niederschlag global verteilt werden. Ihre Präsenz in der Atmosphäre der Erde wurde bereits berichtet.

Wirtsbereich / Reservoir

Nanobakterien wurden hauptsächlich im Menschen und einigen Säugetieren identifiziert. Nach einer koreanischen Untersuchung könnten sie im Abwasser existieren. Modellstudien mit Anspruch den Wirtsbereich der Nanobakterien zu lokalisieren, führen zu der Prämisse, dass die Hauptwirte Säuger sind. Als potenzielle Hauptreservoirs gelten die Millionen HIV-infizierten Personen in Risikogebieten (► Verbreitung).

Risikogruppen

Die Ausscheidung der Nanobakterien aus dem Körper erfolgt per Urin. Ferner gelten sie als Extremophile (überleben außerhalb des Körpers). Gemäß einer Studie aus Südafrika, kommen sie in HIV-infizierten Personen vor. Insbesondere in Dürreregionen mit hoher HIV-Population und landwirtschaftlicher Bewässerung mit Wasser, das mit menschlichem Urin (bzw. Fäkalien) angereichert ist, könnten Personen Nanobakterien in hoher Konzentration exponiert sein.

Transmission / Vektoren

Transplazentale Transmission gilt als wahrscheinlich (eine Pilotstudie). Da Nanobakterien in Ausscheidungen infizierter Menschen und Tiere vorhanden sind (Nachweis im Urin) und an der Luft überleben können (► Resistenz), ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass sie in hot spots (► Verbreitung) in Wasserläufen, Bewässerungsteichen und Grundwasser vorhanden sind. Aasfresser und Tiere, deren Biotop Kanalisationssysteme mit einschließt, könnten für regionale Verbreitung sorgen. 2001 wurde die Kontamination einiger Impfstoffe mit Nanobakterien berichtet.

Prävention / Impfstoffe

Extrapolation existierender Studien lässt erwarten, dass in Dürregebieten mit hohen HIV-Populationen eine Kontrolle und Behandlung (z. B. mit Gammastrahlen) von menschlichen Ausscheidungen, mit denen Wasser für landwirtschaftliche Bewässerung angereichert ist, die globale Verbreitung von Nanobakterien reduzieren könnte. Ein Impfstoff ist nicht bekannt.

Ausbruchmanagement

Keine Maßnahmen bekannt.

Meldepflicht

Es besteht keine Meldepflicht.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

Offizielle Referenzzentren existieren nicht.

Schlüsselliteratur

1. Bratos-Pérez MA, Sánchez PL, García de Cruz S, Villacorta E, Palacios IF, Fernández-Fernández JM, Di Stefano S, Orduña-Domingo A, Carrascal Y, Mota P, Martín-Luengo C, Bermejo J, San Roman JA, Rodríguez-Torres A, Fernández-Avilés F (2008) Grupo AORTICA (Grupo de Estudio de la Estenosis Aórtica). Association between self-replicating calcifying nanoparticles and aortic stenosis: a possible link to valve calcification. *Eur Heart J* 29:371–376
2. Candemir B, Ertas FS, Ozdol C, Ozdemir AO, Hasan T, Akan OA, Sahin M, Tulunay C, Dincer I, Atmaca Y, Erol C (2010) Association between antibodies against calcifying nanoparticles and mitral annular calcification (im Druck)
3. Ewence AE, Bootman M, Roderick HL, Skepper JN, McCarthy G, Epple M, Neumann M, Shanahan CM, Proudfoot D (2008) Calcium phosphate crystals induce cell death in human vascular smooth muscle cells: a potential mechanism in atherosclerotic plaque destabilization. *Circ Res* 103:e28–e34
4. Jelic TM, Chang HH, Roque R, Malas AM, Warren SG, Sommer AP (2007) Nanobacteria-associated calcific aortic valve stenosis. *J Heart Valve Dis* 16:101–105
5. Jelic TM, Malas AM, Groves SS, Jin B, Mellen PF, Osborne G, Roque R, Rosencrance JG, Chang HH (2004) Nanobacteria-caused mitral valve calciphylaxis in a man with diabetic renal failure. *South Med J* 97:194–198
6. Kajander EO, Ciftcioglu N (1998) Nanobacteria: an alternative mechanism for pathogenic intra- and extracellular calcification and stone formation. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:8274–8279
7. Miller VM, Rodgers G, Charlesworth JA, Kirkland B, Severson SR, Rasmussen TE, Yagubyan M, Rodgers JC, Cockerill FR 3rd, Folk RL, Rzewuska-Lech E, Kumar V, Farrell-Baril G, Lieske JC (2004) Evidence of nanobacterial-like structures in calcified human arteries and cardiac valves. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 287:H1115–H1124
8. Raoult D, Drancourt M, Azza S, Nappéz C, Guieu R, Rolain JM, Fourquet P, Campagna B, La Scola B, Mege JL, Mansuelle P, Lechevalier E, Berland Y, Gorvel JP, Renesto P (2008) Nanobacteria are mineralo fetuin complexes. *PLoS Pathog* 4:e41
9. Schwartz MK, Lieske JC, Miller VM. (2010) Contribution of biologically derived nanoparticles to disease. *Surgery* 147:181–184
10. Schwartz MK, Lieske JC, Hunter LW, Miller VM (2009) Systemic injection of planktonic forms of mammalian-derived nanoparticles alters arterial response to injury in rabbits. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 296:H1434–H1441
11. Sommer AP (2010) Cytotoxicity of calcium phosphate crystals and human-derived nanoparticles: an overlooked link. *Circ Res* 106:e10
12. Sommer AP, Pavlath AE (2005) Primordial proteins and HIV. *J Proteome Res* 4:633–636
13. Sommer AP, Milankovits M, Mester AR (2006) Nanobacteria, HIV and magic bullets—update of perspectives 2005. *Chemotherapy* 52:95–97
14. Wu CY, Martel J, Young D, Young JD (2009) Fetuin-A/albumin-mineral complexes resembling serum calcium granules and putative nanobacteria: demonstration of a dual inhibition-seeding concept. *PLoS One* 4:e8058

Nasalpapillom

- ▶ Humane Papillomviren (HPV)

Nasopharyngeales Karzinom

- ▶ Epstein-Barr-Virus

Natrassia mangiferae

MARIANNE KRETSCHMAR, PAUL SCHNITZLER

Erreger

Synonym(e)

Tradierter Name: *Hendersonula toruloidea*; synanamorphe Spezies: *Hendersonula toruloides* Natrass, 1933; *Scytalidium dimidiatum* (Penzig) Sutton und Dyko, 1989; *Scytalidium hyalinum* Campbell und Mulder, 1977 und viele andere. *Fusicoccus arbuti* (Farr et al. 2005).

Erregerspezies

Natrassia mangiferae

Taxonomie

Natrassia mangiferae (H. Syd. und Syd.) Sutton und Dyko, 1989 (opportunistisch pathogener Fadenpilz, Schwärzepilz).

N. mangiferae ist ein imperfekter Pilz, der den Coelomycetes angehört. Sie weist Affinitäten zu Ascomyozeten auf und wird ihnen deshalb von De Hoog et al. zugeordnet: Abteilung: Ascomycota; Klasse: Euascomycetes; Ordnung: Dothideales; Familie: Dothioraceaceae; Gattung: *Natrassia*; Spezies: Anamorph: *Natrassia mangiferae*, Synanamorph: *Hendersonula toruloidea*, Teleomorph: unbekannt

Historie

1989 Revision der Gattung *Hendersonula* durch Sutton und Dyko. Danach wird *H. toruloidea* Natrass, 1933 als Synonym von *N. mangiferae* betrachtet.

Morphologie

N. mangiferae gehört zu den langsam wachsenden Pilzen. Kolonieoberseite: braun oder schwarz, glatte und flaumige Kolonien. Unterseite: braun bis schwarz. Mikromorphologie der Kulturform: kurze hyaline Hyphen mit unseptierten terminalen Erweiterungen und pigmentierte, septierte Hyphen, die in lange Ketten von Arthrosporen zerfallen. In alten Kulturen werden schwarze Pyknidien (kugelige Fruchtkörper mit dünnwandigen Konidien) gebildet. Häufig vorkommende farblose Mutanten werden als *Scytalidium hyalinum* spezifiziert.

Genom

Nicht sequenziert.

Vermehrung

Vermehrung durch Arthrosporen und Konidien innerhalb von 3 Wochen auf Nährmedien.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Bildung von Proteasen, Abbau von Nagelkeratin, pflanzenpathogen, holzzerstörend.

Erkrankungen

1. Onychomykosen und Hauterkrankungen der FüÙe

Inkubationszeit

Unbekannt.

Leitsymptome

Onychomykose.

Symptome

Braun-schwarze Verfärbung sowie Verdickung der Nagelplatte.

Pathophysiologie

Unbekannt.

Immunantwort

Eine spezifische Immunantwort ist unbekannt.

Differenzialdiagnose

Nagelmykosen durch andere Dermatophyten und Hefepilze.

2. Phaeohyphomykose, Verletzungsmykose

Inkubationszeit

Unbekannt.

Leitsymptome

Variabel je nach Lokalisation, Schwarzfärbung des betroffenen Gewebes.

Symptome

Noduläre subkutane Mykose im Anschluss an ein Trauma, verruköse Dermatitis des Gesichts bei Immundefekt, Beteiligung der regionalen Lymphknoten.

Pathophysiologie

Immunsuppression oder Traumen sind disponierend.

Immunantwort

Unbekannt. Eine spezifische Immunantwort bei subkutaner und disseminierter Manifestation ist anzunehmen.

Differenzialdiagnose

Verletzungsmykosen durch andere Hyphomyzeten.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Nagelspäne, Biopsiematerial, Eiter.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopische Untersuchung von Haut- und Nagelmaterial im KOH-Deckglaspräparat bzw. Gewebeprobe und Eiter (bei letzteren Anwendung der PAS- und Gomori-Grocott-Färbung): hyaline hefeartige Zellen und hyaline oder braune Pilzfäden. Spezifisches Merkmal: Bildung von Pyknidien.

Kulturelle Anzucht: auf speziellen festen Nährböden innerhalb von 10–20 Tagen bei 30–37 °C.

Befund / Interpretation

Differenzierung und sorgfältige Abklärung der ätiologischen Bedeutung nachgewiesener Schwärzepilze für den einzelnen Erkrankungsfall notwendig.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Vorgehen bei der nodulären subkutanen Phaeohyphomycose:

1. chirurgische Behandlung,
2. medikamentöse Behandlung mit 5-Flucytosin, Amphotericin B und Itraconazol.

Resistenz

Sensibel gegen 5-Flucytosin, Amphotericin B und Itraconazol.

Epidemiologie

Verbreitung

Umweltpilze. Vorkommen auf faulendem Holz in tropischen Regionen. Aufnahme der Pilzelemente aus der Umwelt des Menschen über traumatisierte Körperoberfläche. In weiten Gebieten tropischer Waldregionen verursacht *N. mangiferae* Haut- und Nagelmykosen.

Wirtsbereich / Reservoir

Standort von *N. mangiferae*: faulendes Holz in tropischen Wäldern.

Risikogruppen

Häufig erkranken barfußige Bewohner tropischer Regionen. Gelegentlich kommt es zu subkutanen Infektionen nach Verletzungen bei Personen mit Grundkrankheiten. Disseminierte Mykosen treten sehr selten bei Patienten mit Immundefekten auf.

Transmission / Vektoren

Direkte Übertragung.

Prävention / Impfstoffe

Schutz vor Verletzungen der Haut.

Meldepflicht

Keine.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Centraalbureau voor Schimmelcultures (CBS), Padualaan 8, Utrecht, NL-3584 CT, The Netherlands
- Institut Pasteur, Unité de Mycologie, 25 Rue du Docteur Roux, F-75015 Paris, Frankreich
- Hautklinik des Universitätsklinikums Leipzig AöR, Mykologisches Labor, Stephanstraße 11, D-04103 Leipzig

Web-Adressen

- Finnland: Diagnosis of Fungal Infections (dermatomycosis, systemic mycosis): <http://www.clinical-mycology.com/>
- Australien: Mycology Online: Fungi / taxonomic classification: <http://www.mycology.adelaide.edu.au>
- Niederlande: Centraalbureau voor Schimmelcultures (CBS), Utrecht: <http://www.cbs.knaw.nl>
- Deutschland: Selected sequences-uniforms resource locator (URL): <http://www.ridom.hygiene.uniwuerzburg.de>
- <http://www.purl.oclc.org/net/ridom>

Schlüsselliteratur

1. Campbell CK et al. (1973) Fungal infection of skin and nails by *Hendersonula toruloidea*. *Br J Derm* 89:45–50
2. Geramishoar M, Zomorodian K, Zaini F, Saadat F, Tarazooie B, Norouzi M, Rezaie S (2004). First case of cerebral phaeohyphomycosis caused by *Nattractia mangiferae* in Iran. *Jpn J Infect Dis* 57:285–286
3. Kwon-Chung KJ, Bennett JE (1992) *Medical Mycology*, 2nd edn, chapter 23: Phaeohyphomycosis. Lea & Febiger, Philadelphia, London, pp 669
4. Sadeghi Tari A, Mardani M, Rahnavardi M, Asadi Amoli F, Abedinifar Z (2005) Post-traumatic fatal *Nattractia mangiferae* orbital infection. *Int Ophthalmol* 26:247–50
5. Willinger B, Kopetzky G, Harm F, Apfalter P, Makristathis A, Berer A, Bankier A, Winkler S (2004) Disseminated infection with *Nattractia mangiferae* in an immunosuppressed patient. *J Clin Microbiol* 42:478–480

Necator americanus

- ▶ Hakenwürmer

Neisseria gonorrhoeae

INGRID EHRHARD

Erreger

Synonym(e)

Gonokokken.

Erregerspezies

N. gonorrhoeae

Taxonomie

Familie: *Neisseriaceae*; Gattung: (Genus) *Neisseria*

Historie

Das Krankheitsbild der Gonorrhoe war bereits im Altertum bekannt. In der Thora der Israeliten ist eine entsprechende Symptomatik aus dem 12. Jahrhundert v. Chr. beschrieben. Die sexuelle Übertragbarkeit der Gonorrhoe wurde im 13. Jahrhundert erkannt, die Erkrankung jedoch bis zum 19. Jahrhundert nicht von der Syphilis abgegrenzt. 1879 entdeckte A. Neisser *N. gonorrhoeae* in eitrigen Urethral- und Konjunktival-Exsudaten. Die Anzucht der Gonokokken auf Nährmedien gelang erstmals 1882.

Morphologie

Gonokokken sind gramnegative Diplokokken, deren einander zugekehrte Seiten abgeplattet sind, sodass eine „Kaffeebohnen“--, „Semmel“- oder „Nieren“-form entsteht. Sie sind kapsellos, unbeweglich und bilden keine Sporen. Die Gonokokkenzelle stößt Bläschen (blebs) der äußeren Membran ab, die äußere Membranproteine (outer membrane proteins, OMPs) und Lipopolysaccharide (LPS) sowie DNA und RNA enthalten. *N. gonorrhoeae* kann Biofilme bilden.

Genom

N. gonorrhoeae besitzt ein zirkuläres Chromosom. Das Genom des ersten Gonokokken-Stammes FA1090, dessen Sequenz vollständig bestimmt wurde, besteht aus 2,15 Mb. Der GC-Gehalt liegt bei 52 %. Das *N. gonorrhoeae*-Genom enthält Hunderte nicht-kodierender repetitiver Sequenzen wie z. B. DNA-Aufnahme-Sequenzen (DUS). Transformation, horizontaler Gentransfer, Rekombination und Spontanmutationen sowie das Vorkommen zahlreicher Gene, die Phasen- und Antigen-Variation bedingen, sind Mechanismen und Eigenschaften von *N. gonorrhoeae*, welche eine wichtige Rolle für die phänotypische Variabilität spielen (► Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität).

Vermehrung

Gonokokken infizieren primär Zylinder- und kubische Epithelzellen. Sie können die Schleimhautoberflächen des Urogenitaltraktes (Zervix, Urethra), des Rektums, des Oro- und Nasopharynx und der Konjunktiva befallen. Der primäre Infektionsort ist bei Frauen am häufigsten der Zervixkanal, nach Hysterektomie die Urethra.

Der Kulturansatz zum Nachweis des Erregers sollte möglichst unmittelbar nach der Materialabnahme erfolgen, da er insbesondere gegenüber Austrocknung äußerst empfindlich ist. Die Verwendung von Kochblutagar ist obligat, da viele Gonokokken-Stämme nicht auf Blutagar wachsen. Erhöhte CO₂-Spannung (3–7 %) ist bei der Bebrütung notwendig. Die Feuchtigkeit sollte ca. 70 %, die Bebrütungstemperatur 36 ± 1 °C betragen. Bei mischinfizierten Materialien z. B. aus dem Oropharynx, dem Urogenitaltrakt oder dem Analkanal ist die Verwendung Antibiotika/Antimykotika enthaltender Neisserien-Selektivmedien

(Typen Thayer-Martin TM, Martin Lewis ML, New York City NYC) erforderlich.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

An-Aus-Phasen-Variation und Antigen-Variation durch Expression veränderter Oberflächenantigene (► Genom) ist bei vielen Virulenzfaktoren von *N. gonorrhoeae* zu finden. Sie tragen dazu bei, dass Gonokokken der Abwehr durch das menschliche Immunsystem entgehen können. Pili und die Opa-Proteine (opacity-associated proteins) der äußeren Membran spielen eine Rolle bei der Anheftung von *N. gonorrhoeae* an Schleimhautzellen. Die Pilus-Expression korreliert zudem mit dem Level der natürlichen Kompetenz für DNA-Transformation, wobei in nicht-pilierten Mutanten die Transformationshäufigkeit um das 1000fache reduziert ist. Das *N. gonorrhoeae*-Genom enthält 11–12 *opa*-Gene. Bestimmte Opa-Varianten scheinen – ebenso wie das Porin PorB_{IA} (► Diagnostik) der äußeren Gonokokken-Membran – zusätzlich die Invasion in Epithelzellen zu fördern. Durch Bindung von *N. gonorrhoeae*-Porinen an die Komplement-Inhibitoren C4BP und Faktor H des klassischen/Lektin- und alternativen Komplementpfades kann der Erreger der Abtötung durch menschliches Komplement entgehen. Die Sialylierung des Lipooligosaccharids (LOS) der äußeren Gonokokken-Membran mit vom Wirt stammender CMP-N-Acetylneuraminsäure (CMP-NANA) verstärkt die Bindung mit Faktor H und erhöht die Serumresistenz. Gonokokken können Transferrin-gebundenes, manche Stämme auch Lactoferrin- und Hämoglobin-gebundenes Eisen für ihr Wachstum nutzen. So werden bei Eisenmangel verstärkt Transferrin- (TbpA, TbpB) sowie ggf. Lactoferrin- und Hämoglobin-Bindeproteine gebildet. IgA1-Proteasen, die von Gonokokken sezerniert werden, inaktivieren die sekretorischen IgA1-Antikörper der Schleimhautoberflächen und des Serums.

Erkrankung

Gonorrhoe

Synonym(e)

Tripper.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt 2–5 (1–10) Tage.

Leitsymptome

Urethritis, Zervizitis, Proktitis, Pharyngitis, Epididymitis, Salpingitis, Arthritis, Konjunktivitis bei Neugeborenen.

Symptome

Beim Mann: Als Hauptmanifestation tritt eine akute Urethritis mit Dysurie und eitrigem urethralem Ausfluss auf. Circa 10 % der Infizierten sind jedoch symptomfrei. Bei bis zu 40 % der Männer mit Gonorrhoe,

die Sex mit Männern haben, ist die Rektumschleimhaut infiziert. Dies kann eine akute Proktitis (Juckreiz und Schmerzen im Analbereich, Tenesmen, eitrigere Sekretion) zur Folge haben, bleibt häufig aber symptomlos. Bei bis zu 25 % dieser Gruppe liegt eine oropharyngeale Gonokokken-Infektion vor, die meist asymptomatisch verläuft, in seltenen Fällen sich jedoch als Pharyngitis manifestieren kann. Entzündungen im Bereich der urethralen Drüsen (Litrinitis, Cowperitis), evtl. mit Abszessbildung sowie Urethralstrikturen können als lokale Komplikationen auftreten. Bei Chronifizierung und Aszension der Erreger kann es zu Prostatitis, Vesikulitis, Funikulitis, Orchitis und als häufigste Komplikation zu Epididymitis mit Sterilität als Spätfolge kommen.

Bei der Frau: Als Hauptmanifestation tritt eine Endozervizitis (mit eitrigem Fluor genitalis, evtl. Zwischenblutungen), meist mit Urethritis (Symptom: Dysurie), auf. Bei 50–80 % der Frauen mit urogenitaler Gonorrhoe verläuft die Erkrankung jedoch ohne Symptome, bei 10–20 % liegt gleichzeitig eine meist asymptomatische pharyngeale Infektion vor. Bei bis zu 40 % der Infizierten findet sich ein gleichzeitiger Befall der Rektumschleimhaut, in den meisten Fällen durch Autoinokulation eitrigen Ausflusses. Entzündung der Skene-Gänge und der Bartholin-Drüsen (evtl. Bartholin-Abszess) sind als lokale Komplikationen möglich. Endometritis, Salpingitis, Adnexitis, Tuboovarialabszess, Perihepatitis (Fitz-Hugh-Curtis-Syndrom), Peritonitis und Douglas-Abszess können als Folgen einer Keimassension auftreten. Hierbei sind häufig Koinfektionen von *N. gonorrhoeae* mit *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Enterobacteriaceae* und Anaerobiern nachweisbar. Chronische Salpingitis, Infertilität, Extrauterin gravidität sowie chronische Abdominalschmerzen aufgrund von Adhäsionen können sich unter Umständen als Spätkomplikationen nach aufsteigender Infektion entwickeln. Eine Gonokokken-Infektion während der Schwangerschaft kann u. a. zu Abort oder Frühgeburt führen.

Bei beiden Geschlechtern können als Folge einer Bakteriämie (bei 0,3–5 % der Infizierten, überwiegend Frauen; meist bei asymptomatischen Schleimhaut-Infektionen, nach Menstruation, Schwangerschaft oder Entbindung) disseminierte Gonokokken-Infektionen (DGI) auftreten. Symptome können Fieber, Polyarthralgien (asymmetrische Lokalisationen), Tenosynovitis, septische Arthritis (z. B. des Kniegelenks) sowie schmerzhafte Exantheme der Haut (Papeln, Pusteln, Pectechien, die später nekrotisch werden, hämorrhagische Bullae), insbesondere distal (Hände, Fußsohlen), sein. Seltene Manifestationen nach Bakteriämie sind Meningitis, Endokarditis, Osteomyelitis und ARDS. Komplementdefekte (z. B. C6-, C7-, C8-Defizienzen) prädisponieren ebenfalls für DGI.

Bei Neugeborenen: Diese können den Erreger vorwiegend intrapartal von ihrer infizierten Mutter erwerben und eine akute eitrigere Konjunktivitis (Lid-

Bindehautödeme; eitrigere Exsudation) entwickeln (Gonoblennorrhoe, Blennorrhoea gonorrhoeica, Ophthalmia neonatorum). Bei Nichtbehandlung besteht Gefahr einer Hornhauttrübung und Erblindung. Auch bei Erwachsenen kann in seltenen Fällen eine Gonokokken-Konjunktivitis nach Anogenitalsekret-Exposition oder einer Laborkontamination auftreten.

Bei präpubertären Mädchen kann sich eine Vulvovaginitis (mit eitrigem Fluor) entwickeln, das Plattenepithel der Vaginalschleimhaut geschlechtsreifer Frauen wird dagegen nicht von *N. gonorrhoeae* infiziert.

Bei Patienten mit urogenitaler Gonorrhoe besteht häufig gleichzeitig eine nicht-gonorrhoeische Urethritis (NGU) mit *C. trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis* und/oder anderen Erregern bzw. eine Doppelinfection mit *Treponema pallidum*.

Pathophysiologie

Die Interaktion des Lipooligosaccharids der äußeren Gonokokken-Membran mit dem Asialoglykoprotein-Rezeptor der Urethralepithelzellen vermittelt die Invasion und resultiert in einer Freisetzung proinflammatorischer Zytokine. Diese Zytokinfreisetzung, die beim männlichen Geschlecht dazu beiträgt, dass die Infektion symptomatisch verläuft, fördert die Einwanderung polymorphkerniger neutrophiler Granulozyten und führt zu einer Entzündungsreaktion. Auch die Infektion des oberen weiblichen Genitaltraktes führt zu einer Entzündungs-Antwort. Hier dringt *N. gonorrhoeae* in nicht-zilierte Zellen des Eileiter-Epithels ein. Die zilierten Epithelzellen werden durch die zytotoxischen Effekte des Tumor-Nekrose-Faktors-alpha (TNF- α) geschädigt, der durch Peptidoglykan und Lipooligosaccharide der Gonokokken induziert wird. Dagegen bleibt die Infektion des unteren weiblichen Genitaltraktes häufig asymptomatisch. Dies ist u. a. darauf zurückzuführen, dass *N. gonorrhoeae* den regelrechten Ablauf des alternativen Komplementweges im unteren weiblichen Genitaltrakt verhindern kann.

Immunantwort

Reinfektionen mit *N. gonorrhoeae*, auch mit demselben Stamm, sind nach durchgemachten Infektionen des unteren Urogenitaltraktes möglich. Nach Keimassension und bei DGI scheinen jedoch humorale Antikörperantworten induziert zu werden.

Differenzialdiagnose

DD der „unteren Gonorrhoe“ im Bereich der Urethra und des Zervikalkanals:

- nicht-gonorrhoeische, unspezifische Urethritis durch weitere gramnegative sowie grampositive Bakterien, Chlamydien, Mykoplasmen, Trichomonaden und Hefen bei Mann und Frau,
- Kolpitis, Zervizitis durch *Gardnerella vaginalis*/ Anaerobier, weitere gramnegative sowie grampositive Bakterien, Chlamydien, Trichomonaden und Hefen bei der Frau.

DD der „oberen Gonorrhoe“ im Bereich der Adnexe:

- Hodentorsion, Hydrozele, Hodentumor beim Mann,
- Tubargravidität, nicht-gonorrhoeische Adnexitis, septischer Abort, Stieldrehung eines Ovarialtumors, Appendizitis bei der Frau.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Geeignete Materialien für die kulturelle Anzucht sind beim Mann Urethralabstriche (Entnahme frühestens 1 h nach der letzten Miktion), bei Frauen Zervixabstriche (Vaginalabstriche in der Präpubertät), Anorektal- und Urethralabstriche. Bei orogenitalen oder anogenitalen Sexualkontakten sollten Pharynx- und Rektumabstriche (Entnahme 2–4 cm innerhalb des Analkanals) entnommen werden. Je nach klinischer Symptomatik können z. B. auch Entnahme von Blut, Gelenkpunktat, Abstriche der Konjunktiva sowie Aspirate aus Hauteffloreszenzen angezeigt sein. Nukleinsäure-Amplifikationstests (NAAT) können mit Endozervikal-, Urethralabstrichen, Urinen (bei Männern und Frauen, Erststrahlurin) und ggf. Vaginalabstrichen durchgeführt werden. Für die Materialentnahme zur Kultur sind Dacron- oder Rayontupfer zu bevorzugen.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopie: Neben dem Gram-Primärpräparat sollte bei V. a. Gonorrhoe auch ein Methylenblau-Primärpräparat als Suchpräparat angefertigt werden. Bei akuter Gonorrhoe des Mannes lagern die Erreger im Zytoplasma polymorphkerniger Leukozyten. Bei symptomatischen Männern mit Urethritis beträgt die Sensitivität des mikroskopischen Nachweises gramnegativer Diplokokken 98 % und die Spezifität 100 %, verglichen mit der Kultur. Primärpräparate sind wegen der Begleitflora bei genitalen Infektionen der Frau und bei rektalen Infektionen nur eingeschränkt, bei pharyngealen Infektionen überhaupt nicht aussagekräftig.

Transport: Bei Versendung sollte nutritiven Transportmedien (z. B. Typ Transgrow) gegenüber nicht-nutritiven (z. B. Typen Stuart oder Amies) der Vorzug gegeben werden.

Kultur: (► Vermehrung) Bei optimalen Transport- und Laborbedingungen gilt die Kultur als Goldstandard der Gonokokken-Diagnostik, da sie eine hohe Sensitivität und Spezifität besitzt und darüber hinaus Material für die Empfindlichkeitstestung liefert. Bei Verdacht auf sexuellen Missbrauch ist immer der kulturelle Nachweis angezeigt. Zu beachten ist, dass manche Gonokokken-Stämme Vancomycin- und/oder Trimethoprim-empfindlich sein können und dann auf Neisserien-Selektivmedien nicht wachsen. Je nach Ausprägung der Pili lassen sich verschiedene Kolonietypen (P+, P++, P-) unterscheiden.

Identifizierung: Sie erfolgt auf der Basis des Nachweises folgender Eigenschaften von *N. gonorrhoeae*:

- Produktion der Enzyme Cytochromoxidase, Katalase, Hydroxypropylaminopeptidase (H.-negative Stämme kommen vor),
- Säureproduktion aus Glukose; nicht aus Maltose, Saccharose, Fruktose, Laktose (Glukose-negative Stämme können in seltenen Fällen vorkommen),
- Unterscheidung von Maltose-negativen *N.-meningitidis*-Stämmen durch Gamma-Glutamylaminopeptidase (*N. gonorrhoeae* negativ, *N. meningitidis* i. d. R. positiv).

Eine Kulturbestätigung ist mittels kommerziell verfügbarer biochemischer/enzymatischer Testsysteme und serologischer Verfahren wie monoklonaler Fluoreszenz-Antikörper-Tests und Coagglutination sowie DNA-Hybridisierungstests möglich.

Nukleinsäurenachweis: Er kann aus Patientenmaterialien mittels Hybridisierungstests (im Vergleich zur Kultur bei Urethral- und Zervikalabstrichen Sensitivität 91–100 %, Spezifität 98–100 %) und Nukleinsäure-Amplifikationstests wie PCR (polymerase chain reaction), TMA (transcription mediated amplification), SDA (strand displacement amplification) und NASBA (nucleic acid sequence based amplification) erbracht werden. Falsch-positive Ergebnisse können durch horizontalen Genaustausch innerhalb der Gattung *Neisseria* bedingt sein, wodurch kommensalische Neisserien-Gene von *N. gonorrhoeae* erwerben. Die Bestätigung positiver NAAT-Ergebnisse mit anderen Zielsequenzen oder durch Kultur wird daher empfohlen. Falsch-negative Amplifikationsergebnisse können u. a. auf das Fehlen oder auf Sequenzvariationen von Genen in Gonokokken-Populationen zurückgeführt werden.

Resistenztestung: Sie kann mittels Agardiffusions-, Agardilutions- und E-Test durchgeführt werden. Als Referenzmethode gilt der Agardilutionstest. Über die Penicillinempfindlichkeit kann der β -Laktamase-Nachweis mittels des chromogenen Cephalosporins Nitrocefin als Schnelltest Auskunft geben.

Der Nachweis von Antikörpern im Patientenserum (Komplementbindungsreaktion) ist unzuverlässig (außer bei DGI).

Typisierung: Die Auxotypisierung untersucht die Nährstoffbedürfnisse von Gonokokken-Stämmen. Die Serotypisierung erfolgt mittels monoklonaler Antikörper gegen das Porin-Protein I (PI, Por) der äußeren Gonokokkenmembran. Zwei Haupt-Serogruppen PIA (PorBIA) und PIB (PorBIB) werden unterschieden. Sie können anhand des Reaktionsmusters mit je 6 PIA- und PIB-spezifischen Antikörpern mittels Coagglutination in verschiedene Serovare unterteilt werden. Bei der molekularbiologischen Typisierung von Gonokokken-Stämmen spielt die Multi-Antigen-Sequenz-Typisierung (MAST) eine bedeutende Rolle. Sie beruht auf der Sequenzierung interner Regionen der Gene, die die beiden variablen äußeren Membranproteine Por und TbpB kodieren (Speziallaboratorien) (► Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität).

Befund / Interpretation

N. gonorrhoeae zählt zu den obligat pathogenen Organismen, sodass jeder Direktnachweis – unabhängig vom Infektionsort – klinisch von Bedeutung ist. Gonokokken sind keinesfalls als Bestandteil der Normalflora anzusehen.

Therapie**Therapeutische Maßnahmen**

Für die Therapie der Gonorrhoe sind β -Laktamase-stabile Cephalosporine (z. B. Ceftriaxon, Cefixim, Cefotaxim) die Mittel der Wahl. Gegen den ungezielten Einsatz von Fluorochinolonen (Gyrase-Hemmer) sprechen die mittlerweile auch in Deutschland hohen Resistenzraten von *N. gonorrhoeae* gegenüber dieser Antibiotika-Gruppe (► Resistenz). Azithromycin, bei dem ebenfalls eine zunehmende Resistenzentwicklung beobachtet werden kann, ist in Deutschland für die alleinige Behandlung der Gonorrhoe nicht zugelassen (Off-label-Use). Spectinomycin ist seit 2007 in Deutschland nicht mehr im Handel.

Unkomplizierte Gonorrhoe: Die einmalige i.m.-Injektion von Ceftriaxon (0,25 g) ist zur Behandlung der unkomplizierten Gonorrhoe der Urethra, der Zervix oder des Rektums bei Erwachsenen oder Adoleszenten sehr gut geeignet. Für die orale Einzeltherapie entsprechender Manifestationen kann Cefixim (0,4 g) eingesetzt werden. Cefotaxim (einmalig 0,5 g oder 1,0 g i.m.) kann als Alternativ-Medikament bei urogenitaler und anorektaler Gonorrhoe angewandt werden. Nur wenn vor der Therapie bekannt ist, dass der zu behandelnde Gonokokken-Stamm gegenüber Gyrasehemmern empfindlich ist, ist auch der Einsatz von Ciprofloxacin (orale Einmal-Dosis von 0,5 g) oder Ofloxacin (orale Einmal-Dosis von 0,4 g) möglich. Bei Gonokokken-Infektionen des Pharynx wird die Anwendung von Ceftriaxon (einmalig 0,25 g i.m.) oder alternativ – bei Abschluss entsprechender Resistenzen – Ciprofloxacin (einmalig 0,5 g p.o.) oder Azithromycin (einmalig 2 g p.o.) empfohlen.

Komplizierte Gonorrhoe (Keimaszension): Eine Kombinationstherapie mit mehreren Antibiotika ist indiziert, da häufig Mischinfektionen (mit Chlamydien, Mykoplasmen, Anaerobiern, Enterobacteriaceae) vorliegen.

Disseminierte Gonokokken-Infektion: Eine 1-wöchige Therapie, zunächst mit Ceftriaxon (1 g i.m. oder i.v. täglich) oder Cefotaxim (1 g i.v. alle 8 Stunden), ist angezeigt. 1–2 Tage nach Eintreten einer klinischen Besserung kann mit oral applizierbaren Medikamenten (z. B. Cefixim, 2-mal täglich 0,4 g) weiterbehandelt werden.

Da bis zu 50 % der Patienten mit Gonorrhoe gleichzeitig mit *C. trachomatis* infiziert sind, soll sich an die Behandlung der Gonorrhoe routinemäßig eine effektive Therapie von Chlamydien-Infektionen anschließen, wenn eine Koinfektion nicht durch einen sensitiven Test ausgeschlossen wurde. Den Sexualpartnern

des Patienten sollen Untersuchungen und die Behandlung von Gonokokken- und Chlamydien-Infektionen angeboten werden. (Therapie-Empfehlungen der 2009 European (IUSTI/WHO) guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults).

Resistenz

Seit 1976 kam es, ausgehend von Südostasien und Westafrika, weltweit zu einer Zunahme Penicillin-resistenter Gonokokken. Neben der plasmid-vermittelten Resistenz, die sich durch Penicillinase-Produktion (PPNG) manifestiert, tritt bei *N. gonorrhoeae* auch eine chromosomal-vermittelte Penicillin-Resistenz (CMRNG) auf. Die – häufig gleichzeitig zu beobachtende – Tetracyclin-Resistenz kann ebenfalls plasmid- (TRNG, high level-Resistenz) oder chromosomal-bedingt (tetR) sein. Auch die Resistenz gegenüber Fluorochinolonen (QRNG), die auf Mutationen im *gyrA*- (DNA-Gyrase) und *parC*- (Topoisomerase IV)-Gen beruht und früher ebenfalls vorwiegend in Afrika und Südostasien vorkam, hat sich inzwischen auf allen Kontinenten verbreitet. Daneben sind in verschiedenen Ländern auch gegenüber Azithromycin, Erythromycin, Spectinomycin, Streptomycin, Chloramphenicol und Trimethoprim-Sulfamethoxazol resistente Stämme aufgetreten. Ebenso wurden bereits Isolate mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Cephalosporinen mit erweitertem Spektrum wie Ceftriaxon und Cefixim nachgewiesen. In den letzten Jahren kam es auch in Europa, hauptsächlich aufgrund importierter Stämme, zu einer Resistenz-Zunahme. Daten des europäischen Surveillance-Programms zur Gonokokken-Empfindlichkeit zeigten für Westeuropa im Jahr 2004 eine durchschnittliche high level-Multiresistenz bei *N. gonorrhoeae* von ca. 22 %. Die durchschnittlichen Resistenzraten gegenüber Ciprofloxacin, Penicillin, Tetracyclin und Azithromycin betragen 2004 in Westeuropa ca. 31 %, 21 %, 60 % und 8 %. Diese waren bis zum Jahr 2008 auf 51 % für Ciprofloxacin und auf 39 % für Penicillin angestiegen. Von 81 Gonokokken-Stämmen, die im Jahr 2008 im Rhein-Main-Gebiet (Hessen, Rheinland-Pfalz) isoliert wurden, waren 64 % gegenüber Ciprofloxacin, 25 % gegenüber Penicillin, 16 % gegenüber Doxycyclin und 20 % gegenüber Azithromycin resistent.

Epidemiologie**Verbreitung**

Nach Schätzungen der WHO treten jährlich weltweit ca. 60 Mio. Gonorrhoe-Fälle auf, insbesondere in den Entwicklungsländern ist mit hohen Inzidenzen zu rechnen. In Deutschland fand seit 1972 zunächst ein kontinuierlicher Rückgang der Erkrankungszahlen statt. In der zweiten Hälfte der Neunzigerjahre wurden ca. 2.000–4.000 Gonorrhoe-Fälle pro Jahr gemeldet, was Gesamtinzidenzen von 2,4 bis 4,9 pro 100.000 Einwohner entsprach. Allerdings ist hierbei von einer sehr hohen Dunkelziffer auszugehen. Seit ca. dem Jahr

2000 ist in vielen europäischen Ländern eine Zunahme sexuell übertragbarer Krankheiten (STD) festzustellen, insbesondere unter Männern, die Sex mit Männern haben (MSM). In der EU betrug im Jahr 2007 die Gonorrhoe-Inzidenz durchschnittlich 9,5 Fälle pro 100.000 Einwohner. Fast drei Viertel der Gonokokken-Erkrankungen fielen hierbei auf das männliche Geschlecht. Die altersspezifischen Inzidenzen waren für beide Geschlechter in der Altersgruppe 15–24 Jahre am höchsten. Durchschnittlich ca. 70 % der Frauen mit Gonorrhoe waren jünger als 25 Jahre. In den europäischen Ländern, die kontinuierlich Daten an ECDC lieferten, hat die Anzahl der Gonokokken-Infektionen, die durch homosexuelle Kontakte erworben wurden, seit 1997 stetig leicht zugenommen. 2007 traf dieser Übertragungsweg für über ein Drittel der männlichen Gonokokken-Fälle zu.

Wirtsbereich / Reservoir

Einzigster Wirt von *N. gonorrhoeae* ist der Mensch.

Risikogruppen

Zu den Risikogruppen zählen in erster Linie Personen mit promiskuitiver hetero- und homosexueller Aktivität und deren Sexualpartner, junge Erwachsene (Alter 25 Jahre), Konsumenten illegaler Drogen und Personen mit niedrigem sozioökonomischem Status. Bei Frauen prädisponiert auch die bakterielle Vaginose für eine *N. gonorrhoeae*-Infektion. Eine hohe Gonorrhoe-Prävalenz findet sich bei Personen, die bereits früher eine Gonokokken-Infektion hatten sowie deren Sexualpartnern. So konnten bei 10–15 % der Frauen und heterosexuellen Männer, die innerhalb von 1–4 Monaten nach einer Gonorrhoe-Behandlung erneut untersucht wurden, Reinfektionen mit *N. gonorrhoeae* nachgewiesen werden. Zur Zunahme von STD während der vergangenen Jahre, insbesondere in der Gruppe der MSM ▶ Verbreitung. Ein erhöhtes Risiko für DGI ist bei Personen mit asymptomatischen lokalen Infektionen, bei Vorliegen von Komplementdefekten (z. B. C6, C7, C8) sowie bei Frauen insbesondere während der Schwangerschaft, nach Menstruation und Entbindung gegeben. Auch Neugeborene von Müttern mit unbehandelter Gonorrhoe haben ein hohes Infektionsrisiko.

Transmission / Vektoren

Die Übertragung von *N. gonorrhoeae* erfolgt durch genital-genitale, genital-anorektale, oro-genitale und oro-anale sexuelle Kontakte. Auch pharyngeale und rektale Infektionen stellen somit mögliche Weiterverbreitungsquellen dar. Hochrisiko-Personen mit hohen Infektionsraten und häufigem Wechsel der Sexualpartner tragen wahrscheinlich zur Verbreitung der STD-Erreger innerhalb dieser „Core-Gruppen“ und in die allgemeine Bevölkerung bei. Insbesondere die asymptomatisch Infizierten bzw. Patienten mit geringer Symptomatik, die keine Behandlung suchen, för-

dern die Aufrechterhaltung der Gonorrhoe in einer Population. Die Übertragung erfolgt in der Regel durch direkten Schleimhautkontakt. Zufällige Infektionsübertragung unter beengten Wohnverhältnissen und mittelbare Übertragung durch kontaminierte Gegenstände stellen eine Ausnahme dar. Von einer infizierten Mutter werden die Erreger i. d. R. unter der Geburt an das Kind weitergegeben.

Prävention / Impfstoffe

Eine aktive oder passive Impfung, die einen Schutz gegen die Vielzahl der vorkommenden verschiedenen Gonokokken-Stämme gewährleisten könnte, steht nicht zur Verfügung (▶ Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität). Die Expositionsprophylaxe durch Erkennung und Sanierung der Infizierten zur Reduktion des infektiösen Reservoirs ist als wichtigste Präventionsmaßnahme anzusehen. Die Untersuchung und Mitbehandlung der Sexualpartner des Erkrankten ist unabdingbar, um Reinfektionen des Sanierten und die weitere Ausbreitung zu unterbinden. Sexuelle Abstinenz ist bis zur Beendigung der Therapie und bis zum Verschwinden der Symptome bei Patient und Sexualpartner einzuhalten. Um eine effektive antibiotische Behandlung gewährleisten zu können, ist ein Monitoring der Antibiotika-Resistenzen von *N. gonorrhoeae* unerlässlich.

Im Rahmen der Gesundheitserziehung ist v. a. auch die zielgruppenspezifische Präventionsarbeit wie z. B. die Aufklärung insbesondere von Jugendlichen und Risikopersonen über Kondomgebrauch, Vermeidung von Sexualkontakten mit Personen mit häufigem Partnerwechsel etc. von Bedeutung. Die regelmäßige Durchführung eines Laborscreenings auf sexuell übertragbare Krankheiten (einschließlich Untersuchung auf pharyngeale und rektale Infektionen) bei Populationen mit erhöhtem Risiko wie z. B. sexuell aktiven MSM wird empfohlen. So führen bestehende STD u. a. auch zu einer signifikanten Erhöhung des Risikos für HIV-Infektionen. Patienten mit einer akuten Gonorrhoe sollte immer auch eine Untersuchung auf andere STD angeboten werden.

Mit der Credéschen Prophylaxe (Einträufelung einer 1 %igen wässrigen Silbernitrat- oder -acetatlösung in beide Augen unmittelbar nach der Geburt) kann die Gonoblennorrhoe bei Neugeborenen verhindert werden.

Ausbruchmanagement

▶ Prävention

Meldepflicht

Nach dem Infektionsschutzgesetz besteht keine Meldepflicht mehr.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

– Konsiliarlaboratorium für Gonokokken: Vivantes Netz-

werk für Gesundheit GmbH, Klinikum Neukölln, Klinik für Dermatologie und Venerologie, Rudowerstr. 48, 12351 Berlin

Web-Adressen

- CDC, Division of Sexually Transmitted Diseases: <http://www.cdc.gov/std>
- ECDC: <http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Pages/Gonorrhoea.aspx>
- International Union against Sexually Transmitted Infections: <http://www.iusti.org/>
- Multi-Antigen-Sequenz-Typisierung, Department of Infectious Disease Epidemiology, Imperial College London: <http://www.ng-mast.net/>
- Neisseria Research Community, University of Oxford: <http://www.neisseria.org/ng/>

Schlüsselliteratur

1. Edwards JL, Apicella MA (2004) The molecular mechanisms used by *Neisseria gonorrhoeae* to initiate infection differ between men and women. *Clinical Microbiology Reviews* 17 (4): 965–981
2. Genco CA, Wetzler L (eds) (2010) *Neisseria – molecular mechanisms and pathogenesis*. Caister Academic Press
3. Handsfield HH, Sparling PF (2005) *Neisseria gonorrhoeae*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th edn. Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, vol 2, pp 2514–2529
4. Janda WM, Gaydos CA (2007) *Neisseria*. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds) *Manual of Clinical Microbiology*, 9th edn. ASM Press, Washington, DC, pp 601–620
5. Tonjum T (2005) Order IV. *Neisseriales* ord. nov. In: Brenner DJ, Krieg NR, Staley JT, Garrity GM (eds) *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, 2nd edn. Springer Verlag, New York, vol 2, pp 774–798

Neisseria meningitidis

INGRID EHRHARD

Erreger

Synonym(e)

Meningokokken.

Erregerspezies

N. meningitidis

Taxonomie

Familie: Neisseriaceae; Gattung: (Genus) *Neisseria*

Historie

Der erste Bericht eines Ausbruchs von Meningokokken-Meningitis in Genf 1805 geht auf Vieusseux zurück. 1884 erfolgte der mikroskopische Erregernachweis in meningalen Exsudaten (Marchifava und Celli). Die erstmalige Anzucht von „*Diplococcus intracellularis meningitidis*“ gelang 1887 durch A. Weichselbaum in Wien aus meningalen Exsudaten von sechs Meningitispatienten *post mortem*. Meningokokken-

Keimträgertum bei gesunden Personen wurde erstmals 1896 durch Kiefer nachgewiesen.

Morphologie

Meningokokken sind gramnegative Diplokokken, deren einander zugekehrte Seiten abgeplattet sind, sodass eine „Kaffeebohnen“- , „Semmel“- oder „Nieren“-Form entsteht. Im lichtmikroskopischen Präparat zeigt *N. meningitidis* häufig Pleomorphie. Meningokokken sind unbeweglich und bilden keine Sporen. Sie besitzen in der Regel eine Kapsel aus Polysacchariden. Im Elektronenmikroskop wird das Phänomen des „Blebbing“ deutlich. Die Bakterienzelle stößt Bläschen (blebs) der äußeren Membran ab, die äußere Membranproteine (outer membrane proteins, OMPs) und Lipopolysaccharide (LPS) enthalten. Sie besitzen eine besondere Bedeutung bei der Pathogenese der Meningokokken-Erkrankung.

Genom

N. meningitidis besitzt ein zirkuläres Chromosom. Von Stämmen der *N.-meningitidis*-Serogruppen A, B und C liegen komplette Gensequenzen vor. Die Größe des Genoms des *N.-meningitidis*-Serogruppe-B-Stammes MC58 (GenBank AE002098) beträgt 2,27 Mb, der GC-Gehalt 51,5 %. Das Meningokokken-Genom enthält viele Hundert repetitive DNA-Sequenzen wie z. B. DNA-Aufnahme-Sequenzen (DUS). Meningokokken zeigen eine natürliche Kompetenz für die Transformation und ihr Genom ist durch häufige Rekombinationsereignisse charakterisiert. Des Weiteren finden sich Wiederholungen einfacher DNA-Sequenzen, die die Genexpression durch Phasenvariation (häufiges, reversibles An- und Abschalten der Genexpression) beeinflussen können. Dies spielt eine wichtige Rolle für die phänotypische Variation. *N. meningitidis* besitzt mehr Gene, die der Phasenvariation unterliegen, als jede andere bisher untersuchte Bakterienspezies. Bei der Co-Kolonisierung mit anderen Bakterien im Nasopharynx, wie sie bei Keimträgern von *N. meningitidis* die Regel ist, kann ein Austausch genetischen Materials durch horizontalen Gentransfer stattfinden. Dies trägt zur Entstehung neuer *N.-meningitidis*-Klone bei. Charakteristisch für Meningokokken-Keimträgerisolate ist ihre große genetische Heterogenität. Patientenstämme gehören dagegen in der Regel weltweit einer begrenzten Anzahl klonaler Komplexe an, die hyperinvasiven Linien zuzuordnen sind.

Vermehrung

Meningokokken wachsen *in vitro* auf Blut- oder Kochblutagar unter aeroben Bedingungen und erhöhter CO₂-Spannung (3–10 %) bei 35–37 °C. Bei mischinfizierten Materialien, z. B. aus dem Oro- und Nasopharyngealraum oder Urogenitaltrakt, ist zur Unterdrückung der Begleitflora die zusätzliche Beimpfung von Antibiotika enthaltenden Neisserien-Selektivmedien (Typen Thayer-Martin TM, Martin-Lewis

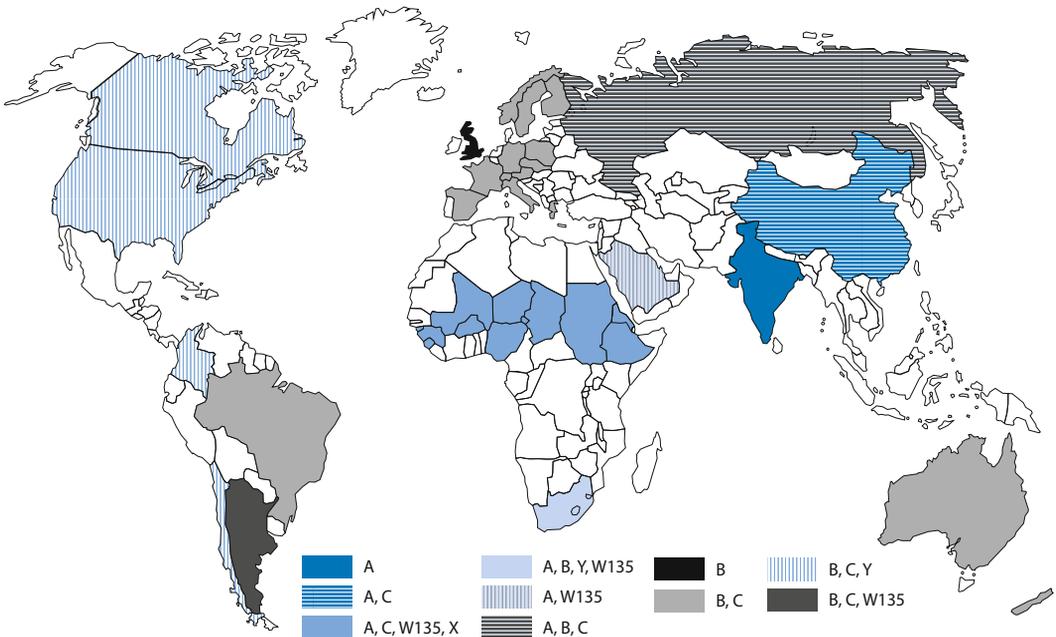
ML, modifiziertes New York City NYC) notwendig. Vor allem bei Vorschädigung der Keime sollten auch Flüssigmedien, z. B. supplementierte Hirn-Herz-Bouillon, eingesetzt werden.

Meningokokken besitzen die Fähigkeit, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden, um in den Liquorraum, in dem sie sich vermehren können, einzudringen.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Ein Charakteristikum von *N. meningitidis* ist das Vorkommen phasenvariabler Gene bei den meisten der bislang bekannten Virulenzfaktoren (► Genom). Sowohl diese Phasen-Variation als auch die Antigen-Variation durch Expression veränderter Oberflächenantigene tragen dazu bei, dass Meningokokken sich dem Immunsystem des Wirtes entziehen können. Die Polysaccharidkapsel ist ein Hauptvirulenzfaktor von *N. meningitidis*, da sie Serum-Resistenz vermittelt und Phagozytose und komplement-vermittelte Bakteriolyse verhindert. Aufgrund der Zusammensetzung der Kapselpolysaccharide lassen sich 13 Serogruppen unterscheiden (A, B, C, D, 29E, H, I, K, L, W135, X, Y, Z). Mehr als 90 % der invasiven Meningokokken-Infektionen weltweit werden durch Stämme der Serogruppen A, B, C, W135 und Y verursacht (► Abb. 1), die (mit Ausnahme von Serogruppe A) Sialinsäure in ihrer Kapsel enthalten. Die Phasenvariation der Polysaccharidkapsel fördert die Kolonisation und Infektion: ein kapselnegativer Phänotyp unterstützt die Adhäsion und Invasion von *N. meningitidis* in Schleimhautepithelzellen, dagegen ist für das Überleben der Bakte-

rien im Blutstrom die Kapsel essenziell. Des Weiteren können Meningokokken durch genetische Transformation den Phänotyp ihrer Kapsel und somit ihre Serogruppenzugehörigkeit ändern (Kapsel-Switch). Die Bindung von *N. meningitidis* an Faktor H (vermittelt über Faktor-H-Bindeproteine), einem negativen Regulator des alternativen Komplement-Pfades, erhöht ebenfalls die Resistenz des Erregers gegenüber der komplement-vermittelten Lyse. Die Anheftung der Meningokokken an die Epithelzelloberflächen im Nasopharynx des Wirtes wird durch Pili, filamentöse Lektine, vermittelt. Hierbei wird der initiale Kontakt durch Typ-IV-Pili hergestellt. Äußere Membranproteine wie die Klasse-5-Proteine (Opa und Opc) sowie das oberflächen-exprimierte Protein NadA scheinen ebenfalls von Bedeutung für die Anheftung und Invasion der Wirtszellen zu sein. Ein weiterer Hauptvirulenzfaktor von *N. meningitidis* sind die Lipopolysaccharide der äußeren Membran, die u. a. als Endotoxine für viele der Symptome bei Meningokokken-Erkrankung verantwortlich sind. Die 12 Immunotypen unterscheiden sich in der Struktur der Oligosaccharid-Region des LPS-Moleküls, wobei auch hier ein Wechsel (Switching) zwischen verschiedenen Immunotypen stattfinden kann. Oligosaccharid-Epitope des LPS, wie sie bei pathogenen Meningokokken gefunden werden können, sind auch bei verschiedenen menschlichen Zellen vorhanden (molekulare Mimikry). Eine von *N. meningitidis* produzierte extrazelluläre IgA1-Protease inaktiviert menschliches IgA1, das für die spezifi-



■ Abb. 1. In verschiedenen Regionen vorherrschende *Neisseria-meningitidis*-Serogruppen

sche, lokale Immunantwort der Schleimhaut des Nasopharynx von Bedeutung ist.

Erkrankung

Meningokokken-Erkrankung, Meningokokken-Meningitis, Meningokokken-Sepsis, Waterhouse-Friderichsen-Syndrom

Synonym(e)

Meningitis epidemica.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt 2–5 (selten 10) Tage.

Leitsymptome

Fieber; in den meisten Fällen Hautblutungen; bei Meningitis: Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, ggf. Bewusstseinsstörungen; bei Kindern: gespannte Fontanelle

Symptome

Die häufigsten durch *N. meningitidis* bedingten Erkrankungen sind die purulente Meningitis und die Sepsis. Bei der Sepsis können sich verschiedene Schweregrade entwickeln. Sie kann u. U. auch perakut als Waterhouse-Friderichsen-Syndrom mit hoher Letalität verlaufen. Mischformen mit sowohl meningitischer als auch septikämischer Symptomatik kommen vor. Bei einem Teil der Patienten finden sich zunächst Prodromalerscheinungen im Bereich des oberen Respirationstraktes. Die eitrige Meningitis beginnt in der Regel schlagartig. Sie manifestiert sich mit hohem Fieber, Schüttelfrost, Erbrechen, Kopfschmerzen, schwerem Krankheitsgefühl, Nackensteifigkeit, u. U. Opisthotonus, positiven Kernig- und Brudzinski-Zeichen, Bewusstseinsstörungen, Lichtempfindlichkeit, fokalen neurologischen Ausfällen, Krampfanfällen. Als Symptome der Meningokokken-Sepsis können hohes Fieber, Schüttelfrost, stark beeinträchtigtes Allgemeinbefinden, grau-blasses Hautkolorit, Tachypnoe, Tachykardie, Hypotension, Hypoperfusion und Zeichen von Organdysfunktionen bis zum Multiorganversagen auftreten. Die meisten Meningokokken-Patienten zeigen Hauterscheinungen wie makulo-papulöse Exantheme und Hautblutungen. Petechien oder eine Purpura, u. U. auch eine Purpura fulminans, treten bei ca. drei Viertel der Fälle auf. Die verschiedenen Hautveränderungen können gleichzeitig vorliegen und die hämorrhagische Komponente kann im Verlauf zunehmen. Auch Blutungen in die Schleimhäute und innere Organe (u. a. Nebennieren) können auftreten. Bei Säuglingen und Kleinkindern kann die Symptomatik der invasiven Meningokokken-Erkrankung weniger charakteristisch sein und sich u. a. als Fieber, Erbrechen, gespannte Fontanelle, kühle und blasse Haut, Nahrungsverweigerung, Unruhe, Schläfrigkeit, Wimmern sowie schrilles Schreien äußern. Die Symptome müssen nicht alle gleichzeitig vorhanden sein. Als weitere Symptome einer akuten Meningokokken-Erkrankung

können auch Myalgien, Herpes simplex-Reaktivierungen, Arthritis, Diarrhoe, Endophthalmitis und Perikarditis auftreten. Die seltene chronische Meningokokkämie (1–2 % aller Meningokokken-Erkrankungen) verläuft, bei in der Regel wenig beeinträchtigtem Allgemeinbefinden, mit intermittierendem Fieber, Arthralgien und einem meist makulo-papulösen Exanthem. Meningokokken können auch lokale Infektionen wie z. B. Arthritis, Sinusitis, Otitis media, Konjunktivitis, Urethritis, Zervizitis sowie eine Pneumonie hervorrufen. Die Letalität der Meningokokken-Erkrankung beträgt durchschnittlich insgesamt ca. 10 %. Bei der septikämischen Form liegt sie bedeutend höher als bei der Meningitis. Als Risikofaktoren für einen tödlichen Ausgang gelten u. a. das Vorliegen von Hypotension, Thrombopenie und Leukopenie im peripheren Blut, Fehlen eines Meningismus, komatöse Bewusstseinslage des Patienten sowie ausgedehnte Hautblutungen. Als Folgezustände nach Meningokokken-Erkrankungen können zentralnervöse sowie Innenohr-Schädigungen mit resultierender Taubheit vorkommen. Hautnekrosen können die Amputation von Gliedmaßen erforderlich machen.

Pathophysiologie

Bei dem durch Meningokokken bedingten septischen Schock kommt es zur Überschwemmung des Organismus mit Endotoxinen, bedingt durch die massive Vermehrung der Bakterien in der Zirkulation. Es besteht eine enge Korrelation zwischen der Höhe der Lipopolysaccharid-Plasmaspiegel und der klinischen Präsentation und somit der Prognose der Erkrankung. Die Letalität nimmt mit ansteigenden LPS-Plasmaspiegeln stark zu. LPS stimuliert die Produktion von Zytokinen, z. B. proinflammatorischer Zytokine wie u. a. TNF-alpha, IL-1, IL-6, IL-8, die als wichtige Mittler der Organdysfunktionen gelten. Durch Aktivierung des Gerinnungssystems, Herunterregulierung des fibrinolytischen Systems und lokalisierte Gefäßwandschädigung kommt es zu disseminierter intravasaler Gerinnung und Verbrauchskoagulopathie, Mikrothromben in den Kapillaren und somit zu Einblutungen in die Haut, Schleimhäute und innere Organe. Das vorhandene Kapillarleck führt zur Hypovolämie, die Hypoperfusion des Gewebes im Schock bedingt eine komplexe metabolische Entgleisung mit Azidose und Elektrolytstörungen. Aufgrund der kompensatorischen Vasokonstriktion kann es zu Ischämien der Haut oder sogar ganzer Gliedmaßen kommen. Die schwere Unterdrückung der Myokardfunktion resultiert in Myokardversagen, die Schädigung weiterer Organe (z. B. Lunge, Niere) in Multiorganversagen. Bei einer Meningitis finden sich hohe Zytokinspiegel im Liquorraum.

Immunantwort

Die als Porine fungierenden äußeren Membranproteine PorA (OMP Klasse 1) und PorB (OMP Klasse 2/3),

die häufigsten Proteine der Meningokokken-Oberfläche, sind äußerst immunogen. Im Verlauf einer Meningokokken-Erkrankung kommt es zu einer Immunantwort gegen eine Vielzahl weiterer bakterieller Strukturen, die häufig durch Antigen- und/oder Phasen-Variation (► Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität) charakterisiert sind. Asymptomatische Besiedlung mit Meningokokken geht ebenfalls mit der Bildung bakterizider Antikörper bei diesen Keimträgern einher, wobei das Keimträgetum eine klonspezifische Immunität bedingt. Es wird davon ausgegangen, dass sich eine natürliche Immunität gegenüber Meningokokken durch kreuzreagierende Antikörper auch aus der Kolonisation des Nasopharynx durch kommensalische *Neisseria*-Arten, insbesondere *Neisseria lactamica*, entwickelt.

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch kommen andere bakterielle Meningitiden, z. B. bedingt durch *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* u. a. in Betracht. Auch an eine bakterielle Sepsis durch andere Erreger, virale Infektionen sowie andere Erkrankungen mit hämorrhagischer Diathese (z. B. Protein-C-Mangel, Werlhof-Krankheit, Purpura Schoenlein-Henoch, viral bedingte hämorrhagische Fieber v. a. nach entsprechender Reiseanamnese) ist zu denken.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Je nach Krankheitsbild sollten Liquor, Blut (Blutkultur für die kulturelle Anzucht, EDTA-Blut oder Serum für PCR-Untersuchungen), Aspirat oder Stanzbiopsie aus Hauteffloreszenzen, Gelenkpunktat, Trachealsekret, Abstrich vom Infektionsort z. B. Konjunktiva etc. untersucht werden. Bei invasiven Erkrankungen ist zusätzlich die Entnahme eines Rachenabstriches anzuraten, bei Vorliegen einer Meningitis sollten zusätzlich immer auch Blutkulturen angelegt werden. Aufgrund der großen Umweltempfindlichkeit von *N. meningitidis* ist für die kulturelle Anzucht die unverzügliche Verarbeitung der Materialien im Labor bzw. der Einsatz von Transportmedien unerlässlich. Lagerung und Transport von Nativliquor für die Kultur sollten bei Raumtemperatur erfolgen.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopie: Im Liqueurd sediment kommen die Erreger innerhalb von Leukozyten sowie extrazellulär vor. Bei 1000facher Vergrößerung sind sie im Lichtmikroskop sichtbar, wenn mehr als 104–105 Keime pro Milliliter vorhanden sind.

Kulturelle Anzüchtung (► Vermehrung) und anschließende **biochemische Identifizierung:** *N. meningitidis* produziert u. a. die Enzyme Cytochromoxidase, Katalase sowie das Marker-Enzym Gamma-Glutamylaminopeptidase (GGT). Bei 1,2 % der Isolate handelt

es sich allerdings um GGT-defiziente Mutanten. Säureproduktion findet aus Glukose und Maltose statt.

Antigennachweis: Zum Nachweis von Meningokokken der Serogruppe B/*Escherichia coli* K1 sowie Meningokokken der Serogruppen A/C/Y/W135 mittels Latexagglutination können Nativliquor, Serum und Urin eingesetzt werden (Sensitivität im Liquor: 32–96 %, Spezifität im Liquor: 96–100 %).

PCR: Bei negativem Kulturergebnis kann eine Amplifikation der Meningokokken-DNA (z. B. *ctrA*-Gen) aus Liquor, EDTA-Blut, Serum, Gewebe, Rachenabstrichen etc. versucht werden.

Typisierung: Mittels gruppenspezifischer Antikörper lassen sich die Kapselpolysaccharide der 13 *N. meningitidis*-Serogruppen bestimmen. Die Feintypisierung der Meningokokken-Stämme erfolgt heutzutage vor allem unter Verwendung der DNA-Sequenzierung u. a. der variablen Genregionen (VR) äußerer Membranproteine (z. B. *porA*, *FetA*). Die mittels Multi-Lokus-Sequenz-Typisierung (MLST) bestimmten Sequenztypen (STs) werden klonalen Komplexen (cc) zugeordnet. Die Stammbezeichnung umfasst: Serogruppe: *PorA* VR1, *PorA* VR2:*FetA* VR:ST(cc). Die MLST hat weitgehend die für populationsbiologische Untersuchungen bislang eingesetzte Multi-Lokus-Enzym-Elektrophorese (MLEE), bei der verschiedene Elektrophoretische Typen (ET) nachgewiesen werden, abgelöst. Auch aus Nativmaterial ist eine weitergehende Typisierung mittels molekularbiologischer Methoden möglich (z. B. Serogruppen-, *porA*-, *FetA*-Bestimmung in Speziallaboratorien).

Befund / Interpretation

Als labordiagnostischer Nachweis einer invasiven Meningokokken-Erkrankung gilt gemäß Falldefinitionen des Robert-Koch-Instituts (Ausgabe 2007) bereits der mikroskopische Nachweis von gramnegativen Diplokokken in Blut, Liquor, hämorrhagischen Hautinfiltraten oder anderen normalerweise sterilen klinischen Materialien.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Die Therapie sollte so frühzeitig wie möglich eingeleitet werden. Die Verabreichung der Drittgenerations-Cephalosporine Cefotaxim (bei Kindern 200 mg/kg Körpergewicht täglich in 3 Einzeldosen; bei Jugendlichen und Erwachsenen 3- bis 4-mal 2 g täglich) oder Ceftriaxon (bei Kindern initial 1-mal 100 mg/kg Körpergewicht am 1. Tag, weiter mit 1-mal 75 mg/kg Körpergewicht täglich ab 2. Tag; bei Jugendlichen und Erwachsenen 1-mal 2 g (bis 4 g) täglich) gilt als antibiotische Behandlung der Wahl. Bei Vorliegen einer entsprechenden Empfindlichkeit der Erreger kann Penicillin G (bei Kindern 0,5 Mio. IE/kg Körpergewicht täglich, bei Jugendlichen und Erwachsenen 20–30 Mio I.E. täglich, verteilt auf 4–6 Einzeldosen) bei einer invasiven Meningokokken-Erkrankung ebenfalls einge-

setzt werden. Die Behandlungsdauer der Meningitis beträgt 4–7 Tage (Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie 2009). Bei Vorliegen einer Meningokokken-Sepsis ist die zusätzliche sofortige Einleitung einer Sepsistherapie essenziell. Hier stehen als therapeutische Maßnahmen die symptomatische Behandlung vitaler Dysfunktionen wie Schocktherapie mit Flüssigkeitsersatz, Ausgleich von Elektrolytverschiebungen und Gerinnungsstörungen etc. im Vordergrund. Für die Meningokokken-Meningitis ist die Effektivität des Einsatzes von Dexamethason durch kontrollierte Studien nicht bewiesen, er kann jedoch in Betracht gezogen werden. Da Penicillin G nicht in allen Fällen die Meningokokken aus dem Nasen-Rachen-Raum eradiziert, sollte der Indexpatient, der nicht mit Drittgenerations-Cephalosporinen behandelt wurde, vor Entlassung aus dem Krankenhaus zusätzlich eine Chemoprophylaxe erhalten.

Resistenz

Weltweit wird seit einigen Jahren zunehmend über nur mäßig Penicillin-G-empfindliche Meningokokken berichtet. Diese intermediäre Penicillin-G-Sensitivität beruht auf einer verminderten Affinität des Penicillin-Bindeproteins (PBP) 2 der *N.-meningitidis*-Stämme für dieses Antibiotikum. Sie ist auf Polymorphismen im kodierenden *penA*-Gen zurückzuführen. In den vergangenen Jahren wurden in Deutschland in bis zu 16 % der Fälle phänotypisch Meningokokken mit nur mäßiger Penicillin-G-Empfindlichkeit nachgewiesen, bei denen z. T. entsprechende Mutationen im *penA*-Gen vorlagen. Die klinische Bedeutung der verminderten Penicillin-G-Sensitivität ist unklar. Über High-Level-Penicillin-Resistenz aufgrund der Produktion einer β -Laktamase ist zwar schon berichtet worden, diese Isolate sind aber weltweit bislang äußerst selten. Die Rifampicin-Resistenz bei *N. meningitidis* kann durch Punktmutationen im *rpoB*-Gen der zweitgrößten Untereinheit der DNA-abhängigen RNA-Polymerase bedingt sein. Als weiterer Mechanismus werden Änderungen der Membranpermeabilität diskutiert. Die Selektion Rifampicin-resistenter Stämme unter Chemoprophylaxe wurde vielfach beschrieben, ihre Häufigkeit insgesamt ist jedoch gering. Verminderte Fluorochinolon-Empfindlichkeit wurde in *N. meningitidis* erstmals 1992 beschrieben. Sie beruht insbesondere auf Mutationen im *gyrA*-Gen, das die Untereinheit A der DNA-Gyrase kodiert. Seither sind in mehreren Ländern vereinzelt Meningokokken mit reduzierter Fluorochinolon-Sensitivität aufgetreten.

Epidemiologie

Verbreitung

N. meningitidis kommt weltweit vor. Im gesamten 19. und auch in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts waren in vielen Ländern der Welt neben sporadischem Auftreten große Ausbrüche und Epidemien von Meningitis epidemica zu verzeichnen, so u. a. unter den

Soldaten des 1. Weltkrieges und dem Militär und der Zivilbevölkerung des 2. Weltkrieges. Epidemien im Meningitisgürtel Afrikas treten alle 5–12 Jahre auf. Sie wurden in der Vergangenheit vor allem durch *N.-meningitidis*-Klone der Serogruppe A, in den letzten Jahren aber auch der Serogruppen C, X und W135 verursacht, wobei der entsprechende W135-Klon (ST-11-Komplex) 2000 und 2001 für Ausbrüche während und nach der Hadj in Saudi-Arabien verantwortlich war. Im jährlichen Zyklus des Meningitisgürtels finden sich die höchsten Erkrankungszahlen während der Trockenzeit. Mit Einsetzen der Regenzeit gehen sie stark zurück. Seit Ende des 2. Weltkrieges tritt die invasive Meningokokken-Infektion in den Industrieländern in der Regel in Form von Einzelerkrankungen oder lokalen Häufungen auf. Die jährliche Inzidenz in Deutschland lag seit den 90er-Jahren zwischen 0,5 und 1 Erkrankungsfall pro 100.000 Einwohner. Etwa 90–95 % der invasiven Meningokokken-Isolate Deutschlands gehören den beiden Serogruppen B und C an, wobei 2009 ca. 69 % der *N.-meningitidis*-Erkrankungen durch Serogruppe B und 21 % durch Serogruppe C bedingt waren. In den Jahren 2002–2004 hatte der Serogruppe C-Anteil 27–28 % betragen. Als häufigste Feintypen wurden in Deutschland während der letzten Jahre B:P1.7-2,4:F1-5 und C:P1.5,2:F3-3 nachgewiesen. Stämme der Serogruppe C, die dem ET-15- (= ST-11-Komplex-)Klon zuzuordnen sind, haben in der Vergangenheit in vielen Ländern der Welt, so auch in Deutschland, Ausbrüche verursacht. Der ET-15-Klon ist mit einer erhöhten Letalität verbunden. Die saisonale Verteilung in den Industrieländern zeigt einen Erkrankungsgipfel während der Wintermonate, insbesondere während der ersten drei Monate des Jahres. Die Meningokokken-Infektion ist hier typischerweise eine Erkrankung der Kinder im Alter bis zu 5 Jahren. Bis zu 40 % der invasiven Meningokokken-Isolate stammen aus dieser Altersgruppe, wobei insbesondere Säuglinge (Inzidenz > 10 pro 100.000) das höchste Erkrankungsrisiko aufweisen. Ein zweiter Morbiditätsgipfel findet sich im Adoleszentenalter.

Wirtsbereich / Reservoir

Einziger Wirt von *N. meningitidis* ist der Mensch. Durchschnittlich 10 % der europäischen Bevölkerung sind während endemischer Erkrankungsperioden mit Meningokokken im Nasen-Rachenraum asymptomatisch besiedelt, allerdings erkrankt nur ein geringer Bruchteil von ihnen. Keimträgerisolate besitzen häufig keine Polysaccharidkapsel (► Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität) und gehören in den meisten Fällen klonalen Linien an, die als apathogen einzustufen sind. Kinder unter 3 Jahren sind selten mit *N. meningitidis* besiedelt. Die Trägerquote ist im Teenager- bzw. frühen Erwachsenenalter am höchsten (30–40 %). Unter den Haushaltskontaktpersonen eines Meningokokken-Patienten findet man häufiger *N.-meningiti-*

dis-Keimträger als in der Allgemeinbevölkerung. In geschlossenen Lebensgemeinschaften (z. B. Rekruten) kann ein Trägertum von bis zu 80 % und höher erreicht werden. Aktives und passives Rauchen gehen neben weiteren Risikofaktoren mit einer erhöhten Keimträgerquote einher.

Risikogruppen

Enge Kontaktpersonen eines Meningokokken-Patienten besitzen gegenüber der Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Risiko, ebenfalls an einer Meningokokken-Infektion zu erkranken, und sollten daher eine Chemoprophylaxe und ggf. Impfung erhalten (► Prävention / Impfstoffe). Das relative Risiko ist für Haushaltskontaktpersonen am größten. Es kann bei ihnen um bis das 1200fache im ersten Monat nach Auftreten des Indexfalles erhöht sein. Das Risiko von Sekundärerkrankungen ist in der ersten Woche nach Erkrankung des Indexfalles am höchsten, es persistiert jedoch für mehrere Monate. Allerdings handelt es sich bei weniger als 5 % der Meningokokken-Erkrankungen um Sekundärerkrankungen. Zu den engen Kontaktpersonen werden gezählt: alle Familienmitglieder und sonstige Personen, die im gleichen Haushalt leben; Kontaktpersonen in Gemeinschaftseinrichtungen mit haushaltsähnlichem Charakter wie Internate, Wohnheime, Kasernen etc.; Personen, die Kontakt mit den oropharyngealen Sekreten des Erkrankten hatten (z. B. Intimpartner; enge Freunde; medizinisches Personal nach Mund-zu-Mund-Beatmung, Intubation und Absaugen des Patienten ohne Atemschutz und ohne geschlossene Absaugsysteme sowie nach intensiver Inspektion des Oropharynx ohne Atemschutz) und Kontaktpersonen in Kindereinrichtungen mit Kindern unter 6 Jahren (bei guter Gruppentrennung nur die betroffene Gruppe).

Personen mit terminalen Komplementdefekten (C7–C9) besitzen gegenüber voll immunkompetenten Individuen ein um etwa 10.000fach höheres Erkrankungsrisiko, etwa die Hälfte von ihnen erkrankt während ihres Lebens an einer Infektion mit *N. meningitidis*. Sie erleiden darüber hinaus häufiger rekurrende Meningokokken-Infektionen und erkranken häufiger an Serogruppen, die sonst selten bei invasiven Erkrankungen nachgewiesen werden (z. B. W135, Y). Weitere Risikofaktoren sind das Vorliegen eines Properdindektes und die Asplenie. Darüber hinaus sind eine Reihe weiterer Faktoren, die eine erhöhte Disposition für Meningokokken-Erkrankungen zur Folge haben können, anerkannt oder werden diskutiert: u. a. Mangel an Mannose-bindendem Lektin, Zustand nach respiratorischen Infektionen, insbesondere Influenza A, hohe Wohndichte sowie Passivrauchen bei Kindern; u. a. intimes Küssen mit mehreren Partnern, aktives Rauchen, Schüler-/Studentsein und vorhergehende Infektionen des oberen Respirationstraktes bei Jugendlichen.

Transmission / Vektoren

N. meningitidis siedelt im oberen Respirationstrakt asymptomatischer Keimträger und Patienten. Die Transmission erfolgt durch Tröpfchen. Die Keime sind insbesondere gegenüber Austrocknung empfindlich, sodass für ihre Übertragung in der Regel enger Kontakt mit einem Keimträger oder einem Meningokokken-Patienten notwendig ist. Insbesondere die Keimträger sind wahrscheinlich als wesentliche Quelle für die Verbreitung der Erkrankung anzusehen, denn die meisten Patienten mit Meningokokken-Erkrankungen hatten keinen Kontakt zu einem Erkrankungsfall.

Prävention / Impfstoffe

Hygienemaßnahmen beim Umgang mit dem Erkrankten

Die nachstehenden Schutzmaßnahmen sollten bis 24 Stunden nach Beginn einer wirksamen Therapie eingehalten werden. Eine Einzelunterbringung des Patienten ist erforderlich. Das Tragen eines Schutzkittels, von Handschuhen und eines Mund-/Nasenschutzes ist notwendig. Die hygienische Händedesinfektion ist, auch nach Ablegen der Handschuhe, durchzuführen. Die patientennahen Flächen sind routinemäßig zu desinfizieren. Die Desinfektion von Instrumenten sollte möglichst mit thermischen Desinfektionsverfahren erfolgen. Bei zentraler Desinfektion sollte für den Transport ein geschlossener Behälter eingesetzt werden. Erregerhaltige Materialien sind gemäß Abfallschlüssel 180104 zu entsorgen. Die routinemäßigen standard-hygienischen Verfahren im Krankenhaus für Geschirr, Wäsche, Textilien, Matratzen, Kissen, Decken etc. sind ausreichend. Für die Schlussdesinfektion genügen die Maßnahmen entsprechend der laufenden Desinfektion.

Chemoprophylaxe bei engen Kontaktpersonen

(► Risikogruppen)

Eine Chemoprophylaxe zur Verhinderung von Sekundärerkrankungen ist angezeigt, wenn enge Kontakte zum Indexpatienten während der letzten 7 Tage vor dessen Erkrankungsbeginn stattgefunden haben. Sie ist unabhängig vom Impfstatus durchzuführen. Als Mittel der Wahl gilt Rifampicin für 2 Tage (Neugeborene: 2-mal 5 mg/kg Körpergewicht p.o. täglich; Säuglinge, Kinder und Jugendliche bis 60 kg: 2-mal 10 mg/kg Körpergewicht p.o. täglich – maximale Einzeldosis 600 mg; Jugendliche und Erwachsene ab 60 kg: 2-mal 600 mg p.o. täglich). Als alternative Mittel können Ciprofloxacin (ab 18 Jahre: 1-mal 500 mg p.o.) und Ceftriaxon (bis 12 Jahre: 1-mal 125 mg i.m.; ab 12 Jahre: 1-mal 250 mg i.m.) eingesetzt werden (Empfehlungen der Ständigen Impfkommission STIKO am Robert Koch-Institut, Stand: Juli 2010). Für schwangere Kontaktpersonen wird Ceftriaxon empfohlen. Die Chemoprophylaxe sollte unverzüglich sowohl bei labor-diagnostisch bestätigten als auch bei wahrscheinlichen Fällen (z. B. Purpura fulminans oder Waterhouse-Fri-

derichsen-Syndrom) eingeleitet werden. Sie wird bis zum 10. Tag nach dem letzten Kontakt mit dem Indexpatienten empfohlen. In Haushaltskontakten des Meningokokken-Patienten reduziert sie das Risiko von Sekundärerkrankungen um ca. 89 %. Alle Kontaktpersonen bzw. deren Sorgeberechtigte sind, auch wenn eine Chemoprophylaxe appliziert wurde, über die Frühsymptome der Meningokokken-Erkrankung, bei denen unbedingt sofort ein Arzt aufgesucht werden muss, zu informieren.

Zur Chemoprophylaxe für den Indexpatienten ► Therapeutische Maßnahmen

Aktive Immunisierung gegen Meningokokken

Die seit den Siebzigerjahren gegen Meningokokken der Serogruppen A und C bzw. A, C, Y und W135 verfügbaren Polysaccharidkapsel-Impfstoffe sind bei Kindern unter 2 Jahren nur wenig immunogen. Die seit 2001 in Deutschland zugelassenen Polysaccharid-Protein-Konjugat-Impfstoffe gegen Serogruppe C können dagegen ab vollendetem 2. Lebensmonat eingesetzt werden. Polysaccharid-Konjugat-Impfstoffe gegen die Serogruppen A, C, Y und W135 wurden erstmals 2005 in den U.S.A. und 2010 in Europa zugelassen. Der in Deutschland derzeit zur Verfügung stehende 4-valente Meningokokken-Konjugat-Impfstoff kann ab dem Alter von 11 Jahren angewandt werden. Die STIKO empfiehlt für Deutschland die Impfung gegen Meningokokken der Serogruppe C mit einem konjugierten Meningokokken-C-Impfstoff für alle Kinder im 2. Lebensjahr zum frühestmöglichen Zeit-

punkt als Standardimpfung. Ab dem Alter von einem Jahr wird derzeit eine Impfdosis für ausreichend erachtet. Des Weiteren wird von der STIKO zur Erlangung eines individuellen Schutzes das Nachholen nicht erfolgter Impfungen jenseits des 2. Lebensjahres für alle Kinder und Jugendlichen empfohlen. Der Personenkreis, der im Rahmen von Indikationsimpfungen für Risikogruppen; Impfungen auf Grund eines beruflichen Risikos, auf Grund von Reisen und durch postexpositionelle Prophylaxe/Riegelungsimpfungen vor Meningokokken-Erkrankungen geschützt werden soll, ist in Tab. 1 aufgeführt. Auch bisher ungeimpfte enge Kontaktpersonen (Haushaltskontakte oder enge Kontakte mit haushaltsähnlichem Charakter) eines Erkrankten mit einer impfpräventablen invasiven Meningokokken-Infektion sollen – zusätzlich zur Chemoprophylaxe – zur Verhinderung später Sekundärerkrankungen so bald wie möglich nach dem Kontakt eine Meningokokken-Impfung erhalten. Ihr Krankheitsrisiko ist nämlich trotz durchgeführter Chemoprophylaxe im ersten Jahr nach Auftreten des Indexfalles gegenüber der Hintergrundinzidenz in der Allgemeinbevölkerung um das etwa 100fache erhöht.

Gegen die Serogruppe B, die in Deutschland am häufigsten isoliert wird, ist derzeit noch keine allgemeine Vakzine erhältlich. Die Polysialinsäure-Struktur der Kapsel von Gruppe-B-Meningokokken ist auch in menschlichen Geweben, z. B. neuralen Zellen, assoziiert mit einem Zelladhäsionsmolekül (N-CAM), vorhanden, was zu Immuntoleranz führt. Die in Impfstoff-

► **Tab. 1.** Impfeempfehlungen gegen Meningokokken-Erkrankungen (A, C, Y, W135) (STIKO 2010)

Impfkategorie	Indikationen
Standardimpfung	– Ab vollendetem 12. Lebensmonat
Indikationsimpfung für Risikogruppen	– Gesundheitlich Gefährdete: Personen mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten mit T- und/oder B-zellulärer Restfunktion, insbesondere Komplement-/Properdindefekte, Hypogammaglobulinämie; Asplenie
Impfung aufgrund eines erhöhten beruflichen Risikos	– Gefährdetes Laborpersonal (bei Arbeiten mit dem Risiko eines <i>N.-meningitidis</i> -Aerosols)
Impfung aufgrund von Reisen	– Reisende in Länder mit epidemischem/hyperendemischem Vorkommen, besonders bei engem Kontakt zur einheimischen Bevölkerung; Entwicklungshelfer; – Bei Aufenthalten in Regionen mit Krankheitsausbrüchen und Impfeempfehlung für die einheimische Bevölkerung – Vor der Pilgerreise (Hadj) – Schüler/Studenten vor Langzeitaufenthalten in Ländern mit empfohlener allgemeiner Impfung für Jugendliche oder selektiver Impfung für Schüler/Studenten
Postexpositionelle Prophylaxe/Riegelungsimpfung	– Bisher ungeimpfte enge Kontaktpersonen (Haushaltskontakte oder enge Kontakte mit haushaltsähnlichem Charakter) eines Erkrankten mit einer impfpräventablen invasiven Meningokokken-Infektion – Bei Ausbrüchen oder regionalen Häufungen auf Empfehlung der Gesundheitsbehörde

fen eingesetzten äußeren Membranproteine (OMP)/ äußeren Membranvesikel (OMV) von Gruppe-B-Meningokokken zeigen hingegen eine ausgeprägte Sequenz- und Antigenvariabilität (► Genom und ► Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität), protektive Antikörper werden i. d. R. nur gegen den homologen Stamm gebildet. Die Kenntnis der vollständigen Genomsequenz des invasiven Serogruppe-B-Stammes MC58 bildete die Grundlage, um Vakzine-Kandidaten zu selektionieren, die konserviert sowie oberflächen-exponiert sind bzw. sekretiert werden und die bakterizide Antikörper induzieren (reverse vaccinology). Derzeit befinden sich Impfstoffe, die jeweils mehrere entsprechende rekombinante Antigene (wie z. B. Faktor-H-bindendes Protein) enthalten, in der klinischen Erprobung. Das „Meningitis Vaccine Project“ der WHO hat einen Polysaccharid-Protein-Konjugat-Impfstoff gegen Serogruppe A entwickelt, der voraussichtlich im Jahr 2010 zugelassen und im afrikanischen Meningitisgürtel eingesetzt werden soll.

Ausbruchmanagement

Bei regionalen Häufungen oder bei Ausbrüchen von Meningokokken-Erkrankungen kann auf Empfehlung der Gesundheitsbehörden in Ergänzung der Chemoprophylaxe auch eine Meningokokken-Impfung durchgeführt werden, falls das gehäufte Auftreten durch einen impfpräventablen Stamm verursacht wird.

Meldepflicht

Nach § 6 IfSG sind Krankheitsverdacht, Erkrankung sowie Tod an Meningokokken-Meningitis oder -Sepsis namentlich zu melden. Nach § 7 IfSG besteht diese Meldepflicht nur bei direktem Nachweis von *N. meningitidis* aus Liquor, Blut, hämorrhagischen Hautinfiltraten oder anderen normalerweise sterilen Substraten.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Nationales Referenzzentrum (NRZ) für Meningokokken, Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg, Josef-Schneider-Straße 2 / E1, D-97080 Würzburg

Web-Adressen

- ECDC, Neisseria meningitidis network: www.eubis.org/neisseria.htm
- Nationales Referenzzentrum für Meningokokken (NRZM): <http://www.meningococcus.de>
- Neisseria Research Community, University of Oxford: <http://www.neisseria.org>
- The European Meningococcal Disease Society: <http://www.emgm.eu>
- World Health Organisation (WHO): <http://www.who.int/topics/meningitis/en/>

Schlüsselliteratur

1. Cartwright K (Hrsg) (1995) Meningococcal Disease. John Wiley and Sons, New York

2. Frosch M, Maiden MCJ (Hrsg) (2006) Handbook of Meningococcal Disease. Infection Biology, Vaccination, Clinical Management. WILEY-VCH Verlag, Weinheim
3. Genco CA, Wetzler L (Hrsg) (2010) Neisseria. Molecular Mechanisms of Pathogenesis. Caister Academic Press, Norfolk
4. Pollard AJ, Maiden MCJ (Hrsg) (2001) Meningococcal Disease. Methods and Protocols. Humana Press, Totowa
5. Pollard AJ, Maiden MCJ (Hrsg) (2001) Meningococcal Vaccines. Methods and Protocols. Humana Press, Totowa

Nematoden, seltene Arten

PETER KIMMIG

Erreger

Synonym(e)

Knötchenwurm (*Oesophagostomum* spp.), Haarwurm (*Capillaria* spp.), Rattenlungenwurm (*Angiostrongylus cantonensis*), Heringswurm (*Anisakis* spp.).

Erregerspezies

Trichostrongylus spp., *Ternidens deminutus*, *Oesophagostomum* spp., *Capillaria philippinensis*, *Gnathostoma spinigerum*, *Angiostrongylus* spp., *Anisakis* spp.

Taxonomie

Klasse: Nematoda, diverse Ordnungen und Gattungen

Morphologie, Vermehrung, Transmission

Trichostrongylus spp.

Trichostrongylus-Arten (Ordnung: Strongylida; Familie: Trichostrongylidae) sind verbreitete Parasiten von verschiedenen Pflanzenfressern. Die 4–8 mm langen Adultwürmer leben im Dünndarm und geben Eier ab, die mit den Fäzes der Wirte ausgeschieden werden. Die daraus schlüpfenden Larven entwickeln sich im Freien zu filariformen, infektiösen Larven (3. Larvenstadium). Die Infektion des Menschen erfolgt im Allgemeinen durch orale Aufnahme der filariformen Larven über kontaminiertes, rohes Gemüse. Im Dünndarm kommt es zu einer direkten Entwicklung zu Adultwürmern ohne Herz-Lungen-Wanderung.

Ternidens deminutus

Ternidens deminutus (Ordnung: Strongylida) ist ein hakenwurmähnlicher Nematode, der bei verschiedenen Affenarten vorkommt. Die Adultwürmer geben Eier ab, die mit den Fäzes der Wirte ausgeschieden werden; die Übertragungswege sind jedoch unbekannt, experimentelle perkutane und orale Infektionen blieben erfolglos.

Oesophagostomum spp.

Bei den verschiedenen Arten der Gattung *Oesophagostomum* (Ordnung: Strongylida; Familie: Strongylidae) handelt es sich um hakenwurmähnliche Nematoden, die bei Affen, verschiedenen Wiederkäuern und

Schweinen vorkommen. Die im Dünndarm lebenden Adultwürmer legen Eier, die mit den Fäzes der Wirte ausgeschieden werden. Daraus schlüpfen Larven, die sich im Freien bis zur dritten, infektiösen Larve weiterentwickeln. Die Infektion des Menschen erfolgt durch orale Aufnahme der infektiösen Larven.

Capillaria spp.

Die Art *Capillaria philippinensis* (Ordnung: Enoplida; Familie: Trichuridae) kann auch den Menschen befallen und erreicht hier Geschlechtsreife. Die Adultwürmer sind wahrscheinlich Parasiten von fischfressenden Vögeln. Die 2–5 mm großen Weibchen und die 1,5–4 mm großen Männchen leben im Dünndarm und legen Eier, die mit den Fäzes ihrer Wirte ausgeschieden werden. Sie embryonieren im Freien und müssen zur Weiterentwicklung von Süß- oder Brackwasserfischen aufgenommen werden, bei denen sich dann infektiöse Larven in der Muskulatur entwickeln. Der Mensch infiziert sich v. a. durch den Verzehr von rohem, larvenhaltigem Fisch. Im Dünndarm werden die Larven frei und wachsen hier direkt zu Adultwürmern heran.

Gnathostoma spinigerum

Die 1–5 cm langen Adulten von *Gnathostoma spinigerum* und nah verwandter Arten (Ordnung: Spirurida; Familie: Gnathostomatidae) parasitieren in der Magenwand von Kaniden und Feliden und geben Eier ab, die mit den Fäzes ihrer Wirte ausgeschieden werden. Die weitere Entwicklung erfolgt im Wasser über Kleinkrebse (Copepoden; 1. Zwischenwirt) sowie Fische und Frösche (2. Zwischenwirt), bei denen sich in der Muskulatur die Infektionslarven entwickeln. Die Infektion des Menschen erfolgt v. a. durch Verzehr roher oder ungenügend gekochter Fische und Frösche. Beim Menschen findet jedoch keine Entwicklung zu Adultwürmern statt, es kommt vielmehr zu einer wochenlangen Larvenwanderung durch verschiedene Gewebe, was zu entsprechenden Entzündungsreaktionen führt.

Angiostrongylus spp.

Die Adultwürmer der Gattung *Angiostrongylus* (Ordnung: Strongylida; Familie: Angiostrongylidae) leben in Blutgefäßen (Name!) von Ratten, *Angiostrongylus cantonensis* in den Pulmonalarterien (Rattenlungenswurm), *Angiostrongylus costaricensis* in den Mesenterialgefäßen. Die geschlechtsreifen Würmer erreichen 25–40 mm Länge und 0,35 mm Breite. Sie legen Eier, aus denen noch im Endwirt Larven schlüpfen, die durch Penetration des Bronchialbaums bzw. des Darms ins Freie gelangen. Die weitere Entwicklung verläuft über verschiedene Schneckenarten als Zwischenwirte, die die infektiösen Wurmlarven enthalten. Die Larven von *A. cantonensis* infizieren den Menschen oral oder perkutan über rohe oder ungenügend gekochte Schnecken. Im weiteren Verlauf wandern die

Larven über den Blutstrom bis in das ZNS, wo sie jedoch nicht geschlechtsreif werden. Die infektiösen Larven von *A. costaricensis* werden von den Schnecken ausgeschieden und gelangen über mit Schleim kontaminierte Salate und Gemüse in den Menschen.

Anisakis spp. (Heringswurm)

Die Adultwürmer der Gattung *Anisakis* (Ordnung: Ascaridida; Familie: Anisakidae) leben im Magen und Darm von Delphinen und anderen Kleinwalen. Sie geben Eier ab, die mit den Fäzes ausgeschieden werden. Die weitere Entwicklung erfolgt über Kleinkrebse (1. Zwischenwirt) und Fische (2. und 3. Zwischenwirt), die die infektiösen Larven enthalten. Der Mensch kann sich durch Verzehr ungenügend gekochter oder nur schwach marinierter Seefische mit den Larven infizieren.

Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Eine Reihe von Nematoden-Arten können beim Menschen zoonotische Infektionen verursachen. Bei *Trichostrongylus* spp., *Ternidens deminutus*, *Capillaria* spp., *Angiostrongylus costaricensis* und bei einigen Oesophagostomum-Arten entwickeln sich im Menschen adulte Würmer; bei *Gnathostoma spinigerum*, *Angiostrongylus cantonensis*, *Anisakis* spp. und anderen Oesophagostomum-Arten bleibt die Parasitenentwicklung dagegen auf dem Larvalstadium stehen. Für den natürlichen Lebenskreislauf der Parasiten spielt der Mensch i. d. R. jedoch keine Rolle, sondern er stellt einen Fehlwirt dar (Ausnahme: *Trichostrongylus* spp., *Capillaria philippinensis*). Daraus resultiert naturgemäß das Fehlen einer Wirt-Parasit-Adaptation, sodass sich gerade bei solchen Infektionen gefährliche und sogar lebensbedrohende Krankheitsbilder entwickeln können.

Erkrankung

Trichostrongyliasis, Ternidensiasis, Oesophagostomiasis, Capillariasis, Gnathostomiasis, Angiostrongyliasis, Anisakiasis

Symptome, Pathophysiologie

Trichostrongylus spp.

Klinische Symptome treten nur bei stärkerem Befall auf und äußern sich dann in Form von Bauchschmerzen, Übelkeit und Durchfällen.

Ternidens deminutus

Die adulten Würmer (Männchen 10 mm, Weibchen 14 mm) leben überwiegend im Ileum. Mittels ihrer bezahnten Mundöffnung setzen sie sich in der Schleimhaut fest, was zu Ulzerationen und Verdickungen führt. Klinische Symptome treten nur selten bei stärkerem Befall auf.

Oesophagostomum spp.

Die infektiösen Larven dringen im Dünndarm zur Weiterentwicklung tief in die Mukosa ein, was zur Bil-

dung von knotigen Veränderungen führt. Bei einigen Arten treten auch im Menschen Adultwürmer auf, die sich mit dem Vorderende in der Schleimhaut festsetzen. Die klinische Symptomatik wird durch die granulomatösen Reaktionen gegen die Larven verursacht. Diese bilden sich innerhalb weniger Wochen und sind meist schmerzhaft, in schweren Fällen kommt es zu Abszedierungen und zu einer Ileussyptomatik.

Capillaria spp.

Capillaria philippinensis: Klinische Symptome treten bei Massenbesatz der Schleimhaut-Krypten durch Adulte und Larven auf und äußern sich in Form von diffusen abdominellen Schmerzen mit wässrigen Durchfällen, in deren Folge sich ein Eiweißverlustsyndrom entwickeln kann. Durch eine – ähnlich wie bei der Strongyloidiasis – mögliche endogene Autoinfektion kann darüber hinaus ein lebensbedrohliches Krankheitsbild entstehen.

Gnathostoma spinigerum

Die klinische Symptomatik äußert sich am häufigsten in Form eines subkutanen Larva-migrans-Syndroms mit subkutanen Schwellungen und Ödemen, v. a. im Kopfbereich. Bei viszeraler Larva-migrans-Symptomatik treten abdominelle und thorakale Schmerzen, Husten, Dyspnoe und Hämoptysen auf. Am gefährlichsten ist die zerebrale Manifestation, die mit Meningitiden, Subarachnoidalblutungen und sogar Myelitiden einhergehen kann.

Angiostrongylus spp.

A. cantonensis: Infolge der Larveninvasion ins ZNS entsteht eine langsam fortschreitende eosinophile Meningoenzephalitis mit psychotischen Reaktionen und häufig letalem Ausgang.

A. costaricensis: Die Larven wandern in die Mesenterial-Arterien und entwickeln sich hier zu Adultwürmern, die Entzündungen und Gefäßnekrosen induzieren. Durch die Darmwandveränderungen kann es zu partiellem oder totalem Ileus kommen.

Anisakis spp. (Heringswurm)

Die Larven dringen in die Magen-Darmwand ein und werden hier von eosinophilen Granulomen eingeschlossen, was zu Schmerzen im Magen-Darbereich führen kann.

Diagnostik

Trichostrongylus spp.

Die Diagnostik erfolgt durch den mikroskopischen Nachweis der Eier im Stuhl. Morphologisch weisen Trichostrongylus-Eier eine große Ähnlichkeit zu Hakenwurmeiern auf.

Ternidens deminutus

Die Diagnostik erfolgt durch den mikroskopischen

Nachweis der Eier im Stuhl, die Hakenwurmeiern sehr ähnlich sehen, jedoch geringfügig größer sind.

Oesophagostomum spp.

Die Diagnose erfolgt bei patenten Infektionen durch den Nachweis der Eier im Stuhl, die sich allerdings von Hakenwurmeiern mikroskopisch nicht unterscheiden lassen. In biotisch entnommenen Knoten lassen sich die Larven nachweisen.

Capillaria spp.

Die Diagnostik beruht auf dem mikroskopischen Nachweis der Eier im Stuhl (*C. philippinensis*). Morphologisch weisen die Eier ähnlich wie Trichuris-Eier zwei charakteristische Polpfropfen auf, haben jedoch eine gerade gestreckte Form.

Gnathostoma spinigerum

Der Nachweis von Antikörpern ist möglich, wird aber durch Kreuzreaktionen mit anderen Nematoden erschwert.

Angiostrongylus spp.

Die Diagnose der Angiostrongyloidiasis kann auf serologischem Wege versucht werden, ist wegen der Kreuzreaktionen aber schwierig. Ein direkter Larvennachweis gelingt i. d. R. nicht. Auch bei *A. costaricensis* werden wegen der starken Granulombildung i. d. R. keine Geschlechtsprodukte frei, oft gelingt die Diagnose erst auf histologischem Wege.

Anisakis spp. (Heringswurm)

Für die Diagnostik sind sensitive und vergleichsweise spezifische serologische Tests entwickelt worden, nichtsdestoweniger wird ein Großteil der Diagnosen erst histopathologisch gestellt.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Trichostrongylus spp.

Für die Therapie einer Trichostrongyliasis eignen sich wie bei den Hakenwurmartem Benzimidazolcarbamate (z. B. Mebendazol, 2×100 mg/d für 3 Tage; Albendazol 1×400 mg).

Ternidens deminutus

Die Therapie von *T.-deminutus*-Infektionen erfolgt wie bei Hakenwürmern mit Benzimidazolcarbamatem oder Pyrantel.

Oesophagostomum spp.

Therapeutisch haben sich Albendazol und Pyrantel als wirksam gegen die Adultwürmer erwiesen, gegenüber den Larven ist die Wirksamkeit noch unklar.

Capillaria spp.

Als Mittel der Wahl gegen *C. philippinensis* gilt Alben-

dazol (400 mg 2 × tägl.), das sowohl gegen Adulte als auch gegen Larven wirksam ist.

Gnathostoma spinigerum

Als Mittel der Wahl gilt Albendazol in einer Dosierung von 400 mg täglich über 3 Wochen.

Angiostrongylus spp.

Eine Therapie kann mit Mebendazol versucht werden, ist aber wegen des Wurmzerfalls riskant.

Anisakis spp. (Heringswurm)

Eine Chemotherapie der Anisakiasis ist nicht bekannt, die chirurgische Entfernung der Granulome gilt als Methode der Wahl.

Epidemiologie

Verbreitung

Die Trichostrongyliasis ist v. a. in Nordafrika und Asien, insbesondere dem Iran heimisch. Man geht weltweit von ca. 5 Millionen Infizierten aus. In manchen Gebieten sind Trichostrongylus-Infektionen häufiger als Hakenwurminfektionen.

Ternidens deminutus kommt in Afrika und Südostasien vor, menschliche Infektionen sind jedoch nur aus Ost- und Südafrika bekannt.

Die Ösophagostomiasis kommt v. a. in Afrika (Togo, Ghana, Uganda, Nigeria) vor, kann aber auch in anderen tropischen Ländern auftreten.

Die intestinale Capillariasis tritt in erster Linie in Südostasien auf und kann lokal (Philippinen, Thailand) sehr verbreitet sein.

Die Gnathostomiasis ist in Gebieten relativ häufig, in denen roher Fisch verzehrt wird. Dies gilt in erster Linie für Südostasien, seltener für Mittel- und Südamerika.

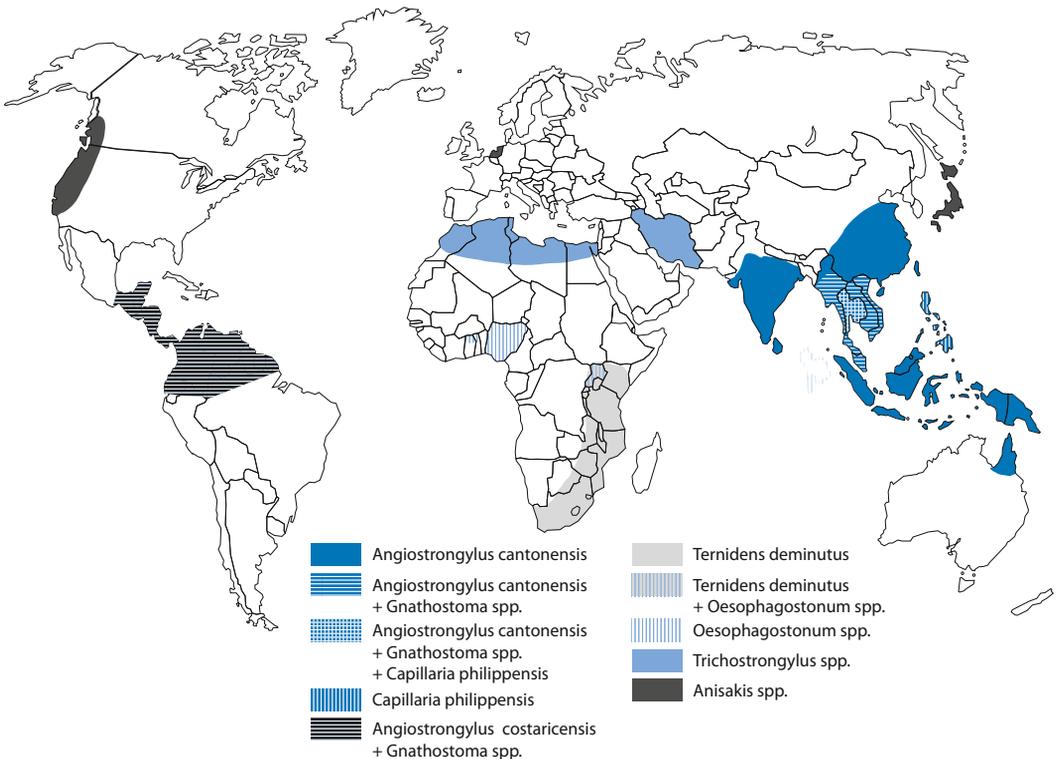
Der Rattenlungenwurm kommt vor allem in Südostasien und den tropischen Inseln des Pazifiks vor. *Angiostrongylus costaricensis* wird in ganz Mittelamerika und dem nördlichen Südamerika beobachtet.

Ein Anisakis-Befall der Seefische ist weltweit verbreitet, Infektionen des Menschen kommen besonders in den Ländern vor, in denen häufig roher oder mariner Fisch gegessen wird (z. B. Japan, Holland).

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Offizielle Referenzzentren existieren nicht, als fachlich qualifiziert sind sämtliche parasitologischen und tropenmedizinischen Einrichtungen anzusehen. Spezielle Erfahrungen bestehen nur in den Ländern, in denen die Infektionen endemisch vorkommen.



▣ **Abb. 1.** Verbreitungsgebiete seltener Nematoden-Arten

Web-Adressen

- CDC-Center for Disease Control and Prevention: <http://www.cdc.gov/ncidod/dpd/parasites/>

Schlüsselliteratur

1. Beaver PC, Jung RC, Cupp EW (1984) *Clinical Parasitology*, 9th edn. Lea & Febiger, Philadelphia
2. Burkhardt F (Begr), Neumeister B, Geiss K, Braun R, Kimmig P (Hrsg) (2009) *Mikroskopische Diagnostik: Bakteriologie, Mykologie, Virologie, Parasitologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
3. Daengsvang S (1980) A monograph on the genus *Gnathostoma* & gnathostomiasis in Thailand. Southeast Asian Medical Information Center, Tokyo
4. Ishikura H, Namiki M (eds) (1989) *Gastric anisakiasis in Japan*. Springer-Verlag, Tokyo
5. Löscher T, Burchard GD (Hrsg) (2010) *Tropenmedizin in Klinik und Praxis*, 4. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
6. Palmer SR, Lord Soulsby, Simpson DIH (eds) (1998) *Zoonoses*; Oxford University Press, Oxford

Neotestudina rosatii

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

Neotrombicula autumnalis

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

Nephropathia epidemica

- ▶ Hantaviren

Nepuyo-Virus

- ▶ Bunyaviren

Neu-Delhi Metallo-Beta-Laktamase 1 (NDM-1) und andere Carbapenemasen: Resistenzmechanismen multiresistenter „Superbakterien“

GHOLAMREZA DARAI, LOTHAR ZÖLLER

Jedes Jahr infizieren sich weltweit mehrere Millionen Menschen mit Keimen, die gegen die bisher bekannten Antibiotika teilweise oder sogar vollständig resistent sind. Für die Bundesrepublik Deutschland wird eine Zahl von 500.000 bis 1 Mio. Personen pro Jahr genannt [5]. Es wird geschätzt, dass ca. 50.000 davon an diesen bakteriellen Infektionen versterben. In den Vereinigten Staaten von Amerika sind etwa 70% der Erreger nosokomialer Infektionen resistent gegen mindestens ein Antibiotikum. Häufig sind Patienten mit multiresistenten Bakterienstämmen infiziert, die gegen mehrere Antibiotika resistent sind [1, 7, 8, 9]. Die Zunahme der Resistenzentwicklung bei bakteriellen Infektionserregern ist u.a. auf die freie Zugänglichkeit dieser Substanzen in vielen Ländern, eine unkritische Anwendungspraxis sowie den massenhaften Einsatz von Antibiotika in der Nutztierhaltung zurückzuführen [3].

Während bei den grampositiven Bakterien Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*-Stämme und Vancomycin-resistente Enterokokken die Hauptprobleme darstellen, sind es bei den gramnegativen Bakterien die wachsenden Resistenzraten bei Nonfermentern und Enterobakterien. Hier baut die Therapie im Wesentlichen auf Betalaktam-Antibiotika, von denen

die Carbapeneme das breiteste Wirkungsspektrum aufweisen. Bakterien haben jedoch zahlreiche Varianten von Betalaktamasen entwickelt, die in der Lage sind, den allen Antibiotika dieser Klasse gemeinsamen Betalaktamring zu hydrolysieren. Die Betalaktamasen unterscheiden sich jedoch im Spektrum der Betalaktam-Antibiotika, die sie jeweils als Substrat erfassen (Penicillinasen, Cephalosporinasen, Carbapenemasen), in ihrer Kodierung auf Plasmiden bzw. dem Chromosom, in der Induzierbarkeit ihrer Expression, in ihrem aktiven Zentrum, in ihrer Inhibierbarkeit durch Betalaktamase-Inhibitoren vom Typ der Clavulansäure usw. Besonders gefürchtet, und vor allem im Hospitalbereich zu finden, sind Breitspektrum-Betalaktamasen, die Penicilline, Cephalosporine und Monobactame hydrolysieren und damit die gängigsten Substanzen, die in der empirischen Initialtherapie von Infektionen eingesetzt werden. Besonders verbreitet sind die Extended-Spectrum-Beta-Laktamase-(ESBL)-bildenden Enterobakterien, in erster Linie ESBL-bildende *E. coli*- und *Klebsiella*-Stämme, bei denen überdies meist auf dem gleichen Genabschnitt, auf dem die Betalaktamase kodiert wird, auch noch Koresistenzen gegen weitere Antibiotika lokalisiert sind, die nicht den Betalaktamen angehören. Die Gene für die ESBL und Koresistenzen befinden sich auf übertragbaren genetischen Elementen, die auf Resistenzplasmiden lokalisiert sind, und können daher besonders leicht zwischen Bakterien übertragen werden. In der Therapie der ESBL-Bildner sind Carbapeneme, die durch ESBL nicht hydrolysiert werden, die Antibiotika der Wahl und daher wichtige Reserveantibiotika. Aber in den vergangenen Jahren wurde zunehmend auch über das Auftreten von Carbapenemasen