

bitoren gegen die virale RNA-Polymerase zeigen ansatzweise eine positive Beeinflussung des klinischen Verlaufs einer Coronavirus-Erkrankung. Eine wirksame Immunprophylaxe steht zurzeit nicht zur Verfügung. Natürliche Infektionen mit Coronaviren verleihen einen bedingten Schutz über einen Zeitraum von etwa 1 Jahr gegenüber einer Reinfektion mit dem betreffenden Coronavirus-Serotyp. Prophylaktische intranasale Applikation mit alpha-Interferon führt zu einer Reduzierung der Virusreplikation und einer scheinbaren Verminderung klinischer Symptome, jedoch ist mit allergischen Reaktionen zu rechnen. Der experimentelle Einsatz von Nukleosidanaloga gegen die Replikation, vor allem der neuen Coronaviren, erscheint Erfolg versprechend.

Meldepflicht

Es besteht keine Meldepflicht bei Verdacht oder gesicherter Diagnose auf Coronavirus-Infektion, außer SARS-Coronavirus, ► SARS-Coronavirus.

Weiterführende Informationen

Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Es gibt keine Referenzzentren oder Speziallabors für Coronaviren in der Bundesrepublik Deutschland.

Web-Adressen

- www.cdc.gov
- www.virology.net
- www.rki.de

Schlüsselliteratur

1. Holmes KV, Lai MMC (2001) Coronaviridae: The Viruses and their Replication. In: Holey PM, Knipe DM (eds) Fields Virology, 4th edn. Lippincott-Raven Publ, pp 1163–1186
2. Mc Intosh K(2001) Coronaviruses. In: Holey PM, Knipe DM (eds) Fields Virology, 4th edn. Lippincott-Raven Publ, pp 1187–1204
3. White DO, Fenner FJ (eds) (1994) Coronaviridae. In: Medical Virology, Academic Press, San Diego, pp 451–455
4. Antimicrob Agents Chemother. 2006, 50(6):2000–2008
5. J Virol 2005 January; 79(2):884–895

Corynebacterium diphtheriae

HANS-GÜNTHER SONNTAG

Erreger

Synonym(e)

Diphtheriebakterium

Erregerspezies

C. diphtheriae

Taxonomie

Familie Actinomycetales, Gattung (Genus) Corynebacterium

Historie

Die Darstellung des Krankheitsbildes der Diphtherie findet sich bereits im Corpus Hippocraticum. Auf Epidemien von „Halskrankheit“ größeren Ausmaßes und in Intervallen von etwa 25 Jahren wird aber erst im 16. Jahrhundert hingewiesen. 1821 beschrieb Bretonneau erstmals die typischen klinischen Merkmale. Klebs wies 1883 in mikroskopischen Präparaten von diphtherischen Membranen neben Kokken in Ketten Stäbchen nach. 1984 isolierte Loeffler das Diphtheriebakterium erstmals in Reinkultur, induzierte damit experimentell in Meerschweinchen eine Diphtherie und bewies damit die Ätiologie der Diphtherie. Roux und Yersin zeigten 1888, dass selbst bakterienfreie Kulturfiltrate für Meerschweinchen tödlich waren und gaben damit den ersten Hinweis auf die Wirkung des Diphtherietoxins, was durch von Behring über den Nachweis des Antiserums gegen das Toxin und dessen Schutzwirkung im Tierversuch gegen die tödlich wirkende Intoxikation eine Bestätigung fand. Roux konnte 1894 durch die therapeutische Applikation von Pferdeimmenserum gegen Diphtherietoxin bei Diphtherieerkrankten die Letalität um 50 % reduzieren. Smith und von Behring gelang die erfolgreiche aktive Immunisierung von Kindern erstmals mit einer Mischung von Toxin und Antitoxin. 1923 wurde von Ramon formalinaktiviertes Toxin („Toxoid“) für die aktive Impfung eingeführt und in der Folge zwischen 1930 bis 1945 in den meisten westlichen Ländern im Rahmen von Impfprogrammen bei Kindern verwendet, was zu einer deutlichen Reduktion der Inzidenz der Diphtherie führte.

Morphologie

C. diphtheriae-Bakterien sind – wie praktisch alle anderen Corynebakterien – grampositive, unbewegliche, schlanke Stäbchen, oft leicht gekrümmt und mit keulenförmiger Auftreibung. Auch kurze und coccoide Formen sind möglich. Charakteristisch ist die V- oder Y-förmige Lagerung. Mit der Färbung nach Neisser stellen sich im Präparat von auf Blutagar oder Loeffler-Serum gezüchteten *C. diphtheriae* in den gelb-braun gefärbten Stäbchen schwarz-blaue Polkörperchen, sogenannte methachromatische Granula dar, die allerdings nicht spezifisch für *C. diphtheriae* sind.

Genom

Das Diphtherietoxin-Gen ist mittels PCR nachweisbar.

Vermehrung

Nach einer Inkubationszeit von 2–5 Tagen erkranken ca. 20 % der nicht immunen infizierten Personen.

Erkrankungen

Diphtherie

(Die Hautdiphtherie bleibt in der Regel lokalisiert und kommt vor allem in den Tropen, aber auch in westlichen Ländern, insbesondere bei gesellschaftlichen Randgruppen: Obdachlose, Alkoholiker, Drogensüchtige, vor.)

Inkubationszeit

2–4 Tage (maximale Variabilität: 1–10 Tage).

Symptome

Die klinischen Manifestationen der Diphtherie können lokal begrenzt bleiben, typischerweise in Form von Pseudomembranen im Nasopharyngealraum, laryngeal oder tracheobronchial.

Wesentliche Symptome sind:

- Tonsillitis oder Pharyngitis mit grau-braunen Belägen mit Ausdehnung auf die Uvula und den weichen Gaumen,
- Lymphknoten- und Halsschwellung, verbunden mit einer pseudomembranösen Pharyngitis und Zeichen einer systemischen Toxizität (Blässe, Ödeme, Erbrechen),
- Heiserkeit und Stridor,
- Gaumensegellähmung,
- blutig seröser Nasenausfluss mit Schleimhautbelägen.

Pathophysiologie

Lokal treten Nekrotisierung, Gefäßdilatation, Ödembildung, Blutungen und Fibrinausscheidung auf. Die dadurch entstehenden Pseudomembranen enthalten Fibrin, Leukozyten, Erythrozyten, abgetötete Epithelzellen und Bakterien. Unter den Membranen ist die Submucosa ödematös geschwollen. Eine toxische Fernwirkung kann die Organe Herz (Myokarditis), Nervensystem (Demyelinisierung) und die Niere (tubuläre Nekrose) betreffen. Die tödliche Dosis des Toxins beträgt 0,1 mg pro Kilogramm Körpergewicht.

Immunantwort

Eine überstandene Diphtherie hinterlässt in der Regel eine lang anhaltende Immunantwort

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch kommen andere Erkrankungen des Rachenraumes in Betracht, wie

- Infektiöse Mononukleose: Im Unterschied zur Diphtherie breiten sich die Membranen nicht über die Tonsillen hinaus aus, bleiben hell und bluten nicht.
- Streptokokkenangina: Es werden keine Membranen ausgebildet, der Rachen ist stark gerötet und es besteht hohes Fieber.
- Angina Plaut-Vincenti: meist einseitige, nekrotisierende Angina, die sich mikroskopisch durch

den Nachweis von Schraubenbakterien und Fusobakterien abgrenzen lässt.

- Epiglottitis: in der Regel durch *Haemophilus* hervorgerufen, verläuft sie akuter; die Epiglottis ist hellrot ohne Membranauflagerung.

Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Rachenabstrich.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopie: Ein Direktnachweis von Corynebakterien aus dem Originalmaterial ist nicht diagnostisch verwertbar, da der Erreger mikroskopisch von anderen apathogenen Corynebakterien nicht abgegrenzt werden kann.

Kultur: Abstrichmaterial wird auf Schafblutagar (optimalerweise mit einem Fosfomycin-Blättchen zwecks Hemmung der Begleitflora), auf Rinderserum-Platten nach Loeffler, dem Cystein und Tellurit enthaltenden Tinsdale-Agar oder auf Clauberg-III-Agar, einem selektiven Medium zur Unterdrückung der Begleitflora, ausgestrichen. Der Clauberg-Agar nutzt die Telluritresistenz von *C. diphtheriae* aus; verdächtig sind die durch Telluriteinlagerung schwarz gefärbten Kolonien, die von einem blauen Hof umgeben sind.

Identifikation: Verdächtige Kolonien (gräuliche Kolonien mit evtl. schwachem Hämolysehof auf Blutplatten, schwarze oder braune Kolonien auf Tellurithaltigen Medien) werden nach Gram gefärbt. Liegen grampositive coryneforme Stäbchen vor, werden Subkulturen auf Blutagar und Loeffler-Serum angelegt. Die biochemische Identifikation erfolgt über die positive Katalasereaktion, die negative Ureasereaktion (im Gegensatz zu *C. ulcerans* und *C. pseudodiphtheriticum*), den fermentativen Abbau von Glucose (nicht Saccharose) und die Nitradreduktion. Aufgrund der unterschiedlichen Koloniemorphologie, dem Hämolysevermögen und der Fähigkeit Glykogen und Dextrin abzubauen werden die drei Biovarien *mitis*, *intermedius* und *gravis* unterschieden.

Toxinnachweis: *C. diphtheriae* hat (von seltenen Fällen bei *C. ulcerans* und *C. pseudotuberculosis* abgesehen) die einzigartige Fähigkeit, durch sogenannte Lysogenisierung mit einem Phagen das Diphtherietoxin zu produzieren. Der Nachweis der Toxinbildung erfolgt im Präzipitationstest nach Elek. Mit Diphtherie-Antitoxin getränkte Filterpapierstreifen werden in den Agar eingelegt und der zu prüfende Stamm aufgeimpft. Das produzierte Toxin diffundiert in den Nährboden und reagiert mit den Antikörpern, was zur Bildung einer weißen Präzipitationslinie führt. Eine weitere Möglichkeit ist der Nachweis des Toxins mittels PCR.

Befund/Interpretation

Allein der positive Toxinnachweis ist ausschlaggebend für die Bestätigung einer Diphtherie.

Therapie

Therapeutische Maßnahmen

Bei Vorliegen einer klinischen Diphtheriesymptomatik ist der Patient zunächst nach seinem Impfstatus zu befragen. Ist dieser unklar oder liegt definitiv keine Auffrischungsimpfung vor, so muss zur schnellen Eindämmung der Toxinwirkung eine passive Immunisierung, d. h. die Gabe von Diphtherieantitoxin in Form von humanem Diphtherieantiserum oder Pferdehyperimmunglobulin erfolgen. Diese ist so früh wie möglich durchzuführen, da nur freies, extrazelluläres, noch nicht von der Zielzelle aufgenommenes Toxin durch Antiserum inaktiviert werden kann. Je nach Schwere des Krankheitsbildes hat eine Therapie mit 500–2000 IE Antitoxin pro kg Körpergewicht zu erfolgen. Eine bereits vorliegende Allergisierung gegen tierisches Serum muss durch einen Intrakutantest ausgeschlossen werden.

Erst an zweiter Stelle steht die Gabe von Antibiotika (Penicillin G oder Erythromycin). Bei der Larynx-Diphtherie sind unter Umständen nur die rechtzeitige Intubation und die operative Entfernung der verlegenden Membranen lebensrettend.

Resistenz

Es besteht eine hohe Empfindlichkeit gegenüber Penicillin bzw. Erythromycin, aber auch gegen andere Antibiotika, wie Tetrazykline, Rifampicin und Clindamycin. *C. diphtheriae* ist relativ resistent gegen Umwelteinflüsse; z. B. gegenüber Austrocknung an Oberflächen und Gegenständen, was für die Erregerübertragung von Bedeutung ist.

Epidemiologie

Verbreitung

C. diphtheriae ist der Erreger einer der klassischen Seuchen der Menschheitsgeschichte. Bei einem saisonalen Morbiditätsgipfel im Winter und im Frühjahr trat die Diphtherie mit einer Periodizität alle 30–40 Jahre in seuchenhafter Dimension auf. Während noch zu Anfang des letzten Jahrhunderts vor allem Kinder unter 15 Jahren betroffen waren, sind in neueren Epidemien Erkrankungen bei Erwachsenen vorherrschend. Infektionen durch *C. diphtheriae* können weltweit beobachtet werden. Die asymptomatischen Träger perpetuieren die endemische wie die epidemische Form der Diphtherie. Die Inzidenz und das Muster des Auftretens der Diphtherie hat sich in den letzten 50–75 Jahren dramatisch verändert. In der östlichen Welt sank sie von 150 auf weit unter 1 Erkrankung pro 100.000 Einwohner pro Jahr. In der Dritten Welt ist zwar ein Rückgang zu beobachten, jedoch ist die Krankheit immer noch endemisch. In Russland

und Teilen der früheren Sowjetunion ist in den letzten Jahren ein beunruhigender Anstieg zu verzeichnen gewesen. Raten von bis zu 17 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr wurden in Moskau und in Sankt Petersburg verzeichnet, wobei Erwachsene und Kinder gleichermaßen betroffen waren. Die Ursache mag ein unzulänglicher Impfschutz sein.

Wirtsbereich / Reservoir

Das Erregerreservoir für *C. diphtheriae* ist ausschließlich der Mensch.

Risikogruppen

Obwohl die Impfung das Risiko an Diphtherie zu erkranken nicht völlig eliminiert, sind vor allem ungeimpfte Individuen oder solche, bei denen der Impfschutz im Erwachsenenalter nicht aufgefrischt wurde, gefährdet. Circa 50 % der deutschen Bevölkerung weist im Erwachsenenalter einen ungenügenden Impfschutz auf. In westlichen Ländern sind in Armut und schlechten hygienischen Verhältnissen lebende Menschen sozialer Randgruppen (Alkoholiker, Drogensüchtige) gefährdet an Diphtherie zu erkranken. Aber auch Reisende in tropische und subtropische Länder oder Russland oder mit Asylbewerbern in Kontakt kommende Bürger westlicher Länder haben ein erhöhtes Risiko.

Transmission / Vektoren

C. diphtheriae wird durch Aerosole, die von hustenden Diphtherieerkrankten oder asymptomatischen Trägern ausgestoßen werden oder über die Hände übertragen. Bei der Hautdiphtherie steht die Übertragung durch Schmierinfektion im Vordergrund.

Virulenz und Antigenvariabilität

C. diphtheriae ist nicht invasiv. Seine Pathogenität beruht auf dem Diphtherietoxin, einem Exotoxin als alleinigem Virulenzfaktor. Die genetische Information für die Toxinbildung liegt auf dem Genom eines Bakteriophagen, der sich in die DNA der Wirtszelle integriert. Nur lysogene Stämme haben die Fähigkeit zur Toxinbildung und können sie bei Verlust des Phagen verlieren. Das Diphtherietoxin ist ein sehr potenter Inhibitor der Proteinsynthese in eukaryontischen, nicht aber in prokaryontischen (Bakterien-) Zellen. Zusammen mit einer Induktion der Apoptose führt seine Wirkung zum Zelltod.

Prävention / Impfstoffe

Die Prophylaxe gegen Diphtherie besteht in einer aktiven Immunisierung mittels formalinbehandeltem Toxin (Toxoid). Zum Aufbau der Immunität beginnt man im Säuglingsalter (2.–3. Lebensmonat) mit zwei intramuskulären Injektionen im Abstand von vier Wochen, einer Booster-Impfung nach etwa einem Jahr und im 6. Lebensjahr. Alle weitere zehn Jahre wird eine Auffrischungsimpfung empfohlen.

Ausbruchmanagement

Bei Auftreten von Erkrankungen müssen die Infizierten bis zum Nachweis der Elimination von *C. diphtheriae* isoliert werden. Keimträger werden aufgrund von Umgebungsuntersuchungen identifiziert und saniert.

Meldepflicht

Nach dem Infektionsschutzgesetz sind Krankheitsverdacht, Erkrankung und Tod an Diphtherie sowie der direkte und indirekte Nachweis von toxinbildenden *C. diphtheriae* meldepflichtig.

Weiterführende Informationen**Referenzzentren/ Expertenlaboratorien**

- Dr. G. Funke, Institut für Medizinische Mikrobiologie der Universität Zürich, Gloriastrasse 32, CH-8028 Zürich

Web-Adressen

- <http://www.astdhpphe.org/infect/dip.html>
- <http://www.cdc.gov/nip/publications/pink/dip.pdf>
- <http://www.medicine.com/EMERG/topic138.htm>

Schlüsselliteratur

1. Burkhardt F (Hrsg) (1992) Mikrobiologische Diagnostik. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
2. Köhler W, Eggers HJ, Fleischer B, Marre R, Pfister H, Pulverer G (Hrsg) (2001) Medizinische Mikrobiologie. 8. Aufl. Urban und Fischer, München, Jena
3. Mandell G, Douglas RG, Bennett JE. (Hrsg) (1995) Principles and Practice of Infectious Diseases, 4th edn. Churchill Livingstone, New York
4. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (Hrsg) (1995) Manual of Clinical Microbiology, 6th edn. ASM Press, Washington DC

Corynebacterium jeikeium

HANS-GÜNTHER SONNTAG

Erreger**Synonym(e)**

Corynebakterien der JK-Gruppe; weitere Erreger dieser Gruppe sind: *Actinomyces* (*Corynebacterium*) *pyrogenes*, *Arcanobacterium* (*Corynebacterium*) *hämolyticum*, *Rhodococcus* (*Corynebacterium*) *equi*

Erregerspezies

Corynebacterium jeikeium

Taxonomie

Familie: Actinomycetales; Gattung: Corynebacterium

Historie

Seit einigen Jahren wiederholt beschriebene Gruppe coryneformer Mikroorganismen, die als Teil der

Hautflora in der Inguinal- und Perinealregion, besonders bei hospitalisierten Patienten gefunden wurden.

Morphologie

Grampositive, kokkoide Kurzstäbchen.

Genom

Das Genom (und Plasmide) sind teilweise sequenziert. Weitere Informationen unter <http://www.genedb.org>.

Vermehrung

Langsames Wachstum auf Blutagar.

Erkrankung

Entsprechend der Organmanifestation z. B. Endokarditis, Sepsis.

Synonym(e)

Nicht bekannt.

Inkubationszeit

Nicht bekannt.

Leitsymptome

Dem jeweiligen Krankheitsbild entsprechend.

Symptome

Die Keime wurden verschiedentlich aus Blut, Liquor und infizierten Wunden von abwehrgeschädigten Patienten sowie bei Endokarditis und nach Herzoperationen isoliert. Sie wurden ebenfalls bei Patienten mit kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse (CAPD) gefunden (Katheterkontamination als Ursache für Sepsis).

Pathophysiologie

Nicht bekannt.

Immunantwort

Nicht bekannt.

Differenzialdiagnose

Wegen der geringen Häufigkeit von Erkrankungen im Menschen keine Aussage möglich.

Diagnostik**Untersuchungsmaterial**

Punktate, Abstriche.

Diagnostische Verfahren

Mikroskopie: Wegen der Ähnlichkeit mit coryneformen Mikroorganismen lässt sich das mikroskopische Präparat aus dem Primärmaterial nicht für eine Differenzialdiagnose verwenden.

Kultur: langsames Wachstum auf Blutagar in kleinen grau-weiß glänzenden Kolonien ohne Hämolyse, auf Tinsdale-Medium Wachstum ohne schwarz-braunen Hof.