2

Infektionskrankheiten

R. Eckhardt, K.-H. Meyer zum Büschenfelde, G. Mössner,
R. Thomssen und W. Bommer

A. Einführung

1. Mikrobiologisch-immunologische Grundlagen der Infektionskrankheiten

R. Thomssen

a) Infektion und Infektionskrankheit

Zu den Infektionskrankheiten rechnen im weitesten Sinne alle Erkrankungen des Menschen, die das Resultat der Wechselwirkung zwischen Mikroorganismen und dem menschlichen Makroorganismus sind.

Man bezeichnet die dabei beteiligten Mikroorganismen als „Krankheitserreger“. Ist dies berechtigt? Es genügt z. B. ein ausreichender Kontakt mit dem Masernvirus, um bei Kindern, die vorher nie an Masern erkrankt waren, in einem hohen Prozentsatz eine klinisch manifeste Masernerkrankung hervorzurufen. Die individuelle Variationsbreite des sehr regelmäßigen Krankheitsablaufes ist gering. Die Mikrobe diktiert praktisch Inkubationszeit und Symptomatik der Erkrankung. Die disponierenden Bedingungen scheinen bei allen Menschen in gleichem Maße als speciesspezifische Eigenschaft gegeben zu sein. In diesem Falle ist es durchaus sinnvoll, das Masernvirus als „Krankheitserreger“ zu bezeichnen. Erstkontakt mit Polioviren führt dagegen sehr viel weniger regelmäßig zu klinisch apparenten Erkrankungen an spinaler Kinderlähmung. Inapparente Infektionen des Intestinaltraktes herrschen vor. Nur in einem sehr geringen Prozentsatz aller Infektionen kommt es zur Vermehrung des Virus im ZNS mit Ganglienzellzerstörung und schlaffen Lähmungen. Man führt den niedrigen Manifestationsindex dieser Erkrankung darauf zurück, daß die disponierenden Bedingungen im Vergleich zu den Masern nicht speciesspezifisch obligat bei jedem Menschen und zu jeder Zeit gleichmäßig vorhanden sind, sondern individuell variieren, d. h. endogenen und exogenen Einflüssen unterliegen. Genau genommen gilt die schmale individuelle Variationsbreite der Masernerkrankung nur für bestimmte Populationen. In Schwarzafrika sind die Masern mit sehr hoher Sterblichkeit belastet. Eingeborenepopulationen von Inseln des Stillen Ozeans (z. B. Fidschi) wurden nach Erstkontakt mit Eu-

ropäern durch Masern fast ausgerottet. Das relativ einheitliche Bild, das die Masern bei uns bieten, könnte z. B. auf der Selektion relativ resistenter Populationen im Verlauf der Stammesgeschichte beruhen. Ob nun relativ konstante Bedingungen des menschlichen Wirtsorganismus für die pathogenen Mikrobenwirkungen vorhanden sind, wie bei den Masern, oder eine individuelle Variabilität dieser Bedingungen, wie bei der Poliomyelitis, vorliegt, stets ist die Grundlage des Krankheitsgeschehens die Infektion mit einer Mikrobe. Es ist deshalb vernünftig, Infektionskrankheiten als erregerbedingte Erkrankungen zu definieren und die ätiologisch und pathogenetisch beteiligten Mikroben als Erreger zu bezeichnen.

Zwischen Infektion und Infektionskrankheit muß jedoch klar unterschieden werden:

Unter einer *Infektion* verstehen wir die Gesamtheit folgender Vorgänge: Den Kontakt des Organismus mit einem Erreger, die Aufnahme dieses Erregers in den Organismus, seine Vermehrung in empfänglichen Geweben oder Wirtszellen mit Bildung von Nachkommen-schaft und Wirkstoffen sowie die spezifische Aktivierung von Immunmechanismen, die im günstigen Fall zur Elimination der Mikroben führen und Immunität gegenüber späteren Superinfektionen gewähren.

Unter einer *Infektionskrankheit* verstehen wir Art und Grad der durch den Infektionsprozeß bedingten Zellschädigungen und Funktionsstörungen mit subjektiv empfundenen und objektiv meßbaren Folgen, die Manifestation der Infektion.

Nicht jede Infektion führt zu einer Infektionskrankheit, jedoch setzt eine Infektionskrankheit eine Infektion voraus. Viele Infektionen mit voll ausgebildeter Infektionsaktivität verlaufen klinisch völlig stumm. Andererseits ist die Schwere des Krankheitsbildes nicht immer quantitativ mit der Menge der im Organismus vermehrten Erreger korreliert. Es besteht zudem häufig eine Phasenverschiebung der Ereignisse der Infektion und der Infektionskrankheit: Das Maximum der Erregervermehrung im Organismus liegt zeitlich gesehen häufig in der späten Inkubationszeit, vor dem Ausbruch der klinischen Erkrankung.

Die Unterscheidung zwischen Infektion und Infektionskrankheit ist von großer praktischer Bedeutung.

Zum Beispiel vermag die mikrobiologisch-serologische Diagnostik wohl die Vorgänge der Infektion zu

analysieren. Sie kann zur Aufklärung der Ätiologie beitragen, sie kann Art und Grad der Infektionsaktivität bestimmen und auch feststellen, ob früher bereits eine bestimmte Infektion durchgemacht wurde und jetzt Immunität gegenüber Neuinfektion besteht. Ohne Unterstützung durch klinische Angaben vermag sie jedoch direkt keine Aussagen über die Art und den Schweregrad des vorliegenden Krankheitsprozesses zu machen. Die Infektion ist, ganz unabhängig davon, ob und in welchem Grade sie sich als Infektionskrankheit manifestiert, der bestimmende Vorgang auch für die Epidemiologie. Die Ausscheidung der Erreger verläuft bei klinisch inapparenten Infektionen i. allg. nicht anders als bei manifesten Erkrankungen. Patienten ohne klinische Manifestation der Infektion sind als unbekannte Infektionsquelle sogar gefährlicher als Patienten mit manifester Erkrankung. Allerdings werden Infektionserreger häufig vor Ausbruch der klinischen Erkrankung in sehr viel stärkerem Maße ausgeschieden als während des Höhepunktes der Erkrankung. Auch ein Patient mit manifester Infektionskrankheit kann deshalb vorübergehend eine für seine Umgebung nicht erkennbare Ansteckungsquelle sein. Zu erwähnen in diesem Zusammenhang sind ferner persistierende Infektionen ohne klinische Manifestation (Keimträger, Ausscheider u. a.). Sie sind besonders gefährliche Infektionsquellen. Die Infektion steht auch im Zentrum des immunologischen Geschehens. Das Überstehen einer subklinisch verlaufenden Infektion führt in der Regel in gleichem Maße zu einer Immunität gegenüber späterer Superinfektion wie das Überstehen einer klinisch manifesten Infektionskrankheit. Schließlich hat sich gezeigt, daß ein wichtiges Instrument in der Behandlung von Infektionskrankheiten, die Chemotherapie, ihren Ansatzpunkt im wichtigsten Vorgang des Infektionsprozesses, der Vermehrung der Erreger im Organismus, hat. Das Verständnis der Infektionsvorgänge ist für die Klinik, Epidemiologie und Prophylaxe von Infektionskrankheiten Voraussetzung.

b) Epidemiologie

Charakteristisch für Infektionen aller Art ist ihre *Übertragbarkeit*: Endemien und Epidemien (weltweite Pandemien bis hin zu örtlichen Kleinepidemien) sind besonders augenfälliger Ausdruck dafür. Allerdings gibt es viele Infektionen, bei denen man unter natürlichen Bedingungen kaum mit einer Übertragung rechnen muß. Zu ihnen gehören in der Regel solche, die von der normalen Mikrobenflora des menschlichen Organismus ihren Ausgang nehmen und sich erst dann zu einer Infektion mit möglichen Krankheitsfolgen entwickeln, wenn bestimmte Dispositionen vorliegen (z. B. Immunschwäche). Andere Infektionen können einen besonders hohen Kontagiositätsindex haben. Er läßt sich messen, indem man die Zahl infizierter Kontaktpersonen zur Gesamtzahl der Personen, die Kontakt mit einer Infektionsquelle haben, feststellt. So wie auf der Ebene der

individuellen Auseinandersetzung einer Mikrobe mit einem Wirtsorganismus oft erst bestimmte variable Bedingungen des Organismus den Infektionserreger zum Krankheitserreger machen, so ist auch die Kontagiosität einer Infektionskrankheit nicht allein durch Eigenschaften des Erregers geprägt, sondern durch viele andere Faktoren, die den Übertragungsweg und die Empfänglichkeit der Kontaktpersonen beeinflussen:

Ein staphylokokkeninfizierter Talgdrüsenabsceß auf der Haut ist für die Allgemeinheit an und für sich ziemlich uninteressant. Ist jedoch eine Krankenschwester auf einer Säuglingsstation Trägerin einer solchen Infektion, kann sie zur Quelle schwerer Pyodermien bei ihren Pfleglingen werden, die in diesem Alter – wahrscheinlich wegen fehlender, schützender, ungesättigter Fettsäuren in der Haut – hochempfindlich für derartige Infektionen sind. Der hautnahe Kontakt bei der Pflege erleichtert die Übertragung. Welche Infektionen zu den leicht übertragbaren gerechnet werden müssen, läßt sich also nicht absolut festlegen. Rufen übertragbare Infektionen gefährliche Krankheitsbilder hervor und können sie sich leicht in der Bevölkerung ausbreiten, bezeichnet man sie als *Seuchen*.

Die mit der Übertragbarkeit zusammenhängenden Phänomene sind Gegenstand der *Epidemiologie*. Epidemiologie ist keineswegs nur die tabellarische Auflistung von Infektions- und Krankheitshäufigkeiten nach Raum und Zeit (mit den Begriffen Morbidität, Mortalität, Letalität, Manifestationsindex, Kontagiositätsindex u. a.), sondern umfaßt auch die Art der Aufnahme und Ausscheidung der Krankheitserreger, die Übertragungsart (Tröpfcheninfektion, Schmierinfektion durch faecal-oralen Kontakt, sexuelle, perinatale, intrauterine Übertragung, Nadelstich und Bluttransfusion als iatrogene Übertragung, Insektenstich, Einatmen von infiziertem tierischen Kotstaub oder Bißverletzung u. a.). Auch Infektionsreservoir (Mensch, Tier, Boden, Wasser u. a.) und Vektoren (Insekten, Carnivoren u. a.), die den Erreger aktiv oder passiv übertragen, werden einschließlich ihrer Lebensgewohnheiten und der Resistenz gegen Bekämpfungsmaßnahmen unter Berücksichtigung ökologischer Folgen untersucht. Schließlich kann das Ansteckungsrisiko von verschiedenen Faktoren, wie Alter, Geschlecht, Rasse, beruflicher Tätigkeit, Immunschwäche, Schwangerschaft, abhängig sein. Die Epidemiologie ist dabei Ansatzpunkt für prophylaktische Maßnahmen. In vielen Fällen lieferte sie gerade in jüngster Zeit auch erste Hinweise auf den Charakter eines bis dahin unbekannten Erregers (Legionella, HIV, Borrelien der Lyme-Disease, Hepatitis Non-A, Non-B u. a.).

Amtliche Statistiken auf nationaler und übernationaler Basis informieren ständig über die Mortalität und Morbidität der gefährlichen, übertragbaren Infektionskrankheiten des Menschen. Grundlage für eine solche Statistik in der Bundesrepublik Deutschland und West-Berlin ist das Bundesseuchengesetz, das die Meldepflicht für diese Krankheiten bestimmt. Über ihre Häufigkeit in den verschiedenen Bundesländern informieren kurzfristig veröffentlichte Statistiken im Bundesgesund-

heitsblatt. Die Zahlen werden an die WHO weitergemeldet und erscheinen in regelmäßigen weltweiten Statistiken. Gesundheitsämter und Medizinaluntersuchungsämter geben auf Anfrage Auskunft. Die Meldepflicht ist Grundlage für Sofortmaßnahmen der Seuchenbekämpfung durch die Gesundheitsbehörden.

c) Erreger von Infektionskrankheiten

Taxonomisch gehören die Erreger von Infektionskrankheiten den Viren, Protisten und verschiedenen Tierspecies an. Infektionserreger, die zum Tierreich gehören, sind Helminthen und Arthropoden. Zu den höheren, eukaryonten Protisten gehören Pilze und Protozoen, zu den prokaryonten Formen Bakterien und bakterienähnliche Mikroben. Viren sind DNA- oder RNA-haltige Partikel, die sich nur in lebenden Zellen vermehren können. Eine Kennzeichnung der einzelnen pathogenen Mikroorganismen findet der Leser am Beginn der speziellen Kapitel.

In den letzten beiden Jahrzehnten sind neue Erreger von Infektionskrankheiten entdeckt worden, ein Zeichen für die Lebendigkeit dieses Zweiges der Medizin. 1970–1980: Rotaviren, Hepatitis-B-Virus, Hepatitis-A-Virus, Hepatitisdelta-virus, das menschliche Parvovirus B 19 (*Erythema infectiosum*), viele neue Typen der Gruppe der Warzenviren; *Legionella pneumophila* u. a. 1980–1988: Die AIDS-Viren HIV-1 und HIV-2, das Virus der adulten T-Zell-Leukämie (HTLV-1), das menschliche Herpesvirus 6 (HHV-6) (*Exanthema subitum*), verschiedene Erreger der Hepatitis-Non-A, Non-B, weitere Warzenviren, HTLV-2; *Borrelia burgdorferi* u. a.

Die gleiche Erregerart kann verschiedene Krankheitsbilder hervorrufen, umgekehrt können verschiedene Erregerarten eine sehr ähnliche, rein klinisch nicht differenzierbare Symptomatik bedingen. Um diesem Tatbestand Rechnung zu tragen, wurde die Einteilung der speziellen Infektionskrankheiten (s. S. 25 ff.) streng nach ätiologischen Gesichtspunkten vorgenommen. In einigen differentialdiagnostischen Kapiteln wurde jedoch außerdem versucht, das Gebiet nach klinischen Hauptsyndromen zu gliedern. Für die Einteilung nach ätiologischen Gesichtspunkten war der derzeitige Stand der mikrobiologischen Erkenntnisse über die Verwandtschaftsgrade der verschiedenen Erregerarten maßgebend.

d) Allgemeine Grundlagen der Pathogenese von Infektionskrankheiten

Für den Arzt augenfällig ist zunächst eine gewisse Regelmäßigkeit des Verlaufes bestimmter Infektionskrankheiten, eine mehr oder minder typische Phänomenologie des Krankheitsbildes mit Symptomen unterschiedlichsten Stellenwertes, die aber dennoch in ihrer Gesamtheit geeignet sind, zur Diagnose, Prognose und zur Beurteilung des Effektes der therapeutischen Maßnah-

men beizutragen. Die Vielfalt der Phänomene hat man mit Hilfe einiger Parameter zeitlich zu ordnen versucht. Die *Inkubationszeit*, der Zeitraum zwischen dem mutmaßlichen Kontakt und dem Auftreten der ersten Krankheitserscheinungen, weicht bei manchen Infektionskrankheiten oft nur um wenige Tage von einem typischen Mittelwert ab, so daß mit ihr prognostisch und diagnostisch gerechnet werden kann, obwohl bei keiner Infektionskrankheit genau bekannt ist, weshalb sie eigentlich überhaupt vorhanden ist und welche Faktoren ihre Länge determinieren. Häufig läßt sich dann ein sog. *Prodromal- oder Initialstadium* von dem eigentlichen Höhepunkt der Erkrankung abgrenzen, indem eine Häufung bestimmter Symptome den erfahrenen Arzt bereits erkennen läßt, welches Krankheitsbild sich in den nächsten Tagen entwickeln wird. Wiederum weiß man wenig über die zugrunde liegenden Vorgänge, auch wenn man versucht, sie mit den Begriffen Generalisation oder Organmanifestation zu umschreiben. Auch die Dauer der Erkrankung bis zum Eintreten der *Rekonvaleszenz* ist oft weitgehend normiert, wobei gerade hier nur sehr wenig darüber bekannt ist, welche Mechanismen die Ausheilung akuter Erkrankungen im konkreten Fall herbeiführen und wann es zur Persistenz einer Infektion mit oder ohne Chronifizierung des Krankheitsprozesses kommt. Der sog. *Fiebertypus* ist lediglich eine Bezeichnung für die bei bestimmten Infektionen sehr typisch verlaufenden Fieberkurven. Schließlich ist ein weiteres Phänomen die *Ansteckungsfähigkeit* der erkrankten Patienten, die jeder Arzt im Umgang mit Infektionskrankheiten zu beachten hat.

Viele Infektionskrankheiten sind aufgrund der vorstehend genannten Parameter, der Regelmäßigkeit des Krankheitsverlaufes, einiger charakteristischer Hauptsymptome, den sog. *führenden Symptomen*, und der Übertragbarkeit schon sehr früh, lange bevor man etwas über ihre Ätiologie wußte, als selbständige Krankheitsbilder erkannt worden, insbesondere dann, wenn sie sich außerdem durch seuchenhafte Ausbreitung mit hoher Mortalität oder Restschäden in der Rekonvaleszenz auszeichneten.

Der erfahrene Arzt vermag auch heute vielfach aufgrund der vorstehend genannten Kriterien eine *Diagnose* zu stellen. In dem normierten Krankheitsverlauf drückt sich aus, daß die Wechselwirkung zwischen Erreger und Organismus durch Determinanten geprägt ist, die bei beiden Partnern ziemlich konstant vorhanden sind. In vielen Fällen sind andererseits jedoch die Krankheitserscheinungen uncharakteristisch für einen bestimmten Erreger (z. B. bakteriell oder virusbedingte Infektionen des Darmtraktes, des Urogenitaltraktes, der oberen und unteren Luftwege, des Rachens, der Meningen und des Gehirns u. a.). Hier kann höchstens eine ätiologische Verdachtsdiagnose erhoben werden. Die endgültige Diagnose erfolgt durch mikrobiologisch-serologische Untersuchung.

Wenn man davon ausgeht, daß das *pathologische Geschehen* einer Infektionskrankheit v. a. dort stattfindet, wo man Erreger oder Erregerprodukte nachweisen

kann, dann ist von außerordentlichem Interesse die Einordnung von Erregerisolationsergebnissen und von Antikörpernachweisen in das durch Inkubationszeit und gestaffelten Krankheitsablauf gegebene Zeitschema. In der Tat drückt sich die Infektionskrankheiten innewohnende Regelmäßigkeit des Verlaufes auch darin aus, daß man Erreger und Antikörper zu bestimmten Zeitpunkten der Infektion in bestimmten Körperflüssigkeiten, Ausscheidungen oder Geweben nachweisen kann. Erst mit diesen Informationen, die den Infektionsverlauf charakterisieren, bekommt der Arzt die betreffende Infektionskrankheit voll in den Griff. Sie sind essentiell dann, wenn die Möglichkeit eines inapparenten, abortiven oder uncharakteristischen Krankheitsverlaufes besteht. Sie sind weiterhin v.a. erforderlich für die Beurteilung der Ansteckungsfähigkeit des Patienten und für eine Festsetzung der Zeit einer eventuellen Absonderung (Quarantäne). Außerdem liefern die Erregernachweise Ansatzpunkte für die Chemotherapie und für die Immunprophylaxe.

Durchforscht man die Literatur nach dem, was gemeinhin unter *Pathogenese* der Infektionskrankheiten verstanden wird, stellt man fest, daß darunter i.allg. Übertragungsweg und Infektionsweg des Erregers im Organismus bis zum Orte seiner Wirkung gemeint sind, mit anschließender pathologisch-anatomischer Beschreibung des Gewebeschadens. Diese Vorgänge kennt man im großen und ganzen bei den meisten Infektionskrankheiten. Sehr viel weniger ist allerdings darüber bekannt, welche erregerspezifischen und wirtsspezifischen Faktoren die Ausbreitung und Vermehrung der Erreger sowie ihre Ansiedlung an bevorzugten Orten im Organismus determinieren und welche Toxizitätsfaktoren letztlich zu den beobachteten pathologisch-anatomischen Veränderungen führen. In den letzten 10 Jahren hat man diesen Problemen wieder vermehrt Aufmerksamkeit geschenkt, nicht nur bei den Viren, sondern auch bei Bakterien, Pilzen und Parasiten:

Die machtvollen therapeutischen Effekte der antibakteriellen Chemotherapie haben zwar gezeigt, daß in der Ereigniskette der Pathogenese einer Infektionskrankheit – von einigen wenigen Ausnahmen abgesehen – die Vermehrung des Erregers ein essentielles Bindeglied darstellt und Hemmung und Ausschaltung dieser pathogenen Wirkung eine Therapieerfolg herbeiführt, ohne daß man über die Bedingungen der Keimvermehrung im Organismus oder über die molekularen Vorgänge ihrer Toxizität genaue Vorstellungen zu haben braucht. Dennoch versagt die Chemotherapie in vielen Fällen. Sie ist nur beschränkt in der Lage, Morbiditätsziffern zu senken. Die Viruschemotherapie hat erst in der letzten Zeit mit dem Acyclovir einen ersten Durchbruch erzielt. Die Entwicklung von Resistenzen gegen bislang hochwirksame Chemotherapeutica wie bei den Malariaerregern schafft neue Probleme.

Zur Verbesserung von Diagnostik, Therapie und Prophylaxe ist die Kenntnis der Pathogenese von Infektionskrankheiten – wo erforderlich, auf molekularer Basis – unumgänglich.

Die folgende Erörterung soll einen groben Überblick über Pathogenitätsfaktoren von Mikroben und Abwehrmechanismen des menschlichen Organismus geben:

a) *Pathogene Wirkungen von Bakterien*

Relativ einfach zu verstehen ist die Pathogenese bakterieller Infektionskrankheiten, bei denen die von den Bakterien produzierten *Ektotoxine* in rein dargestellter Form injiziert das volle Krankheitsbild wie nach einer natürlichen Infektion imitieren können. Zu diesen Infektionskrankheiten gehört z.B. die Diphtherie. *Corynebacterium diphtheriae* siedelt sich auf der Schleimhaut des Rachens an und produziert dort das Diphtherietoxin, das dann im Organismus verteilt wird und an bestimmten, insbesondere parenchymatösen Organen seine zellschädigenden Wirkungen ausübt, die pathologisch-anatomisch als Nekrosen in Erscheinung treten. Das Toxinmolekül hat einen sog. A-Anteil, der die eigentlich toxische Wirkung in der Zelle ausübt, und einen B-Anteil, der für die spezifische Bindung an Rezeptoren in der Zellmembran parenchymatöser Zellen verantwortlich ist. Das A/B-Prinzip ist bei vielen bakteriellen Toxinen verwirklicht. Es erinnert an die Struktur von Viren, bei denen meist ein Protein in der Hüllmembran die Aufgabe übernimmt, an einen Rezeptor in der Zellmembran von Wirtszellen zu binden und auf diese Weise u.a. die besondere Gewebsaffinität der Viren determiniert, während nach der Einschleusung des Virus die virale Nucleinsäure im Zuge ihrer Vermehrung zu den toxischen Erscheinungen führt (s.u.). Diese „Rezeptoren“ in der Zellmembran von Wirtszellen, die Toxine (und Viren) zu binden vermögen, haben bestimmte, meist unbekannte physiologische Funktionen. Wie viele bakterielle Toxine wirkt das Diphtherietoxin A-Protein als eine Adenin-Ribosyl-Transferase, die Adeninribosyl aus NAD freisetzt und an Proteine koppelt. Eine ähnliche Enzymaktivität besitzen Toxine von *Pseudomonas aeruginosa*, *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli*, *Bordetella pertussis* u.a. Man weiß heute, daß das Diphtherietoxin die Translocase bei der Proteinsynthese hemmt, soweit Untersuchungsbefunde, die man an Gewebekulturen erhoben hat, verallgemeinert werden dürfen. Dennoch ist vieles in der Pathogenese der Diphtherie unklar. Die rasche Nekrose parenchymatöser Organe ist mit einer Hemmung der Proteinsynthese alleine nicht erklärbar. Unklar ist auch, weshalb sich *Corynebacterium diphtheriae* vorzugsweise auf den Schleimhäuten des Rachens vermehrt und keine Bacteriämie verursacht. Dagegen ist es heute möglich, die Frage zu beantworten, warum *Corynebacterium diphtheriae* Diphtherietoxin produziert. Die Toxinbildung ist Ausdruck einer lysogenen Konversion, einer Infektion der Bakterien mit bestimmten Bacteriophagen.

Die Pathogenese zahlreicher weiterer bakterieller Infektionen kann auf ihre Ektotoxine zurückgeführt werden: Das Ektotoxin von *Clostridium tetani* blockiert inhibitorische Synapsen im Rückenmark und führt mögli-

cherweise zur Anreicherung von Acetylcholin in der myoneuralen Synapse. Gasbrandbakterien sondern eine Reihe nekrotisierender und hämolysierender Ektotoxine ab, darunter Lecithinasen, Kollagenasen und Enterotoxine. Das Gift von *Clostridium botulinum* blockiert die Freisetzung oder die Produktion von Acetylcholin an den myoneuralen Synapsen. *Staphylococcus aureus* bildet ein Enterotoxin, das nach Aufnahme in den Intestinaltrakt neurale Rezeptoren stimuliert, deren Impulse zentral weitergeleitet werden und eine erhöhte Darmaktivität bedingen. Das Enterotoxin von *Vibrio cholerae* aktiviert die Adenylatcyclaseaktivität und reichert dadurch Cyclo-3,5-AMP an. Dies führt zu starker Hypersekretion von Chloriden und Wasser und zu einer Hemmung der Natriumrückresorption. Ähnlich wirken Enterotoxine von *E. coli* und *Salmonella typhimurium*. *Bordetella pertussis* aktiviert ebenfalls Adenylatcyclaseaktivität und produziert zusätzlich ein solches Enzym. In diesem Falle wird phagocytotische Aktivität gegenüber den Bakterien gehemmt. *Vibrio cholerae* und *Bordetella pertussis* steigern die Adenylatcyclaseaktivität durch Einflußnahme auf die GTP-Bindung durch die α -Untereinheiten der stimulierenden bzw. inhibierenden Kopplungsproteine im „second-messenger“-System. Das erythrogene Toxin von *Streptococcus pyogenes* Gruppe A ruft das Scharlachexanthem hervor.

Diesen weitgehend durch Ektotoxine determinierten pathogenetischen Elementarprozessen steht eine Pathogenese gegenüber, wie sie sich bei der Tuberkulose findet. Bei der Pathogenese der Tuberkulose spielen Ektotoxine von *Mycobacterium tuberculosis* keine Rolle. Die Ursache für die bei Tuberkulose beobachteten spezifischen Gewebereaktionen ist vielmehr eine Resultante der allergischen Wechselwirkung zwischen Bestandteilen des Erregers und dem durch sie spezifisch stimulierten cellulären Immunsystem (s. S. 12). Wenn diese „Immunpathogenese“ der Tuberkulose molekular gesehen auch weitgehend ungeklärt ist, so ist doch deutlich, daß Art und Ausmaß der tuberkulösen Entzündungsreaktion stark vom Tatbestand abhängt, ob es sich um eine primäre Infektion handelt oder um die Infektion eines Organismus, bei dem aufgrund früheren Kontaktes mit *Mycobacterium tuberculosis* bereits eine spezifische Stimulierung des cellulären Immunsystems vorliegt.

Zwischen diesen beiden sehr verschiedenen Möglichkeiten der Pathogenese einer bakteriellen Infektionskrankheit ordnet sich eine ganze Reihe von Erkrankungen an, bei denen Toxine produziert werden, die zwar nicht einziger Determinationsfaktor der Erkrankung sind, jedoch zu ihrer Symptomatologie beitragen. Zu solchen Toxinen gehören die *Endotoxine* gramnegativer Bakterien, die beim Zerfall der Bakterien frei werden, wobei v.a. die Phospholipidkomponente giftig zu sein scheint. Vordergründig ist ihre fiebererzeugende Wirkung. Pathogenetisch wichtig sind v.a. ihre Schockwirkung, ihre Hemmung der Organdurchblutung und die durch sie hervorgerufene disseminierte intravasculäre Coagulation (Waterhouse-Friderichsen-Syndrom). Auch Abort nach Harnwegsinfektionen wurde beschrieben.

Die volle Symptomatik einer durch gramnegative Erreger hervorgerufenen Infektionskrankheit, wie z.B. eines Typhus abdominalis, bei der solche Endotoxine freigesetzt werden, kann durch Injektion dieser Stoffe in Versuchstiere nicht simuliert werden.

Neben diesen symptomatologisch wichtigen Toxinen steht eine ganze Reihe von Toxinen und Enzymen, die von Bakterien in vitro zwar produziert werden, deren Bedeutung für die Pathogenese jedoch offen ist. Zu diesen Toxinen gehören z.B. die vielen Hämolysine von Streptokokken und Staphylokokken, die NADase, Hyaluronidase usw. Die Aufzählung all dieser Stoffe und die Auffassung, daß möglicherweise die pathogene Wirkung der betreffenden Mikroben eine Ensembleleistung dieser Stoffe darstellt, verschleiert meist den wahren Tatbestand der Unklarheit über die eigentlichen spezifischen Toxizitätsfaktoren.

Je mehr Einzelfakten bekannt werden – und eine Fülle mikrobiologischer Einzeluntersuchungen liegt vor –, um so mehr wird deutlich, wie sehr man sich vor jeder Art von Verallgemeinerung hüten muß, wenngleich in der letzten Zeit bei einigen Toxinen (s.o.) überraschende Ähnlichkeiten in ihren Wirkungen zu Tage getreten sind. Dasselbe gilt für die speziellen Invasivitätsfaktoren, für die Fähigkeit der Mikroben zur Ausbreitung im Organismus, sowie für ihre spezifische Gewebeeaffinität, auch Tropismus genannt, 2 weitere wesentliche Komponenten der pathogenen Wirkung von Bakterien. Die *Invasivität* der Bakterien beruht v.a. auf ihrer Fähigkeit, die natürlichen Resistenzmechanismen des Organismus, die die Ausbreitung der bakteriellen Infektion hemmen, zu überwinden (s. S. 6). Die *spezifische Gewebeeaffinität*, meist auf der Grundlage von Mikromilieubedingungen, die die Erstansiedlung von Bakterien und auch die Auswahl des Organs, in das vorzugsweise Metastasierungen erfolgen, bedingen, ist bei Bakterien zwar nicht so deutlich ausgeprägt wie bei Virus- und Rickettsieninfektionen, jedoch mehr oder minder auch vorhanden. Schon die Tatsache, daß die menschenpathogenen Bakterien im tierischen Organismus verschiedener Species nicht immer die gleichen Vermehrungsbedingungen finden, weist auf die Bedeutung solcher Faktoren hin. Eindrucksvollstes Beispiel eines bakteriellen Organotropismus ist die fast selektive Ansiedlung von *Brucella abortus* in der Placenta von Rindern, Ziegen und Schafen, für die das Erythritol verantwortlich ist, ein Zucker, der speziell in der Placenta dieser Tiere reichlich vorkommt und selektiv von den Bakterien als Energiequelle selbst in Gegenwart von Glucose verwendet wird. Das Beispiel macht besonders deutlich aufmerksam auf die durch Determinanten des Wirtsorganismus und der Bakterien geprägte Spezifität ihrer Wechselwirkung. Der Tatbestand, daß sich z.B. *Bordetella pertussis* vorzugsweise im Schleimhautepithel der Luftwege vermehrt und nicht in den Schleimhäuten des Urogenitaltraktes, oder daß *Corynebacterium diphtheriae* und *Neisseria meningitidis* trotz reichlicher Vermehrung in der Rachenschleimhaut sich nicht in der Schleimhaut der unteren Luftwege ansiedeln, liefert weitere empirische Beispiele.

Zu erwähnen ist an dieser Stelle auch die Abhängigkeit strikt anaerob wachsender Bakterien von entsprechenden Milieubedingungen im Organismus.

β) Pathogene Wirkungen von Viren

Bei Virusinfektionen ist die Vermehrung von Viren in empfänglichen Zellen des Wirtsorganismus mit nachfolgender cytopathologischer Veränderung das pathogenetische Elementarereignis. Für alle Viren gilt, daß sie für ihre Vermehrung in der Wirtszelle lediglich die genetische Information in Form ihrer DNA oder RNA, manchmal auch zusätzlich eine virusspezifische DNA- oder RNA-Polymerase beisteuern, sich aber sonst bei ihrer Vermehrung der von der Wirtszelle bereitgestellten Stoffwechselmechanismen und Bausteine bedienen. Bei manchen Virus-Wirtszell-Systemen, die man in vitro in Gewebekulturen untersuchen kann, hat man experimentell sehr genaue Vorstellungen über den Ablauf der Virusvermehrung gewinnen können, die deutlich machen, daß die pathogenetischen Vorgänge von Virusinfektionen heute im molekularbiologischen Horizont ihre Präzision und Problematik erfahren müssen. Ein Beispiel soll dies verdeutlichen:

Relativ gut untersucht ist das *Poliovirus*. Es vermehrt sich in bestimmten Gewebekulturzellen, z. B. in den HeLa-Zellen, einer permanenten epithelialen Zelllinie, deren Ausgangszelle von einem menschlichen Portiocarcinom stammt. Dieses *In-vitro*-System ist ein Modell für das pathogenetische Geschehen bei der spinalen Kinderlähmung, der durch das Poliovirus verursachten menschlichen Infektionskrankheit, nämlich der Schädigung bestimmter motorischer Ganglien, die zu schlaffen Lähmungen führt.

Man unterscheidet bei der Untersuchung der Vermehrung des Poliovirus in HeLa-Zellen zweckmäßigerweise 2 Phasen. Die *Adsorptionsphase* beschreibt jene Vorgänge, die zur Auswahl der Wirtszelle, zur Freisetzung des Virusgenoms – in diesem Falle einer RNA – in der Wirtszelle führen; die zweite Phase, die *Replikationsphase*, beschreibt die eigentliche Vermehrung des Virus in der Wirtszelle. Experimentell ist eine solche Gliederung insofern berechtigt, als man die erste Phase durch Extraktion der Poliovirus-RNA in vitro, z. B. mit Phenol, umgehen und nach Infektion einer Zelle mit der nackten Virus-RNA einen kompletten Vermehrungszyklus mit der Neubildung reifer, proteinencapsidhaltiger Viruspartikel in Gang setzen kann. Die Vermehrung des Poliovirus in HeLa-Zellen, die Infektion, führt zu einem bestimmten cytopathologischen Effekt, der Lyse dieser Zellen, zur Manifestation der Infektion.

Replikationsphase. Was geschieht, wenn man eine Poliovirus-RNA in eine Wirtszelle hineinbringt? Sie gelangt zunächst an die Ribosomensysteme im Cytoplasma der Wirtszelle und führt dort zur Bildung eines virusspezifischen Enzyms, einer Virus-RNA-Polymerase, deren Struktur – d. h. deren primäre Aminosäuresequenz –

durch ein Gen der Virus-RNA determiniert wird. Dieses Enzym veranlaßt nunmehr zunächst die Bildung einer Poliovirus-Doppelstrang-RNA, indem an dem eingebrachten RNA(+)-Einzelstrang mit Hilfe des Nucleotidpools der Wirtszelle ein komplementärer RNA(–)-Strang gebildet wird. Mit Hilfe des gleichen Enzyms bildet sich dann an diesem Doppelstrang, der sog. *replikativen Form*, neue Einzelstrang(+)–RNA, die in der Basensequenz mit dem infizierenden RNA-Strang identisch ist. Sowohl die Doppelstrang-RNA als auch Doppelstränge, an denen die neugebildete Einzelstrang-RNA in statu nascendi haftet – die replikative intermediäre Form –, sind elektronenoptisch nachgewiesen worden. An der infizierenden und an der neugebildeten Einzelstrang(+)–RNA wird ein einziges großes Polypeptid gebildet und dieses im Anschluß daran durch viruscodierte Proteasen in kleinere Peptide zerlegt, die dem Aufbau des Capsids dienen, RNA-Polymerasewirkung zeigen, Proteasewirkung haben und regulierend in die Proteinsynthese der Wirtszellen eingreifen (s. u.). Die Capsidproteine werden schließlich höchstwahrscheinlich auf nicht-enzymatischem Wege mit Hilfe nicht-kovalenter Bindungen zu Viruscapsiden polymerisiert, wobei bei dieser Autointegration manchmal einer der neugebildeten RNA-Stränge mit eingeschlossen wird und auf diese Weise neue intakte Viruspartikel, *Virionen*, heranreifen.

RNA-Synthese, Virusproteinsynthese und Virusreifung finden nun nicht überall im Cytoplasma der Wirtszelle statt. Die Produkte der Virussynthese sind so winzig klein, daß sie sich im weiten Raum der Wirtszelle nicht wiederfinden würden. Deshalb werden – wahrscheinlich ebenfalls unter der Kontrolle von Virusgenen – Ribosomenanreicherungen, zusammengehalten durch Lipide, geschaffen, in denen die Virusneubildung erfolgt. Auch solche „Virusfabriken“, Viruspolysomen, hat man elektronenoptisch nachgewiesen.

Damit ist der Kernvorgang der Virusvermehrung in einem Beispiel grob schematisch demonstriert, das für viele Einzelstrang-RNA-Viren Gültigkeit besitzt. Es gibt daneben Doppelstrang-RNA-Viren, Einzelstrang- oder Doppelstrang-DNA-Viren, bei denen die äquivalenten Vorgänge komplizierter verlaufen und auch nicht ausschließlich im Cytoplasma lokalisiert sind. Für viele Virus-Wirtszell-Systeme hat man diese Mechanismen bereits bis in feinste Details hinein aufgeklärt.

In vorliegendem Zusammenhang ist nun v. a. die Frage wichtig, wie es im Zuge dieser Vorgänge der Virusvermehrung zu einer Zellschädigung kommen kann.

Cytopathologischer Effekt. Wählt man als Beispiel den cytopathologischen Effekt bei der Poliovirusvermehrung, so ergeben sich hier die ersten Schwierigkeiten im Verständnis der Pathogenese: Massemäßig macht das neugebildete Poliovirus nämlich in der Zelle sehr wenig aus. Von einer Metabolitenerschöpfung in der Zelle – als einer Art von „Verbrauchskrankheit“ – durch Neubildung von Virus kann gar keine Rede sein. Möglicherweise ist der Mechanismus der Zellschädigung regulati-

ver Natur. Schon sehr bald nach Infektion der HeLa-Zellen mit dem Poliovirus, zu einer Zeit, wenn noch kein neugebildetes Virus nachweisbar ist, wird die celluläre Proteinsynthese stark gehemmt. Man beobachtet einen Zerfall der cellulären Polysomen in einzelne Ribosomen. Wahrscheinlich ist das die Voraussetzung für die Bildung von Viruspolysomen. Die Hemmung der cellulären Proteinsynthese scheint von viruscodierten Proteinen abhängig zu sein, die die wirtszelleigene Proteinsynthese durch Eingriff in das *eIF-System* regulativ abschalten. Eine viruscodierte Protease scheint ein cytoplasmatisches Enzymsystem zu aktivieren, welches dann das p220-Protein des *eIF-4F*-Komplexes degradiert. Die virale RNA besitzt anders als celluläre m-RNA keine „cap“-Struktur (m^7Gppp) am 5'-Ende, die bei der m-RNA der Wirtszelle die Bindung an die Ribosomen über das *eIF-System* vermittelt. Die Zerstörung des *eIF-4F* Komplexes durch die virale Protease ist deshalb für die Bindung der viralen RNA an die Ribosomen und damit für die virusspezifische Proteinsynthese ohne Belang.

Solche Vorgänge könnten den Zelltod herbeiführen. Jedoch ist damit eine Lyse der Zelle, so wie man sie beobachtet, nicht erklärt. Ob an dieser Lyse eine virusspezifische Substanz beteiligt ist, analog dem Lysozym, das man bei Bacteriophagen findet, oder ob lysosomale Enzyme durch das Virus freigesetzt werden, ist völlig offen. Es wiederholt sich hier auf der molekularen Ebene, was schon bei der Pathogenese von bakteriellen Infektionen festgestellt wurde: Die Vermehrungsmechanismen beider Mikrobenarten sind einigermaßen gut bekannt. Die Vermehrung ist eine Bedingung für den pathologischen Effekt. Jedoch hat man bei beiden Mikrobenarten nur ziemlich ungenaue Vorstellungen über die eigentlichen zellschädigenden Mechanismen. Allerdings scheint die Klärung solcher Fragen bei Virusinfektionen aussichtsreicher zu sein, einfach deshalb, weil insbesondere bei den kleinen Viren, wie dem Poliovirus, der Informationsgehalt des Virusgenoms sehr gering ist (7400 Basen), die Nucleotidsequenzen hochgradig virulenter und hochgradig avirulenter Virusstämme des gleichen Serotyps bekannt sind und Aussicht besteht, die einzelnen Teilfunktionen kennenzulernen.

Spezifische Gewebeaffinität. Ein wichtiger Faktor der Pathogenese der Virusinfektionen ist die *spezifische Gewebeaffinität*, der Tropismus der Viren. Bei den Polioviren scheint er durch folgende Faktoren determiniert zu sein: Die Viren treffen im Organismus zunächst zufällig auf die Zellmembranen einer Vielzahl von Zellen. Von manchen Zellarten, den „Wirtszellen“, werden sie dann adsorbiert, ins Zellinnere aufgenommen und dort zur Freisetzung ihrer Nucleinsäure – zur Eklipse – veranlaßt. Die genauen molekularen Umsetzungen sind unbekannt. Wichtig für das Verständnis der spezifischen Gewebeaffinität ist jedoch die Spezifität dieser Vorgänge. Sie sind nämlich abhängig von spezifischen Konfigurationen des Viruscapsids und von spezifischen Konfigurationen der Wirtszellmembranen. Folgende Beweise wurden dafür geliefert:

Polioviren infizieren unter natürlichen Bedingungen nur Wirtszellen von Primaten. Benutzt man jedoch die *in vitro* extrahierte RNA des Virus für die Infektion, so lassen sich auch Zellen niederer Tierspecies mit nachfolgender Vermehrung des Virus infizieren, d. h. der eigentliche Replikationsvorgang des Virus kann sich zwar des in vielen Zellen vorhandenen gleichartigen RNA- und Proteinsyntheseapparates bedienen, ist also ziemlich unspezifisch, die primäre Zündung jedoch, nämlich die Adsorption des Virus und die Freisetzung seiner Nucleinsäure, ist von spezifischen Faktoren abhängig, die das infektiöse Viruspartikel, nicht aber seine Nucleinsäure besitzt. Beim Poliovirus ist dieser spezifische Faktor das Proteincapsid. Beweis: Man kann die Nucleinsäure des Poliovirus in das Proteincapsid eines Coxsackie-Virus verpacken (Genommaskierung). Coxsackie-Viren infizieren natürlicherweise neugeborene Mäuse, Polioviren natürlicherweise nicht. Die genommaskierte Form des Poliovirus – innen Poliovirus-RNA und außen Coxsackie-Virusprotein – ist jedoch in der Lage, die neugeborene Maus mit monocyclischer Vermehrung zu infizieren: Das Capsidprotein determiniert die Auswahl der Wirtszelle und damit die Infektion.

Es besteht eine Wechselwirkung mit der Zellmembran der Wirtszelle. Sie verfügt über Konfigurationen, die mit der Struktur des Viruspartikels korrespondieren, sog. „Rezeptoren“, deren Gene auf dem Chromosom Nr. 19 lokalisiert wurden. Die physiologische Bedeutung dieser Rezeptoren ist unbekannt. Sie sind sicherlich evolutiv nicht entwickelt worden, um Viren in die Zelle hineinzulassen. Durch gentechnische Rekombination konnte die Eigenschaft von empfänglichen humanen Zellen auf primär nicht für Polioviren empfängliche Mäusefibroblastenzellen übertragen werden.

Entscheidend determiniert die spezifische Gewebeaffinität des Virus die Symptomatik der betreffenden Erkrankung. Die Schädigung motorischer Vorderhornzellen durch das Poliovirus, entweder durch Vermehrung der Viren in diesen Zellen oder aber durch Vermehrung in benachbarten Zellen mit nutritiver Funktion und sekundärer Schädigung der Vorderhornzellen, verursacht schlaffe Lähmungen. Die Schädigung von Zellen, die für bestimmte Phasen der embryonalen Entwicklung verantwortlich sind, durch das Rötelnvirus verursacht Embryopathien. Das Mumpsvirus vermehrt sich vorzugsweise in der Speicheldrüse. Beziehungen zum Flimmerepithel der Luftwege wie bei Influenzaviren und Parainfluenzaviren rufen entzündliche Veränderungen in diesen Schleimhäuten hervor.

Damit ist am Beispiel einer bestimmten Virusinfektion deutlich gemacht, daß Vermehrung, „toxischer“ Effekt und spezifische Gewebeaffinität wie bei bakteriellen Infektionen 3 elementare Komponenten sind, die den Ablauf einer Virusinfektion prägen. Invasivitätsfaktoren von Viren lassen sich schwer fassen. Immerhin führen attenuierte Polioviren sehr viel seltener zur Virämie als virulente Viren trotz gleich starker Vermehrung im Intestinaltrakt. Bei Influenzaviren kann man das „Receptor-destroying-enzyme“ als Invasivitätsfaktor auffassen.

Natürlich lassen sich die beim Poliovirus erworbenen Kenntnisse nicht im Detail auf andere Virus-Wirtszell-Systeme übertragen. Gültigkeit haben sie für die Enteroviren, zu denen das Poliovirus gehört. Die Vermehrungsmechanismen sind bei anderen Viren verschieden, wenn auch das Prinzip bei allen gleich bleibt, nämlich daß die Viren lediglich ihr Genom, manchmal ergänzt durch eine Viruspartikel-gebundene Polymerase, beisteuern, um die Vermehrung kompletter Viruspartikel in der Wirtszelle in Gang zu setzen. Für viele Virusarten scheint die spezifische Gewebeatfinität durch die Konfigurationen des Viruscapsids bzw. der Virusmembran und der Wirtszellmembran determiniert zu sein, jedoch sicherlich nicht ausschließlich. Gibt man z.B. in vitro extrahierte Poliovirus-RNA in Gewebezellen sehr niedriger Tierspecies, z.B. von Fischen, so kommt eine Vermehrung nicht in Gang. Hier sind also die cellulären RNA- und Proteinsyntheseapparate nicht mehr kompetent für eine Virusvermehrung. Ähnliches zeigen bestimmte bedingt letale Mutationen von Viren, Gendefekte, die nur bei bestimmten Milieubedingungen phänotypisch erkennbar werden: Solche Viren vermehren sich z.B. nur deshalb in bestimmten Wirtszellen, weil diese über einen Reparaturmechanismus verfügen, der den Gendefekt der Viren heilt, während andere Zellen, die diesen Mechanismus nicht besitzen, das Virus nicht vermehren. Für die Vermehrung des Hepatitisdeltavirus ist die vorherige (auch persistierende) oder gleichzeitige Infektion der Wirtszelle mit einem Helfervirus, hier dem Hepatitis-B-Virus, erforderlich. Diese Abhängigkeit findet man auch bei anderen Viren, insbesondere bei den Parvoviren. Diese Beispiele machen es wahrscheinlich, daß auch für natürliche Virus-Wirt-Beziehungen neben geeigneten Rezeptoren in der Membran spezifische Mechanismen der Reproduktionsphase bei ihrer spezifischen Gewebeatfinität im Spiel sein können.

Persistierende Virusinfektionen. Tumoviren. Die Lyse der infizierten Wirtszelle, wie sie beim Poliovirus als Folge der Infektion beobachtet wird, ist nur ein besonders herausragendes, dramatisches Schicksal einer virusinfizierten Wirtszelle. Ihr gegenüber steht die *persistierende Virusinfektion*. Man versteht darunter auf der Ebene der *Virus-Zell-Wechselwirkung* eine dauerhafte Beziehung zwischen Virus und Wirtszelle, bei der die Wirtszelle trotz Präsenz eines mehr oder minder aktiven viralen Genoms weiterexistiert, obwohl sie unter dem Einfluß des viralen Genoms die eine oder andere Eigenschaft verlieren oder hinzugewinnen kann. Das Hepatitis-A-Virus vermehrt sich z.B. in Zellkulturen aus menschlichen Fibroblasten über viele Passagen, ohne daß cytopathologische Effekte erkennbar werden. Das Virus wird auch freigesetzt. Man spricht in diesem Fall von einer „nicht latenten persistierenden“ Infektion. Eine „latente persistierende“ Infektion liegt vor, wenn das Virusgenom zwar komplett in der Wirtszelle vorhanden ist, die Expression jedoch vollkommen unterdrückt, „reprimiert“ ist. Die akute Infektion mit Herpes-simplex-Viren, mit dem Varicellenvirus oder mit dem Cytomega-

lievirus geht z. B. in der Regel in eine lebenslange latente persistierende Infektion über. Bei bestimmten Formen der persistierenden Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus ist zwar das gesamte Genom dieses Virus in der Leberzelle vorhanden, jedoch ist es teilreprimiert, so daß nur einige Proteine des Virus, z.B. die Hüllproteine, synthetisiert und im Serum nachgewiesen werden können („HBs-Antigen-Träger“). Eine persistierende Virusinfektion kann, abhängig von Virusart und exogenen Faktoren, aus dem latenten in den nicht latenten Zustand übergehen. Dabei kann die neu in Gang kommende Virusproduktion auch zur Schädigung der infizierten Zelle mit klinischer Manifestation führen. Wichtige Beispiele sind der recurrierende Herpes simplex, die Gürtelrose und die Cytomegalie, letztere bei immunsupprimierten Patienten in einer sehr malignen Form.

Bei bestimmten Viren, den Tumoviren, führt die Persistenz des Virusgenoms zu einer onkogenen Transformation. In der Regel ist die Integration des Genoms der Tumoviren in das Wirtszellgenom Voraussetzung für eine onkogene Transformation, jedoch nicht die einzige. Man kennt inzwischen zahlreiche Viren, deren Genom integriert wird, ohne daß es zu einer onkogenen Transformation kommt. Voraussetzung für eine onkogene Transformation bei einigen Tumoviren, insbesondere den Retroviren, scheint die Existenz eines bestimmten Gens zu sein, eines Onkogens. Die Verhältnisse wurden zuerst am Rous-Sarkom-Virus bis zu einem gewissen Grade aufgeklärt. Dieses Geflügelsarkomvirus ist ein typisches Retrovirus. Sein Genom ist in 3 Abschnitte gegliedert: Ein Abschnitt codiert für Proteine des Nucleocapsids (gag-Proteine: group associated antigens), der mittlere Abschnitt für eine reverse Transkriptase und der dritte Abschnitt für die Hüllproteine (env-Proteine). Die RNA dieses Virus, eine einzelsträngige (+)-RNA in 2 Kopien, wird nach Infektion einer empfänglichen Wirtszelle in eine Doppelstrang-DNA umgeschrieben und diese zunächst zirkuläre Doppelstrang-DNA dann linear an meist beliebigen Stellen der Wirtszell-DNA in die Chromosomen integriert, wobei die Nucleinsäurestrukturen an den beiden Enden dieser v-DNA (virale DNA), die sog. LTRs („long terminal repeats“), eine große Rolle spielen. Die LTR-Sequenzen enthalten wichtige regulatorische Informationen für den Cyclus der Virusvermehrung. Von der integrierten v-DNA wird nunmehr v-mRNA gebildet, gag-Proteine, env-Proteine und reverse Transkriptase produziert, so daß neue Viruspartikel durch Knospung an der Zellmembran heranreifen können. Die Wirtszelle muß dabei nicht zugrunde gehen, sondern kann lebenslang, auch in der Nachkommenschaft nach Teilung, Virus produzieren. Sie kann jedoch auch schwere Funktionsstörungen erleiden. Ein typisches Beispiel hierfür wäre die Infektion von T-Helfer-Zellen durch das HIV, ein nicht-onkogenes Retrovirus.

Das besondere am Rous-Sarkomvirus ist seine onkogene Potenz. Die infizierte Zelle wird zur Tumorzelle. Man hat festgestellt, daß diese onkogene Potenz durch Punktmutationen im rechten, in bezug auf die Trans-

kription der v-mRNA stromabwärts gelegenen Genabschnitt des Virus, zwischen env-Gen und LTR gelegen, aufgehoben werden kann. Durch Klonierung und Nucleotidsequenzierung konnte man später an dieser Stelle ein zusätzliches Gen orten, das man src-Gen nannte. Bestimmte Mutationen in diesem Gen heben die onkogene Potenz des Virus auf. Man bezeichnete dieses Gen mit Recht als v-onc-Gen, als virales Onc-Gen. Man stellte dann sehr rasch fest, daß dieses v-src-Gen ein Protein codiert, das pp60^{src}, ein phosphoryliertes Protein mit einem Mol.-Gew. von 60 000 Daltons, und daß dieses Protein auch tatsächlich gebildet wird. Es handelt sich um ein Enzym, eine Proteinkinase, das Proteine an der Aminosäure Tyrosin phosphoryliert. Diese Kinase scheint in dem untersuchten Virus-Wirtszell-System die entscheidende Rolle bei der onkogenen Transformation zu spielen, nur ist bis heute nicht klar, welche Proteine in der Zelle phosphoryliert werden und dabei direkt oder indirekt (Kaskadenauslösung) die onkogene Transformation bewirken.

Von vielleicht noch größerer Bedeutung als die hier erstmals gelungene molekulare Definition einer onkogenen Potenz bei einem bestimmten Tumovirus, ist die Beobachtung, daß das v-src-Gen im Grunde ein vom Rous-Sarkomvirus in Urzeiten der Evolution aufgepicktes celluläres Gen ist, das dann auch gefunden und als c-src-Gen bezeichnet wurde. Es unterscheidet sich vom v-src-Gen nur durch wenige Aminosäureaustausche. Man schloß daraus, daß derartige Gene zu einer Gruppe von c-onc-Genen gehören, deren Aufgabe die Regulation von Wachstums- und Differenzierungsvorgängen in der eukaryonten Zelle ist und daß das Wesen der onkogenen Transformation darin bestehen könnte, daß eine Disharmonie in der Aktivität dieser an und für sich physiologischen Gene zu einer Tumorzelle führen könne. Diese Auffassung wurde bestätigt, als man bei anderen retroviralen Tumoviren, bei Geflügeltumoviren oder bei Tumoviren verschiedener Säugerarten, weitere v-onc Gene ganz anderer Art als src fand und auch diesen zusätzlichen v-onc-Genen jeweils ein bestimmtes c-onc-Gen entsprach. Unter den v-onc-Genen sind solche, die Wachstumsfaktoren oder Rezeptoren für Wachstumsfaktoren produzieren, die Kopplungsfaktoren im „Second-messenger“-System des c-AMP imitieren, ferner solche, die in die DNA-Synthese direkt eingreifen.

Damit war ein neues Feld betreten, das Ausblick auf den Mechanismus onkogener Transformationen insgesamt, auch unter Einbeziehung von DNA-Tumoviren oder chemischer Carcinogenese gewährt. Denn wenn die Störung der c-onc-Gengruppe durch ein hochaktives v-onc-Gen zu einer onkogenen Transformation führt, dann kann man sich auch vorstellen, daß eine Störung im c-onc-Genesystem beliebiger Art, die zur einseitigen Aktivierung (oder Inaktivierung) eines bestimmten c-onc-Gens führt, zu einer Tumorzelle führen kann. Zieht man jetzt noch in Betracht, daß häufig die onkogene Transformation durch ein Virus, gleich ob RNA- oder DNA-Virus, eine Integration der viralen DNA in die Wirtszell-DNA voraussetzt, dann läßt sich leicht vorstel-

len, daß derartige Integrationen in der Nachbarschaft oder sogar innerhalb von c-onc-Genen erfolgen und auf diese stimulierend oder hemmend eingreifen können, allein schon aufgrund der Lokalisation der integrierten v-DNA, daneben aber auch durch die vielfachen Effekte, die von den regulativen Sequenzen (z. B. „Enhancer-Sequenzen“) dieser viralen Genome ausgehen. Einer der interessantesten Zweige der Tumovirologie ist die Untersuchung dieser Wechselwirkung zwischen Tumoviren und Tumorzelle mit Hilfe moderner gentechnischer Methoden.

Persistenz einer Virusinfektion, auf der Ebene des Makroorganismus betrachtet, bedarf der Einführung weiterer Faktoren. Die persistierende Infektion könnte sich als Ergebnis eines Gleichgewichtes zwischen Virusinfektion und Immunvorgängen des Organismus ergeben.

Immunpathogenese. Die Möglichkeiten einer Zellschädigung durch eine Virusinfektion sind damit noch nicht erschöpft. Analog zur Pathogenese der Tuberkulose, bei der immunologische Vorgänge das Entzündungsgeschehen maßgeblich beeinflussen, gibt es Virusinfektionen (z. B. die LCM-Infektion, Hepatitis A und B), bei denen es durch die Vermehrung des Virus in der Wirtszelle alleine nicht zum cytopathologischen Effekt kommt, die Wirtszellmembran durch Einbau von viralen Proteinen jedoch so verändert wird, daß sie für die immunen Erkennungsmechanismen nunmehr als Fremddeterminanten in Erscheinung treten kann und dadurch immuncytolytische Mechanismen ausgelöst werden (cytotoxische T-Lymphocyten, Antikörper und Komplement). Fast alle membranhaltigen Viren führen in der Frühphase der Infektion einer Wirtszelle zur Modifikation der Wirtszellmembranproteine. Bei fast allen diesen Virusinfektionen wird eine Aktivierung spezifischer cytotoxischer T-Lymphocyten wenige Tage nach der Infektion beobachtet. Inwieweit dabei immuncytolytische Effekte zum raschen Absterben solcher Zellen führen und dadurch die Pathogenese einer Virusinfektion günstig oder ungünstig beeinflussen, ist bei den meisten Virusinfektionen bislang allerdings unbekannt und aktuelles Forschungsgebiet der Immunpathologie von Virusinfektionen.

γ) Pathogene Wirkungen von Pilzen

Unter den Pilzen spielen heute in der inneren Medizin Candidaarten die größte Rolle. Bei diesen Keimen handelt es sich meist nicht um exogene Infektionen, sondern um die Aktivierung bereits in den Schleimhäuten siedelnder Keime aufgrund lokaler oder systemischer, behandlungs- oder krankheitsbedingter Immunschwäche. Die Entwicklung einer durch *Candida albicans* bedingten Oesophagitis ist z. B. ein prognostisch ungünstiges Zeichen bei AIDS. Pilzinfektionen sind keine Rarität mehr. Die Candidasepsis ist heute eine sehr gefürchtete Infektionskrankheit geworden, insbesondere in den

großen Kliniken mit ihren meist eingreifenden Behandlungsmethoden. Eines der pathogenetischen Rätsel dieser Infektionen ist der Übergang einer lokalen Schleimhautmykose in eine systemische Infektion, die sich in alle Organen ausbreiten kann, wenn es zur Sepsis kommt. Saure Proteasen sind dabei als wichtige Pathogenitätsfaktoren angesprochen worden. Leider ist dieser Übergang von einer lokalen zu einer systemischen Infektion mikrobiologisch-serologisch schwer zu verifizieren. Da die Keime aus der Blutbahn sehr rasch eliminiert werden, ist man fast völlig auf serologische Methoden angewiesen (Antigennachweise, Antikörpernachweise), die wenig zuverlässig sind.

δ) Pathogene Wirkungen von Parasiten

Unter dem Begriff Parasiten faßt man Protozoen, Würmer und Insekten zusammen, die Menschen und Tiere infizieren und Krankheiten hervorrufen können. Die Parasitosen sind z. Z. die verbreitetsten persistierenden Infektionen. Weit über eine Milliarde Menschen sind mit Malaria plasmodien, Amöben, Schistosomen, Filarien, Leishmanien und Trypanosomen infiziert. Die pathogenen Wirkungen sind mit Sicherheit sehr verschieden, sie sind aber in den meisten Fällen bislang nur pathologisch-anatomisch in ihren cytopathologischen Auswirkungen faßbar, molekularbiologisch und immunologisch kaum. Wenn auch für die meisten Parasitosen heute wirksame Chemotherapeutica zur Verfügung stehen, in vielen Fällen auch Chemoprophylaxe möglich ist, so haben diese Maßnahmen dennoch die Morbiditätsziffern nicht senken können, im Gegenteil, Resistenzen der Erreger und Vektoren, die Zunahme der Bevölkerung und die damit verbundene Vernachlässigung mancher hygienischen Maßnahme, insbesondere aber das Fehlen jeder Schutzimpfung, haben die Morbiditätsziffern der meisten Parasitosen in den letzten Jahren ansteigen lassen. Die Forschung hat sich nunmehr auf die Entwicklung von Schutzimpfungen konzentriert und muß dafür zunächst die Grundlagen der natürlichen Immunologie der Parasitosen erarbeiten, wobei insbesondere der rasche Antigenwechsel der Protozoen und Würmer Schwierigkeiten bereitet. Noch ist kein Durchbruch erzielt. Bis vor wenigen Wochen schien es, daß ein trimeres Peptid aus 4 Aminosäuren, das auf der Oberfläche der Malaria sporozoit von einer Arbeitsgruppe in New York entdeckt wurde, Basis für einen Impfstoff sein könnte. Beim Menschen angewandt erwies es sich jedoch nicht als immunogen, möglicherweise weil kein geeignetes immunologisches Adjuvans vorhanden ist. Eine belastbare immunogene Wirkung beim Menschen hatte kürzlich jedoch ein synthetisches Peptid aus Merozoitenprotein, das von einer kolumbianischen Gruppe entwickelt wurde. Dennoch haben die modernen Techniken der molekularen Genetik und der molekularen Immunologie auf vielen Gebieten der Parasitosen bemerkenswerte Fortschritte erzielt.

ε) Abwehrmechanismen des Organismus

Abwehrkräfte gegen die Erreger von Infektionskrankheiten werden in erster Linie offenbar in der Beobachtung, daß das Überstehen einer bestimmten Infektionskrankheit nur selten zu Zweiterkrankungen führt – wenn, dann meist mit abgeschwächtem Verlauf. Die Existenz von Abwehrkräften wird aber auch bei Erstinfektionen offenbar. Einzelne Individuen sind bei ungefähr gleicher Exposition im Rahmen von Epidemien unterschiedlich empfänglich (Manifestationsindex < 100%). Darüber hinaus ist bekannt, daß es schwere und leichte Verlaufsformen gibt, Patienten also auf unterschiedliche Weise eine Infektionskrankheit überstehen. Auch dies kann man als Ausdruck unterschiedlich entwickelter Abwehrkräfte auffassen.

Daß diesen Abwehrkräften stoffliche Faktoren zugrunde liegen, geht daraus hervor, daß Patienten mit erblichen Defekten in der Bildung von γ -Globulinen oder bei einer Schädigung des cellulären Immunsystems (z. B. bei AIDS) bestimmten Infektionen gegenüber besonders gefährdet sind.

Die Lehre von den Abwehrmechanismen des Organismus, die *Immunologie*, befaßt sich u. a. mit folgenden Themengebieten:

- Zellbiologische, ontogenetische und phylogenetische Untersuchungen an den verschiedenen Zellarten des Immunsystems (Monocyten, neutrophile, eosinophile, basophile Granulocyten, B- und T-Lymphocyten, „natural killer (NK-)cells“, „antibody-dependent cytotoxic cells (ADCC)“, Gewebemakrophagen, Thrombocyten, Zellen des RES in Milz, Leber und Lymphknoten, Zellen des Knochenmarks, des Thymus u. a.),
- Mechanismen der natürlichen Immunität in Haut und Schleimhäuten (pH, Enzyme, mechanische Faktoren, normale Mikrobenflora u. a.), im Gewebe (Entzündung, Phagocytose, biochemisches Milieu u. a.),
- Mechanismen der erworbenen, spezifisch gegen bestimmte Krankheitserreger gerichteten Immunität:
 - - Struktur und Präsentation von Antigenen
 - - Molekulare Mechanismen der Erkennung von Mikroben, körpereigener und körperfremder Zellen sowie ihrer Produkte im B- und T-Lymphocyten,
 - - durch Antigenkontakt induzierte Proliferationen von B- und T-Lymphocyten,
 - - regulative (u. a. Stimulation und Suppression) und effektive (Antikörperbildung, cytotoxische T-Zellen, u. a.) Leistungen von B- und T-Lymphocyten, einschließlich ihrer Interaktion,
 - - Struktur, Genetik (Diversifikation) und Funktion von Antikörpern (Immunglobulinen): Effectoren des humoralen Systems,
 - - Struktur, Genetik (Diversifikation der Spezifität des T-Zellreceptors) und Funktion regulativer und effectorischer T-Lymphocyten einschließlich der Rolle der Klasse-I- und Klasse-II-Produkte des Haupthistokompatibilitätslocus (MHC): celluläres Immunsystem,

- - die Reaktion von Antikörpern, regulativer und effectorischer T-Lymphocyten mit Antigenen und Antigenträgern und die dadurch ausgelösten Sekundärmechanismen (Phagocytose, Komplementaktivierung und Wirkung, Interferoninduktion und Wirkung u. a.),
- - die Bedeutung der Immunmechanismen für Ätiologie, Pathogenese, Phänomenologie, Therapie, Prophylaxe und Epidemiologie von Infektionskrankheiten, aber auch anderer Erkrankungen (Krebs, Allergie, Autoimmunkrankheiten, Transfusionszwischenfälle, Ontogenese u. a.).

Die verschiedenen Probleme werden zellbiologisch, molekularbiologisch, immungenetisch und strukturell bearbeitet.

Unspezifische, natürliche Resistenzmechanismen bilden die Grundlage der Immunabwehr. Die Leistungsfähigkeit des Immunsystems wird durch das aus Antikörpern, T-Lymphocyten und Makrophagen bestehende und interagierende immunologische Effectorsystem, das durch Erregerkontakt stimuliert und spezifisch ausgerichtet wird, erheblich verbessert.

Antikörper. Für die Praxis der Bekämpfung von Infektionskrankheiten ist die Kenntnis der verschiedenen Klassen der Immunglobuline, der IgG-, IgM-, IgA-, IgD- und IgE-Klasse erforderlich. Die spezifische immunologische Funktion ist i. allg. eine Klasseneigenschaft der Immunglobuline. Sie ist an Strukturen des durch konstante Aminosäuresequenzen ausgezeichneten Anteils des Gesamtmoleküls gebunden. Demgegenüber steht die ungeheure Vielfalt der Spezifitäten der Antikörper in der Reaktion mit verschiedenen Antigenen. Die Spezifität der Antikörper ist an Strukturen des Antikörpermoleküls gebunden, die durch eine variable Aminosäuresequenz charakterisiert sind. Wichtige Meßverfahren sind die Komplementbindungsreaktion, der Neutralisationstest, der Agglutinationstest, der Präzipitationstest und v. a. die Verfahren, die sich fluoreszenzmarkierter, isotonenmarkierter, oder enzymmarkierter Antikörper bedienen.

Im vorliegenden Zusammenhang interessiert v. a. die Bedeutung der Antikörper in der Abwehr von Infektionen. Ihre Reaktion mit Viren oder Toxinen führt zur sterischen Blockade der gewebeaffinen Rezeptoren und damit zur Neutralisation ihrer Wirkung. Ihre Bindung an Zellmembranantigene von Bakterien, Tumorzellen, virusinfizierten Zellen u. a. führt zusammen mit Komplement oder bestimmten K-Lymphocyten zur Lyse dieser Zellen. Die Bindung von Antikörpern an Bakterien aktiviert die Fc-Stücke der Immunglobuline und ermöglicht die Bindung der Bakterien an Makrophagen über deren Fc-Rezeptoren mit nachfolgender Phagocytose. Die Reaktion von Antigenen mit Antikörpern, die an Mastzellen und Gewebehistiocyten gebunden sind, führt zur Freisetzung von Histamin und anderen Kininen mit Aktivierung des Entzündungsgeschehens. In der Regel kann man davon ausgehen, daß im Rahmen einer Infektion zunächst spezifische Antikörper der IgM-Klasse

induziert werden, gefolgt von Antikörpern der IgG-Klasse. Im allgemeinen verschwinden die spezifischen Antikörper der IgM-Klasse relativ rasch, während die Antikörper der IgG-Klasse langjährig persistieren. Ob die Persistenz von Antikörpern der IgM-Klasse Ausdruck persistierender Infektion oder persistierenden Kontaktes mit einem Antigen sind, trifft für einige Infektionen zu. Antikörper der IgM-Klasse sind im Gegensatz zu Antikörpern der IgG-Klasse diaplacentar nicht übertragbar. Die stille Feiung der Neugeborenen beruht also allein auf dem Übertritt von Antikörpern der IgG-Klasse aus dem Serum der Mutter in das Blut des Fetus. Die oben erwähnten, an Mastzellen gebundenen Antikörper gehören zur IgE-Klasse. Die Antikörper der IgA-Klasse sind einerseits im Serum nachweisbar, haben andererseits die Eigenschaft, in die Sekrete der Schleimhäute und in die Milch sezerniert zu werden und in der Schleimhaut Abwehrfunktionen zu übernehmen (lokale Immunität).

Nicht jeder gegen eine Mikrobe gerichtete Antikörper hat eine die pathogene Funktion der Mikrobe inaktivierende Wirkung. Die durch Antikörperbindung erleichterte Aufnahme einer Mikrobe in phagocytierende Zellen kann sogar die Ausbreitung einer Infektion begünstigen, wenn die Mikroben sich im Makrophagen aus der Antikörperbindung befreien können und diese Zellen dann zur Wirtszelle des Erregers wird (vermutet bei HIV und Denguevirus).

Das *Komplementsystem* wird durch Antigen-Antikörper-Reaktionen aktiviert. Die Bedeutung des Komplementsystems bei der Infektoresistenz ist nicht vollständig geklärt. Durch Antikörper an Zielzellen gebundenes, aktiviertes Komplement hat lytische Wirkungen. Einige Komplementfaktoren scheinen nach Bindung an Bakterien-Antikörper-Komplexe die Phagocytose zu fördern. Die Aktivierung von Komplement durch Antigen-Antikörper-Reaktionen führt weiterhin zur Freisetzung von Anaphylatoxin, einem Histaminliberator, der bei Entzündungsprozessen eine Rolle spielt.

Neben diesen wichtigsten Leistungen der spezifischen humoralen Immunität steht die spezifische cellulär gebundene Immunität. Sie ist im wesentlichen an T-Lymphocyten gebunden.

T-Lymphocyten können durch Antigenkontakt „clonal selektiert“ werden. Morphologischer Ausdruck in vivo und in vitro ist ihre Umwandlung zu Lymphoblasten mit anschließender Teilung, d. h. ihre Vermehrung. Den spezifisch aktivierten T-Lymphocyten werden folgende Leistungen in der Infektabwehr zugeschrieben: Sie haben eine direkte immuncytotoxische Wirkung auf korrespondierende Zielzellen, Tumorzellen, virusinfizierte Zellen, membranantigenmodifizierte Wirtszellen und Fremdtransplantate, ohne daß dabei humorale Faktoren beteiligt sind. Ihre Rolle wird besonders augenfällig bei der Allotransplantatabstoßungsreaktion. Die Reaktion von aktivierten T-Lymphocyten mit dem korrespondierenden Antigen führt weiterhin zu einer Attraktion von phagocytierenden Zellen, u. a. Makrophagen,

mit anschließender Inhibition ihres Wanderungsvermögens, so daß es im Gewebe zu einer Anreicherung von Makrophagen an den Orten der direkten Wechselwirkung zwischen T-Lymphocyten und antigenträgenden Fremdstoffen, Bakterien, Viren, Tumorzellen etc. kommt. Der dabei wirksame *Migrationshemmfaktor (MIF)* ist wahrscheinlich ein saures Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 25 000–50 000. T-Lymphocyten sind in ähnlicher Weise chemotaktisch und migrationshemmend für polymorphkernige neutrophile Leukocyten und für basophile und eosinophile Zellen wirksam. Schließlich bilden T-Lymphocyten die γ -*Interferone*, Substanzen, die u. a. die Virusvermehrung in ihren Wirtszellen zu hemmen vermögen (s. u.).

Große granuläre Lymphocyten. Zu diesen lymphocytenähnlichen Zellen, die früher auch als Nullzellen bezeichnet wurden, da sie weder B- noch T-Lymphocyten sind, sondern u. a. durch ihre Größe und intracytoplasmatische Azurgranula ausgezeichnet sind, gehören die „natural killer cells“ (NK-Zellen) und die „antibody directed cytotoxic cells“ (ADCC). ADCC lysieren Zielzellen, wenn diese zuvor spezifische Antikörper gebunden haben, NK-Zellen können von Natur aus auf bestimmte Erkennungssignale (auf Tumorzellen oder virusinfizierten Zellen) mit lytischer Wirkung reagieren.

Makrophagen. Aus Promonocyten im Knochenmark entwickeln sich die Monocyten des Blutes, die dann ins Gewebe einwandern können und dort zu Makrophagen werden, insbesondere in Lymphknoten, Milz, Knochenmark, Leber (v. Kupffer-Sternzellen), Lunge (Alveolarmakrophagen), Knochen (Osteoclasten), Gehirn (Mikroglia), daneben im Bindegewebe der Haut, in der Umgebung der Gefäße sowie in den großen Körperhöhlen.

Ihre ureigene Aufgabe ist die Phagocytose mit nachfolgender Vernichtung von Mikroben, alterierten Körperzellen einschließlich Tumorzellen durch verschiedene Enzyme, eine Funktion, die in den Bereich der natürlichen, „unspezifischen“ Infektoresistenz gehört. Eine große Bedeutung haben sie z. B. bei der Elimination von Bakterien im Rahmen einer bakteriostatischen chemotherapeutischen Behandlung, die nicht zur direkten Abtötung der Keime führt.

In der Evolution der erworbenen „spezifischen“ Resistenz sind die Makrophagen nicht beiseite geschoben worden, sondern Eckpfeiler des Systems geblieben: Sie phagocytieren zu Beginn die mit ihnen im Kontakt kommenden Materialien, verarbeiten sie und präsentieren sie dann mit Hilfe von MHC-Klasse-II-Produkten in ihrer Zellmembran, wo sie von T-Lymphocyten erkannt werden können. Paßt der T-Zellreceptor einer T-Zelle auf den Antigen-MHC-Produkt-Komplex, der präsentiert wird, wird die Bildung von Interleukin-1 in den Makrophagen ausgelöst und dadurch ein Proliferationsreiz auf die kontaktierenden T-Zellen ausgeübt. Dabei kann es sich um T-Helfer-Induktor-Zellen der T4-Klasse oder um T-Suppressor-Effector-(Cytotoxizität-)Zellen der Klasse T8 handeln, wobei das von den

T4-Helferzellen gebildete Interleukin-2 die wesentliche Funktion bei der T-Zell-B-Zell-Interaktion (die zur Antikörperbildung führt) und bei der T-Zell-T-Zell-Interaktion (Proliferation und Stimulation cytotoxischer T-Zellen) hat, und eine ganze Reihe von Lymphokinen das Immunsystem stimuliert einschließlich der Bildung von γ -Interferon (s. o.). Die Makrophagen profitieren im Rahmen dieser Ereigniskette der spezifischen Immunreaktion: Über ihre Fc-Receptoren und Komplementreceptoren (C3b) wird die Phagocytose antikörperbeladener Materie erheblich verbessert. Die von den T-Helferzellen sezernierten Lymphokine sichern die Präsenz der Makrophagen im Gewebe am Ort des Abwehrgeschehens und aktivieren ihre Funktionen (Migrationshemmfaktor: MIF, und Makrophagenaktivierungsfaktor: MAF).

Schließlich üben die Makrophagen neben ihrer kooperativen Funktion bei der Induktion spezifischer Immunvorgänge (Präsentation, IL-1) auch noch andere immunmodulatorische Funktionen aus, indem sie bestimmte Proteinfaktoren absondern, die man als „tumor necrosis factor“ (TNF- α und TNF- β) bezeichnet. Sie wurden entdeckt, als man im Mäuseversuch nach Injektion gramnegativer Bakterien eine hämorrhagische Nekrose von Tumoren beobachtete. Heute weiß man, daß diese Faktoren (TNF- α ist ein Protein mit 157 Aminosäuren) in erster Linie eine immunregulative Funktion auf alle Zellen des Immunsystems haben, bei überschüssiger Produktion allerdings auch toxische, krankmachende Wirkungen entfalten können (vermutet bei Malaria tropica und Meningokokkenmeningitis).

Die Wirkung der Antikörper und der T-Lymphocyten scheint ihrer Anlage nach in einer direkten Wechselwirkung mit den Antigenträgern (Neutralisation, Immuncytolyse) und in einer Stimulierung der Phagocytose zu bestehen. Für die Abwehr von sekundären Infektionen mit den gleichen Erregern scheint ihre konkrete Rolle in vivo gesichert zu sein. Strittig ist, inwieweit sie als Mechanismen der spezifischen erworbenen Resistenz die spontane Ausheilung einer Primärinfektion beeinflussen. Hier stellt sich die Frage, welche Mechanismen dem Organismus für die Abwehr oder Überwindung einer Primärinfektion zur Verfügung stehen.

Abwehr akuter bakterieller Infektionen. Die Invasivität bakterieller Krankheitserreger findet schon zu Beginn einer Infektion, am Orte der Erstansiedlung, ihre erste Barriere. Mechanische, chemische und mikrobielle Faktoren staffeln diese *primäre Abwehrfront*: Epithelgefüge, Urin- und Speichelfluß, adhäsive Schleimwirkung, Flimmerepithel, Husten- und Niesreflexe, Enzyme in Tränenflüssigkeit und Sperma, saures pH auf der Haut, im Magensaft und in der Vagina, Desquamation der Epithelschichten, ungesättigte Fettsäuren in der Haut und kompetitive Wirkung der ortsansässigen Mikrobenflora auf den Schleimhäuten. Allerdings ist wenig darüber bekannt, wie es manchen Erregern von Infektionskrankheiten mit hoher Kontagiosität und hohem Manifestationsindex trotz intakter primärer Abwehrmecha-

nismen gelingt, in das subepitheliale Gewebe zu penetrieren. Quantitative Faktoren mögen dabei eine Rolle spielen. Interessant ist andererseits in diesem Zusammenhang der Befund, daß viele weniger obligat pathogene Erreger lange Zeit zunächst als saprophytäre Keime auf den Schleimhäuten nachweisbar sind, bevor sie plötzlich durch unbekannte Noxen aktiviert werden und eine pathogene Wirkung entfalten, wie z.B. *Neisseria meningitidis*.

Die meisten Bakterien, die die primäre Abwehrfront durchbrechen, werden durch die bekannten *phagocytotischen Mechanismen* vernichtet, die lokal, im Blutstrom, in den Lymphknoten, in der Milz, in der Leber vorhanden und Teil des reticuloendothelialen Systems sind, unterstützt von den sog. *Entzündungsreaktionen*. Derartige Mechanismen sind auch ohne spezifische Aktivierung durch Antikörper oder T-Lymphocyten wirksam, jedoch entfalten sie ihre volle Aktivität erst, wenn Stimulation von dieser Seite her erfolgt, wie es das AIDS zeigt, bei dem der Ausfall der T-Helferzellen zu einer ganzen Reihe von „opportunistischen“ Infektionen führt (s. S.68). Das Überleben der Bakterien hängt entscheidend davon ab, ob sie in der Lage sind, Faktoren auszubilden, die sie vor der Phagocytose schützen. Manche Bakterien, wie *Diplococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacillus anthracis*, *Pasteurella pestis* u.a. entwickeln anti-phagocytotische Oberflächenkomponenten, die man als Kapseln bezeichnet. Sie bestehen aus sehr verschiedenen Stoffen, Polysacchariden, Polypeptiden u.a. Sie hemmen chemisch und mechanisch die Phagocytose. Andere Bakterienarten lassen sich von Makrophagen aufnehmen, entwickeln aber intracelluläre „Aggressine“, die ihr Überleben gewährleisten, so daß bei *Mycobacterium tuberculosis* und *Brucella abortus* sogar eine intracelluläre Vermehrung möglich ist. Ob Ektoenzyme von Bakterien ihre Ausbreitung fördern, ist nur in wenigen Fällen einigermaßen sicher bewiesen, wie bei den Kollagenasen der Gasbranderreger, die die Ausbreitung im Muskelgewebe fördern.

Sog. normale Flora. Die Schleimhäute verschiedener Organe sind mit Keimen der sog. normalen Flora besiedelt. Sie ist in den verschiedenen Organen unterschiedlich zusammengesetzt. In geringerem Ausmaß variiert sie bei verschiedenen Individuen. Bei einem bestimmten Individuum bleibt sie i. allg. für lange Zeiträume, in den verschiedenen Altersstufen etwas unterschiedlich, konstant. Einseitige Vermehrung bestimmter Species wird durch die Konkurrenz der anderen Species verhindert (ökologisches Gleichgewicht). Aufgenommene Fremdekeime können sich zwar ansiedeln, werden jedoch i. allg. relativ rasch wieder eliminiert. Die normale Flora ist deshalb ein nicht zu unterschätzender Abwehrfaktor. Chemotherapie kann diese Flora empfindlich stören und dadurch die Ausbreitung bestimmter Infektionen fördern (*Candida*, *Clostridium difficile* u.a.). Die intakten Abwehrmechanismen des menschlichen Organismus verhindern i. allg., daß Bakterien der normalen Flora sich in Organen und Geweben vermehren, die normaler-

weise steril sind. Dabei handelt es sich z.T. um ein dynamisches Gleichgewicht, das durchaus gestört werden kann. Mechanisch gehemmter Harnfluß im oberen und unteren Harnwegsystem führt bekanntlich sehr schnell zur Besiedlung mit den Bakterien der normalen Flora der Urethra.

Abwehr akuter Virusinfektionen. Für die Überwindung akuter Viruserstinfektionen hat man die sog. *Interferone* verantwortlich gemacht, d.h. die Rekonvaleszenz als eine Art Autointerferenz aufgefaßt: Interferone werden von Zellen nach einem geeignetem Stimulus sezerniert. Sie rufen in anderen Zellen, vorwiegend der gleichen Species, einen antiviralen Zustand, Cytostase und Immunmodulation hervor. Der antivirale Zustand ist gegen ein breites Spektrum verschiedener Viren gerichtet. Leukocyten und lymphoblastoide Zellen produzieren nach Viruskontakt IFN- α , andere Zellen, z.B. Fibroblasten, IFN- β . T-Lymphocyten bilden nach Antigenkontakt oder Mitogenstimulus IFN- γ . Eigenschaften der Interferone: IFN- α : 15 Gene, Chromosom Nr.9; keine Introns; 166 (+21) Aminosäuren; keine Glykosylierung; stabil bei pH 2; Homologie mit IFN- α 1: >85%. IFN- β : 1 (2?) Gen; Chromosom Nr.9; keine Introns; 166 Aminosäuren (+21); glykosyliert; bei pH 2 stabil; Homologie mit IFN- α 1: >35%. IFN- γ : 1 Gen; Chromosom Nr.12; 1-3 Introns; 147 Aminosäuren (+21); glykosyliert; bei pH 2 labil; Homologie mit IFN- α 1: ~15%. Wirksamer Bestandteil der Viren bei der IFN- α - und β -Induktion ist doppelsträngige RNA (dsRNA). dsRNA entsteht bei Einzelstrang-RNA-Viren als replikatives Intermediat, bei einigen DNA-Viren durch bidirektionale Transkription. Auch chemisch synthetisierte ds-RNA ist wirksam. IFN- γ kann durch eine Kombination von Interleukin-2 und einem beliebigen Antigen induziert werden, ferner durch Mitogene wie Phythämagglutinin und Staphylokokkenenterotoxin A.

Die IFN-Produktion wird durch Bildung einer IFN-repressiven m-RNS reguliert. Durch selektive Ausschaltung des Repressors erhält man sehr hohe IFN-Konzentrationen („Superinduktion“).

IFN- α und β werden an einen IFN-Receptor der Zielzelle, codiert von Chromosom 21, adsorbiert. Unter Umständen genügt ein Molekül, um den antiviralen Zustand auszulösen: Hohe biologische Aktivität ($2 \cdot 10^8$ U/mg). Die Bindung induziert einen „second messenger“, der eine 28 Basenpaare umfassende „Enhancersequenz“ aktiviert, die oberhalb der induzierbaren Gene liegt. Es werden mindestens 12 neue Proteine, von IFN- γ zusätzlich mindestens 8 weitere induziert. Ihre Funktionen sind nur bruchstückhaft bekannt. Eines dieser Proteine ist eine 2-5 A-Synthetase, die in Gegenwart von ds-RNS ATP zu 2-5(A) ppp oligomerisiert. 2-5(A) ppp aktiviert die konstitutiv vorhandene RNase F, die m-RNA und rRNA spaltet und so die Proteintranslation, allerdings sowohl die celluläre als auch die virale, verhindert. Ein weiteres induziertes Protein ist eine ds RNA-abhängige Proteinkinase, die den eukaryontischen Initiationsfaktor eIF-2 der Proteinsynthese durch Phosphorylierung inak-

tiviert. IFN bereitet demnach die Zelle darauf vor, bei Virusinfektionen die Proteintranslation abzuschalten und virale RNA abzuräumen. Weitere antivirale Effekte sind die Hemmung der Viruspenetration bei VSV, die Hemmung der frühen Transkription (Parvoviren), die Hemmung der DNA-Synthetase beim Vacciniavirus, die Knospung der Retroviren und die neuerdings starke Beachtung findende Hemmung der RNA-Transkription des Influenzavirus durch Induktion des Mx-Proteins, eine Entdeckung, die in Zukunft den Weg eröffnet, IFN nicht direkt bei Therapien einzusetzen, sondern die einzelnen durch den Second messenger induzierten Produkte. Zahlreiche Viren, die selbst kein IFN induzieren, sind gegen IFN empfindlich; viele IFN induzierende Viren besitzen u.a. Faktoren, die die 2'-5A-Synthetase und Proteinkinasen inaktivieren. Neben der antiviralen haben die IFN, speziell IFN- γ , eine immunmodulierende Wirkung: Verstärkte Bildung von Klasse-I-(HLA-A, -B, -C) und Klasse-II-Transplantationsantigenen (HLA-DR). Gesteigerte Antigenpräsentation für T-Helferzellen. Verstärkte B-Zellaktivierung mit erhöhter Antikörperproduktion; erhöhte Cytotoxizität von T-Zellen, von „natürlichen Killer“-Zellen, verstärkte Bildung des Komplementfaktors C3. IFN- γ führt ferner zur Makrophagenaktivierung (erhöhte Phagozytose, Sekretion von neutralen Proteasen, Sekretion von H_2O_2 , Erhöhung der Cytotoxizität bei Infektion mit Listerien, Toxoplasmen und Tumorzellen).

Weiterhin wirken Interferone allgemein cytostatisch, in sehr hohen Dosen auch cytotoxisch. IFN arretiert in der G0/G1-Phase. Es blockiert Wachstumsfaktoren (PDGF), hemmt die c-Ha-ras- und c-src-Transkription, es destabilisiert c-myc-RNA.

Animale Zellen produzieren nur sehr wenig IFN; größere Mengen für Therapiestudien sind jedoch durch gentechnische Verfahren als „rekombinantes“ IFN verfügbar. IFN wurde zunächst aus „superinduzierten“ Zellen (s.o.) durch eine Differenzhybridisierung von c-DNA aus diesen Zellen mit c-DNA aus normalen Zellen kloniert, später sequenziert und exprimiert. Mit i.m.-Dosen von $3-10 \cdot 10^6$ U/Tag IFN- α werden Serumspiegel von 20–100 U/ml erreicht. IFN- β wird dagegen an der Injektionsstelle adsorbiert. Es muß deshalb i.v. gegeben werden. Für Therapiestudien wird meist IFN- α -2A verwendet. In wenigen Fällen wurde anti-IFN im Blut nachgewiesen. Systemisch verabreichtes IFN ruft 2–4 h nach Applikation hoher Dosen als Nebenwirkungen ($n=623$) Fieber (85%), Schüttelfrost (66%), Muskelschmerz (61%), Kopfschmerz (48%), Schwäche (74%), Übelkeit (58%), Erbrechen (36%), Durchfall (35%), Leukocytenabfall (80%), Hypotension (8%) und Herzstörungen (8%) hervor. Eine Dosisreduktion war in 50% der Fälle erforderlich, Therapieabbruch in 9%. Nach längerer intranasaler Verabreichung treten entzündliche Infiltrate auf, bei lokaler Anwendung sonst gute Verträglichkeit. Nach intrathecaler Verabreichung beobachtet man Fieber, Mattigkeit, Pleocytose im Liquor. Alle Störungen sind jedoch nach Absetzen der Therapie reversibel. Möglicherweise wird ein Teil der

Krankheitssymptome bei Virusinfektionen durch natürliche IFN-Induktion verursacht.

Interferon wurde eingesetzt bei Infektionen mit Warzenviren (Erfolge bei juvenilen Warzen, Larynxpapillom, Condyloma accuminata, Epidermodysplasia verruciformis), Herpes-simples-Keratitis (gut; zusammen mit Chemotherapie), Rhinoviren (nachweisbar, unnötig), chronische Hepatitis B (bei 60% signifikant, vorwiegend immunmodulatorischer Effekt bei intaktem Immunsystem), Cytomegalie (fraglich), Herpes zoster (fraglich). Es wurde ferner eingesetzt für folgende Tumoren: jungendliches Osteosarkom (fraglich), Haarzelleukämien (Reaktion in 87%), Kaposi-Sarkom bei AIDS (in 40% positive Reaktion), malignes Melanom (in 36% positive Reaktion), Carcinoide (fraglich).

Man hat in Versuchstieren und beim Menschen nachgewiesen, daß im Zuge akuter Infektionen, wie Influenza, Interferon gebildet wird, vorwiegend in der Phase der Abheilung, so daß es durchaus möglich ist, daß Interferone eine wichtige Rolle beim Überwinden einer Infektionskrankheit spielen. Sicherlich aber sind Interferone nicht der einzige Abwehrmechanismus bei der Überwindung von Viruserstinfektionen.

In letzter Zeit mehren sich Anzeichen, daß zumindest T-Lymphozyten relativ rasch durch virale Antigene spezifisch aktiviert werden können, die zu einem sehr frühen Zeitpunkt nach der Infektion in der Zellmembran der Wirtszelle auftreten und einen Beitrag zur Abwehr einer viralen Erstinfektion leisten können (s.o.). Außerdem sind mit empfindlichen Methoden schon frühzeitig spezifische Antikörper nachgewiesen worden, so daß auch deren Rolle bei der Abwehr von Primärinfektionen in neuem Lichte erscheint.

§ Virulenz und Resistenz

Bei aller Lückenhaftigkeit unserer Kenntnisse über die Mechanismen der Invasivität und Toxizität von Mikroben auf molekularbiologischer Ebene und der Abwehrmechanismen des Organismus, kann man sich jedoch durchaus – v.a. in Tierversuchen – quantitative Informationen über den Grad der Pathogenität eines Erregers, genannt Virulenz, und über den Grad der Resistenz des Organismus verschaffen. Bedingung ist lediglich eine klar meßbare, partiell schädigende oder letale Wirkung. Prinzip der quantitativen Bestimmung von Virulenz und Resistenz sind Dosiswirkungskurven, die im Vergleich zu einem Standard oder vergleichend untereinander ermittelt werden. Virulenz und Resistenz sind also stets relative Größen. Bei Bestimmung des Resistenzgrades läßt man die Mikrobenart konstant und vergleicht die Resistenz verschiedener Wirtsorganismen miteinander. Bei der Ermittlung der Virulenz verimpft man vergleichbaren Tierkollektiven verschiedene Mikrobenvarianten in abgestuften Konzentrationen und ermittelt ebenfalls in den Kollektiven die LD_{50} . Als allgemeines Ergebnis kann man feststellen, daß es zwischen Mikroben der gleichen Species genetisch bedingte

Unterschiede in der Virulenz gibt und daß andererseits die Resistenz des Wirtsorganismus Schwankungen unterworfen ist, die genetischen und nichtgenetischen Ursprungs sein können.

e) Grundsätze der medizinisch-mikrobiologischen Diagnostik

Die medizinisch-mikrobiologische Diagnostik leistet dem Arzt Hilfestellung in der ätiologischen Diagnose von Infektionen und in der Beurteilung des Infektionsverlaufs. Sie versucht außerdem durch Resistenzbestimmungen die antimikrobielle Chemotherapie zu lenken. Sie macht Aussagen über die Empfänglichkeit eines Individuums für eine bestimmte Infektion. Die Ergebnisse dieser diagnostischen Tätigkeit hängen nicht nur von der Güte des Laboratoriums ab, sondern auch von der Sorgfalt, mit der das Untersuchungsmaterial gewonnen und in das Laboratorium gebracht wird. In vielen Fällen lohnt sich ein rechtzeitiges Telefongespräch zwischen behandelndem Arzt und Laboratorium, damit die Untersuchung gezielt durchgeführt werden kann. Universalmedien für die Züchtung aller Krankheitserreger gibt es nicht. Nicht zu vernachlässigen ist oft auch der finanzielle Gesichtspunkt, insbesondere bei virologischen Untersuchungen, die bei blindem Tasten außerordentlich kostspielig werden können und deshalb optimal geplant werden sollten. Für viele Fragen müssen Speziallaboratorien herangezogen werden.

Im Vordergrund der Bemühungen um ätiologische Klärung von Infektionen steht der Versuch des Erregernachweises, erst in zweiter Linie kommen diagnostisch wichtige Antikörperbestimmungen in Betracht.

Im allgemeinen hat ein erfolgreicher Isolierungsbefund größere Aussagekraft als ein negativer, bei dem stets technische Unzulänglichkeit im Spiele sein kann. Jedoch auch der gelungene Nachweis eines Erregers sagt nicht eo ipso etwas über seine ätiologische Bedeutung aus. Die Problematik wird besonders deutlich erkennbar am Beispiel von ECHO-Virusinfektionen, ist aber mehr oder minder modifiziert auch bei anderen virus- und bakterienbedingten Infektionen vorhanden:

Die ätiologische Bedeutung der *ECHO-Viren* als Erreger menschlicher Infektionen war zu jener Zeit, als sie erstmals isoliert wurden, zunächst unklar. ECHO-Viren lassen sich häufig aus menschlichem Stuhl isolieren, ohne daß irgendein Anzeichen subjektiver oder objektiver Art für eine Erkrankung vorliegt. Trotz aller detaillierten klinischen Untersuchungen jener Erkrankungen, die schließlich doch auf ECHO-Virusinfektionen zurückgeführt werden konnten, v.a. abakterielle Meningitiden und exanthematische Erkrankungen, ist es bis heute nicht gelungen, ein für ECHO-Viren charakteristisches, unverwechselbares Syndrom zu ermitteln. Isoliert man also im Einzelfall bei einer abakteriellen Meningitis ECHO-Virus aus dem Stuhl des Patienten, so kann dies u. U. ein völlig trivialer Befund sein, der besagt, daß der betreffende Patient in einer Population lebt, in der gera-

de ein bestimmtes Enterovirus grassiert, das aber mit der bestehenden Meningitis nicht das mindeste zu tun zu haben braucht. Es ist in diesem Falle oft unmöglich, den tatsächlichen Beweis eines ätiologischen Zusammenhangs zu führen. Virusnachweis im Liquor ist sicherlich ein wertvolles Indiz. Auch überindividuelle Informationen sind wichtig. Wenn abakterielle Meningitiden mit positivem ECHO-Virusbefund im Stuhl gleichzeitig auch bei anderen Personen beobachtet werden, dann trägt dies zur Klärung der Ätiologie bei.

Die skizzierte Problematik gilt v.a. für den Nachweis von potentiell pathogenen Keimen in Mikrobengemischen der normalen Flora der Schleimhäute. Der Nachweis von *Diplococcus pneumoniae* im Rachenabstrich bei Pneumonie bedeutet nicht, daß der Erreger dieser Pneumonie *Diplococcus pneumoniae* ist. Sehr viel mehr Bedeutung hat der Nachweis potentiell pathogener Erreger stets dann, wenn er in einem Material geführt wird, in dem normalerweise keine Mikroben vorkommen, wie in Blut, Liquor, Gelenkflüssigkeit oder Pleuraraum, wobei allerdings sorgfältig gesichert sein muß, daß das betreffende Untersuchungsmaterial nicht bei der Entnahme sekundär kontaminiert worden ist. Daneben gibt es Erreger, wie z.B. *Salmonella typhi* oder *Shigella dysenteriae*, deren Nachweis in der Stuhlflora bei Vorliegen entsprechender Krankheitserscheinungen von vornherein stark bewertet werden kann.

Durch die Entwicklung hochempfindlicher Nachweisverfahren wird heute mehr und mehr versucht, Erreger oder Erregerprodukte ohne Anzüchtung direkt in Gewebematerial oder Körperflüssigkeiten nachzuweisen. Beispiele sind der Nachweis des HBs-Antigens bei der Hepatitis B im Serum, der Nachweis von Rotaviren im Stuhl, der Nachweis von *Candida albicans*-Antigenen in verschiedenen Körperflüssigkeiten, der fluoreszenz-serologische Nachweis von viralen Antigenen virusinfizierter Zellen oder von Bakterien in Liquor oder Respirationstrakt. Die Gentechnik hat die Möglichkeit des Nachweises von mikrobiellen Genomen im Gewebe durch DNA-Hybridisierung und durch die „polymerase-chain“-Reaktion beige-steuert. Bei letzterer werden Spuren viraler Genome im Gewebe oder im Serum invitro mit Hilfe geeigneter Enzyme vermehrt und dann durch DNA-Hybridisierung mit spezifischen Reagentia nachgewiesen.

Antikörper sind Reaktionsprodukte des Organismus, die z.T. rasch wieder aus dem Serum verschwinden (IgM-Antikörper), z.T. sehr lange nach Abklingen einer Infektion im Serum nachweisbar bleiben (IgG-Klasse). Ätiologische Bedeutung haben der Nachweis von spezifischen Antikörpern der IgM-Klasse, von einigen Ausnahmen abgesehen, ferner Befunde an Serumpaaren mit Nachweis eines Titeranstieges. Sehr oft gelingt ein solcher Nachweis jedoch deshalb nicht, weil die erste Serumprobe zu spät entnommen wird. Daneben muß man daran denken, daß zwischen dem derzeit infizierenden Erreger und Erregern früherer Infektionen partielle Antigenverwandtschaften bestehen können. Anamnestiche Reaktionen können dann die von früher her vor-

handenen Antikörpertiter aktivieren und so zu falschen Interpretationen Anlaß geben. Schließlich ist es oft technisch unmöglich, alle in Betracht kommenden Antikörpertypen zu bestimmen, insbesondere dann nicht, wenn bestimmte Mikrobengruppen keine gemeinsamen Gruppenantigene besitzen, wie z. B. die *Enteroviren*. Bei ihnen induzieren ca. 70 Typen jeweils einen spezifischen Antikörper, der jeweils in einem besonderen Neutralisationstest nachgewiesen werden müßte. Neben dem Antikörpertiteranstieg steht der Nachweis von Antikörpern der IgM-Klasse. In der Regel bedeutet ein solcher Nachweis spezifischer IgM-Antikörper, daß die korrespondierende Infektion kürzlich abgelaufen sein muß. Im Zuge der Entwicklung sehr empfindlicher Meßverfahren für derartige Antikörper muß man mit relativ langer Persistenz rechnen; hinzu kommt, daß es bei einer Reihe von viralen und bakteriellen Infektionen persistierende IgM-Titer gibt. Die Eindeutigkeit der ätiologischen Aussage beim Nachweis von IgM-Antikörpern ist deshalb in letzter Zeit in Frage gestellt worden. Man wird auf die Dauer nicht umhin kommen, auch hier quantitative Bestimmungen durchzuführen, die eine Titerdynamik erkennen lassen. Die Methode ist z. Z. unentbehrlich bei der Diagnostik der Röteln, der Cytomegalie, der Hepatitis A und B sowie der Infektionen mit dem Epstein-Barr-Virus und mit *Borrelia burgdorferi*. Trotz dieser Schwierigkeiten in der Bewertung führen mikrobiologisch-serologische Befunde sehr oft erst zu einer endgültigen ätiologischen Klärung eines Krankheitsbildes und liefern die Ansatzpunkte für eine gezielte antimikrobielle Chemotherapie. Es ist deshalb außerordentlich wichtig, durch richtige Auswahl, richtigen Zeitpunkt der Entnahme und richtige Art der Gewinnung des Untersuchungsmaterials zum Gelingen dieser Laboratoriumsdiagnose beizutragen.

Nicht zu vergessen ist, daß mikrobielle Toxine auch im biologischen Versuch (Tierversuch, Gewebekulturtoxizität) nachgewiesen und daß Affinitäten von Toxinen zu bestimmten Substanzen für ihren Nachweis ausgenutzt werden können. Als Indikationsstellung für eine Immunglobulinbehandlung bei bakterieller Sepsis mit hoher Endotoxinkonzentration nutzt man für den Nachweis von Endotoxinen (Konzentration im pg-ng-Bereich) ihre Affinität für das Protein einer bestimmten Schneckenart aus (Limulustest), das nach Bindung von Endotoxin präzipitiert.

f) Immunprophylaxe

Ausgangspunkt für immunprophylaktische Maßnahmen ist die Beobachtung, daß bei vielen Infektionskrankheiten Zweiterkrankungen relativ selten sind oder abgeschwächt verlaufen. Die erworbene Resistenz ist Ausdruck einer spezifischen Abwehrbereitschaft cellulärer und humoraler Resistenzmechanismen. Sie kann in Form der diaplacentaren Passage von Immunglobulinen von der Mutter auf das Kind auf natürliche Weise passiv, ferner nach inapparenten (stille Feiung) oder appa-

renten Infektionen auf natürliche Weise aktiv erworben werden. Die aktiven und passiven Schutzimpfungen imitieren diese Vorgänge. Bei der passiven Schutzimpfung werden vorzugsweise humane Immunglobuline mit der jeweils gewünschten spezifischen Aktivität, daneben auch Immunglobuline vom Tier parenteral injiziert; bei der aktiven Schutzimpfung werden entweder vermehrfähige, in ihrer Virulenz attenuierte Erreger oder aber abgetötete Erreger oder inaktivierte Erregerbestandteile verabreicht.

a) Passive Immunisierung

Wo immer es möglich ist, sollte man heute spezifische Immunglobuline vom Menschen, sog. humane Immunglobuline, für die passive Immunisierung verwenden. Menschliches Immunglobulin besitzt gegenüber tierischem Immunglobulin in seiner IgG-Fraktion eine sehr viel längere Halbwertszeit seiner Wirkung (20–30 Tage gegenüber 4–5 Tagen), außerdem werden allergische Reaktionen wie primärer Serumschock, anaphylaktischer Schock und Serumkrankheit vermieden.

Unter *Hyperimmunglobulinen* versteht man Immunglobuline von Rekonvaleszenten oder von Menschen, die aktiv immunisiert wurden. Sie besitzen gegen bestimmte Erreger eine sehr viel höhere spezifische Antikörperaktivität als sog. *normales Immunglobulin (NIG)*, das aus Mischungen von Serum einer großen Zahl von Personen gewonnen wird, über deren Immunstatus primär nichts bekannt ist. *Monoklonale Antikörper* humaner Herkunft werden z. Z. klinisch erprobt. Man sollte heute im speziellen Fall stets ein Immunglobulin verwenden, dessen spezifische Aktivität deklariert ist. Ganz allgemein gilt, daß Immunglobuline bei passiver Immunisierung nur dann einen Schutz gewähren, wenn sie vor der Exposition oder möglichst frühzeitig nach Exposition und in ausreichender Dosis verabreicht werden. Der durch sie gewährte Schutz ist stets sehr viel unzuverlässiger als der durch aktive Immunisierung erworbene.

Die passive Immunisierung mit humanen Immunglobulinen hat Bedeutung bei der Behandlung von Hyper- oder Dysgammaglobulinämien mit recurrierenden bakteriellen Infektionen, bei der Prophylaxe der Masern, der Röteln, der Hepatitis A, der Hepatitis B, ferner des Tetanus, der FSME, der Tollwut, der Mumpsorchitis bei Erstinfektionen von Erwachsenen, der Varicellen bei immungeschwächten Kindern sowie des Keuchhustens. Die passive Immunisierung dient ferner der Therapie der Diphtherie, des Botulismus und mancher Gasbrandödeme, bemerkenswerterweise auch der Therapie des „argentinischen hämorrhagischen Fiebers“, einer Infektion durch das Junin-Virus, ein Arenavirus. Eine Prophylaxe wird auch nach Schlangenbiß, bei Rh-Inkompatibilität und bei HIV-Infektionen durchgeführt.

Immunglobuline werden i. allg. i. m. injiziert. Für spezielle Zwecke sind Präparate im Handel, die i. v. injiziert werden können. Man erzielt mit diesen Präparaten so-

fort hohe Antikörpertiter. Bei diesen Präparaten sollte wie auch bei jenen zur i.m.-Injektion darauf geachtet werden, daß sie frei von infektiösem HIV-1 und HIV-2 sind und daß der Herstellungsprozeß Hepatitis-Non-A-, Non-B-Virusinfektiosität inaktiviert.

β) Aktive Immunisierung

Während die Schutzwirkung passiv verabreichter Seren weitgehend auf ihrem Immunglobulingehalt, also auf Antikörpern, beruht, werden durch aktive Immunisierungen neben Antikörpern sicherlich auch celluläre Abwehrmechanismen spezifisch aktiviert, Mechanismen, die man z.Z. in ähnlicher Weise wie die Wirkung von Antikörpern quantitativ noch nicht erfassen kann. Bei manchen Impfstoffen ist zudem über die wirksame Komponente nichts bekannt (z.B. Impfung gegen Tuberkulose). Diese Unsicherheit in der Kenntnis der eigentlichen Wirkung vieler Impfstoffe, besonders der bakteriellen Impfstoffe, bedingt, daß man sich über den Erfolg eines Schutzimpfungsverfahrens grundsätzlich nur in statistisch kontrollierten Feldstudien Rechenschaft ablegen kann. Auch die Unschädlichkeit eines Impfverfahrens und die Dauer des Immunschutzes werden letztlich nur durch Großversuche unter kontrollierten Bedingungen bewiesen.

Aktive Immunisierungen mit *lebenden attenuierten Erregern* werden zur Prophylaxe der Poliomyelitis, des Gelbfiebers, der Affenpocken, der Masern, der Röteln, des Mumps, der Varicellen, des Typhus und der Tuberkulose durchgeführt. Der Gewinnung eines attenuierten vermehrungsfähigen Erregerstammes für Schutzimpfungszwecke liegt folgender Gedanke zugrunde: Die Virulenz eines Krankheitserregers – gleich, ob auf Invasivitäts- oder Toxizitätsfaktoren beruhend – ist eine erbliche Eigenschaft der betreffenden Mikrobe, die bei spontanen Mutanten selektiv verloren gehen kann. Bei diesen Mutanten muß allerdings ein gewisses, zur Produktion einer ausreichenden Antigenmenge erforderliches Maß an Vermehrungsfähigkeit erhalten bleiben, wenn sie als Impfstoffe Verwendung finden sollen. Am Beginn der Entwicklung solcher Impfstoffe stehen meist Versuche, spontane Mutanten mit den gewünschten Eigenschaften aus der Wildviruspopulation oder Wildbakterienpopulation herauszuselektieren. Neuerdings erlaubt die Gentechnik ein gezielteres Vorgehen. Bei experimentellen Choleralebensimpfstoffen hat man die A-Komponente des Choleraenterotoxins deletiert, die B-Komponente in ein Plasmid der Mikrobe inseriert. Auf diese Weise kann die Toxizität der Lebensimpfstoffe, soweit sie vom Enterotoxin abhängt, irreversibel eliminiert werden. Der Polioviruslebensimpfstoff Typ 3 besitzt eine geringe, aber doch störende Restvirulenz. Vor allem aber unterscheidet er sich von seinem Wildvirusausgangsstamm vielleicht nur durch eine einzige entscheidende, reversible Punktmutation. Nunmehr versucht man, die Gene für die Typ-3-Epitope, gegen die schützende Antikörper im Impfling induziert werden, in

das Genom des sehr verträglichen und stabilen Poliovirus-Typ-1-Lebensimpfstoffes einzuklonieren, um auf diese Weise eine Rekombinante zu gewinnen, die zugleich unschädlich, stabil und immunogen gegen Typ-3-Infektion ist. Das Vacciniavirus – der Lebensimpfstoff gegen die Pocken – wird experimentell verwendet, um beliebige andere mikrobielle Gene für Schutzimpfungszwecke einzuklonieren, z. B. Gene des Hepatitis-B-Virus und der Malaria.

Lebende Erreger vermehren sich nach Verimpfung im menschlichen Organismus. Dabei können Mutationen in Richtung Virulenz auftreten und beim Impfling entsprechende Schäden verursachen, wenn sich nicht rechtzeitig eine Immunität entwickelt hat. Für eine Reihe von Impflingen ist die für das Gros einer Bevölkerung avirulente Mutante virulent. Auch solche Personen sind gefährdet. Wird das Impfvirus vom Impfling ausgeschieden, so muß mit der Infektion von Kontaktpersonen gerechnet werden. Auch diese sind bei Ausscheidung von zur Virulenz rückmutierten Erregern gefährdet. Man muß sich in allen Fällen bei derartigen Impfungen auf die Statistik der Häufigkeit von Zwischenfällen in den primären Feldversuchen verlassen. Voraussehbar beim einzelnen Impfling sind derartige Ereignisse kaum.

Aktive Immunisierungen mit *abgetöteten Erregern oder Erregerbestandteilen* werden zur Prophylaxe des Tetanus, der Diphtherie, des Keuchhustens, der Cholera, von Typhus und Paratyphus, der Influenzavirusgrippe, der Tollwut, der FSME, der Hepatitis B und wahlweise auch der Poliomyelitis durchgeführt. Der Grundgedanke der Entwicklung dieser Impfverfahren beruht auf folgender Überlegung: Die natürliche Immunität nach bestimmten Infektionskrankheiten ist spezifisch. Man stellt sich vor, daß sie durch spezifische Stoffe des jeweiligen Erregers induziert und damit spezifisch ausgerichtet wird: Bei einer auf Antikörpern beruhenden Immunität sind es die Antigenstrukturen des Erregers, gegen die Antikörper gebildet werden. Ein ähnlicher Mechanismus ist auch bei cellulär gebundener Abwehr wirksam. Die Produktion von Impfstoffen aus abgetöteten Erregern oder inaktivierten Toxinen hat zur Voraussetzung, daß die schädlichen Komponenten der Erreger oder Toxine selektiv – d.h. ohne Veränderung der Antigenstrukturen – inaktiviert werden. Durch Stichproben hat man sich zu überzeugen, daß in der zur Anwendung kommenden Vaccine keine lebenden Erreger bzw. toxischen Restwirkungen mehr vorhanden sind. Die Wirksamkeit kann durch Zusatz von immunologischen Adjuvantia – in der Regel Aluminiumhydroxyd – unspezifisch mehrfach gesteigert werden. Restvirulenzprobleme können in Zukunft durch die Einführung gentechnisch hergestellter Totimpfstoffe vermieden werden. Anschauliches Beispiel ist die Ablösung der zunächst aus menschlichem Plasma hergestellten Hepatitis-B-Impfstoffe (HBs-Antigen als Basis) durch gentechnisch in Hefen hergestellte Produkte (Produkt des s-Gens als Basis). Aus menschlichem Plasma herrührende Kontaminationen werden auf diese Weise vermieden. Die gentechnische Imitation der Komplexität der Strukturen

einer Mikrobe, die zur Induktion ausreichender und langandauernder Titer schützender Antikörper führt, ist schwierig und ist z.Z. Gegenstand intensiver Erforschung unter Einbeziehung der immunologischen Mechanismen der Antikörperbildung.

Verschiedene Faktoren können die Wirksamkeit einer Vaccine beeinflussen. Bei virologischen Lebendvaccinen muß v.a. mit Interferenz gerechnet werden, bei mehreren gleichzeitig verabreichten Virustypen mit Interferenz untereinander, i.allg. auch mit Interferenzen zu anderen Viren, die zum Zeitpunkt der Impfung zufällig inapparente Infektionen beim Impfling verursachen. Alle Lebendvaccinen sind außerdem ziemlich instabil, so daß man an die Aufbewahrung hohe Anforderungen stellen muß. Am haltbarsten sind lyophilisierte Impfstoffe, jedoch lassen sich nicht alle Viren lyophilisieren. Bei Impfstoffen aus abgetöteten Erregern oder Erregerbestandteilen ist sorgfältig darauf zu achten, daß die Zahl der vorgeschriebenen Injektionen (Booster-Effekt) eingehalten wird, da sonst keine Wirksamkeit der meist relativ schwachen Antigene garantiert werden kann. Die Wirksamkeit beider Vaccinotypen ist natürlich auch von der Intaktheit des Immunsystems des Impflings abhängig. Agammaglobulinämie oder Schäden in der cellulär gebundenen Abwehr vermindern die Wirksamkeit eines Impfverfahrens und können im übrigen auch die Häufigkeit von Nebenwirkungen erhöhen.

Vaccinen lassen sich durchaus zu Mischimpfstoffen kombinieren. Eine immunologische Kompetition findet meist nicht statt. Jedoch sollte man *ad-hoc*-Mischungen in der Praxis vermeiden, da sich Einzelimpfstoffe in diesem Falle wegen der meist unterschiedlichen chemischen Konservierungstoffe in den Präparaten gegenseitig ungünstig beeinflussen können. Käufliche Mischimpfstoffe sind in der Regel auf Wirksamkeit aller Komponenten geprüft. Trotzdem wird man im Einzelfall zu überlegen haben, ob die meist wirksamere Form des Einzelimpfstoffes vorzuziehen ist.

Detaillierte Angaben über spezielle Schutzimpfungen findet der Leser in den Kapiteln über die speziellen Infektionskrankheiten.

2. Allgemeine Klinik der Infektionskrankheiten

R. Eckhardt

a) Allgemeinsymptome

Das klinische Bild infektiöser Erkrankungen erscheint vielfältig und verwirrend. Dies ist einmal auf die große Zahl möglicher Erreger, zum anderen aber auch darauf zurückzuführen, daß praktisch jedes Organ oder Organsystem in den Krankheitsprozeß miteinbezogen sein kann. Bei der Analyse des klinischen Erscheinungsbildes muß zunächst zwischen Allgemeinsymptomen und dem sog. führenden Symptom unterschieden werden.

Bestimmte allgemeine Symptome können bei allen Infektionskrankheiten, unabhängig vom Erreger oder von der jeweiligen Lokalisation des Krankheitsprozesses, in mehr oder minder starker Ausprägung gemeinsam beobachtet werden. Demgegenüber weist das führende Symptom auf eine bestimmte oder eine Gruppe von Infektionskrankheiten hin und erlaubt oftmals schon am Krankenbett, die Wahrscheinlichkeitsdiagnose zu stellen.

Fieber. Die Temperaturerhöhung ist als ein Kardinalsymptom infektiöser Prozesse anzusehen. Chronische Infektionserkrankungen können jedoch auch fieberfreie Phasen aufweisen. Wenn auch bei Auftreten von Fieber differentialdiagnostisch zunächst erst einmal an eine Infektionskrankheit gedacht werden sollte, so ist doch zu bedenken, daß auch bei nichtinfektiösen Erkrankungen wie Hyperthyreose, Kollagenosen, Tumoren, Morbus Hodgkin, Leukämien, Infarkten, Sarkoidose, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Allergie u.a. erhöhte Temperaturen vorkommen. Die Ursache des Fiebers bei Infektionskrankheiten beruht auf einem Mißverhältnis zwischen erhöhter Wärmebildung, hauptsächlich in der Muskulatur, und verminderter Wärmeabgabe durch Constriction der Hautgefäße sowie Reduktion der Schweißsekretion. Diese Störung des Wärmehaushaltes ist auf eine durch pyrogene Substanzen hervorgerufene, gesteigerte Erregung des hypothalamischen Wärmeregulatoriums zurückzuführen. Unter den fiebererzeugenden Substanzen werden die *endogenen* Pyrogene aus Leukocyten von den *exogenen* Pyrogenen, die von Erregern gebildet bzw. bei ihrem Zerfall freigesetzt werden, unterschieden.

Bei einigen Infektionskrankheiten ist der Fieberverlauf (Abb. 1 a–h) derart charakteristisch, daß er zum führenden Symptom wird. Dies gilt z. B. für Malaria, Rückfallfieber und wolhynisches Fieber. Bei anderen Erkrankungen ist er zumindest ein diagnostisch wichtiger Hinweis, so z. B. der zweigipfelige Fieberverlauf bei Enterovirusinfektionen, Pocken und Masern oder der langsame Temperaturanstieg mit nachfolgender Continua bei Typhus abdominalis. Initialer Schüttelfrost ist zu Beginn vieler Infektionskrankheiten ein typisches Symptom (Pneumokokkenpneumonie, Malaria, bakterielle Meningitiden, Erysipel, Recurrens, Pyelonephritis u.a.), während er bei bestimmten anderen Erkrankungen fehlt, z. B. bei Typhus, Masern u.a. Im späteren Krankheitsverlauf plötzlich auftretender Schüttelfrost ist vielfach das erste Zeichen für eine beginnende Sepsis. Als Ursache des Schüttelfrostes ist eine plötzliche Umstellung auf ein hohes Temperaturniveau mit gesteigerter Wärmeproduktion und gleichzeitig gedrosselter Wärmeabgabe anzusehen. Da die Wärmebildung hauptsächlich in der Muskulatur erfolgt und durch mechanische Muskelbewegungen noch gefördert wird, ist damit das charakteristische Zittern, das grobe Schütteln des gesamten Körpers mit Erschütterung des Bettes und das Zähneklappern zu erklären. Nicht jedes Frösteln und Zittern ist mit Schüttelfrost gleichzusetzen. Durch Constriction

Abb. 1a-h. Typische Fieberverläufe. **a** Plotzlicher Anstieg (vielfach Schüttelfrost), dann gleichbleibende Fieberhöhe (Continua) und plötzliche kritische Entfieberung (meist mit Schweißausbruch). **b** Allmählicher Fieberanstieg (daher kein Schüttelfrost = Stadium incrementi), anschließende Continua (Stadium fastigii) und allmähliche Entfieberung (Lysis) mit z.T. remittierendem Fiebertyp (d.h. Temperaturdifferenzen von mehr als 1 °C innerhalb eines Tages, ohne daß Normaltempera-

tur erreicht wird) **c** Mehrgipfelter Fieberverlauf: Masern, Poliomyelitis, Leptospirose, Pocken, Dengue u. a. **d-g** Intermittierender Fiebertyp im Wechsel zwischen erhöhten und normalen Temperaturen, zuweilen in gesetzmäßigem Rhythmus, z. B. Malaria, wolhynisches Fieber (= Quintana), Recurrens. **h** Subfebrile Temperaturen (bis zu 38 °C) und gleichzeitiger Typus inversus (Morgentemperatur höher als Abendtemperatur), z. B. manche Tuberkulose

der Hautgefäße kommen Kältegefühl und blasses Aussehen zustande.

Prostration. Störungen des Allgemeinbefindens sind Erscheinungen, die bei allen Infektionskrankheiten graduell verschieden ausgeprägt vorkommen. Wenn der Prostration auch differentialdiagnostisch nur geringe Bedeutung zukommt, so ist sie doch ein Maßstab für die Schwere des Krankheitsbildes und evtl. Kennzeichen seines toxischen Charakters. Unter den zahlreichen Symptomen sind Unlustgefühl, Verstimmung, innere Unruhe oder Apathie zu nennen, weiterhin allgemeine körperliche Schlappeheit, Kraftlosigkeit (Adynamie), Gliederschmerzen, Arthralgien, Schienbeinschmerzen, Wadenkrämpfe sowie Störungen von Schlaf, Appetit, Stuhlgang und Schweißsekretion. Als Ursachen kommen cerebral-diencephale Störungen sowie hormonelle Veränderungen in Frage, darüber hinaus vegetative Tonuschwankungen, Durchblutungsstörungen und Wasserverlust sowie die allgemein katabole Stoffwechsellage, womit ein Eiweißabbau und Elektrolytverlust (Kalium, Magnesium, Phosphor) verbunden ist.

Vasomotorisch bedingte Kopfschmerzen sind häufige Teilerscheinungen der allgemeinen Prostration. Halten sie sehr lange an und werden sie als sehr heftig angegeben, so kommt ihnen u. U. besondere Bedeutung als

führendes Symptom eines lokal entzündlichen Prozesses zu (Meningitis, Meningoencephalitis).

Kardiovaskuläre Veränderungen. Störungen des Kreislaufsystems treten bei allen fieberhaften Infektionskrankheiten auf. Der Temperaturerhöhung entspricht ein erhöhter Metabolismus, womit ein erhöhtes Herzminutenvolumen erforderlich wird. In der Regel steigt die Herzfrequenz pro Grad Temperaturerhöhung um jeweils 12 Schläge/min an. Diese mit der Höhe und Dauer des Fiebers zunehmende mechanische Herzbelastung wird durch weitere Vorgänge ungünstig beeinflusst: Exsiccose durch vermehrten Flüssigkeitsverlust bei Erbrechen bzw. profusen Durchfällen oder durch ungenügende Flüssigkeitsaufnahme bzw. erhöhte Schweißsekretion, Verlagerung der zirkulierenden Blutmenge infolge lokaler Entzündungen (Pneumonie, Entzündungen im Splanchnicussystem). Dieser mechanischen Überlastung schließt sich häufig noch eine toxische Kreislaufschädigung an, entweder in Form einer Myokarditis oder als Versagen des Vasomotorenzentrums bzw. als periphere Vasomotorenlähmung. Gefürchtet ist der sog. septische Schock, der sehr häufig im Rahmen gramnegativer Sepsis auftritt, jedoch auch bei Infektionen mit grampositiven Erregern beobachtet wird. Darüber hinaus können auch schwere Erkrankungen durch Rickettsien,

Chlamydien, Viren oder Protozoen einen Schock auslösen. Unabhängig von der zugrundeliegenden Infektionskrankung führt diese Komplikation schließlich zur Hypercoagulopathie und Zentralisation des Kreislaufs sowie zur Stagnation der Mikrozirkulation, woraus in vielen Fällen der Tod durch Herzversagen resultiert. Es ist hervorzuheben, daß der tödliche Ausgang einer Infektionskrankheit in den meisten Fällen durch ein Kreislaufversagen hervorgerufen wird. Von differentialdiagnostischem Interesse ist die Beobachtung, daß bei bestimmten Infektionskrankheiten entgegen der allgemeinen Fiebertachykardie eine relative oder absolute Bradykardie auftritt (Typhus, Morbus Bang, Pappataci-Fieber, Influenza u. a.).

Blutbild. Veränderungen des Blutbildes treten bei Infektionskrankheiten regelmäßig auf. Eine Erhöhung der Leukocytenzahlen (Leukocytose) ist in diesem Zusammenhang ein besonders häufiger und charakteristischer Befund. Da den verschiedenen Zelltypen der Leukocyten im komplexen Geschehen der Infektabwehr ganz unterschiedliche Funktionen zukommen, wird verständlich, daß in Abhängigkeit vom jeweiligen Erreger sowie der Dauer und Schwere der Erkrankung auch sehr unterschiedliche, z.T. jedoch sehr charakteristische Befundmuster auftreten (Tabelle 1). So wird bei den meisten bakteriellen Infektionen eine Erhöhung der phagocytierenden neutrophilen Granulocyten beobachtet. Diese erscheinen zunächst als reife segmentierte Granu-

Tabelle 1. Das weiße Blutbild bei Infektionskrankheiten

Normalwert	Leukocyten 5–8000	Eosinophile 2–4%	Lymphocyten 20–30%	Monocyten 1–6%	Bemerkungen
A. Exanthemkrankheiten:					
1 Masern	⊖⊖	Vermindert	Vermindert	⊕	Linksverschiebung
2 Scharlach	⊕⊕⊕	⊕⊕ → ⊕⊕⊕	n	n	Linksverschiebung
3 Röteln	⊖⊖	n	⊕	n	Plasmazellen → 10%
4 Pocken	⊕⊕⊕	n	n	⊕	Linksverschiebung
5 Windpocken	n → ⊖	Vermindert	⊕	⊕	
6 Erysipel	⊕⊕⊕	n	n	n	
7 Exanthema subitum	⊖⊖	vermindert	⊕⊕⊕	n	Basophile vermindert
B. Typhus-Grippe-Gruppe:					
1 Flecktyphus	n → ⊕	Vermindert → fehlen	n	n	
2 Bauchtyphus	⊖⊖⊖	Fehlen	⊕	n	Linksverschiebung
3 Brucellosen	⊖⊖	Fehlen	⊕⊕	⊕	Linksverschiebung, Basophile fehlen
4 Grippe	⊕ ↔ ⊖	Vermindert → fehlen	Vermindert	n	Toxische Granulierung der Neutrophilen
5 Mycoplasma-Pneumonie	n ↔ ⊖	Vermindert → fehlen	Vermindert	n	Postinfektiöse Lymphocytose
6 Q-Fieber	n ↔ ⊖	Vermindert	⊕⊕ Postinfektiös	n	
7 Leptospirosen	n ↔ ⊕	n	n → ⊕	n	Linksverschiebung
8 Miliartuberkulose	⊖⊖⊖ ↔ ⊕⊕⊕	Vermindert → fehlen	Vermindert → 3%	n	
C. Sonstige:					
1 Trichinellose	⊕⊕⊕	⊕⊕⊕	n	n	
2 Malaria	⊕ ↔ ⊖	n	⊕⊕	⊕⊕	Linksverschiebung
3 Recurrensfieber	⊕	Fehlen	n	n	
4 Wolynienfieber	⊕⊕⊕	⊕	⊕	⊕	
5 Mumps	⊖ ↔ ⊕	⊕⊕⊕	⊕	⊕	
6 Pfeiffersches Drüsenfieber	⊕⊕⊕	n	⊕⊕⊕	⊕	Lymphomonocyten
7 Poliomyelitis	⊕	n	⊕⊕	n	
8 Pappataci-Fieber	⊖⊖	Vermindert → fehlen	⊕	⊕	
9 Denguefieber	⊖⊖	Fehlen	⊕	⊕	
10 Keuchhusten	⊕⊕⊕	n	⊕⊕⊕	n	
Legende:					
Vermehrung	⊕	8–10000	4–6%	30–40%	7–10%
	⊕⊕	10–12000	7–10%	40–60%	über 10%
	⊕⊕⊕	Über 12000	Über 10%	Über 60%	
Verminderung	⊖	6–4000	= relative Leukopenie		
	⊖⊖	4–3000			
	⊖⊖⊖	3–1000			
					n = Normalwert

locyten im peripheren Blut, während bei anhaltendem Bedarf zunehmend Reserven aus dem Knochenmark in Form von Stabkernigen und Metamyelocyten mobilisiert werden. Wird die Kapazität des Knochenmarkes bei schweren Infektionen schließlich überfordert, so gilt die daraus resultierende zunehmende Neutropenie bzw. Ausbildung einer Agranulocytose als prognostisch ungünstiges Zeichen. Schwere Verläufe infektiöser Erkrankungen lassen sich häufig auch anhand fehlender Eosinophiler, einer ausgeprägten Lymphopenie oder extremen Leukocytose (sog. leukämoide Reaktion) erkennen.

Der initialen neutrophilen Leukocytose (sog. akute Kampfphase) folgen, bei regelhaftem Verlauf, die sog. monocytäre Überwindungsphase, die lymphocytäre Heilphase und schließlich die postinfektiöse Eosinophilie. Von diesem allgemeinen Verhalten machen einige Infektionskrankheiten in einer für sie kennzeichnenden Weise eine Ausnahme. So ist bei Typhus abdominalis eine Leukopenie als typischer Befund festzustellen. Ein plötzliches Umschlagen zur Leukocytose im Verlauf dieser Erkrankung muß daher als Zeichen für eine eingetretene Komplikation (Pneumonie, Appendicitis) gewertet werden (Tabelle 2).

Anämien, die akut im Rahmen einer Infektionskrankheit auftreten, sind meist auf eine direkte Zerstörung (Hämolyse) der Erythrocyten zurückzuführen (Gasbrand, Mycoplasmainfektionen, Malaria, Mononucleose, Ornithose u. a.). Die bei chronischen Erkrankungen nachweisbare Anämie ist z. T. Folge beschleunigten Erythrocytenunterganges oder verminderter Neubildung bei toxischer Knochenmarkschädigung. In einigen Fällen ist auch ein Mangel an Eisen die Ursache, welches zur Infektabwehr benötigt und der Hämoglobinbildung entzogen wird (hypochrome Infektanämie).

Milztumor. Da die Milz ein wichtiges Organ im Rahmen des reticulohistiocytären Systems darstellt, gehen zahlreiche akute und chronische Infektionskrankheiten mit einer Splenomegalie einher (Sepsis, Miliartuberkulose, Typhus, infektiöse Mononucleose, subakute bakterielle Endokarditis, Malaria, Kala-Azar, Trypanosomiasis,

Echinokokkose, Bilharziose, Morbus Bang, Rötelnviruspneumonie, Rickettsiosen, Leptospiren u. a.). Ihre Feststellung hat in der Diagnostik der Infektionskrankheiten große Bedeutung. Da die Milzschwellung anfänglich meist nur sehr gering ausgeprägt und noch von weicher Konsistenz ist (Gefahr der traumatischen Ruptur!), bedarf es großer Übung und wiederholter Kontrolluntersuchungen, im Zweifelsfall unter Zuhilfenahme von Röntgenuntersuchungen oder Sonographie. Parallel zur Milzvergrößerung kommt es vielfach auch zu einer Schwellung der Leber.

Nierenveränderungen. Eine febrile Albuminurie kann bei allen Infektionskrankheiten angetroffen werden. Sie ist harmlos und resultiert aus einer transitorischen Erhöhung der glomerulären Permeabilität für Proteine. Weiterhin können auch benigne Hämaturien oder Erythrocyturien, gelegentlich mit geringer Proteinurie, bei vielen Infektionskrankheiten auftreten. Ursache ist eine fokale oder nur segmentale Glomerulonephritis (früher gebrauchtes Synonym: Herdnephritis) mit fluoreszenzoptisch nachweisbarem IgM und IgG. Eine Einschränkung der Nierenfunktion besteht nicht. Betroffen sind v. a. Patienten im 2. und 3. Lebensjahrzehnt. Als erste postinfektiöse Komplikationen müssen diffuse Glomerulonephritiden bewertet werden, die als immunologisch bedingte Erkrankungen (Immunkomplexe, Antikörper gegen Basalmembranen), insbesondere nach Streptokokkeninfektionen (Angina, Scharlach, Erysipel), aber auch nach Typhus, Diphtherie, Pneumokokkeninfektionen, Virus-B-Hepatitis, Mumps, Windpocken, Malaria u. a., auftreten können. In einigen Fällen stehen Verläufe mit nephrotischem Syndrom im Vordergrund (Lues, Malaria, Quartana, Tuberkulose, Diphtherie, subakute bakterielle Endokarditis, Bilharziose). Schließlich können auch interstitielle Nephritiden bei Infektionskrankheiten beobachtet werden, z. B. Leptospiren. Eine Azotämie ist bei schweren Krankheitsverläufen infolge der katabolen Stoffwechsellaage nicht selten anzutreffen und darf für sich allein weder als Zeichen einer Nierenerkrankung noch einer renalen Insuffizienz ange-

Tabelle 2. Vorkommen bestimmter Blutbefunde bei Infektionskrankheiten

Leukocytose	Leukopenie	Eosinophilie	Lymphocytose	Lymphopenie	Plasmazellenvermehrung
Keuchhusten	Masern	Trichinellose	Keuchhusten	Masern	Röteln
Scharlach	Roteln	Scharlach		Grippe	Drüsenfieber
Erysipel	Exanthema subitum	Mumps	Drüsenfieber	Miliartuberkulose	
Trichinellose	Windpocken	Wolynienfieber	Mumps		
Recurrensfieber	Bauchtyphus		Röteln		
Pocken	Brucellosen		Exanthema subitum		
Drüsenfieber	Pappataci-Fieber		Windpocken		
	Denguefieber		Bauchtyphus		
Wolynienfieber (Malaria)			Brucellosen		
Flecktyphus	→		Wolynienfieber		
Grippe	→		Poliomyelitis		
Miliartuberkulose	→		Pappataci-Fieber		
Mumps	→		Denguefieber		
			(Malaria)		

sehen werden. In diesem Zusammenhang soll auch eine positive Diazoprobe im Urin erwähnt werden, die als differentialdiagnostisch nutzbares Hilfsmittel regelmäßig bei Typhus, Masern, Sepsis, Miliartuberkulose, Trichinellose, Fleckfieber und Morbus Hodgkin vorkommt. Grippe, Ornithose, schwere Pneumonie u.a. können bei toxischem Verlauf ebenfalls ein positives Ergebnis aufweisen.

Magen-Darm-Störungen. Belegte Zunge ist eine sehr regelmäßige Erscheinung bei Infektionskrankheiten. Die Ursache liegt in einer veränderten Mundflora infolge veränderter Speichelzusammensetzung sowie fehlender mechanischer Reinigung durch geringe Nahrungsaufnahme. Für die charakteristischen Zungenbeläge bei Scharlach, Typhus und Fleckfieber gibt es bisher keine ausreichende Erklärung. Weitere unspezifische Störungen betreffen verminderten Appetit, Nachlassen der Magensekretion sowie Obstipation. Bei Übelkeit und Erbrechen sollte differentialdiagnostisch auch an eine cerebrale Genese (erhöhter Hirndruck) gedacht werden.

b) Führendes Symptom

Den allgemeinen Symptomen ist das sog. führende Symptom (= Leitsymptom) gegenüberzustellen. Es ist jeweils für eine bestimmte oder eine Gruppe von Infektionskrankheiten charakteristisch und richtunggebend für die klinische Diagnose. Das Leitsymptom ist durch bevorzugte Schädigung eines Organs oder Organsystems bedingt. Die Bedeutung der führenden Symptome wird dadurch nicht gemindert, daß sie in abgeschwächter Form als Glied der Allgemeinsymptome auch bei anderen Infektionskrankheiten vorkommen können.

Exanthem und Enanthem. Hautausschläge sind besonders charakteristische Befunde bei einer ganzen Reihe von Infektionskrankheiten. Sie können direkt durch lokal in der Haut proliferierende Keime bzw. ihre Toxine entstehen, sie können ursächlich aber auch auf Ablagerungen von Immunkomplexen oder auf celluläre Immunreaktionen gegenüber Erregerantigenen zurückgeführt werden. Hautveränderungen können weiterhin durch Erregerinoculation in die Haut (Milzbrand), durch hämatogene (Meningokokkensepsis), lymphogene (Lymphknotenerkrankungen bei Tularämie) oder Ausbreitung per continuitatem (Herpesbläschen) entstehen. Schließlich führen ein Erregerbefall von Gefäßendothelien (Rickettsiosen) oder infizierte Embolien (subakute bakterielle Endokarditis) ebenfalls zu Hautausschlägen. Somit können Exantheme bei Infektionskrankheiten auf Veränderungen in der Epidermis, den Gefäßen sowie den extravasalen Strukturen der Haut beruhen. Das Enanthem ist eine analoge Erscheinung an den Schleimhäuten, dessen Nachweis einer besonderen Aufmerksamkeit bedarf. Enantheme bei Scharlach, Masern und infektiöser Mononucleose sowie in Form der Koplik-Flecken bei Masern haben hohe differentialdiagnosti-

sche Bedeutung in der Abgrenzung exanthematischer Infektionskrankheiten.

Entsprechend der Häufigkeit ihres Auftretens besitzen Hautausschläge als führendes Symptom eine unterschiedliche Bedeutung. So sind Exantheme bei einigen Infektionskrankheiten ein obligates Symptom, sofern diese apparent verlaufen (Scharlach, Masern, Röteln u.a.). Bei anderen Erkrankungen wiederum sind sie zwar pathognomonisch (Typhus, Fleckfieber, Lues), jedoch kein obligates Symptom bzw. nur fakultativ nachweisbar (Grippe, Meningokokkenmeningitis, Leptospirosen, Trichinellose, Denguefieber, infektiöse Mononucleose u.a.). Das Auftreten einer Purpura ist als ominöses Zeichen eines malignen Verlaufs bei Scharlach, Pocken oder Meningokokkensepsis zu werten. Besondere differentialdiagnostische Schwierigkeiten ergeben sich häufig bei der Abgrenzung medikamentenbedingter allergischer Hautveränderungen, die den Exanthenen bei Masern und Scharlach sehr ähneln können.

Durchfälle. Anhaltende Durchfälle sind das Leitsymptom für infektiöse Darmerkrankungen (Ruhr, Salmonellen- oder Virusenteritis, Cholera). Für die diagnostische Bewertung dieses Symptoms sind die persönliche Inspektion des Stuhls sowie die Registrierung von Frequenz, Konsistenz, pathologischen Beimengungen (Blut, Eiter, Schleim, Membranen), Farbe, Geruch und Gesamtmenge pro Tag besonders wichtig.

Katarrhe der oberen Luftwege. Husten, Auswurf, Halskratzen, beschleunigte oder erschwerte Atmung, oft verbunden mit Schmerzen entlang der Atemwege (Retrosternalschmerz) oder von seiten der Pleura (atemabhängige Schmerzen), weisen als Leitsymptome auf entzündliche Erkrankungen im Respirationstrakt hin (Keuchhusten, Grippe, Pneumonien, Tuberkulose, Diphtherie, Angina u.a.). Eine genaue und laufende Besichtigung des Sputums ist aus diagnostischen, aber auch hinsichtlich einer möglichen Komplikation (eitriges Sputum bei bakterieller Superinfektion) von großer Wichtigkeit.

Zentralnervöse Symptome. Starker und anhaltender Kopfschmerz, verbunden mit Bewußtseinsstörungen, Erbrechen und Nackensteifigkeit weist auf das Vorliegen eines meningealen Syndroms hin. Dabei kann der Befall des ZNS einmal die Hauptlokalisation einer Infektionskrankheit darstellen, zum anderen aber auch Ausdruck einer Mitbeteiligung sein. Schon beim geringsten Verdacht ist die Lumbalpunktion aus diagnostischen und therapeutischen Gründen indiziert!

Ikterus. Einige Infektionskrankheiten gehen sehr häufig mit einem sichtbaren Ikterus einher (Virushepatitis, Leptospirosen, Gelbfieber). Es ist jedoch zu beachten, daß auch bei schwerem Verlauf anderer Erkrankungen (Fleckfieber, Sepsis, Pneumonie) toxische Leberschädigungen zur Gelbsucht führen können. Bei der Differentialdiagnose des Ikterus müssen weiterhin Infektionskrankheiten, die mit einer Hämolyse einhergehen (Ma-

laria, Gasbrand, Mycoplasmapneumonien), sowie bakterielle Cholangitiden abgegrenzt werden.

Lymphknotenschwellungen. Regionale Lymphknotenschwellung ist eine fast obligate Erscheinung lokaler Infektionen. Generalisierte Lymphknotenschwellungen haben die Bedeutung eines Leitsymptoms bei infektiöser Mononucleose, Röteln, Lues, Schlafkrankheit und Chagas-Krankheit.

B. Virusbedingte Infektionskrankheiten

R.Eckhardt, K.-H.Meyer zum Büschenfelde,
R.Thomssen und G.Mössner*

1. Gruppe der Pockenviren

Mikrobiologische Vorbemerkung. Subfamilie: Poxviren von Vertebraten:

Genus Orthopoxvirus: Variolavirus des Menschen (ausgerottet), Variolavirus des Affen, Kuhpockenvirus, Vacciniavirus. **Genus Parapoxvirus:** Melkerknotenvirus.

Viruspartikel: Quaderförmig; 300–450 nm × 170–260 nm; Hüllmembran, 2 Lateralkörper, 1 Innenkörper. **Genom:** Ein Molekül linearer Doppelstrang-DNA, MW 85–240 · 10⁶.

Zellpathologie: Die Virusvermehrung erfolgt in der Regel im Cytoplasma der infizierten Wirtszellen. Zelltod durch Lyse.

a) Pocken (Variola major, Variola minor)

Die letzte Pockenerkrankung in Deutschland wurde 1972 in Hannover beobachtet und im Göttinger Hygiene-Institut elektronenoptisch bestätigt: Einreise eines Jugoslawen aus der Gegend von Kosovo (Serbien), wo kurz zuvor 175 Fälle als letzter großer Pockenausbruch in Europa aufgetreten waren. Im Anschluß daran wurden nur noch ein aus Kalkutta eingeschleppter Fall in England, 4 Laborfälle in London (1973) und 2 Laborfälle in Birmingham (1978) beobachtet. Der letzte natürlich infizierte Pockenfall trat im Oktober 1977 in Somalia auf. Die Ausrottung der Variola major (Pocken, Blattern) und der Variola minor (Alastrim, eine harmlose Variante des Pockenvirus mit serologischer Kreuzver-

wandtschaft, Letalitätsrate < 1%) war möglich, da a) die Infektion stets manifest wird, also restliche Infektionsquellen erkannt werden können, b) in der Inkubationszeit von 12 Tagen die infizierte Person das Virus nicht ausscheidet, also nicht ansteckungsfähig ist, die Infektionsausbreitung deshalb durch Quarantänisierung der Kontaktpersonen eines Falles abgeriegelt werden kann, c) der Mensch einziger Wirt des Variolavirus ist und es d) eine hochwirksame, leicht applizierbare Schutzimpfung gibt (Abb.2).

Als menschenpathogene Poxviren sind heute noch zu beachten:

b) Affenpockenvirus

Zwischen 1970 und Mai 1984 wurden 142 Fälle menschlicher Infektionen aus 7 Ländern West- und Zentralafrikas gemeldet, 80% bei Kindern unter 10 Jahren. Die Infektion erfolgt bei dieser Zoonose durch direkten Kontakt mit ansteckungsfähigen Affen (u.a. Cynomolgusaffen, Schimpansen) und kann bei 5% aller nicht geimpften Kontaktpersonen auch Sekundärinfektionen (Mensch-Mensch) hervorrufen. Die sekundäre Infektionsrate beträgt $\frac{1}{5}$ bis $\frac{1}{3}$ der Sekundärinfektionsrate der Variola-major-Infektionen.

Klinik (ähnlich den klassischen Pocken): Inkubationszeit 7–20 Tage, im Mittel 12 Tage. Initiationsstadium: 2–3 Tage mit grippeähnlichen Symptomen. Hauptpha-

Abb.2. Typischer Pockenausschlag. (Horing Hdb. inn. Med., 4 Aufl, Bd I/1)

* In diesem Teil wurden die Abschnitte Mikrobiologische Vorbemerkung, Laboratoriumsdiagnose und Immunprophylaxe von R.Thomssen und die Abschnitte über Chemotherapie von G.Mössner verfaßt.

se: Entwicklung eines typischen, generalisierenden Pokkenexanthems mit Maculae, Papulae, Vesiculae und Pustulae in den folgenden 10 Tagen. Synchronizität der Erscheinungsformen der Efflorescenzen. Abheilungsperiode: 3 Wochen. Narbenbildung. Letalität 16%. Keine Therapie. **Diagnose:** Elektronenmikroskopie und IF des Vesikelinhaltes. Beimpfung der Chorioallantoismembran bebrüteter Hühnereier. Die zwischen 1970 und 1984 beobachteten menschlichen Affenpockenerkrankungen sind in Sierra Leone, Liberia, Elfenbeinküste, Nigeria, Zentralafrikanische Republik und in Zaire (hier Schwerpunkt) aufgetreten.

Prophylaxe. Die Pockenschutzimpfung mit Vacciniavirus schützt. Jedoch befürchtet man das Abklingen des Impfschutzes in den nächsten Jahren und vermehrtes Auftreten von Affenpocken, wenn nicht nachgeimpft wird. Mutationen mit Virulenzzunahme für den Menschen sind bislang nicht beobachtet worden.

c) Kuhpockenvirus

Das Kuhpockenvirus, Erreger der Rinderpocken, dessen Reservoir wahrscheinlich kleine Nagetiere sind, kann auf den Menschen übertragen werden (Pockenschutzimpfung nach Jenner!), führt aber nicht zu generalisierenden Erkrankungen.

d) Vacciniavirus

Ein attenuiertes Pockenvirus, dessen Herkunft von der durch Jenner 1798 eingeführten Schutzimpfung mit Kuhpockenvirus abgeleitet wird, dessen genaue Genese jedoch unbekannt ist. Es ist für Massenimpfungen seit Ende des letzten Jahrhunderts und schließlich als Impfstoff für die Ausrottung der Pocken verwendet worden. Die sichere Schutzwirkung beträgt ca. 3 Jahre. Nachteil des Impfstoffes sind Unverträglichkeiten z.T. schweren Grades: Postvaccinale Encephalitis ($1/10^5$ Impflinge) und Vaccinia generalisata (hämatogen; $1/10^5$ Impflinge) mit hoher Letalität; daneben lokale Schäden an der Haut: Nebenpocken, Eczema vaccinatum, Generalisation bei endogenen Ekzemen, hämatogen und durch Verschmierung. Die Kenntnis dieser Nebenwirkungen behält auch nach Fortfall der Pockenimpfung eine gewisse Aktualität, insofern man in den letzten Jahren erfolgreich auf gentechnischem Wege Rekombinanten aus Vacciniavirus und verschiedenen viralen Genen (HIV-Erreger des AIDS, Hepatitis B Virus-HBs-Antigen u.a.) hergestellt hat, die im Tierversuch zur Antikörperbildung gegen die korrespondierenden Viren führten und deren Schutzwirkung z.Z. untersucht wird. Wegen der oben erwähnten Nebenwirkungen des Vacciniavirus, allerdings auch wegen der noch nicht sicheren Beurteilung der genetischen Stabilität, wurden die Rekombinanten bislang noch nicht am Menschen angewendet. Auch die Wirksamkeit des Verfahrens ist umstritten.

e) Parapoxvirus bovis 2

Dieses ruft den Melkerknoten hervor.

2. Herpetoviridae

Mikrobiologische Vorbemerkung. Kugelig bis pleomorph; 120–220 nm, Nucleocapsid 100 nm. Ein Molekül lineare Doppelstrang-DNA, Mol. Gew. $80\text{--}150 \cdot 10^6$. Kubisch symmetrisches Nucleocapsid mit 162 Capsomeren. Hüllmembran.

Menschenpathogen: Herpes-simplex-Virus Typ 1 und Typ 2 (HSV-1 und HSV-2). Kreuzneutralisation. Varicella-zoster-Virus (VZV), 1 Serotyp. Cytomegalievirus (HCMV), 1 Serotyp, Epstein-Barr-Virus (EBV), 1 Serotyp. Neu: Human-B-Lymphotrop Virus (HBLV), jetzt „human herpes virus 6“ (HHV-6) genannt, ist der Erreger des Exanthema subitum.

Tierpathogen und Menschenpathogen: Herpes-B-Virus der Altweltaffen, 1 Serotyp, Kreuzneutralisation mit HSV. Das Virus der Aujeszky-Erkrankung der Schweine (Pseudorabiesvirus) kann auch den Menschen infizieren.

Tierpathogen: Herpesviren der Neuweltaffen (Marmoset Herpesviren): Herpes-saimiri-Virus, Herpes-ateles-Virus. Cytomegalievirus der Maus (MCMV), Marek-Disease-(Geflügellähme-)-Virus.

a) Windpocken (Varicellen)

Definition. Die Windpocken sind eine akute hochkontagiose Infektionskrankheit, die v.a. im Kindesalter durch eine Primärinfektion mit dem Varicellen-Zoster-Virus auftritt. Das Krankheitsbild ist charakterisiert durch fehlende oder geringe Prodromi sowie ein schubweise auftretendes vesiculäres Exanthem mit polymorphem Erscheinungsbild, welches in der Regel ohne Komplikationen oder Narben abheilt.

Epidemiologie. Windpocken sind weltweit verbreitet und treten en- sowie epidemisch v.a. in den Wintermonaten, sporadisch auch während der übrigen Jahreszeit auf. Die Erkrankung ist hochkontagiös. Somit erkranken v.a. Kinder und Jugendliche, wobei bereits 50% der Kinder vor dem 5. Lebensjahr und mehr als 90% der Personen unter 20 Jahren Windpocken durchgemacht haben. Alleinige Infektionsquelle ist der infizierte Mensch. Die Übertragung erfolgt meist durch Tröpfcheninfektion, aber auch durch direkten Kontakt. Auch aerogene Infektionen über weite Strecken sind möglich („Windpocken“). Die Ansteckungsfähigkeit eines an Varicellen erkrankten Patienten reicht vom 1. Tag vor Ausbruch des Exanthems bis zum 6. Tag des Ausschlags. Da die Erreger von Varicellen und Herpes zoster identisch sind, tre-

ten bei nichtimmunen Kindern Windpocken sowohl nach Kontakt mit Zoster- als auch mit Varicellenpatienten auf. Umgekehrt können sich jedoch auch Zosterinfektionen nach Varicellenkontakt manifestieren, was jedoch im Vergleich zur erstgenannten Konstellation etwa 7mal seltener eintritt.

Pathogenese. Eintrittspforten sind die Schleimhäute des Respirationstraktes. Der Erreger erreicht von hier aus hämatogen die Haut und den übrigen Organismus. Die oberflächlichen intradermalen Varicellenbläschen sind einkammerig, das Blasendach sehr vulnerabel. Bei schweren Verläufen, v. a. im Zusammenhang mit konsumierenden Grunderkrankungen, können verschiedene innere Organe in den Infektionsprozeß miteinbezogen werden.

Klinisches Bild. Die Inkubationszeit beträgt 12–21 Tage, in der Regel 12–17 Tage. Nur selten (häufiger bei Erwachsenen) geht der eigentlichen Erkrankung ein 1–2 Tage dauerndes Prodromalstadium mit subfebrilen Temperaturen, Kopf- und Gliederschmerzen voraus. Viel häufiger setzen die Windpocken mit einem Exanthem ein, welches am Kopf beginnt und am Rumpf, weniger an den Extremitäten, besonders ausgeprägt erscheint (Abb.3). Es zeigen sich zunächst linsengroße rote Flecken, die sich innerhalb von Stunden in Papeln und dann in Bläschen umwandeln, die von einem roten Hof umrandet sind. Die Vesikel trocknen nach wenigen Tagen unter zentraler Dellenbildung ein und bilden Krusten, die nach 1–2 Wochen abgestoßen werden. Die Zahl der Effloreszenzen wechselt stark von nur vereinzelten bis zu vielen Hunderten. Zu Beginn des Exanthems tritt ein 2–3 Tage anhaltendes leichtes Fieber auf, häufig geht dem Hautausschlag ein Enanthem voraus. In der Folge entwickeln sich weitere Exanthemschübe, die jeweils mit einem Fieberanstieg einhergehen. So zeigen sich stets Effloreszenzen verschiedener Reifungsstufen nebeneinander (Maculae, Papeln, Bläschen, Krusten), was dem Ausschlag das charakteristische polymorphe Bild verleiht. Oft besteht Juckreiz. In vielen Fällen greifen die Bläschen auf die Schleimhäute von Mund, Larynx, Bindehäuten, Harnröhre, Vulva oder Anus über, wobei Erosionen mit aphthenähnlichem Aussehen entstehen. Die Erkrankung dauert normalerweise 1–2 Wochen und geht häufig mit Lymphknotenschwellungen im Bereich des Halses und Nackens einher. Die Effloreszenzen hinterlassen, wenn sie nicht sekundär infiziert werden, keine Narben.

Komplikationen. Häufigste Komplikationen sind bakterielle Sekundärinfektionen. Sie entstehen durch Kratzen im Bereich der juckenden Effloreszenzen und können zu Abscessen und Phlegmonen führen. Bei hämorrhagischer Diathese wird der Bläscheninhalt häufig blutig. Die Varicellenpneumonie tritt vorwiegend bei Erwachsenen auf. Orchitis, Arthritis, Herzbeteiligung oder hämorrhagische Nephritis sind seltene Komplikationen. Dies gilt ebenso für die Mitbeteiligung des ZNS, die

sich in Form einer parainfektösen Encephalitis, serösen Meningitis oder Myelitis (Lähmungen) in der Regel während der 1. Krankheitswoche manifestiert. Schwere Verläufe können bei Patienten mit immunsuppressiver Therapie oder konsumierenden Grunderkrankungen auftreten. Hierbei zeigen sich mitunter extensive Hautausschläge mit bullösen, gangränösen oder hämorrhagi-

Abb. 3. Varicellenexanthem (Bildarchiv für Medizin München)

schen Veränderungen, die auch als Zeichen der systemischen Ausbreitung der Erkrankung mit Encephalitis, Hepatitis oder Pneumonie verbunden einhergehen können. Selten wird über congenitale Mißbildungen bei Varicellenerkrankungen während der frühen Schwangerschaftsperiode berichtet. Bei mütterlichen Infektionen bis zu 20 Tagen vor der Geburt ist innerhalb der ersten 10 Lebenstage mit Windpocken beim Neugeborenen zu rechnen. Der Verlauf ist um so schwerer, je näher die mütterliche Infektion am Geburtszeitpunkt liegt (Letalität bis 30%).

Diagnose. Sie stützt sich auf das charakteristische polymorphe Bild des Varicellenhautausschlags.

Virologisch-serologische Befunde. Der Direktnachweis des Virus in Abstrichen der Effloreszenzen ist elektronenoptisch möglich, daneben durch den Nachweis viraler Antigene mit Hilfe der Immunfluoreszenz. Die elektronenoptische Untersuchung erlaubt allerdings keine Differenzierung zwischen den verschiedenen Viren der Herpesvirusgruppe. Die Anzüchtung des Virus ist mit gewissen methodischen Schwierigkeiten verbunden und sollte nur in Laboratorien durchgeführt werden, die über Erfahrung verfügen. Mit cytopathologischen Effekten in den beimpften Zellkulturen kann erst nach 3–5 Tagen gerechnet werden. Die Identifizierung des Virus erfolgt mit Hilfe der Immunfluoreszenz. Titeranstiege spezifischer Antikörper können durch Komplementbindungsreaktion bestimmt, IgM-Anti-Varicellen-Zoster-Virus kann durch Enzymimmuntests nachgewiesen werden.

Differentialdiagnose. Die Unterscheidung von Varicellen gegenüber Variola (Pocken) war mitunter von höchster Wichtigkeit (s. S.25 und Tabelle 3). Weiterhin müssen Eczema herpeticum, pustulöses Syphilid, Pyodermien, Zoster generalisatus, Insektenstiche und andere Hauterkrankungen abgegrenzt werden.

Therapie. Bei unkomplizierten Fällen symptomatische Therapie: Bettruhe bei Fieber, Linderung des Juckreizes durch austrocknende Lokalbehandlung mit Puder und durch tägliche Mondaminbäder, Kamillenteespülungen oder Pinselungen mit Kaliumpermanganat bei Mundschleimhautbefall, antibiotica-haltige Salbenstreifen bei Veränderungen an der Vulva. Antibiotica sind erst bei bakteriellen Sekundärinfektionen indiziert. Bei Risikogruppen (Neugeborene, Patienten mit Immundefekten) konnten mit Adenarabinosid oder Acyclovir günstige Ergebnisse erzielt werden. Möglicherweise ist auch durch frühzeitige Gabe von Varicellen-Zoster-Immunglobulin ein Therapieeffekt zu erwarten.

Prognose. Die Windpocken sind eine leicht verlaufende Kinderkrankheit. Einen lebensbedrohlichen Verlauf können sie jedoch bei Neugeborenen (connatal Varicellen) sowie bei Erwachsenen und Patienten unter immunsuppressiver Therapie nehmen.

Immunprophylaxe. Durch passive Immunisierung mit Varicellenhyperimmunglobulin (i. allg. von Herpes-zoster-Rekonvales-

Tabelle 3. Differentialdiagnose Pocken-Varicellen

	Pocken	Varicellen
Inkubationszeit (Tage)	7–17 Meist 10–12	12–21 Meist 12–17
<i>Initialstadium:</i>		
Dauer (Tage)	2–4	0–2
Symptome	Schwer	Leicht bis mäßig
Temperatur	Hoch	Mäßig erhöht
<i>Exanthem:</i>		
Auftreten	2.–4. Tag flüchtiges Initialexanthem ab 4.–5. Tag Pockenexanthem	0–2. Tag
Entwicklung	Gesetzmäßig	Schubweise, jeweils mit Fieberanstieg
Temperatur	Normal oder subfebril während Eruptionsphase, Wiederanstieg bei Pustelbildung	Anstieg jeweils bei Exanthemschub
Verteilung	Zentrifugal	Zentripetal
Bild	Monomorph	Polymorph
Bläschen	Mehrkammerig	Einkammerig
Bläschendach	Vergleichsweise weniger vulnerabel	Vergleichsweise vulnerabler
Elektronenmikroskopie des Bläscheninhalts	Poxviren	Herpesviren

zenten) kann die Varicelleninfektion verhindert werden. Dies ist besonders bei immunsupprimierten oder anderswie immungeschwächten Kindern in Krankenstationen, in denen ein Varicellenfall auftritt, von großer Bedeutung. Varicellenhyperimmunglobulin ist verhältnismäßig schwer zu erhalten. Verschiedene Blutbanken bemühen sich, hochwirksame Produkte herzustellen.

Aktive Impfung mit lebenden, attenuierten Viren ist möglich und sinnvoll für immunsupprimierte Kinder oder bei Kindern mit Leukämie ohne frühere Varicelleninfektion, evtl. auch bei ansteckungsfähigen Personen in der Umgebung von Leukämiekindern, um Übertragungen zu vermeiden.

β) Herpes zoster (Gürtelrose)

Definition. Die Erkrankung geht mit Bläschenausschlag und Schmerzen im Innervationsbereich eines oder mehrerer sensibler Rückenmarksnerven bzw. Hirnnerven einher. Erreger ist das Varicellen-Zoster-Virus.

Epidemiologie. Die Erkrankung ist weltweit verbreitet, wobei ihr sporadisches Auftreten keine jahreszeitliche Bindung zeigt. Die Kontagiosität ist geringer als bei

Windpocken. Befallen werden v. a. Erwachsene, Männer etwas häufiger als Frauen.

Pathogenese. Es wird angenommen, daß nach Erstinfektion mit dem Varicellen-Zoster-Virus der Erreger in einigen Fällen latent in Nervenzellen verbleibt und durch eine erneute starke Infektion oder durch schädigende Einflüsse (Trauma, konsumierende Erkrankungen, immunsuppressive Therapie) im Bereich der Hinterwurzeln reaktiviert werden kann, woraus ein Herpes zoster im Innervationsbereich des betreffenden Segments resultiert. Voraussetzung ist jedoch eine von den latenten Virusherden bzw. – bei Infektion – eine von der Eintrittspforte ausgehende hämatogene Aussaat der Erreger, die in der Folge die Haut und mitunter auch innere Organe des zugehörigen Segmentbereiches befallen. Bei bestehender Restimmunität bleibt die Erkrankung lokal begrenzt (auf ein Hautsegment oder mehrere); bricht die Abwehr zusammen, so ist mit einer Generalisation zu rechnen (Zoster generalisatus). Histopathologisch ist der Zoster als ein durch das Virus ausgelöster, mit Immunosvasculitis einhergehender, entzündlicher Prozeß zu definieren. Dieser findet sich in der Haut (Schleimhaut), im sensiblen Nerven (Neuritis), im Spinalganglion (Ganglionitis), in der Hinterwurzel (Radiculitis) sowie im Rückenmark (Poliomyelitis posterior, z.T. auch Poliomyelitis anterior), wobei die Veränderungen im Segmentbereich eines oder mehrerer sensibler Nerven ausgebildet sind. In den Hautveränderungen, den Ganglien und auch in den jeweilig betroffenen inneren Organen sieht man die charakteristischen eosinophilen Kerneinschlüsse, multinucleären Riesenzellen sowie ballonierenden Degenerationen.

Klinisches Bild. Nach einer Inkubationszeit von 7–18 Tagen kommt es unter geringen Allgemeinstörungen – oftmals verbunden mit 1–3 Tage anhaltenden subfebrilen Temperaturen – zu Kribbeln und z.T. heftigen Schmerzen in einem umgrenzten Hautbezirk. Nach wenigen Tagen, mitunter auch gleichzeitig, tritt ein maculopapulöses Exanthem auf, welches sich rasch in stecknadelkopfgroße Bläschen mit zunächst klarem und später trübem Inhalt umwandelt. Charakteristisch ist die Lokalisation des Exanthems auf den Innervationsbezirk eines oder mehrerer sensibler Nerven einer Körperseite (selten beidseitig). Regionale Lymphknotenschwellungen und Sensibilitätsstörungen bestehen oft, mitunter auch Lähmungen der zugehörigen Muskeln, Pyramidenzeichen sowie Blasen- und Mastdarmstörungen. In einigen Fällen wird der Bläscheninhalt blutig, bei schweren Verläufen können auch nekrotische Veränderungen auftreten. Weitere Komplikationen sind bakterielle Sekundärinfektionen im Bereich des Exanthems. Der problemlose Zoster heilt in der Regel nach 2–4 Wochen unter Krustenbildung ohne Narben aus. Vor allem bei älteren Patienten können die neuralgischen Schmerzen jedoch noch über Wochen und Monate mit unterschiedlicher Intensität weiterbestehen (postzosterische Neuralgien).

Sonderformen. Ein *Zoster ophthalmicus* kann bei Lokalisation im Bereich des 1. Trigeminusastes auftreten und zur Erblindung führen, der *Zoster oticus* zu Facialisparesen und Hörstörungen. Veränderungen im Bereich der Mundschleimhaut werden häufig bei Befall des 2. und 3. Trigeminusastes beobachtet.

Bei *Rumpfzoster* können auch innere Organe, wie Herz, Magen, Galle, Leber (Zosterhepatitis), Niere und Harnblase in Abhängigkeit zu den betroffenen Dermatomen beteiligt sein. Eine ernste Prognose hat die *Zosterencephalitis*. Weitere Formen des zentralnervösen Herpes zoster sind seröse Meningitis, Myelitis oder Encephalomyelitis mit Lähmungen. Der *Zoster generalisatus* tritt besonders bei älteren Menschen oder Patienten mit konsumierenden Grundleiden (Diabetes mellitus, Carcinomen, Systemerkrankungen) auf. Tödliche Verläufe sind möglich. Ein Zoster generalisatus sollte immer eine intensive Tumorsuche veranlassen. Selten sind Erkrankungen an Zoster, die ohne Exanthem einhergehen (z. B. Trigeminusneuralgie).

Die Blutbildveränderungen sind uncharakteristisch. Im Liquor finden sich konstant mäßige lymphocytäre Pleocytose und Eiweißvermehrung. Diese Veränderungen sind bei Zoster der Hirnnerven oder der Halssegmente verstärkt.

Diagnose. Sie stützt sich auf die Befunde: Bläschenausschlag und neuralgiforme Schmerzen mit segmentaler Ausbreitung.

Differentialdiagnose. Herpes simplex und Varicellen (ähnliches Bild wie Zoster generalisatus) müssen gelegentlich virusserologisch (Antigennachweis) abgegrenzt werden.

Therapie. Die Lokalbehandlung erfolgt nach dermatologischen Gesichtspunkten. Corticosteroide beeinflussen nicht den Heilungsverlauf der Hauteruptionen, sie verkürzen jedoch die Schmerzphase. Ihr Einsatz sollte gegenüber der Gefahr der durch sie ausgelösten weiteren Virusausbreitung abgewogen werden. Zosterimmunglobulin verhindert weder die Dissemination noch das Auftreten postzosterischer Neuralgien.

Mit antiviralen Substanzen konnten in verschiedenen kontrollierten Studien günstige Behandlungsergebnisse erzielt werden. Danach wird zum gegenwärtigen Zeitpunkt lediglich bei immunsupprimierten Patienten eine Therapie mit Acyclovir 10 mg/kg KG 3mal täglich i.v. für 7 Tage empfohlen, wodurch die Ausheilung beschleunigt und Organkomplikationen reduziert werden. Bei immunkompetenten Patienten zeigt Acyclovir nur einen marginalen Effekt bezüglich Verkürzung der Virusausscheidung und Heilung. Die postzosterische Neuralgie bleibt unbeeinflusst.

γ) Herpes simplex

Definition. Die Erkrankung ist klinisch durch einen Bläschenausschlag auf Haut und Schleimhäuten charakterisiert. Die Ansteckung führt zu einer persistierenden latenten Infektion, die nach Aktivierung zu Rezidiven führt. Somit müssen Erkrankungen im Gefolge einer Erstinfektion von endogenen Rezidiven unter-

schieden werden. Erreger ist das Herpes-simplex-Virus, wobei der Typ 1 vorwiegend im Kopf- und Gesichtsreich, der Typ 2 in der Genitalregion auftritt.

Epidemiologie. Die Erkrankung ist weltweit endemisch verbreitet. Erregerreservoir ist der Mensch. Die Erstinfektion findet meist schon im Vorschulalter statt, die Durchseuchung steigt mit zunehmendem Alter an und erreicht bei älteren Erwachsenen über 90%. Die Übertragung erfolgt vorwiegend durch direkten Kontakt, aber auch indirekt durch Schmierinfektionen. 99% der Primärinfektionen verlaufen klinisch inapparent.

Pathogenese. Eintrittspforten sind Hautläsionen, Conjunctiven, die Schleimhäute des Mundes und des Intestinaltraktes sowie die Genitalien. Hier kommt es zu einer lokalen Virusvermehrung mit Ausbildung der charakteristischen Herpesbläschen. Bereits in der Initialphase der Infektion gelangen die Erreger in die regionalen Ganglienzellen, wo sie latent als virales Genom in einem nichtreplikativen Zustand verharren. Bestimmte Einflüsse (Streß, hohes Fieber, starke Sonnenbestrahlung, Menstruation etc.) können zur Reaktivierung führen, wodurch die Herpesrezidive auftreten.

Klinisches Bild. Als *Herpes simplex* wird die häufigste, unkomplizierte Form der Haut- und Schleimhautinfektion bezeichnet. Nach einer lokalen Rötung kommt es zum Aufschließen von gruppierten linsengroßen Bläschen, deren Inhalt sich rasch trübt und vereitert. Innerhalb einer Woche trocknen die Bläschen unter Krustenbildung ab und hinterlassen nach deren Abfallen keine Narben. Die regionalen Lymphknoten sind meist geschwollen, subfebrile Temperaturen und Krankheitsgefühl können bestehen.

Ein Herpes simplex kann überall an der Haut auftreten. Prädispositionsstellen sind jedoch Lippen (*Herpes labialis*), Nase und die Genitalregion (*Herpes genitalis*) im Übergangsbereich von der Haut zur Schleimhaut. Die Erkrankung kann sowohl Ausdruck einer Primärinfektion sein, aber auch rezidivierend auftreten. Rezidive werden bei bestimmten Infektionskrankheiten mit solcher Regelmäßigkeit, v.a. im Lippen-Nasen-Bereich (*Herpes labialis* s. febrilis) beobachtet, daß ihr Auftreten bzw. Fehlen differentialdiagnostische Bedeutung erlangt (Tabelle 4).

Tabelle 4. Vorkommen von Herpes simplex bei Infektionskrankheiten

Häufig	Gelegentlich	Fast niemals
Meningitis epidemica	Grippe	Meningitis tuberculosa
Lobarpneumonie	Parathyphus	Typhus abdominalis
Viruspneumonie	Fleckfieber	Poliomyelitis
Malaria	Morbus Weil	Diphtherie
Ruckfallfieber	Ornithose	
Angina	Ruhr	
Erysipel	Q-Fieber	
	Trichinellose	

Die *Stomatitis aphthosa* tritt in der Regel bei Kindern im Vorschulalter, vielfach in kleinen Epidemien und meist als Primärinfektion mit dem Herpes-simplex-Virus auf. Nach einer Inkubationszeit von 2–7 (4–5) Tagen entwickeln sich auf der geröteten Mundschleimhaut schubweise Bläschen, die rasch aufplatzen und äußerst schmerzhaft sind. Es besteht hohes Fieber über einige Tage, verbunden mit starkem Krankheitsgefühl. Schwellungen der regionalen Lymphknoten, Krämpfe, Durchfälle oder respiratorische Symptome können hinzutreten. Eine Ausbreitung der Bläschen auf die äußere Haut in Umgebung des Mundes ist nicht selten. Die Erkrankung heilt nach 1–2 Wochen ab. Rezidive dieser Erscheinungsform sind eigentümlicherweise selten.

Der primäre *Herpes genitalis* tritt am häufigsten beim Heranwachsenden und jungen Erwachsenen auf. Die Bläschen entwickeln sich bei der Frau an der Vulva und in der Vagina und führen zu schmerzhaften Ulcerationen (*Vulvovaginitis herpetica*). Beim Mann finden sich die Veränderungen vorwiegend an der Glans penis (*Herpes progenerialis*). Rectale und perianale Infektionen (Homosexuelle) werden mit zunehmender Zahl beobachtet. Rezidive des Herpes genitalis sind häufig.

Die *Keratoconjunctivitis herpetica* tritt häufiger beim Erwachsenen auf. Zunächst erscheinen Bläschen, die sich über Erosionen in die Wochen andauernde Keratitis punctata oder Keratitis dendritica umwandeln. Nach der Abheilung bleiben Hornhautnarben zurück. Rezidive sind möglich.

Eine *Herpesencephalitis* ist selten und tritt nicht nur im Verlauf einer Primärinfektion, sondern in bis zu 70% der Fälle auch im Zusammenhang mit einer Recurrenz auf. Betroffen sind alle Altersstufen. Sie beginnt in der Regel plötzlich mit hohem Fieber und nimmt ohne frühzeitige Behandlung nicht selten einen tödlichen Verlauf. Charakteristisch ist eine unilaterale nekrotisierende Entzündung in der frontotemporalen Hirnregion. Daneben werden auch eher chronische, protrahiert über Wochen, mit leichteren Symptomen einhergehende Krankheitsbilder beobachtet. Die *Herpesmeningitis* verläuft unter dem Bild einer serösen Meningitis mit guter Prognose.

Weitere Manifestationsformen einer Infektion mit dem Herpes-simplex-Virus sind der *Herpes neonatalis* (mitunter als „Herpessepsis“ tödlich verlaufend), das *Eczema herpeticum* sowie der generalisierte *Herpes simplex*, der bevorzugt bei immundefekten Patienten vorkommt.

Laborbefunde. Direkter Nachweis von Viruspartikeln in Bläscheninhalt oder Abstrichmaterial gelingt durch elektronenoptische Untersuchung, allerdings kann zwischen den verschiedenen Viren der Herpesvirusgruppe nicht unterschieden werden. In Abstrichmaterial, Liquorzellen (Encephalitis) oder pathologisch-anatomischem Gewebsmaterial kann ein fluoreszenzserologischer Nachweis von Herpesvirusantigenen durchgeführt werden. Die Züchtung des Virus erfolgt in Gewebekulturen. Die Züchtung aus dem Liquor bei Herpesencephalitis gelingt selten. Mit Hilfe der Immunfluoreszenz

ist im positiven Falle schon 24 h nach Beimpfung eine vorläufige Diagnose möglich. Serologisch und aufgrund zahlreicher anderer Eigenschaften kann zwischen den Typen 1 (Erscheinungen vorwiegend im Kopfbereich) und 2 (vorwiegend im Genitalbereich) unterschieden werden. Bei der primären Herpes-simplex-Virusinfektion kann ein Titeranstieg neutralisierender oder komplementbindender Antikörper sowie ein Nachweis von IgM-anti-HSV ätiologisch verwertet werden. Die ersten Antikörper erscheinen am 4.–5. Tag nach Beginn der Erkrankung und erreichen das Titermaximum erst nach 2–3 Wochen. Eine Besonderheit der frühgebildeten neutralisierenden Antikörper liegt darin, daß ihre Wirkung von der Gegenwart frischen Komplements abhängig ist.

Erfolge bei der Chemotherapie der Herpesencephalitis würden durch eine Frühdiagnose begünstigt. Wegen der guten Verträglichkeit des Acyclovir verzichtet man heute weitgehend auf die früher übliche Hirnbiopsie. Liquor und Serum einsenden. Virusnachweis; Antigen-nachweis; Immunfluoreszenz mit monoklonalen Antikörpern, Antikörperrnachweis versuchen.

Eine Unterscheidung von Typ-1- und Typ-2-Infektionen aufgrund der Antikörperbildung ist wegen der Kreuzverwandtschaft der beiden Virustypen schwierig.

Therapie. Bei Stomatitis aphthosa Behandlung mit Kamillenspülungen sowie anaesthesierenden Salben oder adstringierenden Lösungen. Bei Hautveränderungen austrocknende Maßnahmen (z.B. Puder, Vioform-Lösungen).

Die Wirkung antiviraler Substanzen wurde bisher in verschiedenen kontrollierten Studien untersucht. Zusammengefaßt lassen sich zum gegenwärtigen Zeitpunkt die folgenden Empfehlungen geben:

Mucocutane Infektionen. Bei immunsupprimierten Patienten Acyclovir 250 mg/m² 3mal täglich für 7 Tage i.v.; bei lokalisierten Läsionen Acyclovir 5% lokal 5mal täglich über 5 Tage. Zur Prophylaxe recurrierender Infektionen hat sich Acyclovir 250 mg/m² 3mal täglich i.v., oder 5 mg/kg KG 2mal täglich i.v., oder 200 mg 4mal täglich oral bei diesen Patienten z.B. für die Zeit der Granulocytopenie bewährt.

Herpes genitalis. Bei schweren Formen des primären Herpes genitalis Therapie mit Acyclovir 5 mg/kg KG 3mal täglich i.v. über 5 Tage, oder 200 mg 5mal täglich oral für 5 Tage; bei leichteren Formen Acyclovir oral oder lokal (s.o.). Bei rezidivierenden Infektionen ist eine antivirale Therapie generell nicht zu empfehlen. Zur Prophylaxe kann Acyclovir 200 mg 3- bis 4mal täglich oral über maximal 6 Monate bei Patienten mit häufigen Rezidiven gegeben werden.

Herpes labialis. Keine gesicherten Empfehlungen.

Herpes corneae. Trifluorthymidin, Vidarabin, Idoxuridin, Acyclovir oder Interferon lokal.

Herpesencephalitis. Acyclovir 10 mg/kg KG 3mal täglich i.v. für 10 Tage. Eventuell zusätzliche Gabe eines Typ-I-Interferons.

Chemoprophylaxe des Herpes neonatorum. Bei aktivem Herpes genitalis in der Schwangerschaft möglicherweise in Zukunft einige Tage vor Geburtstermin prophylaktisch Acyclovir, dann normale Entbindung. Passive Immunisierung des Kindes wirkungslos, statt dessen Acyclovir sofort nach der Geburt oder erst bei Frühzeichen einer Herpesvirusinfektion geben.

Immunprophylaxe. Eine aktive Schutzimpfung gibt es nicht.

δ) Cytomegalie

Definition. Die Cytomegalie ist eine häufige Infektion, die generalisiert mit einem schweren Krankheitsbild oder lokalisiert mit leichten Symptomen einhergehen kann. Am häufigsten sind inapparente Verläufe. Erreger ist das Cytomegalievirus.

Epidemiologie. Infektionen mit dem Cytomegalievirus sind weltweit verbreitet. Virusreservoir ist der Mensch. Der Durchseuchungsgrad beträgt in den Entwicklungsländern praktisch 100%, in den westlichen Industriestaaten bei Erwachsenen je nach Alter bis 60%. Infizierte Personen scheiden den Erreger in großen Mengen mit dem Urin und Rachensekret in Gegenwart hoher Antikörperspiegel über Monate aus. Nach Beendigung der Virusausscheidung persistiert das Virus in den Lymphocyten und kann aus diesen wieder reaktiviert werden. Somit ist eine Übertragung durch Schmier- und Tröpfcheninfektionen (v.a. in der Postpubertätsphase) sowie durch Bluttransfusionen und Organtransplantationen (Nieren) möglich. Reaktivierte Infektionen werden v.a. bei immunsupprimierten Patienten und nach Organtransplantationen gesehen. Die congenitale Erkrankung wird während der Fetalperiode wahrscheinlich durch Infektionen der Placenta, durch Übertritt virushaltiger mütterlicher Lymphocyten oder ascendierende Infektionen ausgelöst. Ansteckungsquellen für perinatale Infektionen sind die infizierten Geburtswege und die Muttermilch.

Pathogenese. Ansteckungen mit dem Cytomegalievirus führen oft zu einer klinisch inapparenten, aber immer zu einer persistierenden, latenten Infektion. Die in den Lymphocyten persistierenden Erreger können in der Schwangerschaft, bei Tumorkranken, bei verschiedenen Anämieformen sowie im Verlauf einer immunsuppressiven Therapie reaktiviert werden. Von der Infektion können praktisch alle Organe betroffen sein, wobei grundsätzlich gleichartige Gewebeveränderungen auftreten. Diese bestehen aus einer lymphocytären-plasmacellulären interstitiellen Entzündung mit Riesenzellbildung im Kern sowie Cytoplasma und können zur Parenchymzerstörung mit anschließendem Organumbau

führen. Das Auftreten von zirkulierenden Immunkomplexen, antinucleären Faktoren, Rheumafaktoren und Kryoglobulinen kann als immunpathologische Reaktion im Rahmen einer virusbedingten Immunstimulation gewertet werden.

Klinisches Bild. Die *congenitale Infektion* kann beim Neugeborenen zu folgenden Symptomen führen (in der Reihenfolge mit absteigender Häufigkeit), die isoliert oder in verschiedenen Kombinationen auftreten: Ikterus, Hepatosplenomegalie, thrombocytopenische Purpura, Mikrocephalie, cerebrale Verkalkungen und Chorio-retinitis. Die generalisierte Verlaufsform ist mit einer hohen Letalität verbunden. Überlebende Kinder zeigen häufig Mikrocephalie, motorische oder Entwicklungsstörungen, Klumpfüße, Hernien, Strabismus oder Taubheit. Leichte congenitale Infektionen können auch in der Folgezeit noch zu verschiedenen zentralnervösen Störungen führen, während die extraneuralen Organe (Leber, Milz etc.) bei congenitaler Cytomegalie in der Regel keine bleibenden Schäden behalten.

Infektionen im *Kindes- oder Erwachsenenalter* verlaufen meist inapparent. Der seltene Befall des ZNS führt bei jungen Kindern zu Krämpfen und verschiedenen postencephalitischen Störungen, bei Erwachsenen zu Polyradiculitis und Polyneuritiden.

Eine Hepatitis mit meist gutartigem Verlauf ist häufig zu beobachten. Die Transaminasen sind nur mäßig erhöht, Folgeschäden oder ein Übergang in eine Lebercirrhose wurden bisher nicht beschrieben. Histologisch findet sich meist das Bild einer akuten Hepatitis mit Leberzellnekrosen, z.T. mit Cholestase, in Einzelfällen auch das Bild einer granulomatösen Hepatitis.

Infektionen des Respirationstraktes zeigen ein grippeähnliches Krankheitsbild mit Ausbildung einer interstiellen Pneumonie.

Der Intestinaltrakt ist häufig mitbetroffen, wobei ulcerierende Oesophagitiden, erosive Gastritiden, Magengeschwüre, Colitiden und Vasculitiden beobachtet wurden. Auch eine Mitbeteiligung des Herzens (Myokarditis) kommt vor.

Blutbildveränderungen sind häufig, v.a. eine Lymphomonocytose, eine Leukopenie und Thrombocytopenie. In diesem Zusammenhang ist das sog. Perfusionssyndrom hervorzuheben, bei dem 2–4 Wochen nach Frischbluttransfusionen ein Mononucleose-ähnliches Krankheitsbild mit atypischen peripheren Lymphocyten, 2–5 Wochen anhaltendem Fieber, Lymphadenopathie und Pharyngitis infolge einer Cytomegalieinfektion auftritt. Mononucleäre Verlaufsformen kommen aber auch ohne vorangegangene Bluttransfusion vor.

Verlauf. In der Regel heilen die genannten klinischen Manifestationsformen einer Cytomegalie spontan aus. Ausnahmen bilden jedoch Infektionen bei Personen mit erworbener Abwehrschwäche (z.B. Organempfänger, Früh- oder Mangelgeburten, Patienten mit Tumoren oder AIDS). Hierbei kommt es häufig zu generalisierten nicht beherrschbaren Cytomegalieinfektionen. Darüber

hinaus ist eine erhöhte Infektanfälligkeit zu beobachten, so daß diese Personen häufig unter mehreren Infektionen leiden.

Diagnose und Differentialdiagnose. Die Diagnose ist klinisch bei der postnatal erworbenen Form kaum zu stellen. Bei Neugeborenen sind v.a. Toxoplasmose, Listeriose, Lues connata und Morbus haemolyticus neonatorum abzugrenzen. Im übrigen muß im Kinder- und Erwachsenenalter bei unklaren Fieberschüben, Nieren- und Lebererkrankungen sowie Mononucleose-ähnlichen Krankheitsbildern auch an eine Cytomegalie gedacht werden, desgleichen bei Verschlechterung einer konsumierenden Erkrankung.

Therapie. Versuche, die Cytomegalie mit antiviralen Substanzen zu verhindern oder sie therapeutisch zu beeinflussen, sind in Erprobung.

Laborbefunde. Die Viruszüchtung in menschlichen Fibroblastenkulturen gelingt aus Speichel, Urin und Leukocyten, daneben aus pathologisch-anatomischem Material (Leber, Nieren). Das Ergebnis fällt erst nach 1–2 Wochen an. Der Virusnachweis durch DNA-Hybridisierung ist weniger empfindlich. Neuerdings kann der Nachweis auch durch die sehr empfindliche „Polymerase-chain-Reaktion“ versucht werden. Mit Hilfe eines löslichen komplementbindenden Antigens aus infizierten menschlichen embryonalen Fibroblasten lassen sich Antikörper in der Komplementbindungsreaktion nachweisen. Negativer Befund schließt HCMV-Infektion weitgehend aus, nicht allerdings bei immunsupprimierten Personen. Bei Titeranstieg starker Verdacht. Hinweis auf das Vorliegen einer floriden, frischen oder recurrierenden oder kürzlich durchgemachten Cytomegalievirusinfektion ist der Nachweis von Antikörpern der IgM-Klasse mit Hilfe der Immunfluoreszenz unter Verwendung von infizierten Gewebekulturen oder durch Enzymimmuntest. Definitive ätiologische Absicherung eines klinischen Syndroms nur durch Nachweis HCMV-infizierter Zellen in Gewebebiopsien der betroffenen Organe (Immunfluoreszenz; in situ Hybridisierung).

Immunprophylaxe. Eine passive Immunprophylaxe ist nicht möglich. Man versucht z.Z., Vaccinen aus lebenden attenuierten Cytomegalieviren herzustellen. Ihre Wirksamkeit ist umstritten. Es besteht die Gefahr der Entwicklung latenter persistierender Infektionen. Die Bemühungen um die Entwicklung derartiger Vaccinen lohnen sich in Anbetracht der Schwere der durch Cytomegalieviren hervorgerufenen Krankheitsbilder.

Meldepflicht besteht bei Erkrankung und Tod an congenitaler Cytomegalie.

e) Infektiöse Mononucleose (Pfeiffer-Drüsenfieber)

Definition. Es handelt sich um eine akut fieberhafte Infektionskrankheit, die mit Lymphknotenschwellungen, einer Angina sowie mit einem charakteristischen Blut-

bild einhergeht. Erreger ist das Epstein-Barr-Virus (EBV).

Epidemiologie. Die Erkrankung kommt weltweit vor. Infektionsquelle ist der Mensch, hauptsächlich der akut Erkrankte. Auch Rekonvaleszenten bzw. gesunde Virus-träger (10–20% der gesunden Erwachsenen) und Frischbluttransfusionen kommen in Frage. Die Erreger werden durch Speichel bzw. Rachensekret übertragen, wozu in der Regel enger Kontakt (Küssen, „Studentenfieber“) notwendig ist. Die Kontagiosität ist sehr niedrig. Die meist inapparente Durchseuchung beginnt im frühen Kindesalter, nimmt während der Pubertät rasch zu und erreicht im Erwachsenenalter 80–90%. Erkrankungen treten bei uns hauptsächlich zwischen dem 15.–25. Lebensjahr auf. In dieser Altersgruppe kommt es bei 50% der Infizierten zum typischen Krankheitsbild der infektiösen Mononucleose. Bei Säuglingen und Kleinkindern stehen inapparente Verläufe im Vordergrund. Jenseits des 30. Lebensjahres ist die Erkrankung selten. Die Infektion hinterläßt eine lebenslange Immunität. Reaktivierungen sollen selten vorkommen (z. B. bei Immunsuppression).

Pathogenese. Die Erreger werden sehr wahrscheinlich per os aufgenommen und vermehren sich zunächst im lymphatischen Gewebe des Rachenrings. Über den Blutweg befallen sie das übrige lymphoreticuläre System. Replikationsort sind B-Lymphocyten, die Rezeptoren für EBV besitzen und zu Lymphoblasten transformiert werden. Durch Virusreplikation kommt es zur Lyse von B-Lymphocyten, wodurch Virusantigene freigesetzt werden, die eine spezifische humorale Immunität auslösen. Infizierte B-Zellen induzieren eine ausgeprägte Reaktion seitens der T-Lymphocyten, die cytotoxische Wirkungen (Killerzellen) gegenüber den stimulierten B-Zellen besitzen. Die T-Zellenreaktion ist Ursache der Lymphknotenschwellungen und Infiltrationen in den Organen. Darüber hinaus wird den T-Lymphocyten eine wichtige Rolle bei der Limitierung einer schrankenlosen Proliferation der transformierten B-Zellen zugeschrieben. Weiterhin stellen sie wahrscheinlich den größten Teil der atypischen Lymphocyten dar, die sich im charakteristischen Blutbild der Mononucleose finden.

Histologisch zeigt sich in den lymphoreticulären Geweben eine pleomorphe Proliferation lymphatischer Zellen, besonders in Tonsillen, Lymphknoten und der Milz, wobei Milzkapsel und Trabekel von den Zellwucherungen oftmals durchsetzt sind, was die Neigung zu Milzrupturen erklärt. In der Leber finden sich monocytoide Zellinfiltrate in den Periportalfeldern und Sinusoiden, gelegentlich Granulome; die v. Kupffer-Zellen sind geschwollen und vermehrt. Leberzellnekrosen werden äußerst selten beobachtet.

Klinisches Bild. Die Inkubationszeit beträgt 6–14 Tage, evtl. auch 30–50 Tage. Uncharakteristische Prodromi mit Kopfschmerzen, Müdigkeit und Frösteln gehen der Erkrankung voraus und können sich 1–2 Wochen hin-

ziehen. Die eigentliche Erkrankung beginnt allmählich mit retroorbitalen Kopfschmerzen, mitunter begleitet von Photophobie, Conjunctivitis und Lidödemen. Charakteristisch ist bei jungen Erwachsenen die Trias: Fieber, Tonsillitis und Adenopathie, wobei diese Konstellation in 80% der Fälle mit heterophilem Antikörper angetroffen wird. Das Fieber ist in der Regel nicht hoch und beginnt meist mit Frösteln, zuweilen auch mit Schüttelfrost. Es kann sich als Continua, remittierend oder intermittierend über 1–3 Wochen hinziehen. Die Tonsillitis zeigt alle Formen von einfacher Rötung und Schwellung bis hin zu ulcerösen und diphtheroiden Veränderungen, so daß Bilder wie bei Agranulocytose, Angina Plaut-Vincenti oder Diphtherie vorgetäuscht werden können. Diagnostisch wichtig sind Petechien am harten Gaumen, die bei 25% der Fälle bereits in der frühen Krankheitsphase bestehen. Leicht schmerzhaftes Lymphknotenschwellungen im hinteren Halsbereich sind charakteristisch und ein konstantes Symptom. Oftmals zeigen sich auch axilläre und inguinale Drüsen-schwellungen. Ein Milztumor besteht nahezu regelmäßig. Die Untersuchung sollte wegen der Gefahr einer Milzruptur vorsichtig erfolgen. Fast immer ist die Leber in Form einer meist anikterischen Hepatitis mit leichtem bis mäßigen Anstieg der Transaminasen, vor allem aber der alkalischen Phosphatase, mitbeteiligt. Hepatomegalien zeigen sich in 40%, ikterische Verläufe bei 5% der Patienten. Etwa 5–8% der Fälle entwickeln ein meist masernähnliches Exanthem.

Komplikationen. Über 90% der Erkrankungen verlaufen gutartig. Komplikationen sind selten und können durch Milzruptur oder bakterielle Infektionen (funktionelle Agranulocytose) ausgelöst werden. Weitere Befunde sind selten und kommen bei schwereren Verläufen vor. Hierzu gehören interstitielle Pneumonien, hämatologische Komplikationen mit Thrombocytopenie, hämolytischen Anämien und Agranulocytose sowie Befall des ZNS mit seröser Meningitis, Meningoencephalitis oder Myelitis, wobei Querschnittslähmungen, Guillain-Barré-Syndrom und verschiedene andere Paresen und auch Polyneuritiden auftreten können. Eine kardiale, renale oder oculäre Beteiligung ist selten, desgleichen eine Orchitis.

Verlauf und Prognose. Die infektiöse Mononucleose stellt nur eine mit charakteristischen Symptomen einhergehende Variante der EBV-Infektion dar. Alle Erscheinungen der klassischen Form können auch als selbständige Krankheitsbilder auftreten. Das Spektrum der EBV-Infektionen reicht somit vom inapparenten Verlauf über monosymptomatische Formen bis zum Vollbild der Mononucleose. Die Erkrankung heilt i. allg. binnen 4–5 Wochen aus. In vielen Fällen wurden wochen- bis monatelange protrahierte Verläufe (leichte körperliche und geistige Erschöpfbarkeit, Fieber, Kopfschmerz, Lymphadenopathien, Myalgien u. a.) beobachtet. Möglicherweise ist auch eine bei Kindern beobachtete rezidivierende Parotisschwellung Ausdruck einer persistieren-

den Infektion, deren Vorkommen chronisch rezidivierende Verläufe (z.B. auch zusätzlich bei Immunschwäche irgendeiner Genese) erklärt. Die Prognose ist gut, Todesfälle sind sehr selten.

Diagnose. Sie stützt sich auf die Trias Fieber, Lymphadenopathie und Angina, das charakteristische Blutbild sowie klinisch-chemisch faßbare Leberveränderungen und auf den serologischen Nachweis des heterophilen Antikörpers.

Laborbefunde. Die Leukocytenzahlen sind in der 1. Woche normal oder erniedrigt, sie steigen in der folgenden Woche auf 10000–20000/mm³ an. Charakteristisch ist eine Lymphocytose, manchmal auch Monocytose (zusammen 50–60%) sowie eine Zunahme von lymphoiden Zellen („Virocyten“), die größer erscheinen als normale Lymphocyten und cytoplasmatische Vacuolen aufweisen. Ihr Anteil an der Lymphocyten- und Monocytenpopulation beträgt 10–20% und mehr. Dieses bunte Blutbild liegt auf der Höhe der Erkrankung vor, später nehmen diese atypischen Zellformen ab, zuletzt herrschen wieder normale Lymphocyten vor. Die BSG ist meist nur gering oder mäßig erhöht.

Virologisch-serologische Untersuchungen. Bei Verdacht auf EBV-bedingte infektiöse Mononucleose (IM) untersucht man Serum auf IgM-anti-VCA („Viral-capsid-antigen“) und auf Anti-EBNA (Epstein-Barr nuclear antigen). Bei akuter IM ist IgM-anti-VCA positiv und Anti-EBNA negativ. In zweiter Linie kommt der Nachweis heterophiler Antikörper, die Hammelerythrocyten agglutinieren, in Betracht (Paul-Bunell-Reaktion, Deicher-Hanganatziu-Reaktion). Sie ist nur in 50–80% der Patienten positiv. In der späten Rekonvaleszenz sind IgM-anti-VCA negativ, IgG-anti-VCA positiv und anti-EBNA positiv. Bei chronisch rezidivierendem Verlauf sind IgG-anti-VCA, Anti-EA-R („early antigen“), meist auch Anti-EBNA positiv.

Bei Verdacht auf Burkitt-Lymphom und nasopharyngeales Carcinom kann der Nachweis des EB-Virusgenoms durch molekulare DNA-Hybridisierung in den Tumorzellen versucht werden. In der Regel sind bei Burkitt-Lymphom im Serum IgG-anti-VCA, Anti-EBNA und Anti-EA-R positiv, bei NPC IgG- und IgA-anti-VCA, IgG- und IgA-anti-EA-D, ferner Anti-EBNA.

Burkitt-Lymphom und nasopharyngeales Carcinom. Man muß versuchen, das EB-Virusgenom durch molekulare Hybridisierung in den Tumorzellen nachzuweisen.

Differentialdiagnose. Toxoplasmose, Brucellose, Lymphknotentuberkulose, Adenovirusinfektionen, oroglanduläre Formen der Listeriose, infektiöse Hepatitis, Röteln, lymphatische Leukämien, akute Leukämien, Lymphome, besonders aber Streptokokkenanginen und Rachendiphtherie müssen abgegrenzt werden. Mononucleose-ähnliche Krankheitsbilder kommen weiter bei Cytomegalie und Arzneimittelallergien vor (PAS, Hydrocortisinderivate).

Therapie. Sie ist in der Regel symptomatisch (Antiphlogistica, Antipyretica). Bei bakteriellen Sekundärinfektionen Antibiotica geben, wobei Ampicillin absolut kontraindiziert ist, da in nahezu 100% der Mononucleosefälle Allergien auftreten. Bei schweren Verläufen können Corticosteroide eingesetzt werden.

Immunprophylaxe. Keine aktive oder passive Immunprophylaxe.

§) *Exanthema subitum* (Dreitagefieberexanthem)

Mikrobiologische Vorbemerkung. Hämatogene Übertragungen der Infektion wurden bereits in den 50er Jahren beobachtet. Kürzlich wurde aus Blutlymphocyten von Patienten mit Exanthema subitum ein Herpesvirus isoliert, das enge Antigengemeinschaft und morphologische Ähnlichkeit mit dem 1986 entdeckten „Human-B-lymphotropic-virus“ (HBLV), heute HHV-6 („human herpesvirus-6“) genannt, besitzt. Antivirale Antikörper sind erst 1–2 Wochen nach der akuten Phase nachweisbar.

Die Erkrankung wird praktisch ausschließlich bei Säuglingen nach dem 6. Lebensmonat und bei Kindern bis zum 2. Lebensjahr beobachtet. Kleine Epidemien sind möglich, Erkrankungen treten jedoch in der Regel sporadisch auf.

Klinisches Bild. Inkubationszeit wahrscheinlich 3–15 Tage. Die Kinder erkranken akut mit intermittierenden oder kontinuierlichen Temperaturen zwischen 39–40 °C. Das Fieber sinkt mit Auftreten des Exanthems nach 3–4 Tagen ab. Oftmals bestehen keine weiteren Krankheitszeichen, mitunter Pharyngitis und Tonsillitis. Die suboccipitalen, retroauriculären und cervicalen Lymphknoten können bei einem Teil der Fälle vergrößert sein. Der Ausschlag ähnelt Röteln, kann aber auch konfluieren. Dichteste Ausprägung am Stamm und Nacken, mitunter nur sehr diskrete Effloreszenzen. Das Exanthem erreicht schon nach wenigen Stunden seinen Höhepunkt und bildet sich nach 1–2 Tagen ohne Schuppenbildung zurück.

Während des Exanthems sind Leukopenie mit relativer Lymphocytose und oftmals atypische Lymphocyten nachweisbar.

Die Erkrankung verläuft in der Regel leicht. Komplikationen von seiten des ZNS können auftreten (Meningismus, Krämpfe, Lähmungen).

Diagnose und Differentialdiagnose. Die Diagnose ergibt sich aus dem typischen Krankheitsverlauf. Antikörpertiteranstiege gegen HHV-6 im Immunfluoreszenztest sichern die Diagnose. Abgrenzung gegenüber Masern und Röteln sowie Infektionen durch ECHO-Viren und allergischen Exanthemen.

Therapie. Sie ist symptomatisch.

3. Hepadnaviridae

Mikrobiologische Vorbemerkung: Kugelig; 42–45 nm; Hüllmembran. Ein Molekül zirkuläre partiell einzelsträngige Doppelstrang-DNA. Ungefähr 3200 Basenpaare. Mol. Gew. (kompletter Doppelstrang) $2,1 \cdot 10^6$.

Genus *Hepatitis-B-Virus*: Humanes Hepatitis-B-Virus (HBV); Hepatitisvirus der Eastern Woodchucks (WHBV); Hepatitisvirus der Ground Squirrels (GSHBV); Hepatitisvirus der Ente (DHBV).

***Hepatitis-B-Virus*:** Ein Serotyp mit serologisch kreuzreagierenden Subtypen (a; d/y; w₁-w₄/r). 42–45 nm großes, sphärisches Partikel mit Innenkörper („core“, 27 nm) und Hüllmembran („surface“). Der Antigenkomplex in der Hüllmembran wird als HBs-Antigen bezeichnet, die Antigene des Innenkörpers HBc-Antigen und HBe-Antigen: Befreit man „cores“ aus Viruspartikeln mit nicht-ionischen Detergentia von der Hüllmembran, haben die „cores“ vorwiegend HBc-Antigenität, verwendet man starke anionische Detergentia, wird HBe-Antigen freigesetzt. Die Epitope für die beiden Antigene sind Modifikationen der in ihrer Aminosäuresequenz bekannten „core“-Proteinuntereinheit. Hüllmembran- und lösliches „core“-Protein werden von der infizierten Leberzelle neben den Viruspartikeln in hohem Überschuß produziert und ins Blutserum sezerniert: Hüllmaterial als 20-nm-Partikel und als Filamente (20 nm × 200 nm und länger) mit HBs-Antigen-Eigenschaft, „core“-Protein als HBe-Antigen (Mol. Gew. 18000 und Polymere). 20-nm-Partikel können von chronisch infizierten Leberzellen auch ohne gleichzeitige Bildung von „core“-Protein oder Viruspartikeln produziert werden. Anti-HBs, anti-HBc (auch IgM-Anti-HBc) und Anti-HBe sind Antikörper, die im Laufe der Hepatitis-B-Infektion gebildet werden. Für Anti-HBs ist eine schützende Wirkung bewiesen.

Definition. Die akute Hepatitis B (HAB) wird durch das Hepatitis-B-Virus (HBV) hervorgerufen. In 90–95% der Fälle heilt die Erkrankung nach erfolgreicher Viruselimination innerhalb von 8–12 Wochen aus. In 0,02–1% der Fälle kann die Hepatitis fulminant verlaufen. Etwa 5–10% der Fälle werden chronische HBV-Träger. Das HBV ist selbst nicht cytopathogen. Immunologische Reaktionen gegen virusinfizierte Hepatocyten prägen klinisches Bild und Verlauf der Krankheit.

Geschichtliche Vorbemerkung. Die erste Beschreibung einer Hepatitis-B-Epidemie stammt von Lürmann aus dem Jahre 1885, als nach Pockenimpfungen mit „humanisierter“ Lymphe Hepatitiserkrankungen bei Arbeitern der Weserwerft in Bremen auftraten. Die größte Serumhepatitisepidemie ereignete sich 1941 nach Gelbfieberimpfungen in der amerikanischen Armee. 1943 gelang durch parenterale Übertragung von Blut und Serum die Induktion einer Hepatitis mit einer Inkubationsdauer

von durchschnittlich 90 Tagen. Wichtige Versuche an Freiwilligen führten Krugmann et al. in den 50er und 60er Jahren in der Willowbrook State School durch. Ihnen gelang die Differenzierung von 2 Viren, die unter der Bezeichnung MS 1 (Hepatitis-A-Virus) und MS 2 (Hepatitis-B-Virus) in die Literatur eingegangen sind. Der entscheidende Schritt in der Geschichte der Hepatitis B war schließlich die Entdeckung des sog. Australia-Antigens durch Blumberg 1965, der dafür mit dem Nobelpreis ausgezeichnet wurde. Nur wenige Jahre später wurde das Australia-Antigen als Marker der Hepatitis B erkannt. Die danach möglich gewordene Hepatitis-B-Serologie erlaubte genauere Analysen über die Verbreitung des HBV.

Epidemiologie. Das Hepatitis-B-Virus ist weltweit verbreitet. Die Zahl der HBV-Träger wird auf 250 Mio. geschätzt. Die Prävalenz des Hepatitis-B-Virus innerhalb verschiedener Bevölkerungsgruppen schwankt erheblich. In Deutschland, den nordeuropäischen Ländern und in Nordamerika wird sie mit 0,1% beziffert. In bestimmten Regionen Afrikas, Südamerikas und Asiens beträgt sie im Durchschnitt 2–10%, erreicht jedoch in manchen Ländern 30–40%. Das Reservoir des Hepatitis-B-Virus ist der Mensch.

Die Übertragung des Hepatitis-B-Virus geschieht überwiegend durch Blut oder Blutprodukte. Bereits 0,001 ml infektiösen Materials reichen für die Induktion der Erkrankung aus. Außer Blut und Blutprodukten kommen Speichel, Urin, Sperma, seröse Exsudate und Muttermilch als Infektionsquelle in Frage. Als wahrscheinlich nichtinfektiös und epidemiologisch ohne Bedeutung sind Lebensmittel und Trinkwasser sowie Urin und Faeces anzusehen, soweit sie nicht mit Blut kontaminiert sind.

Das Hepatitis-B-Virus wird heute noch häufig durch direkte cutane Inoculation von infektiösem Blutplasma oder -serum mittels kontaminierter Spritzen oder Nadeln (Drogenabhängige) übertragen. Früher traten Erkrankungen v.a. nach Transfusionen von Blut und Blutderivaten, nach Verletzungen durch Kanülen, Akupunktur und Tätowierungen auf. Durch intimen und sexuellen Kontakt ist v.a. in Risikogruppen die Übertragung von infektiösen Sekreten (Speichel, Sperma, Vaginalsekret, Menstrualblut) häufige Ursache einer Hepatitis B.

Die Häufigkeit der Hepatitis B nach Gabe von Blut und Blutprodukten ist durch Screeningmethoden der Spenderkonserven in den letzten Jahren deutlich zurückgegangen. Kinder von HbsAg-positiven Müttern haben ein erhöhtes Risiko, an einer Hepatitis-B-Virusinfektion zu erkranken, wenn das mütterliche Blut HBV-DNA-positiv ist und die Infektion perinatal erfolgt. Vertikale Transmissionen des Hepatitis-B-Virus sind der hohen Incidenz entsprechend in asiatischen Ländern häufiger als in Europa.

Pathogenese. Aufgrund klinischer, morphologischer und immunologischer Studien darf als gesichert gelten, daß das HBV selbst nicht cytopathogen ist, sondern die

Schädigung der Hepatocyten durch immunologische Reaktionen gegen virusinfizierte Hepatocyten erfolgt. Asymptomatische Virusträger oder Patienten unter immunosuppressiver Therapie mit hoher HBV-Replikation und Expression des HBV zeigen z.T. keine substantiellen morphologischen Leberveränderungen.

Im normalen Ablauf der Hepatitis B werden virusinfizierte Hepatocyten durch cytotoxische T8-Lymphocyten zerstört. Als Zielantigene cytotoxischer Reaktionen kommen Virusantigene, wahrscheinlich HBcAg und HBeAg, aber auch alterierte hepatocelluläre Membranantigene in Frage.

Die Bedeutung des Immunsystems für die Erkrankung wird auch am Beispiel der fulminant verlaufenden Hepatitis deutlich. Aufgrund der innerhalb von Tagen ablaufenden Elimination der Hepatitis-B-Antigene, insbesondere vom HBsAg, sowie dem Auftreten von Anti-HBs während der akuten Krankheitsphase wird eine überschießende immunologische Abstoßungsreaktion virusinfizierter Zellen angenommen.

Den beschriebenen immunologischen Reaktionen entsprechend ist das histologische Bild der Leber durch hepatocelluläre Nekrosen, verbunden mit leukocytären, histiocytären sowie lymphoplasmacellulären Infiltrationen gekennzeichnet. Während im portalen und periportal Gewebe die cellulären Infiltrationen überwiegen, sind läppchenzentral Einzelzellnekrosen vorherrschend.

Klinisches Bild. Klinisch läßt sich die Hepatitis B nicht von der Hepatitis A und der NANB-Hepatitis unterscheiden. Die Inkubationszeit beträgt bei der Hepatitis B 45–160 Tage. Zunächst wird ein Prodromalstadium mit unspezifischen Symptomen beobachtet. Es können subfebrile Temperaturen, allgemeine grippale Symptome, Juckreiz, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Druckschmerz im rechten Oberbauch auftreten. Gelegentlich treten ein flüchtiges Exanthem sowie arthralgische Beschwerden in 5–20% der Fälle auf. Das Prodromalstadium dauert in der Regel 2–7 Tage. Mit Auftreten des Ikterus gehen die Prodromalsymptome zurück. Der Ikterus wird zuerst an den Conjunctiven sichtbar. Der Urin ist dunkel verfärbt, der Stuhl hell. Die akute Krankheitsphase dauert zwischen 4 und 8 Wochen. Die Leber ist häufig vergrößert und druckempfindlich tastbar. Eine schnelle Abnahme der Lebergröße ist ein prognostisch ungünstiges Zeichen und signalisiert eine fulminante Verlaufsform der akuten Hepatitis. Die Milz kann vergrößert sein.

Besondere Verlaufsformen

Anikterische Hepatitis. Die akute Hepatitis B kann ohne Erhöhung des Bilirubins einhergehen. Diese Fälle werden häufig nicht im akuten Stadium diagnostiziert. Es gibt Hinweise dafür, daß die anikterische Hepatitis häufig einen chronischen Verlauf nimmt.

Cholestatische Hepatitis. Hierbei handelt es sich häufig um schwer verlaufende Hepatitiden mit starker Biliru-

binerhöhung und Anstieg der Cholestase-anzeigenden Enzyme, alkalischer Phosphatase und γ -GT. Die Differentialdiagnose zu Erkrankungen mit intrahepatischer Cholestase aus anderer Ursache und mechanischem Verschlüßikterus kann schwierig sein.

Protrahiert verlaufende Hepatitis. Sind die Transaminasen über einen Zeitraum von mehr als 3 Monaten erhöht, spricht man von einem protrahierten Verlauf. Auch die protrahiert verlaufende akute Hepatitis kann noch im Laufe eines Jahres ausheilen. Die Übergänge zur chronisch persistierenden und chronisch aktiven Hepatitis sind allerdings fließend.

Subakute Hepatitis. Es handelt sich um eine schwere Verlaufsform und einen über Wochen progredienten Verlauf mit Ascites, Leberversagen und meist letalem Ausgang.

Fulminante Hepatitis. Diese Verlaufsform ist selten. Bis zu 1 Woche nach Krankheitsbeginn kommt es zum Leberzerfall und Leberkoma. Die Mortalität beträgt etwa 80%.

Extrahepatische Manifestationen. Im Prodromalstadium der Hepatitis tritt bei einigen Patienten ein serumkrankheitsähnliches Bild auf. Wahrscheinlich handelt es sich hierbei um eine Immunkomplexkrankheit. Diese Patienten haben Arthralgien oder Arthritiden und ein maculöses und urticarielles Hautexanthem. Selten ist das Bild einer membranösen Glomerulonephritis bei Hepatitis-B-Virusinfektion, die besonders im Kindesalter auftritt. Bei etwa 30–50% der Patienten mit Periarteriitis nodosa besteht eine Hepatitis-B-Virusinfektion. Die Lebererkrankung steht dabei meistens nicht im Vordergrund. Hauptmerkmale sind Polyarthrit, Hochdruck, Polyneuropathie, Glomerulonephritis und Gefäßverschlüsse. Dem Krankheitsbild liegt eine generalisierte Vasculitis zugrunde.

Beschrieben sind bei der akuten Hepatitis das Auftreten einer Myokarditis, Meningitis, Pankreatitis, Pleuraergüsse, Thrombopenien und aplastische Anämien. Diese Komplikationen sind allerdings sehr selten.

Diagnostik

Zur Diagnose sind anamnestische Angaben über Auslandsaufenthalte, Bluttransfusionen, Prodromalsymptome, Krankheitsbild, laborchemische und serologische Befunde heranzuziehen.

Laborbefunde. Das Bilirubin kann gering oder stark [bis zu 20 mg/dl (340 μ mol/l)] erhöht sein. Es überwiegt das konjugierte Bilirubin. Im Urin sind Urobilinogen und Bilirubin nachweisbar. Bei kompletter intrahepatischer Cholestase wird das Urobilinogen negativ. Die Gallensäurekonzentration im Blut ist erhöht. Die Transaminasen sind stark erhöht (bis zu 3000 U/l), die GPT ist stärker erhöht als die GOT (DeRitis-Quotient kleiner als 1).

Alkalische Phosphatase und γ -GT sind nur bei den cholestatischen Verläufen stark, sonst nur gering erhöht. Die Serumeisenkonzentration ist erhöht. Die Gerinnungsfaktoren sind bei den leichten und mittelschweren Verläufen nicht wesentlich verändert. Bei schweren Verläufen fallen zuerst die Faktoren VII und V ab, etwas später sinkt auch der Quick-Wert auf kritische Spiegel $< 20\%$ ab. Im Differentialblutbild kann eine relative Lymphocytose mit atypischen Lymphocyten auftreten. Sehr selten sind Thrombopenie oder aplastische Anämie.

Schwierig kann bisweilen die laborchemische Unterscheidung zwischen akuter Hepatitis B und dem entzündlichen Schub einer chronisch aktiven Hepatitis B sein. Hier ist die Differentialdiagnose serologisch (Anti-HBc-IgM) oder histologisch möglich. Bei cholestatischer Virushepatitis stellt sich die Differentialdiagnose zu drogeninduzierter Hepatitis und mechanischem Verschlaußikterus. Hierbei ist häufig eine weitergehende Diagnostik mit Sonographie, evtl. ERCP oder percutaner Cholangiographie notwendig.

Virologisch-serologische Befunde

Bei *akuter HBV-Erstinfection* sind unabhängig von der Manifestationsart IgM-Anti-HBc und HBsAg positiv. IgM-Anti-HBc ist nur bei einigen immunsupprimierten Personen negativ oder es ist erst mit Verzögerung nachweisbar. In diesem Falle lohnt sich eine 2. Untersuchung ca. 1 Woche später. HBsAg wird manchmal nur in einer nicht nachweisbaren Konzentration gebildet oder ist zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung schon wieder verschwunden (ca. 5% aller Hepatitis-B-Infektionen). Zur Abgrenzung der akuten HBV-Erstinfection von einer akuten Exacerbation einer chronischen HBV-Infektion ist die Bestimmung des IgM-Anti-HBc-Titers hilfreich: Akute Erstinfektion: > 500 Nationale Einheiten/ml. Akute chronische Infektion: < 500 N.E./ml.

Verlaufsbeurteilung (Abb.4): Wenn bei Erstuntersuchung in der akuten Phase einer HBV-Erstinfection HBe-Antigen nicht mehr nachgewiesen werden kann (ca. 50% der Fälle), ist die Prognose gut. Ein chronischer Verlauf ist nur in 1% der Fälle zu erwarten. Gleichfalls gute Prognose, wenn 6 Wochen nach Krankheitsbeginn HBe-Antigen negativ und HBs-Antigen auf mindestens 25% des Ausgangswertes abgesunken ist.

Bei einer *chronischen HBV-Infektion* persistiert in der Regel unabhängig von der Manifestationsart das HBs-Antigen. Die Bestimmung zusätzlicher Parameter erlaubt im Wege der Korrelation zwar Rückschlüsse auf den Krankheitszustand der Leber, ersetzt jedoch nicht die klinische Beurteilung und ggf. die biopsische Untersuchung. Sind HBe-Antigen, Virus-DNA-Nachweis und IgM-Anti-HBc positiv, ist das Bestehen einer durch Zellzerfall charakterisierten chronischen Hepatitis-erkrankung sehr wahrscheinlich; sind Anti-HBe positiv, Virus-DNA-Nachweis und IgM-Anti-HBc negativ, kann man davon ausgehen, daß, von Ausnahmen abgesehen, ein sog. „klinisch gesunder HBsAg-Träger“ vorliegt.

Abb. 4. Serologische Befundmuster bei HBV-Infektion

Für die Verlaufsbeurteilung, insbesondere bei Therapieversuchen, sind die quantitative Untersuchung auf HBs-Antigen (in N.E./ml: 1 N.E. entsprechend 1 ng HBs-Antigen-Protein/ml), auf HBV-DNA (durch DNA-Hybridisierung in Genomäquivalenten/ml) und auf HBe-Antigen (N.E./ml), nach Verschwinden des letzteren auch auf Anti-HBe sinnvoll.

Bei der Untersuchung auf *Infektiosität eines HBs-Antigentragers* ist der Nachweis des HBV durch Nucleinsäurehybridisierung die z.Z. empfindlichste Methode ($> 10^5$ Genomäquivalente/ml Serum). Ersatzweise kann HBe-Antigen bzw. Anti-HBe bestimmt werden. Bewertung der Befunde: Jedes HBs-Antigen positive Blut ist in bezug auf eine eventuelle Blutspende als infektiös zu bezeichnen. In bezug auf normalen Umgang im Arbeitsleben, auch Kindergarten und Schule, sind HBV-Konzentrationen $< 10^6$ Genomäquivalenten/ml unbedenklich, gleich ob HBe-Antigen oder Anti-HBe nachweisbar sind oder nicht. Bei Sexualkontakt ist Sicherheit gegeben, wenn Anti-HBe positiv und HBV unter der Nachweisgrenze liegt. Bei HBs-Antigen-positiven Schwangeren sollte in jedem Falle beim Neugeborenen eine aktiv-passive Immunprophylaxe eingeleitet werden.

Bei *Untersuchung des Immunschutzes* in Zusammenhang mit der Indikation zu einer aktiven Hepatitis-B-Schutzimpfung besteht ein sicherer natürlicher Immunschutz, wenn Anti-HBc (> 10 N.E./ml) und Anti-HBs (> 10 mI.E./ml) nachgewiesen werden: Anti-HBs ist der effektive schützende Antikörper; der Nachweis von Anti-HBc belegt, daß der Immunschutz durch natürliche Infektion erworben wurde. Eine Schutzimpfung ist dann unnötig. Sind Anti-HBs und Anti-HBc isoliert positiv, ist man aus verschiedenen Gründen der Auffassung, daß eine Impfindikation besteht: Bei Anti-HBs-Bestimmungen kommen falsch-positive Ergebnisse vor; Anti-HBc ist, obwohl frühere Infektion angezeigt wird, kein schützender Antikörper. Nach aktiver Hepatitis-B-Schutzimpfung ist ein hohes Maß an Infektionsschutz bei positivem Anti-HBs eines Titers von > 100 mI.E./ml gegeben, ein vermindertes Infektionsrisiko bei 10–100 I.E./ml und ein nicht ausreichender Immunschutz bei < 10 mI.E./ml.

Im Falle der Durchführung von *Leberbiopsien* bei chronischen Erkrankungen der Leber sollte man den

Nachweis der HBV-DNA im Gewebe veranlassen, da Persistenz des HBV-Genoms auch ohne Expression viraler Proteine möglich zu sein scheint.

Differentialdiagnose

HBV-assoziierte Lebererkrankungen bereiten heute kaum noch differentialdiagnostische Probleme.

Therapie

Die Therapie der Virushepatitis ist symptomatisch, eine kausale Therapie ist nicht möglich. Da die Patienten sich häufig beeinträchtigt fühlen, ist Bettruhe angezeigt. Es ist aber nicht erwiesen, daß Bettruhe einen Einfluß auf den Krankheitsverlauf hat. Deswegen ist auch eine übermäßig strikte Einhaltung der Bettruhe nicht erforderlich, die Patienten dürfen zum Waschen und zu den Mahlzeiten aufstehen. Die Diät der Hepatitiskranken soll ansprechend, leicht und ausgewogen sein. Spezielle Diätvorschriften, wie besonders eiweißreiche oder fettarme Diät, sind nicht erforderlich. Da die Patienten meist unter Appetitlosigkeit leiden, ist es besonders wichtig, daß die Speisen leicht verdaulich sind. Nur bei Vorliegen einer fulminanten Hepatitis ist Eiweißverbot angezeigt. Diese Patienten müssen in jedem Fall parenteral ernährt werden. Infusionen mit Laevuloselösungen haben keinen gesicherten Wert. Ebenso sollte auf Medikamente, die als sog. Leberschutztherapie empfohlen werden, wegen ihrer nicht erwiesenen Wirksamkeit verzichtet werden. Corticosteroide sind bei der akuten Hepatitis nicht indiziert, da nach Gabe von Steroiden möglicherweise gehäuft chronische Verläufe auftreten. Auch bei der Behandlung der fulminanten Hepatitis sind Steroide ohne Wert. Lediglich bei schweren, protrahiert verlaufenden cholestatischen Hepatitisformen mit Bilirubinerhöhung über 30 mg/dl (510 µmol/l) kann eine kurzfristige, hochdosierte Steroidtherapie erwogen werden. Man wird im Stadium der Hepatitis mit der Gabe von möglicherweise hepatotoxischen Medikamenten sehr zurückhaltend sein, auch Alkohol sollte gemieden werden.

Es ist üblich, Patienten mit akuter Hepatitis auf einer Isolierstation unterzubringen. Dabei muß berücksichtigt werden, daß die höchste Infektiosität der Hepatitis vor Ausbruch der Erkrankung vorliegt. Diese Erkenntnisse haben dazu geführt, die Isolierung großzügiger zu handhaben, zumal es nicht überall möglich ist, sämtliche Patienten auf Isolierstationen unterzubringen. Der Patient stellt für seine Mitpatienten im Krankenhaus kein wesentlich erhöhtes Infektionsrisiko dar. Das Pflegepersonal dagegen ist einem erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt. Vorsicht ist bei Blutentnahmen, Handhabung von Stuhl und Urin geboten. Ein größeres Infektionsrisiko als die akute Hepatitis B stellt der chronische Hepatitis-B-Virusträger dar.

Prognose

Die akute Hepatitis B heilt in etwa 90–95% der Fälle mit Viruselimination und Normalisierung der laborche-

mischen und histologischen Veränderungen aus. Bei etwa 5–10% der Patienten persistiert die Virusinfektion, und es entwickeln sich eine chronisch persistierende oder chronisch aktive Hepatitis.

Immunprophylaxe. Aktive Hepatitis-B-Schutzimpfung für gefährdete Personen: *Impfstoff der 1. Generation*: Gereinigtes HBs-Antigen aus dem Plasma chronisch infizierter Personen: 3–4 Dosen i. m.; bevorzugte Injektionsstelle ist der Oberarm. Abstände der Injektionen je nach Impfstoff verschieden: 0, 1, 6 Monate oder 0, 1, 2 und 12 Monate. Verträglichkeit: Sehr gut. Wirksamkeit: In Feldversuchen bewiesen. Wesentlicher serologischer Parameter für Protektion: Anti-HBs (s. o.). Die individuelle Anti-HBs-Bildung ist sehr unterschiedlich: 4 Wochen nach der letzten Injektion werden Unterschiede zwischen 100 000 mI. E./ml und <10 mI. E./ml beobachtet. Etwa 10–15% der Impflinge bilden kein Anti-HBs. Daher ist Nachkontrolle obligatorisch, damit Schutz festgestellt und der Termin für eine Wiederimpfung nach Maßgabe des individuellen Titers bestimmt werden kann. Die Titer fallen exponentiell in den ersten beiden Jahren bei starker individueller Schwankung im Mittel auf 1/10 des Ausgangs (1 Monat nach letzter Dosis gemessen) ab. Ab Ende des 2. Jahres kann man bei sehr geringer individueller Streuung unabhängig von dem dann erreichten Wert mit einem exponentiellen Titerabfall auf jeweils die Hälfte in 2 Jahren rechnen. *Impfstoff der 2. Generation*: Gentechnisch hergestellte („recombinante“) Produkte aus Hefe. Problem: Die Impfstoffe sollten nicht nur das Produkt des S-Gens, sondern auch Produkte der Prä-S-2- und Prä-S-1-Gene enthalten, die mit den Produkten des S-Gens die Hüllmembranproteine des HBV zusammensetzen und protektive Antikörper induzieren. Nach „Nadelstichverletzung“ sollte so schnell wie möglich (<5 Tage) eine *passive Immunisierung* in Form einer *Simultanimpfung* erfolgen, falls kein Immunschutz besteht. Falls möglich, sollte man eine Schnelldiagnostik bei dem Verletzten und bei der Kontaktperson durchführen. 2 × 0,06 ml/kg KG Hepatitis-B-Immunglobulin (HBIG mit >200 I. E. Anti-HBs/ml) im Abstand von 6 Wochen, gleichzeitig aktive Immunisierung einleiten. An getrennten Stellen injizieren. Bei Neugeborenen HBs-Antigen-positiver Mütter: Simultanimpfung.

Anhang. Deltahepatitis

Mikrobiologische Vorbemerkungen. Das Deltavirus ist ein inkomplettes RNA-Virus, das zu seiner Replikation obligat auf das gleichzeitige Vorhandensein einer HBV-Infektion angewiesen ist, da es zu seiner Vervollständigung die Hülle des HBV benötigt. Das komplette Deltavirus besteht somit aus der Delta-RNA, dem Deltaantigen sowie HBsAg als Hülle. Seine Größe beträgt 35–37 nm, seine Dichte im Caesiumchloridgradienten 1,24–1,25 g/cm³. Bisher ließ sich nur ein Serotyp nachweisen. Das Deltaantigen ist aus 2 fast identischen Pro-

teinen, Mol. Gew. 24000 und 27000, zusammengesetzt, die gegenüber bestimmten Detergentia resistent sind und daher mit deren Hilfe aus dem kompletten Virus isoliert werden können. Die Deltavirus-RNA ist zirkulär, einzelsträngig und hat eine Größe von 1,75 Kilobasen. Sie ist an vielen Stellen in sich komplementär. Sie ähnelt in ihrer Struktur den Viroiden, denen gegenüber sie zusätzlich das Gen für die Bildung des Deltaantigens besitzt, das die Bindung an das HBV-Hüllprotein vermittelt. Sie hat wie Viroide „Ribozym“-Eigenschaften: Die infizierende Delta-RNA wird zunächst durch wirtseigene RNA-Polymerase überlang repliziert. Die überlange RNA wird dann durch eine ihr selbst innewohnende Aktivität in genomlange Stücke zerschnitten und diese dann durch eine ebenfalls autochthone Qualität zu einem Ring ligiert. Das HBV ist an der Vermehrung nicht beteiligt. Es liefert lediglich die Verpackung. Man findet die Deltaantigene vorwiegend im Zellkern (Nucleoli), aber auch im Cytoplasma der Leberzelle.

Das Virus ist für den Menschen sowie für Schimpansen pathogen, sofern diese gleichzeitig eine HBV-Infektion erleiden oder chronische HBsAg-Träger sind. Darüber hinaus ließ sich die Deltainfektion experimentell auf Woodchucks, amerikanische Waldmurmeltiere, übertragen, die zuvor mit dem Woodchuck-Hepatitisvirus, einem dem HBV verwandten Hepadnavirus infiziert worden waren. In dieser Species benutzt das Deltaagens die Hülle des Woodchuck-Hepatitisvirus. Diese Übertragung ist besonders deshalb von Bedeutung, weil von diesen Tieren leichter Deltaantigen für Testsysteme zum Nachweis von Anti-Delta-Antikörpern erhältlich ist.

Während der Replikation des Deltavirus ist die Synthese von Genprodukten des HBV mit Ausnahme des HBsAg im übrigen supprimiert, wobei der zugrundeliegende Mechanismus noch ungeklärt ist. Möglicherweise hängt dies damit zusammen, daß während einer Deltahepatitis wesentlich mehr infektiöse Partikel gebildet werden als bei der Hepatitis B. Nach Untersuchungen an Schimpansen treten bei der Hepatitis B etwa 10^6 infektiöse Partikel pro ml Serum auf, bei der Deltahepatitis dagegen 10^{11} , also 10000mal so viele, wobei für jede Delta-RNA etwa 300 HBsAg-Moleküle als Hülle benötigt werden und damit dem HBV nicht zur Verfügung stehen. Hieraus ergibt sich, daß im Falle einer chronischen Deltahepatitis die fortschreitende Entzündung der Leber ganz überwiegend durch das Deltavirus und nicht durch die gleichzeitig bestehende HBV-Infektion hervorgerufen wird. Lediglich bei Drogenabhängigen ist über längere Zeit die gleichzeitige Replikation von Deltavirus und HBV beobachtet worden.

Definition. Die Deltahepatitis (HD) wird durch das Hepatitisdeltavirus (HDV) hervorgerufen. Das Vorkommen der HD ist auf Personen beschränkt, die gleichzeitig mit dem HDV infiziert sind. Zwei Infektionsweisen sind möglich,

- a) die simultane Infektion mit dem HBV und HDV,
- b) die Superinfektion eines chronischen HBV-Trägers mit dem HDV. Personen, die gegen das HBV immu-

nisiert sind, sind auch gegen HDV-Infektionen geschützt. Die HD kann akut und chronisch verlaufen. Superinfektionen von chronischen HBV-Trägern erleiden häufig einen ungünstigen Verlauf ihrer Erkrankung.

Epidemiologie. Als das Deltaantigen-Antikörpersystem 1977 erstmals von Rizzetto et al. in Turin beschrieben wurde, hielt man es zunächst für eine antigenetische Variante des Hepatitis-B-Virus. Inzwischen hat sich das Deltavirus jedoch als eigenständiges Agens identifizieren lassen.

Das Vorkommen des Deltavirus ist auf Personen beschränkt, die gleichzeitig mit dem HBV infiziert sind. Zwei Infektionsweisen sind möglich: die simultane Infektion eines Patienten mit dem HBV und dem Deltavirus sowie die Superinfektion eines chronischen HBsAg-Trägers mit dem Deltavirus. Personen, die gegen eine HBV-Infektion immun sind, d.h. Anti-HBs-Antikörper besitzen, sind auch gegen eine Deltahepatitis geschützt.

Die Übertragung des Virus geschieht ähnlich der des HBV vornehmlich parenteral, z.B. bei Drogenabhängigen durch gemeinsamen Gebrauch unsteriler Injektionsbestecke oder durch engen körperlichen Kontakt.

Epidemiologische Studien zeigen, daß das Deltavirus weltweit verbreitet ist, besonders gehäuft jedoch in Süditalien und anderen Mittelmeer-nahen Regionen, im mittleren Osten sowie in Südamerika auftritt. In Süditalien wurde bei bis zu 60% der Patienten mit chronischer Hepatitis B eine gleichzeitige Deltainfektion nachgewiesen. In West- und Mitteleuropa ist die Deltahepatitis dagegen (noch) selten und im wesentlichen auf Drogenabhängige und Hämophile beschränkt, in geringerem Umfang auch bei Dialysepatienten, Homosexuellen und Medizinalpersonal anzutreffen. In Ostasien und Südafrika, wo bis zu 20% der Bevölkerung HBsAg-Träger sind, ist die Infektion mit dem Deltavirus dagegen im Augenblick selten. Die möglichen Folgen ihres Eindringens in ein solches Gebiet illustriert jedoch eine Deltaepidemie bei Yucpa-Indianern in Venezuela, die ebenfalls eine hohe HBsAg-Trägerrate aufweisen. Von 149 an einer Deltainfektion erkrankten Patienten verstarben 23%, bei 60% entwickelte sich eine chronische Infektion.

Pathogenese. Der Pathomechanismus der HD ist noch ungeklärt. Im Falle einer simultanen Infektion mit HBV und HDV entspricht der Verlauf der akuten Hepatitis weitgehend dem einer reinen HB. Die Synthese des HBV folgt der HBs-Antigenämie und endet, wenn diese aufhört. Pathogenetisch sind hier aber Parallelen zur akuten HB zu sehen.

Werden asymptomatische HBsAg-Träger oder Patienten mit chronischer HB HDV-superinfiziert, entwickeln asymptomatische HBsAg-Träger überwiegend das Bild einer chronisch aktiven Hepatitis. Fälle mit chronischer Hepatitis B erfahren eine erhebliche Zunahme ihrer Leberentzündung mit beschleunigtem Übergang in eine Cirrhose und ungünstiger Prognose. Unklar ist hierbei

die pathogenetische Bedeutung immunologischer Reaktionen gegen HBV und HDV-Antigen. Interessante Verläufe, bei denen eine Superinfektion mit dem HDV bei chronischen HBsAg-Trägern einen fulminanten Verlauf nahmen oder ausheilten und z.T. auch das HBsAg eliminierten, sprechen für eine besondere Rolle des Immunsystems bei der Kontrolle von HDV-Infektionen.

Klinisches Bild. Das klinische Bild entspricht entweder dem einer akuten Hepatitis, einer chronisch fortschreitenden Hepatitis, oder selten einer fulminanten Hepatitis.

Diagnostik. Bei allen akuten und chronischen HBV-Infektionen ist eine HDV-Infektion in Betracht zu ziehen.

Virologisch-serologische Befunde. Für die serologische Diagnose einer akuten HDV-Infektion wird man zunächst Antidelta der IgG- und der IgM-Klasse bestimmen. IgG-Anti-Delta tritt verzögert auf (kann in der akuten Phase negativ sein), so daß Titeranstiege wertvolle Hinweise auf eine akute Infektion sind, und verschwindet 1–2 Jahre nach Ausheilung wieder. Auch IgM-Anti-Delta kann in der akuten Phase noch negativ sein, steigt dann aber rasch an und verschwindet bei Ausheilung auch rasch wieder. Bei persistierender Infektion können beide Antikörper nachweisbar bleiben (ähnlich IgG-Anti-HBc und IgM-Anti-HBc). In der akuten Phase kann auch der Virusnachweis im Serum versucht werden, entweder im ELISA nach Extraktion des Deltaantigens mit Detergenz oder aber, wenn zusätzlich schon Anti-Delta vorhanden ist, im Immunblot. Hoch empfindlich ist ferner der Nachweis der HDV-RNA durch Hybridisierung. Das Virus verschwindet im Anschluß an die akute Phase rasch wieder.

Differentialdiagnose. In der Differentialdiagnose spielen nur die HBV-Infektionen eine Rolle.

Therapie. Eine spezielle Therapie der HD gibt es nicht. Gaben von Corticosteroiden haben den Verlauf simultaner und superinfizierter HD eher ungünstig beeinflußt. Somit gelten auch für die HD die allgemeinen Therapieempfehlungen bei akuter Hepatitis (s. Hepatitis B, S. 35).

Immunprophylaxe. Eine wirksame Prophylaxe ist die aktive Hepatitis-B-Schutzimpfung gefährdeter Personen (s. Hepatitis B, S. 35).

4. Adenoviridae

Mikrobiologische Vorbemerkung. Kugelig, 70–90 nm; nacktes ikosaeder-symmetrisches Nucleocapsid, 252 Capsomere (12 Pentamere mit antennenartigem Fortsatz tragen das typenspezifische Antigen, 240 Hexamere das gruppenspezifische Antigen); keine Hüllmembran. Ein Molekül lineare Doppelstrang-DNA, Mol. Gew.

20–25·10⁶. Einteilung der menschenpathogenen 41 Adenoviruserotypen (keine Kreuzneutralisation) in Subgenera A–G aufgrund von DNA-Homologien, Mol. Gew. der DNA, Hämagglutinationsverhalten, innerer Polypeptide u.a. Zuordnung bestimmter klinischer Syndrome zu den einzelnen Subgenera ist, von Ausnahmen abgesehen, möglich.

A (Typen 12, 18, 31):	Inapparente Infektionen bei Kindern von 0–11 Monaten; hohe onkogene Potenz im Tierversuch.
B 1 (Typen 3, 7, 16, 21):	Akute respiratorische Erkrankung (ARD) jugendlicher Erwachsener. In der Rekonvaleszenz manchmal Pertussissyndrom. Epidemische folliculäre Conjunctivitis. Mittlere onkogene Potenz im Tierversuch.
B 2 (Typen 11, 14, 34, 35):	Infektionen der Harnwege u.a., hämorrhagische Cystitis, Nierenschäden bei Nieren- und Knochenmarkstransplantationen, bei Schwangerschaft und bei AIDS (hier nur 34 und 35).
C (Typen 1, 2, 5, 6):	Akutes Pharyngoconjunctivalfieber (APC). Gastroenteritis bei Kleinkindern.
D (Typen 8–10, 13, 15, 17, 19, 20, 22–30, 32, 33, 36–39):	8 (50%), 19, 37: epidemische Keratoconjunctivitis, hoch infektiös, 37 kann auch sexuell übertragen werden.
E (Typen 4 und 4a):	4: akute respiratorische Erkrankung (ARD); 4a: folliculäre Conjunctivitis und akute hämorrhagische Conjunctivitis.
F (Typ 40) und G (Typ 41):	Säuglingsenteritis (Häufigkeit: Rotaviren ca. 45%, Adenoviren ca. 15%).

a) Akute Adenovirusinfektionen

Definition. Klinisch manifeste Infektionen führen am häufigsten zu einer akuten fieberhaften Erkrankung des oberen oder unteren Respirationstrakts und/oder einer Conjunctivitis. Auch Gastroenteritiden kommen vor.

Epidemiologie und Pathogenese. Adenoviren sind weltweit verbreitet. Die meisten Menschen machen Infektionen mit diesen Viren durch, wobei Kinder im Schulalter bereits zu 90% Antikörper gegen mehrere Serotypen besitzen. Die Übertragung erfolgt über den nasopharyngealen Weg, unter bestimmten Umständen auch über die Conjunctivalschleimhaut. Da die Virusausscheidung sowohl über die Rachensekrete als auch für Tage bis Wochen über den Stuhl stattfindet, spielen neben Tröpfcheninfektionen auch Schmierinfektionen eine Rolle. Weiterhin sind Infektionen durch kontaminiertes Badewasser in Schwimmbädern möglich (Erreger im feuchten Milieu wochenlang infektiösfähig). Einige Serotypen (1, 2, 5 und 6) finden sich bei Kindern häufig über Monate oder Jahre in den lymphatischen Organen des

Rachenrings und werden intermittierend ausgeschieden. Weltweit machen Infektionen durch Adenoviren etwa 8% aller Viruserkrankungen aus.

Pharyngoconjunctivitis. Sie beginnt nach einer Inkubationszeit von 5–7 Tagen mit hohem Fieber, allgemeinem Krankheitsgefühl und Kopfschmerzen. Meist bestehen eine Rhinitis, Bauchschmerzen und Durchfälle. Myalgien und Hepatosplenomegalie können hinzutreten. Es besteht eine schmerzhaft cervicale Lymphadenopathie, weiterhin gehören Conjunctivitis und katarrhalische oder folliculäre Tonsillitis sowie eine exsudative Pharyngitis zum Krankheitsbild, welches über etwa 1 Woche verläuft. Auch Exantheme kommen vor. Die Erkrankung kann epidemisch (Ansteckung in Schwimmbädern) bei Kindern und Jugendlichen auftreten, sporadisch bei Erwachsenen. Erreger sind v.a. die Serotypen 3 und 7. Tritt die folliculäre Conjunctivitis allein auf, so sind in der Regel Erwachsene sporadisch betroffen. Akute exsudative Pharyngitiden und Tonsillitiden ohne Conjunctivitis treten v.a. bei jüngeren Kindern sporadisch, endemisch oder epidemisch während des ganzen Jahres auf. Erreger sind die Serotypen 1–3, 5 und 7. Durch Adenoviren hervorgerufene atypische Pneumonien (sporadisch oder epidemisch) können bei Säuglingen und Kleinkindern beobachtet werden (v.a. Serotypen 3, 4 und 7).

Akute Erkrankung des Respirationstrakts (acute respiratory disease). Diese Form einer Infektion durch Adenoviren der Serotypen 3, 4, 7, 16 und 21 tritt häufig in Ausbrüchen bei Rekruten auf, wobei bis zu 80% befallen sein können. Die Erkrankung beginnt schleichend mit Fieber, Myalgien und Kopfschmerzen, es folgen Heiserkeit, trockener Husten und Schnupfen. Weiterhin bestehen cervicale Adenopathie und häufig Conjunctivitis. Bis zu 20% der Erkrankten bedürfen einer klinischen Behandlung wegen einer atypischen Pneumonie oder eines schweren Krankheitsverlaufs. In der Zivilbevölkerung wird dieses Krankheitsbild nur sporadisch beobachtet.

Keratoconjunctivitis. Sie kann epidemisch und auch in Augenkliniken gehäuft auftreten und geht ohne wesentliche Allgemeinsymptome einher. Erreger sind die Serotypen 8, 19 und 37.

Sonstige Erkrankungen. Adenoviren können, ähnlich den Rotaviren, v.a. bei Kleinkindern fieberhafte Gastroenteritiden auslösen (Serotypen 40 und 41). Auch mesenteriale Lymphadenitiden, zuweilen mit Darminvasionen, wurden beschrieben (Serotypen 1, 2, 3 und 5). Erreger einer hämorrhagischen Cystitis ist v.a. der Serotyp 11.

Laborbefunde. Die BSG ist bei den genannten Erkrankungen normal oder gering erhöht, das Blutbild meist normal.

Virologisch-serologische Untersuchungen. Empfohlen wird die zweimalige Einsendung von Blut oder Serum im Abstand von 14 Tagen zur Durchführung einer KBR gegen das Adenovirusgruppenantigen und zum Nachweis eines Antikörpertiteranstieges. Auskunft über den speziellen Virustyp, der die Infektion möglicherweise verursachte, erhält man entweder durch Virusisolierung oder durch den Nachweis des 4fachen Titeranstieges neutralisierender Antikörper. Neutralisierende Antikörper sind im Gegensatz zu komplementbindenden Antikörpern typenspezifisch. Die Virusisolierung kann aus Rachenabstrichen, Conjunctivaabstrichen und Rectalabstrichen erfolgen (Transportmedium benutzen!). Ein immunfluoreszenz-serologischer Nachweis von Virusantigenen in Zellen der respiratorischen Sekrete kann versucht werden. Bei Patienten mit akuter hämorrhagischer Cystitis gelingt die Isolierung aus dem Urin.

Differentialdiagnose. Erkrankungen des oberen und unteren Respirationstrakts können durch zahlreiche andere Viren und durch Mykoplasmen hervorgerufen werden (s. S. 55 ff. und 182 ff.).

Immunprophylaxe. Zur Zeit sind Impfstoffe auf der Basis gereinigter Capsidantigene der Adenoviren sowie auf der Basis attenuierter Mutanten (Typen 4, 7 und 21) in Erprobung.

Zur Prophylaxe der epidemischen Keratoconjunctivitis sollten in Epidemiezeiten, aber auch sonst, diagnostische Eingriffe an Conjunctiva und Cornea (z.B. Druckmessung) streng aseptisch erfolgen.

5. Papovaviridae

Kugelige Partikel, 45–55 nm; nacktes ikosaedrisches Nucleocapsid, 72 Capsomere; ein Molekül einer doppelsträngigen, zirkulären DNA; Mol. Gew. $3 \cdot 5 \cdot 10^6$.

a) Papillomaviren des Menschen (HPV)

Mehr als 40 Typen. Definition eines Typenunterschieds: Weniger als 50% DNA-Kreuzhybridisierungshomologie.

Zuordnung von Warzenarten zu Virustypen:

Verruca vulgaris:	1, 2, 4, 7
Verruca plantaris:	1, 2, 4
Verruca plana:	3, 26
Epidermodysplasia verruciformis:	3, 10, 5, 8, 12, 14, 19–23, 25, 9, 15, 24, 26–29
Condyloma acuminata:	1, 2, 3, 10, 6, 11
Condyloma plana:	6, 11, 16
Bowenoide Papulose:	2, 16
Larynxpapillom:	6, 11
Fokale epitheliale Hyperplasie Heck:	13
Conjunctivapapillom:	6, 11
Cervixcarcinom:	16, 18, 31, 33
Cervixdysplasie:	6, 10, 11, 16, 18, 31, 33

Maligne Entartung wird beobachtet v. a. bei Cervixdysplasien, die mit 16, 18, 31 und 33, bei Epidermodysplasie verruciformis, die mit 5, 8 und 14 assoziiert sind, ferner bei Larynxpapillom (HPV-DNA im Carcinom bislang nicht sicher nachgewiesen). Die ätiologische Bedeutung der HPV 16, 18, 31 und 33 ist nicht gesichert: Positiver Nachweis von HPV 16/18 DNA in ca. 5–10% aller Cervixabstriche mit normalem cytologischem Befund gegenüber ca. 50% bei Cervixcarcinom. In 44% 20–60-jähriger Frauen positiver Antikörpernachweis gegen das L2-Protein von HPV-16; d.h. relativ hohe Durchseuchung mit dem Virus.

b) Polyomavirus

Polyomatumoren bei Mäusen, Hamstern und anderen Nagetieren. Molekulare Biologie gut untersucht.

c) SV₄₀ („vacuolating agent“)

Vorkommen in Affennierengewebekulturen (Rhesusaffen) und damit in den Poliomyelitisvaccinen der 1. Generation. Sarkome bei Hamstern. Keine Tumorbildung bei Impfungen gegenüber Kontrollgruppe 20 Jahre später. Molekulare Biologie des Virus sehr gut untersucht.

d) JC-Virus

Weltweit verbreitet. 65% der 14-jährigen haben Antikörper. Klinisch inapparente Infektionen. Persistenz in der Niere. Massenhafte Ausscheidung bei immunsupprimierten Nierentransplantatempfängern, ebenfalls ohne klinische Erscheinungen. Bei AIDS ebenfalls Recurrenzen: Tödliche subakute demyelinisierende Erkrankungen, progressive multifokale Leukoencephalopathie. Tumoren bei Hamstern.

e) BK-Virus

Weltweit verbreitet. 75% der 4- bis 6-jährigen haben bereits Antikörper. Stets inapparente Infektionen. Intrauterine Infektionen sind möglich. Persistenz in der Niere. Massenhafte Ausscheidung im Urin bei Immunsuppression. Keine klinische Bedeutung bekannt. Virusproduzierende Gliome bei neugeborenen Hamstern.

6. Parvoviridae

Kugelig, 18–26 nm; nacktes ikosaedrisches Nucleocapsid, 32 Capsomere. Ein Molekül einzelsträngige (–) oder (+) DNA, Mol. Gew. 1,5–2 · 10⁶.

Genus Parvovirus (autonome Parvoviren): Menschliches Parvovirus, Prototyp B 19 (Erythema infectiosum); Aleuten-mink-disease-Virus: Erreger einer theoretisch interessanten Immunkomplexerkrankung der Nerze u. a.

Genus Dependovirus: Adenoassoziiertes Virus. Theoretisch interessante Abhängigkeit der Virusvermehrung dieser beim Menschen in 3 Typen vorkommenden Viren von Helferviren, wie Adenoviren und Herpesviren.

Das menschliche Parvovirus B 19 wurde 1975 im Blut einer symptomfreien Person entdeckt. 1980 konnte bei 2 Patienten mit unklaren fieberhaften Erkrankungen Parvovirusantigen, später Antikörper im Serum nachgewiesen werden. Das Virus ist der Erreger des *Erythema infectiosum*. Dies haben korrelierte epidemiologische und virologische Studien im Jahre 1983 ergeben. Das Virus kann durch molekulare Hybridisierung oder durch Antigennachweis im Serum gefunden werden. Diskutiert werden z. Z. die mögliche ätiologische Rolle bei nicht immunologischem Hydrops fetalis, Arthropathien (proximal interphalangeal und metacarpophalangeal in der Hand), nekrotisierender petechialer Purpura sowie aplastischen Anämien.

Erythema infectiosum (Ringelröteln)

Definition. Es handelt sich um eine harmlose, in kleinen Epidemien auftretende, akute exanthematische Kinderkrankheit, die mit schmetterlingsartiger Gesichtsrötung und ringelförmigem Exanthem ohne nennenswerte Allgemeinstörungen einhergeht (Abb. 5).

Abb. 5. Ringelröteln (Plückthun, Hdb d. Kinderheilk., Bd. V, 1963)

Ätiologie und Epidemiologie. Erreger ist das menschliche Parvovirus B 19. Die Erkrankung befällt vorwiegend Kinder, mitunter in kleinen Epidemien. Die Morbidität ist gering. Die Übertragung erfolgt durch Tröpfcheninfektion, möglicherweise auch durch Schmierinfektionen. Eintrittspforten sind die oberen Luftwege.

Klinisches Bild. Inkubationsdauer 6–14 Tage. In der Mehrzahl der Fälle erscheint das Exanthem ohne Prodromi, gelegentlich werden Mattigkeit, Kopfschmerzen, Schnupfen, Conjunctivitis und intestinale Störungen angegeben. Das Exanthem beginnt an den Wangen in Form roter Flecken, die konfluieren und zu einer schmetterlingsförmigen Gesichtsrötung mit livider Verfärbung führen können, wobei das Kinn- und Munddreieck immer ausgespart bleiben. Nach 1–3 Tagen treten exanthematische Veränderungen am übrigen Körper auf, wobei v.a. die Streckseiten der Extremitäten befallen sind und der Rumpf ganz oder teilweise frei bleibt. Es zeigen sich zunächst kleine Flecken, die konfluieren und das typisch polymorphe, kreis- und girlandenförmige, grobfleckige, in der Regel nicht juckende Exanthem ausbilden. Der Ausschlag wechselt von Tag zu Tag an Intensität und Ausbreitung, kann auch abwechselnd abblassen und wieder auftreten. Fieber fehlt oft, kann aber über kurze Zeit 39°C erreichen. Die Erkrankung heilt ohne Schuppung meist nach 8–10 Tagen komplikationslos ab. Rezidive sind selten. Das Blutbild ist bis auf eine leichte Eosinophilie unauffällig.

Diagnose und Differentialdiagnose. Sie ist aufgrund des charakteristischen Exanthems leicht zu stellen. Mitunter ergeben sich Schwierigkeiten in der Abgrenzung gegenüber leichtem Scharlach (ebenfalls periorale Blässe) oder abortiven Masern und Röteln. Allergische Exantheme zeigen, im Gegensatz zu Ringelröteln, einen starken Juckreiz.

Virusserologische Befunde. IgM-Anti-B 19 Nachweis ist positiv.

Therapie. Sie ist symptomatisch.

7. Reoviridae

Kugelig, 60–80 nm; nacktes ikosaedersymmetrisches Nucleocapsid komplizierter, oft doppelschaliger Struktur. 10–12 Segmente linearer Doppelstrang-RNA, Mol. Gew. (total) 12–20 · 10⁶.

Genus Reovirus: 3 Serotypen im Neutralisationstest und im Hämagglutinationshemmungstest. Isolierung aus Rachensekreten, Nasensekreten und Stuhl. Ätiologische Bedeutung unklar.

Genus Orbivirus: Viren dieses Genus sind Erreger des Coloradozeckenbissfiebers und der verschiedenen Arten des Kemérovfiebers.

Genus Rotavirus: Erreger einer sehr häufigen Säuglingsgastroenteritis. Ein Serotyp, zahlreiche Stämme.

Virusbedingte Durchfallerkrankungen

Definition. Virusinfektionen des Gastrointestinaltraktes führen in der Regel zu leichten, akuten Erkrankungen von kurzer Dauer, die mit wäßrigen Durchfällen, Koliken, Übelkeit, Erbrechen, Schwindelgefühl, Myalgien und gelegentlich auch Fieber einhergehen. Häufigste Erreger sind Rotaviren. Es folgen kleine virusähnliche Partikel (Norwalk-, W-, Ditchling-, Montgomery-, Hawaii-, Sapporo-, Cockle-, County-, Parramatto-Agens u. a.); selten sind Infektionen durch Astro-, Breda-, Corona-, Calici- und Enteroviren. An Infektionen im Kindesalter sind häufig Adenoviren (Typen 40 u. 41) beteiligt.

Epidemiologie. Die Erreger sind weltweit verbreitet. Es wird angenommen, daß die Ansteckung von inapparent infizierten und erkrankten Personen ausgeht, welche die Erreger auf fäkal-oralem Weg, aber auch durch Tröpfcheninfektion (Rotaviren) verbreiten. Durchfallerkrankungen durch Rotaviren und kleine virusähnliche Agentia werden v.a. im Herbst und Winter beobachtet, wobei wochenlange Epidemien in Schulen, Familien und auch Krankenhäusern auftreten können. Erkrankungen durch Adenoviren bevorzugen ebenso die kalte Jahreszeit, während Enterovirusinfektionen vorwiegend in den Sommermonaten auftreten.

Virusbedingte Gastroenteritiden gehören, neben den Infektionen des Respirationstraktes, zu den häufigsten Erkrankungen auf der Welt. Nach Schätzungen traten 1975 in Asien, Afrika und Lateinamerika etwa 500 Mill. Episoden akuter Durchfallerkrankungen mit 5–18 Mill. Todesfällen bei Kindern unter 5 Jahren auf. Häufigste Erreger sind Rotaviren, wobei das Hauptmanifestationsalter zwischen 6 und 24 Monaten liegt. Es wird geschätzt, daß Rotaviren für etwa 25% der Diarrhoen bei Kindern unter 1 Jahr verantwortlich sind, für etwa 60% bei Kindern zwischen 1 und 3 Jahren und für 20–40% bei 4- bis 6jährigen. Auch Erwachsene können betroffen sein. Personen über 2 Jahre besitzen zu 50–90% Antikörper gegen Rotaviren. Neuere Studien zeigen, daß etwa 1/3 aller epidemisch auftretenden Virusgastroenteritiden durch kleine virusähnliche Partikel ausgelöst werden, wobei sowohl Kinder als auch Erwachsene erkranken können. Erwachsene weisen zu 75% zirkulierende Antikörper gegen diese Erreger auf.

Pathogenese. Infektionen durch Rotaviren führen zu histopathologischen Veränderungen, die in der Regel auf den Dünndarm beschränkt bleiben. Es zeigen sich Abschlürfungen von reifen, resorptiven Enterocyten auf den Spitzen der Darmzotten, die durch unreife Epithelien aus den Krypten ersetzt werden. Die Lamina propria läßt vorwiegend lymphocytäre Infiltrationen erkennen. Die in den Epithelien nachweisbaren Vesikel

enthalten Viruspartikel. Folgen der genannten Veränderungen sind Malabsorption sowie Verlust von Natrium und Chlorid. Im Gegensatz hierzu bleibt die Epithelschicht bei Infektionen durch kleine virusähnliche Agentia intakt. In der Lamina propria zeigen sich Infiltrate aus polymorphkernigen und mononucleären Zellen. Die Genese der Durchfälle ist bislang noch ungeklärt. Die Erreger einer virusbedingten Durchfallerkrankung werden in der Regel nur während der akuten Krankheitsphase über den Stuhl ausgeschieden.

Klinisches Bild. Die Inkubationszeit ist kurz und beträgt in der Regel 1–2 (–4) Tage. Die Erkrankung beginnt meist plötzlich, wobei einzelne oder auch alle der folgenden Symptome auftreten können: Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, abdominelle Koliken, wäßrige Durchfälle, Kopfschmerzen und Myalgien. Fieber bis 39 °C haben 50–60% der Erkrankten. Die Schwere der Erkrankung reicht von inapparenten Infektionen bis zu schweren, mit profusen Durchfällen einhergehenden und mitunter auch zum Tode führenden Verläufen (Dehydratation, Hypernatriämie). Respirationstrakt (häufig) und ZNS können bei Infektionen durch Rotaviren mitbetroffen sein. Besonders gefährdet sind Säuglinge und Kleinkinder (Alter zwischen 4 und 30 Monaten) sowie unterernährte Kinder (Entwicklungsländer!), weiterhin entkräftete oder alte Patienten.

In unkomplizierten Fällen bilden sich die Beschwerden spontan nach 2–3 Tagen (kleine virusähnliche Agentia) bzw. 5–8 Tagen (Rotaviren) ohne Folgen wieder zurück.

Diagnose. Sporadische Erkrankungen können anhand der klinischen Symptomatik allein nicht als virusbedingt erkannt werden. Erst epidemiologische Charakteristika (Alter, Jahreszeit, weitere Ausbreitung) weisen auf eine mögliche Virusgenese hin.

Laborbefunde. Blutbild und BSG sind in der Regel normal. Die wäßrigen Stühle enthalten meist keine oder nur wenige Leukocyten. Rotaviren können während der ersten 8 Krankheitstage, mitunter auch länger, in hoher Zahl und relativ leicht mittels Enzymimmunoassays oder auch durch Immunelektronenmikroskopie in Stuhlproben nachgewiesen werden. Ansteigende Antikörpertiter werden mit der KBR, mit Enzymimmunoassays oder dem Immunfluoreszenztest im Serum erfaßt. Kleine virusähnliche Agentia können im Stuhl durch Immunelektronenmikroskopie und im Radioimmunoassay nachgewiesen werden (für Routineuntersuchungen jedoch nicht geeignet). Für den Nachweis ansteigender Antikörpertiter im Serum stehen verschiedene Methoden zur Verfügung (Immunadhärenzhämagglutination, Radioimmunblockungstest, Immunelektronenmikroskopie).

Differentialdiagnose. Es sind die in Tabelle 12 (S.117) aufgeführten Durchfallerkrankungen abzugrenzen.

Therapie. Sie ist rein symptomatisch. Bei schweren Durchfällen, insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern, müssen die Flüssigkeits- und Elektrolytverluste ausgeglichen werden.

Immunität und Prophylaxe. Infektionen mit Norwalk-Viren hinterlassen einen nur kurzdauernden Schutz von wenigen Wochen. Antikörper im Serum und in der Darmschleimhaut besitzen keine protektive Wirkung. Im Gegensatz hierzu ist der Schutz vor Infektionen mit Rotaviren eng mit der Konzentration von lokal in der Darmschleimhaut gebildeten Antikörpern korreliert. Rezidive sind möglich, sie beruhen meist auf Neuinfektionen durch differente Serotypen.

Spezifische Impfstoffe gibt es nicht. Isolierungsmaßnahmen sind wegen der kurzen Inkubationszeit und der leichten Ansteckung unwirksam.

8. Togaviridae

Mikrobiologische Vorbemerkung: Kugelig, pleomorph, 50–70 nm; Hüllmembran; ikosaedersymmetrisches Nucleocapsid. Zahl der Capsomeren unbekannt. Ein Molekül einzelsträngige (+) RNA, Mol. Gew. $4 \cdot 10^6$.

Genus *α-Virus*: Chikungunya-Fieber, Mayaro-Fieber, O'Nyong-Nyong-Fieber, östliche Pferdeencephalitis, Ross-River-Fieber, Sindbis-Fieber (einschließlich Ockelbo-Fieber), Semliki-Forest-Fieber, Venezuela-Pferdeencephalitis (einschließlich Everglades- und Mucambo-Variante), westliche Pferdeencephalitis.

Genus *Rubivirus*: Rubellavirus.

Röteln (*Rubella*)

Definition. Es handelt sich um eine cyclische Infektionskrankheit, charakterisiert durch eine kurze, klinisch nicht sehr ausgeprägte Prodromalphase und ein Organstadium, welches mit einem generalisierten maculopapulösen Exanthem, Lymphknotenvergrößerungen und in 50% der Fälle mit Splenomegalie einhergeht. Erreger ist das Rötelnvirus.

Epidemiologie. Röteln kommen weltweit vor. Sie sind in unseren Breiten endemisch und treten v. a. im Frühling, zwischen Februar und Mai, gehäuft auf. Kontagiosität und Empfänglichkeit sind für Röteln im Vergleich zu Masern geringer, weswegen Röteln auch erst später, v. a. im Schulalter und auch noch bei jungen Erwachsenen, auftreten. Ansteckungsquelle ist der infizierte Mensch, der die Erreger 1 Woche vor Ausbruch des Exanthems bis etwa 6 Tage danach über den Pharynx und den Stuhl ausscheidet. Die Übertragung erfolgt in der Regel durch Schmier- und Tröpfcheninfektion. Besonders bei Kindern und Jugendlichen nehmen die Röteln häufig (30–40%) einen milden und auch subklinischen Verlauf.

Pathogenese. Eintrittspforten für das Rötelnvirus sind wahrscheinlich die Schleimhäute des oberen Respirationstraktes. Die Erreger vermehren sich in der Folge v.a. in den regionalen Lymphknoten und erreichen von hier aus die Blutbahn. Mit der hämatogenen Aussaat gelangt das Virus in verschiedene Organe und vermehrt sich dort, wobei die klinischen Symptome des Prodromalstadiums auftreten. Die Virämie besteht etwa vom 7. Tag nach Infektion bis zum Auftreten von Antikörpern, die mit Ausbruch des Exanthems um den 17. Tag nach der Ansteckung nachweisbar sind. Damit ist das Organstadium erreicht, welches durch Auftreten eines Exanthems, Zunahme der Lymphknotenschwellungen und in 50% der Fälle durch einen Milztumor gekennzeichnet ist.

Klinisches Bild. Die Inkubationszeit beträgt 14–21 Tage, im Durchschnitt 17 Tage. Besonders bei Kindern beginnt die Erkrankung häufig ohne Prodromalerscheinungen mit Ausbruch eines Exanthems sowie Fieber und Lymphknotenschwellungen. Wird ein Prodromalstadium durchlaufen, so dauert es 1–2 Tage und geht mit leichten katarrhalischen Erscheinungen, Kopfschmerzen, geringem Krankheitsgefühl, Lymphknotenschwellungen sowie subfebrilen Temperaturen einher. Am 2. Tag tritt das Exanthem auf, welches hinter den Ohren und im Gesicht beginnt und sich von hier aus rasch über den Rumpf und die Extremitäten ausbreitet. Die maculopapulösen Effloreszenzen erscheinen bläulich-rosa bis rot, nicht konfluierend und sind kleiner als bei Masern, jedoch größer als bei Scharlach (Abb. 6). Bereits vor Ausbruch des Exanthems bestehen druckschmerzhaft Lymphknotenschwellungen, die im Organstadium an Größe zunehmen. Betroffen sind v.a. die nuchalen, occipitalen und retroauriculären Lymphknoten, es können aber auch noch andere Gruppen beteiligt sein. Bei 50% der Fälle ist die Milz vergrößert. Nach 2–4 Tagen verschwindet das Exanthem, damit verbunden auch die katarrhalischen Erscheinungen, das Krankheitsgefühl und das Fieber, welches um 38 °C schwankt, aber auch überhaupt fehlen kann. Die Drüsen-schwellungen bleiben meist über 1–2 Wochen bestehen.

Relativ häufig geht die Erkrankung bei jungen Frauen mit *Arthralgien* und *Polyarthritiden* einher. Männer oder Kinder sind kaum betroffen. Die Symptome manifestieren sich meist an Hand- und Kniegelenken sowie im Bereich der Fußknöchel und reichen von leichten Schmerzen über Rötung und Schwellung bis zum Gelenkerguß mit ausgeprägten Schmerzen. Die Polyarthritiden beginnt um den 5. Tag nach Auftreten des Exanthems und kommt innerhalb von 2 Wochen spontan zum Stillstand.

Komplikationen. Komplikationen sind selten, gelegentlich können jedoch Angina, Otitis, Mastoiditis und Bronchopneumonien auftreten. Die parainfektive Meningoencephalitis wird nicht so häufig wie nach Masern beobachtet. Man rechnet mit 1 Fall auf 5000 Rötelerkrankungen. Die Symptome treten meist wenige Tage

nach Beginn des Exanthems auf, bilden sich meist schnell wieder zurück, können aber auch zum Tode führen. Als weitere, allerdings seltene Komplikation ist die thrombocytopenische Purpura zu nennen, die einige Tage bis Wochen nach dem Exanthem auftritt und über Monate anhalten kann, wobei die Prognose gut ist. Besonders gefürchtet ist das congenitale Rötelsyndrom, welches durch verschiedene Mißbildungen des Neugeborenen gekennzeichnet ist, die auf eine Rötelninfektion der Mutter während der ersten 4 Schwangerschaftsmonate zurückzuführen sind (s. u.).

Diagnose. Sie wird anhand der charakteristischen Lokalisation der Lymphknotenschwellungen zusammen mit dem Exanthem und den Blutbildveränderungen gestellt.

Laborbefunde. Das *Blutbild* bei Röteln zeigt eine Leukopenie mit mäßiger Linksverschiebung und relativer Lymphocytose. Weiterhin können Plasmazellen im Blut nachgewiesen werden (sog. buntes Blutbild).

Das Rubellavirus kann 1–2 Wochen vor Ausbruch des Exanthems aus Blut und Rachensekret, bis zu 1 Woche nach dem Exanthem aus Rachensekret und Stuhl in Gewebekulturen isoliert werden. Für raschen Transport des Materials in ein Viruslaboratorium muß gesorgt werden. Es sollte gekühlt, aber nicht gefroren zum Versand kommen. Das Virus ist ferner aus fast allen Organen embryopathisch geschädigter Kinder anzüchtbar, daneben auch aus dem Urin persistierend infizierter, aber klinisch gesunder Neugeborener.

Die Routinediagnose einer Rötelninfektion erfolgt durch Nachweis hämagglutinationshemmender Antikörper unter gleichzeitiger Bestimmung der Immunglobulinklasse. Führt man die Bestimmung der IgM-Klasse dieser Antikörper mit Hilfe der Ultrazentrifugation und mit Hilfe des Hämagglutinationshemmungstestes durch, lassen sich derartige Antikörper etwa bis zu 4 Wochen nach der akuten Phase im Serum nachweisen, mit einem ELISA bis zu 10 Wochen. Ein Versuch, den Titeranstieg

Abb. 6. Rötelnexanthem. (Bildarchiv für Medizin München)

hämagglutinationshemmender Antikörper zu erfassen, schlägt meistens fehl, da der Titeranstieg sehr rasch erfolgt, die erste Serumprobe meist zu spät gewonnen wird. In der akuten Phase kann u. U. im Blut der Patienten ein lösliches Antigen des Rubellavirus nachgewiesen werden.

Die Interpretation der virusserologischen Ergebnisse im Falle von Röteln in der Frühschwangerschaft kann nur in Verbindung mit sorgfältiger Anamneseerhebung erfolgen. Es ist ferner darauf zu achten, daß das mit den Untersuchungen beauftragte Viruslaboratorium seine Methoden an Referenzpräparaten geeicht hat.

Differentialdiagnose. Bei Scharlach besteht eine charakteristische periorale Blässe, die bei Röteln fehlt. Weitere Charakteristika für Röteln sind die geschwellenen Lymphdrüsen im Nacken und hinter dem Ohr, das bunte Blutbild, das Fehlen von Tonsillitis, Enanthem und Himbeerzunge sowie die nur geringe oder fehlende Temperaturerhöhung. Masern unterscheiden sich von Röteln durch einen biphasischen Krankheitsverlauf, wobei höheres Fieber, ein schwereres Krankheitsbild, ausgeprägte katarrhalische Symptome im Prodromalstadium, verbunden mit Enanthem und Koplik-Flecken bestehen. Das Masernexanthem zeigt meist größere, oftmals konfluierende Effloreszenzen, die auch länger als bei Röteln bestehenbleiben. Weiter sind Blutbild und Lokalisation der Lymphknotenschwellungen für Röteln charakteristisch. Allergische Exantheme sowie Hautausschläge bei Infektionen mit Coxsackie-, ECHO-, Adeno- und Reoviren sind meist nur sehr schwierig von Röteln abzugrenzen. Das Exanthema subitum tritt meist bereits bei Kindern unter 2 Jahren auf und geht mit plötzlichem Anstieg des Fiebers einher, welches bald nach Auftreten des Exanthems verschwindet. Die infektiöse Mononucleose zeigt charakteristische Blutbildveränderungen, weiterhin kann ein heterophiler Antikörper nachgewiesen werden.

Therapie. Die Behandlung unkomplizierter Röteln erübrigt sich meistens. Bettruhe bei Fieber, bei Meningoencephalitis kann eine Corticosteroidtherapie angezeigt sein.

Prognose. Sie ist i. allg. für alle Altersstufen gut. Todesfälle sind selten, sie sind in der Regel Folge einer Meningoencephalitis oder thrombocytopenischen Purpura.

Die Infektion mit Rötelnvirus hinterläßt eine lebenslange *Immunität*.

Immunprophylaxe. Eine *passive Immunisierung* wird bei röteln-exponierten susceptibles Schwangeren durchgeführt. Es stehen Rötelnhyperimmunglobulinpräparate hohen Antirubellatiters zur Verfügung. Das Immunglobulin sollte sofort nach Bekanntwerden der Exposition verabreicht werden. Rötelnantikörperbestimmung nicht abwarten. Vorher Blut für die Antikörperbestimmung entnehmen. Besteht Suszeptibilität, muß der Befund alle 4 Wochen kontrolliert werden, um inapparent ablaufende Rubellainfektionen auszuschließen.

Da die passive Immunisierung nicht sicher wirksam ist und eine Exposition nicht immer erkannt wird, muß rechtzeitig eine *aktive Impfung* durchgeführt werden. Die Impfstoffe enthalten

attenuierte lebende Rötelnviren. Es wird 1 ml i. m. oder s. c. injiziert. Es entwickelt sich eine langdauernde Immunität vor Erkrankung. Superinfektionen mit Wildviren sind jedoch möglich. Sie führen zu Antikörpertiteranstiegen, jedoch ist ungewiß, ob es in solchen Fällen bei Schwangeren zu einer Virämie und zu einer Schädigung des Embryos kommt. Aussagekräftige Feldversuche liegen nicht vor. Die Impfung sollte 12- bis 14-jährigen Mädchen mit oder ohne Vortestung auf hämagglutinationshemmende Antikörper angeboten werden. Bei Frauen ist vorherige Antikörperbestimmung erforderlich. Die Impfung darf bei susceptibles Frauen nur durchgeführt werden, wenn 2 Menstruationscyclen vor und 3 Cyclen nach der Impfung eine Schwangerschaftsverhütung erfolgt. Eine unbeabsichtigt in der Schwangerschaft durchgeführte Impfung ist allerdings keine Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch. Man sollte bevorzugt exponierte Personen (Lehrerinnen, Kindergärtnerinnen, Krankenschwestern etc.) schützimpfen. Eine Impfung im Wochenbett ist möglich. In manchen Ländern werden Massimpfungen im frühen Kindesalter durchgeführt mit dem Ziel, die Gesamtmorbidität an Röteln zu senken. In manchen Bundesländern wird die Kombinationsimpfung Röteln, Masern, Mumps im 2. Lebensjahr empfohlen. Die Nebenwirkungen der Impfung sind, abgesehen von der möglichen Fruchtschädigung bei Schwangeren, zu vernachlässigen. Man beobachtet manchmal leichte Exantheme und Gelenksbeschwerden. Die Impfviren können Kontaktpersonen nicht infizieren.

Congenitales Röteln Syndrom (Rubellaembryopathie)

Eine Rötelnernkrankung der Mutter während der ersten 4 Schwangerschaftsmonate führt in einem hohen Prozentsatz der Fälle zu einer persistierenden generalisierten Infektion des Fetus und Neugeborenen. Die hieraus resultierenden Mißbildungen und übrigen klinischen Symptome werden unter der Bezeichnung „congenitales Röteln Syndrom“ subsumiert.

Die während der mütterlichen Rötelnernkrankung auftretende Virämie führt zunächst zu einer Infektion der Placenta. Von hier aus gelangen die Erreger über infizierte und sich in der Folge ablösende Chorionepithelzellen in den embryonalen Kreislauf, woraus eine generalisierte und vielfach bis in die Neugeborenenperiode persistierende Rötelninfektion resultiert. Bei befallenen Neugeborenen konnten die Erreger aus zahlreichen Organen und Geweben sowie aus Rachensekreten, Stuhl, Urin und Blut mitunter noch bis zu 1 Jahr nach der Geburt, angezüchtet werden. Die Infektion führt bei der Frucht zu Schädigungen und Nekrosen von mesodermalen Zellen (Gefäßendothelien, Myokard, periphere Muskeln) und Epithelzellen (insbesondere an Linse, Innenohr, Zähnen) sowie zu Angiopathien und Hemmung der Zellteilung. Diese Schädigungen führen, wahrscheinlich zusammen mit Läsionen an der infizierten Placenta, zu den verschiedenen Mißbildungen bei der Frucht. Dabei sind Art und Häufigkeit der Embryopathien vom Zeitpunkt der mütterlichen Infektion abhängig. Die höchsten Quoten an Mißbildungen oder Fruchttod resultieren aus Rötelninfektionen während der ersten beiden Schwangerschaftsmonate.

Insgesamt zeigen etwa $\frac{1}{3}$ der Fälle mit congenital akquirierter Rötelninfektion Mißbildungen, die oft auch erst Jahre nach der Geburt klinisch manifest werden. Daneben können, auch bei Neugeborenen ohne Mißbil-

Tabelle 5. Klinische Manifestationsformen des congenitalen Rötelsyndroms (Nach F. H. Top)

Organsystem	Klinisch	
	Häufig	Seltener
Zentralnervensystem	Panencephalitis, Mikrocephalie, Psychomotorische Entwicklungshemmung	
Ohr	Taubheit	
Augen	Katarakt, Retinopathie	Linsentrübung, Glaukom, Mikrophthalmus
Lungen		Interstitielle Pneumonie
Kardiovaskulär	Offener Ductus arteriosus Botalli, Stenosen der Pulmonalklappe und der Pulmonalarterien	Septumdefekte, Defekte am Aortenbogen
Hamatopoetisch	Thrombocytopenische Purpura	Hämolytische Anämie
Leber	Hepatomegalie	Hepatitis
Lymphatisch	Splenomegalie	Generalisierte Lymphadenopathie
Knochen	Rarefaktion der Metaphysen	
Generell	Wachstumsverzögerung	

dungen, interstitielle Pneumonie, Wachstumsrückstand, thrombocytopenische Purpura, Hepatitis mit Hepatomegalie, Splenomegalie und generalisierte Adenopathie, Knochenveränderungen, Encephalitis, Myokardnekrosen und hämolytische Anämien als Folge der chronischen Rötelninfektion beobachtet werden (Tabelle 5).

Von den klassischen Mißbildungen sind die folgenden zu nennen:

Augen: Die charakteristischen Veränderungen sind Katarakt, häufig kombiniert mit Mikrophthalmie. Weiterhin können Retinopathie und Glaukom nachweisbar sein. Die Mißbildungen treten unilateral sowie beidseitig auf.

Herz: Häufigste Mißbildungen sind ein offener Ductus arteriosus Botalli, Stenosen der Pulmonalklappe sowie der Pulmonalarterien. Seltener werden Vorhofseptum- und Ventrikelseptumdefekte, Einengungen im Bereich des Aortenbogens sowie Aortenstenosen beobachtet. Dabei können bereits in der Neugeborenenperiode klinische Symptome, wie Herzinsuffizienz, bestehen, so daß eine frühe operative Intervention notwendig wird. In anderen Fällen müssen die zunächst asymptomatischen Kinder bei Verdacht auf ein Vitium im Rahmen eines congenitalen Rötelsyndroms bis zum 3.-5. Lebensjahr regelmäßig überwacht werden.

Ohr: Unilaterale oder beidseitige Taubheit sind ebenfalls häufige Folgen einer congenitalen Rötelninfektion. Diese Komplikation wird nicht selten erst relativ spät erkannt.

Weitere *Mißbildungen* sind Schmelzdefekte und Hypoplasien an den Milchzähnen, Mikrocephalie und verschiedene Läsionen im ZNS, die mit den unterschiedlichsten Symptomen einhergehen, wobei geringe Ausfälle bis zu spastischen Lähmungen, Intelligenzdefekten und auch Todesfälle möglich sind.

Die Diagnose wird durch Nachweis von IgM-anti-RV im Nabelschnurblut gesichert.

Prognose. Diese ist eng mit dem Ausmaß der verschiedenen klinischen Manifestationsformen eines congenitalen Rötelsyndroms assoziiert. So werden Fälle beobachtet, die bei der Geburt alle in der Tabelle 5 aufgeführten Veränderungen zeigen; das andere Extrem stellen Neugeborene dar, die zunächst keine klinisch nachweisbaren Symptome einer congenitalen Rötelninfektion erkennen lassen. Zwischen diesen beiden Extremen sind alle Übergänge und Kombinationen von verschiedenen Organläsionen möglich. Die Letalität beträgt während der ersten 18 Monate etwa 20%, wobei als häufigste Todesursachen congenitale Herzfehler, Sepsis sowie allgemeine Schwäche zu nennen sind.

Meldepflicht besteht bei Erkrankung und Tod durch congenitales Rötelsyndrom.

9. Flaviviridae

Mikrobiologische Vorbemerkung. Kugelig, pleomorph; 45 nm, Hüllmembran. Nucleocapsidstruktur unklar; andere Morphogenese als Togaviren. Ein Molekül einzelsträngige (+) RNA; Mol. Gew. 4,2–4,4·10⁶.

Genus *Flavivirus*: Banzi-Fieber, Bussuquara-Fieber, Denguefieber einschließlich hämorrhagisches Denguefieber, Gelbfieber, Ilheus-Fieber, Japan-B-Encephalitis, Kunjin-Fieber, Kyasanur-Forest-Disease, Langat-Fieber, Louping-ill-Fieber, Murray-Valley-Encephalitis, Omsk-Hämorrhagisches Fieber, Powassan-Fieber, Rio-Bravo-Fieber, Rocio-Fieber, St.-Louis-Encephalitis, Sepik-Fieber, Spondweni-Fieber, Wesselsbron-Fieber, West-Nile-Fieber, Zeckenencephalitis (mitteleuropäische FSME und fernöstliche Variante), Zika-Fieber u. a.

a) Zentraleuropäische Frühsommermeningoencephalitis (FSME)

Definition. Die bei uns heimische FSME führt zu einem meist biphasisch ablaufenden Krankheitsbild. Während des 1. Stadiums treten Symptome eines fieberhaften grippalen Infekts auf, dem nach einer Latenz von mehreren Tagen die Hauptkrankheit in Form einer Meningi-

tis, Meningoencephalitis oder Meningoencephalomyelitis folgt. Erreger ist ein Flavivirus.

Epidemiologie. Die FSME tritt in zahlreichen Ländern Europas auf. Die Endemiegebiete der Bundesrepublik Deutschland stellen kein zusammenhängendes Areal dar, die Naturherde der Erreger sind vielmehr in Wäldern (Laub- und Mischwäldern), auf Kahlschlägen, Aufforstungen, vergrasten und verstrauchten Waldlichtungen und strauchreichen Waldrändern verstreut zu finden. Erkrankungen werden vorwiegend in Süd-Württemberg und Niederbayern beobachtet. Virusreservoir sind kleine Nagetiere, Insektenfresser (Igel, Maulwurf), Niederwild und Weidetiere (Ziegen, Rinder, Schafe). Der Viruszyklus wird durch blutsaugende Zecken (Holzbock) innerhalb der genannten Tierpopulationen aufrechterhalten. Die gelegentliche Infektion des Menschen entsteht durch Biß infizierter Zecken, selten durch Genuß roher Milch von infizierten Ziegen und über Milchprodukte von angesteckten Schafen. Dabei führt die Übertragung des Virus auf den Menschen in Mitteleuropa jedoch nur in ca. 8% der Fälle zu einer klinisch manifesten Erkrankung des ZNS, viele Infektionen verlaufen somit abortiv und unerkannt. Menschliche Erkrankungen werden v.a. im Sommer beobachtet, eine weitere, weniger ausgeprägte Welle tritt im Oktober auf. Betroffen sind v.a. Erwachsene (20–30 Jahre), Kinder erkranken seltener. Die Durchseuchung der Landbevölkerung in Naturherden der Zeckenencephalitis erreicht etwa 20%, bei älteren Menschen und Forstarbeitern sogar 50%.

Pathogenese und klinisches Bild. Die Inkubationszeit beträgt 7–14 (4–21) Tage. Es wird angenommen, daß sich der Erreger bereits am Ort des Zeckenbisses vermehrt bzw. bei der Infektion durch kontaminierte Nahrungsmittel in den Epithelzellen des Oropharynx. Während der virämischen Phase (Generalisation) im Verlauf des Initialstadiums der Erkrankung herrschen grippeähnliche Symptome mit leichtem Fieber, katarrhalischen Erscheinungen sowie Kopf-, Gelenk- und Muskelschmerzen und gelegentlich auch gastrointestinalen Beschwerden vor. Mit dieser etwa 4–6 Tage andauernden Symptomatik ist die Erkrankung vielfach überwunden.

Erreicht der Erreger jedoch das ZNS, so schließt sich dem Initialstadium, nach einer beschwerdefreien Latenz von 8 Tagen, die 2. Phase der Erkrankung an. Diese manifestiert sich entweder in Form einer serösen Meningitis von 3–5 Tagen Dauer, wobei völlige Ausheilung die Regel ist, oder als Meningoencephalomyelitis. Bei meningoencephalitischem Verlauf können neben den meningealen Symptomen Hyperkinesen, Krämpfe, Bewußtseins-, Schlaf- und Sensibilitätsstörungen sowie Hirnnervenausfälle und akute Psychosen auftreten. Dauer der Erkrankung im Mittel etwa 8–12 Tage. Meist erfolgt Ausheilung ohne Restschäden, Todesfälle können auftreten (1–2% der Fälle). Die myelitische Form der Erkrankung geht mit schlaffen Lähmungen meist im Bereich des Nackens, Schultergürtels oder der Arme

einher. Daneben werden auch aufsteigende Paresen beobachtet. Im allgemeinen zeigen die Ausfälle eine gute Rückbildungstendenz.

Diagnose und Differentialdiagnose. Die Verdachtsdiagnose kann gestellt werden, wenn einem Zeckenbiß etwa 1–3 Wochen später ein biphasisch verlaufendes Krankheitsbild mit meningitischen oder encephalomyelitischen Symptomen folgt. Differentialdiagnostisch müssen Entzündungen des ZNS durch Viren, Leptospiren und Tuberkelbakterien ausgeschlossen werden.

Laborbefunde. Im *Blutbild* können die Leukocytenzahlen normal sein, mitunter bestehen initial Leukopenie mit Linksverschiebung und später mäßige Leukocytose. Im *Liquor* zeigt sich eine Pleocytose (unter 100/3 bis zu 5000/3 Zellen), wobei zunächst Granulocyten und später Lymphocyten vorherrschen. Der Liquordruck ist erhöht, der Zucker normal oder leicht erhöht, weiterhin deutlicher Anstieg des Eiweißgehaltes.

Virologisch-serologische Befunde. Das *Virus* ist zwar in der Frühphase der Infektion aus dem Blut durch intracerebrale Verimpfung an neugeborene Mäuse züchtbar und auch identifizierbar, jedoch gelingt ein solcher Nachweis selten. Die Diagnose beruht in erster Linie auf dem Nachweis des Titeranstieges neutralisierender und hämagglutinationshemmender Antikörper. Der Abstand zwischen den Serumproben sollte 2–3 Wochen betragen.

Therapie. Die Therapie ist rein symptomatisch.

Immunität. Die Infektion hinterläßt eine lebenslang anhaltende Immunität.

Immunprophylaxe. Zur aktiven Immunisierung steht ein Totimpfstoff aus gereinigtem Virus zur Verfügung, der gut vertragen wird. Die Grundimmunisierung besteht aus 3 Teilimpfungen, 2 Dosen im Abstand von 2 Wochen bis 3 Monaten. 3. Dosis: 9–12 Monate nach der 2. Dosis. Auffrischimpfungen werden in 3-jährlichen Intervallen empfohlen. Es sollten beruflich Exponierte und Personen, die in ihrer Freizeit verseuchte Wälder aufsuchen, geimpft werden. Ungeimpfte sollten nach einem Zeckenbiß sehr frühzeitig (spätestens nach 4 Tagen) ein spezielles FSME-Immunglobulin erhalten (Schutzrate über 60%).

β) Denguefieber

Definition. Das Denguefieber (die Dengue) ist eine in der Regel gutartige, oft mit biphasischem Fiebertypus einhergehende akute Erkrankung, charakterisiert durch Kopf-, Muskel- und Gliederschmerzen, Exanthem sowie geringe Organmanifestationen. Sie tritt meist epidemisch und nur in warmen Zonen auf. Erreger sind Dengueviren der Serotypen 1–4, die zur Gruppe der Flaviviren gehören.

Epidemiologie. Vektor ist vornehmlich die Stechmücke *Aedes aegypti*, wodurch die Erreger von Mensch zu Mensch übertragen werden. Bei Temperaturen unter 14°C erlischt die Infektiosität der Stechmücke. Sind die klimatischen Voraussetzungen sowie genügend Mückendichte und eine große Empfänglichkeit der Bevölkerung (keine Immunität) vorhanden, so können große Dengueepidemien auftreten, die bisher in allen Erdteilen, auch in Europa (Griechenland), abgelaufen sind. Bleibt der Viruszyklus das ganze Jahr über in einem Gebiet bestehen, so kann die Erkrankung endemisch werden.

Klinisches Bild. Die Erkrankung zeigt nach einer Inkubationszeit von 5 Tagen meist einen biphasischen Fieberverlauf. Das Generalisationsstadium setzt in der Regel abrupt mit hohem Fieber um 40°C ein. Dabei besteht ein erhebliches Krankheitsgefühl, verbunden mit heftigen Kopf- und Augenschmerzen sowie Schmerzen in Rücken, Kreuz, Muskeln und Gelenken. Durch die erheblichen Myalgien und Arthralgien ist die Beweglichkeit im Kniegelenk stark eingeschränkt, weshalb die Patienten nur steif und geziert gehen können (Dengue, *portug.* = steif, geziert). Als weitere Befunde können generalisierte Lymphknotenschwellungen, Rhinitis, Pharyngitis, Nausea, Erbrechen und Durchfälle auftreten. Diesem 2–3 Tage dauernden Generalisationsstadium folgt ein fieberfreies Intervall von 1 Tag, wonach das Organstadium unter erneutem Fieberanstieg einsetzen kann. In vielen Fällen entwickelt sich in dieser Phase ein 1–2 Tage anhaltendes, meist maculopapulöses Exanthem, wobei häufig Petechien, v.a. an den Beinen, auftreten. Ein flüchtiger Rash wird oftmals auch schon während des Generalisationsstadiums beobachtet.

Das *Blutbild* zeigt eine ausgeprägte Leuko- und Thrombopenie mit relativer Lymphocytose. Charakteristisch ist eine vom 3. Krankheitstag an bestehende Bradykardie.

Verlauf. Im allgemeinen dauert die Erkrankung nicht länger als 1 Woche. Die Rekonvaleszenz kann sich jedoch infolge der Muskel- und Gelenksbeschwerden über längere Zeit hinziehen. Seltene Begleiterscheinungen als Ausdruck einer Organbeteiligung sind seröse Meningitis, Encephalitis, Myelitis oder Polyneuritis sowie Subikterus und Orchitis. Als schwere Komplikation ist das auf den Philippinen und in Hinterindien bei Kindern auftretende neuerdings auch in Mittelamerika (Mexico) beobachtete hämorrhagische Fieber im Rahmen von Dengueepidemien anzusehen (Letalität 15–50%). Als Ursache wird hierfür eine starke Immunkomplexbildung im Rahmen einer sekundären Dengueinfektion vermutet.

Diagnose und Differentialdiagnose. Sie ist bei Epidemien leicht zu stellen, wobei die genannten Schmerzzustände, der oftmals biphasische Fieberverlauf, Exanthem und Lymphadenopathie wegweisend sind. Bei sporadischem Auftreten oder Fällen ohne Exanthem kann die Dia-

gnose allerdings kaum gestellt werden. Differentialdiagnostisch müssen Grippe, Polyarthrit, Bornholmer Krankheit, Röteln, Masern, Scharlach, infektiöse Mononukleose, weitere Enterovirusinfektionen, Pappataci, Leptospirosen und Infektionen mit anderen Arboviren, die ein Dengue-ähnliches Bild auslösen, bedacht werden.

Laborbefunde. Der Virusnachweis aus dem Blut des Patienten der akuten Phase im Tierversuch (Maus) ist schwierig. Er gelingt nur indirekt, indem man die inoculierten Mäuse 4 Wochen später mit einem mäuseadaptierten Denguevirusstamm superinfiziert und feststellt, ob sie geschützt sind. Die klinische Diagnose wird deshalb in erster Linie durch den Nachweis des Titeranstieges neutralisierender und hämagglutinationshemmender Antikörper gesichert. Es muß berücksichtigt werden, daß das Denguevirus in 4 verschiedenen Serotypen auftritt.

Therapie. Sie ist rein symptomatisch, die Prognose ist gut – Todesfälle sind sehr selten.

Prophylaxe. Mückenbekämpfung und bei Epidemien persönlicher Mückenschutz sind erfolgversprechende Maßnahmen.

Immunprophylaxe. Die Anwendung einer Denguevaccine bereitet Probleme, nachdem bekannt wurde, daß eine sekundäre Dengueinfektion zu Schocksyndromen aufgrund starker Immunkomplexbildung führen kann. Es wurden zwar Vaccinen aus attenuierten Erregern hergestellt, die breite Anwendung hat sich aber verzögert, da nicht ausgeschlossen werden kann, daß ähnlich wie nach natürlicher Erstinfektion auch eine Sekundärinfektion nach vorheriger Schutzimpfung zu den Immunkomplexerkrankungen führen kann.

γ) Gelbfieber

Definition. Das Gelbfieber ist eine ausschließlich in den Tropen vorkommende akute Infektionskrankheit, die einen biphasischen Fieberverlauf zeigt und in schweren Fällen mit Nekrosen an Leber und Nieren sowie hämorrhagischer Diathese einhergeht. Diese Verläufe führen meist zum Tode. Erreger ist das Gelbfieberevirus, welches zur Gruppe der Flaviviren gehört. Überträger sind Stechmücken der Gattung *Aedes* und *Haemagogus*.

Epidemiologie. Gelbfieber tritt heute nur noch in tropischen Gebieten Afrikas sowie Süd- und Zentralamerikas auf. Natürliches Virusreservoir sind verschiedene Affenarten, unter denen der Krankheitserreger durch Stechmücken (*Aedes*arten in Afrika, *Haemagogus*arten in Südamerika) verbreitet wird: sog. *Busch- oder Dschungelgelbfieber*. Wird der Mensch zufällig in diesen Infektionszyklus eingeschlossen, so erfolgt die weitere Krankheitsausbreitung in menschlichen Siedlungsgebieten durch anthropophile Mücken, z.B. *Aedes aegypti* (sog. *Stadtgelbfieber*). Als Folge der intensiven *Aedes*bekämpfung

fung sind die gefürchteten Gelbfieberepidemien in den Küstenstädten Südamerikas und Afrikas seit Jahrzehnten ausgeblieben. Permanente Ursprungsgebiete sind heute der zentralafrikanische Urwald und der Urwald des Amazonas. Menschliche Dschungelgelbfieberepidemien sind in Afrika in den letzten Jahrzehnten noch aufgetreten. Einschleppungen der Infektion in gelbfieberempfindliche Länder Europas und Nordamerikas können auch heute nicht sicher ausgeschlossen werden.

Pathogenese. Nach Eindringen des Erregers durch die Haut erfolgt eine Vermehrung im Knochenmark und in Lymphgeweben. Über eine virämische Phase während der 1. Fieberperiode (Generalisationsstadium) erfolgt die Aussaat der Erreger in verschiedene Organe. Mit dem Wiederanstieg des Fiebers beginnt das Organstadium der Erkrankung, wobei die betroffenen Organe virusinduzierte nichtentzündliche degenerative Veränderungen des Parenchyms aufweisen.

Klinisches Bild. Nach einer Inkubationszeit von 3–6 Tagen beginnt die Erkrankung plötzlich mit raschem Fieberanstieg auf 39–40°C und manchmal Schüttelfrost sowie schweren Allgemeinerscheinungen, wie starken Kopf-, Glieder- und Kreuzschmerzen. Das congestionierte Gesicht ist gedunsen, die Conjunctiven sind injiziert, es besteht Lichtscheu. Auffallend sind Nausea, Erbrechen und fötider Mundgeruch. Der Puls ist am 1. Krankheitstag beschleunigt, danach entwickelt sich eine relative Bradykardie. Im Blutbild zeigt sich eine Leukopenie. Gegen Ende dieses 3–4 Tage andauernden Generalisationsstadiums kann eine starke Proteinurie bereits auf eine Nierenschädigung hinweisen. Dieser 1. Phase der Erkrankung folgt in typischen Fällen eine kurzdauernde Remission mit Fieberanfall und trügerischer Besserung der Symptome, wonach das Organstadium einsetzt.

Dieses beginnt mit einem erneuten Fieberanstieg. Krankheitsbeherrschend sind verschiedene Organschäden sowie eine allgemeine hämorrhagische Diathese mit Zahnfleisch-, Nasen-, Uterus- sowie intestinalen Blutungen. Starke Proteinurie und Oligurie treten hinzu, um den 7. Krankheitstag ist ein Ikterus nachweisbar. Bei typischem Verlauf beträgt die Letalität bis zu 80%. Der Tod erfolgt gewöhnlich um den 6. Krankheitstag an Herz-Kreislauf-Versagen, Leberkoma oder Niereninsuffizienz. Überleben die Patienten jedoch diese kritische Phase, so tritt bis zum 14. Krankheitstag Entfieberung ein. Danach erfolgt eine komplette Rückbildung aller Organschäden.

Besondere Verlaufsformen. Nur etwa 10–20% aller Infektionen verlaufen in der geschilderten klassischen Form. Die Mehrzahl verläuft inapparent oder leicht. Schließlich gibt es auch fulminante Erkrankungen, die unter den Zeichen einer hämorrhagischen Diathese bereits nach 2–4 Tagen tödlich enden.

Diagnose. Sie ergibt sich aus dem klinischen Bild, welches mit biphasischem Fieverlauf, hämorrhagischer

Diathese, Leber- und Nierenschädigungen einhergeht. Grippeartige Krankheitsbilder mit deutlicher Proteinurie können auf eine leichtere Gelbfiebererkrankung hinweisen. Postmortal ist die Diagnose auch histopathologisch zu stellen.

Differentialdiagnose. Abzugrenzen sind Morbus Weil, infektiöse Hepatitiden, Malaria tropica, Schwarzwasserfieber, Grippe und Denguefieber.

Laborbefunde. Das Virus kann bis zum 5. Tag nach Beginn der Erkrankung aus dem Blut durch intracerebrale Verimpfung an Mäuse isoliert werden. Die Typisierung erfolgt im Neutralisationstest. Die Diagnose wird durch den Nachweis des Titeranstieges neutralisierender Antikörper gestützt. Die Komplementbindungsreaktion ist weniger zuverlässig, da komplementbindende Antikörper nicht immer gebildet werden. Es bestehen Kreuzreaktionen zu anderen Flaviviren. Relativ hohe Spezifität besitzen hämagglutinationshemmende Antikörper, die bei primären Infektionen in der frühen Rekonvaleszenz auftreten. Bei tödlichen Fällen mit Gelbfieberverdacht in endemischen Zonen sollte eine Biopsie durchgeführt werden, um die Diagnose als Basis für allgemeine Schutzmaßnahmen der Bevölkerung zu sichern.

Therapie. Sie ist symptomatisch und richtet sich nach den vorliegenden Organveränderungen.

Immunprophylaxe. Die aktive Impfung ist bei Reisen in Endemiegebiete erforderlich. Die Impfung darf nur in zugelassenen Impfstellen durchgeführt werden. Der Impfstoff enthält attenuiertes lebendes Gelbfiebervirus. Es wird intracutan appliziert. Es wird ein hochwirksamer Impfschutz erzielt. Die Impfung ist vom 10. Tag nach Beimpfung 10 Jahre gültig, im Falle der Wiederholung vom Revaccinationstag an. Nebenwirkungen sind zu vernachlässigen. Bei Hühnereiweißallergie können Lokalreaktionen auftreten. Bei Impfungen im Reiseverkehr müssen bestimmte zeitliche Abstände zur Polioschluckimpfung eingehalten werden. Man sollte rechtzeitig disponieren. Im 1. Lebensjahr wird die Impfung wegen der Gefahr von Nebenwirkungen nicht durchgeführt.

Meldepflicht besteht bei Erkrankung und Tod.

10. Coronaviridae

Kugelig, pleomorph; 60–220 nm; Hüllmembran; helical-symmetrisches Nucleocapsid. Ein Molekül einzelsträngige infektiöse (+) RNA; Mol. Gew. 5–7·10⁶.

Genus *Coronavirus*: Menschliches Coronavirus (HCV; Bezugsstämme 229E und OC43; gemeinsame und differente Antigene): Erreger von Schnupfen und Bronchitis, manchmal in Form von Kleinerepidemien. Harmlose Infekte. Ätiologische Bedeutung bei Enteritis ungeklärt. Diagnose: Anstieg der Antikörper. Züchtung auf Organkulturen menschlicher embryonaler Trachea.

Wichtige Modellviren dieser Gruppe: Virus der infektiösen Geflügelbronchitis, Ratten-Pneumonie-Corona-

virus, Mäusehepatitisvirus (MHV), Coronavirus MHV-JHM der Maus (akute und chronisch demyelinisierende Infektion des ZNS).

11. Paramyxoviridae

Mikrobiologische Vorbemerkung: Kugelig, pleomorph; 150 nm; Hüllmembran (Hämagglutinin, Neuraminidase, Hämolysin, Zellfusionsfaktor); helicales Nucleocapsid. Ein Molekül nichtinfektiöse, einzelsträngige (–) RNA, Mol. Gew. 5–7·10⁶.

Genus *Paramyxovirus*: Mumpsvirus, 1 Serotyp; Parainfluenzavirus, Typen 1–4; Newcastle-Disease-Virus, 1 Serotyp (Erreger einer folliculären Conjunctivitis beim Umgang mit Hühnern. Inkubationszeit 1–2 Tage; meist einseitig; keine Corneabeteiligung. Gute Prognose.).

Genus *Morbillivirus*: Masernvirus, 1 Serotyp; Hundestaupevirus, Rinderpestvirus.

Genus *Pneumovirus*: Respiratory Syncytial Virus (RS-Virus).

a) Mumps (*Parotitis epidemica*)

Definition. Der Mumps ist eine akute cyclische Infektionskrankheit, charakterisiert durch entzündliche Schwellung einer oder beider Ohrspeicheldrüsen und mitunter auch anderer Speicheldrüsen. Weiterhin kommen auch Meningoencephalitiden sowie Entzündungen anderer Drüsengewebe vor, wie Pankreatitis, Orchitis und Oophoritis. Erreger ist das Mumpsvirus.

Epidemiologie und Pathogenese. Die Erkrankung ist weltweit verbreitet und tritt endemisch während des ganzen Jahres, in der nördlichen Hemisphäre mit besonderer Häufung im Winter auf. Wichtigste Infektionsquelle ist der klinisch kranke und asymptomatisch infizierte Mensch, der die Erreger durch Tröpfcheninfektion weitergibt. Die Ansteckungsfähigkeit des infizierten Menschen beginnt etwa 4 Tage vor Beginn der klinischen Symptome und hält dann für ca. 1–3 Wochen an. Dabei werden die Erreger vom klinisch kranken als auch stumm Infizierten über den Speichel ausgeschieden und sind weiterhin im Stuhl, Urin und in der Muttermilch nachweisbar. Die Infektion hinterläßt mit hoher Wahrscheinlichkeit eine lebenslange Immunität. Zweiterkrankungen an einer Parotitis oder Parotitisfälle nach einer aktiven Mumpsimpfung sind in der Mehrzahl auf andere Erreger zurückzuführen (Cytomegalievirus, Parainfluenzavirus Typ 1 und 3 u.a.). Der Häufigkeitsgipfel für Mumpserkrankungen liegt zwischen dem 5. und 15. Lebensjahr. Die Morbidität ist hoch, etwa 50% der Bevölkerung erkranken einmal im Verlaufe ihres Lebens, weitere 30–40% der Infektionen mit Mumpsvirus verlaufen subklinisch oder als Mumps-

erkrankung ohne Parotitis (ca. 25% der klinisch manifesten Erkrankungen). Kleinere Mumpsepidemien können bei engem Kontakt durch Menschenansammlungen (Schule, Kasernen, Kindergärten) auftreten. Wegen der langen Inkubationszeit ziehen sie sich meist über einen größeren Zeitraum hin.

Es ist bisher noch offen, ob sich der durch Tröpfcheninfektion übertragene Erreger entweder primär in der Parotis oder im oberflächlichen Epithel des Respirationstraktes während der Inkubationszeit vermehrt. Mit Ende der Inkubationszeit tritt eine Virämie ein, wobei der Erreger über den Blutweg andere Organe, wie Pankreas, Hoden, Ovarien und ZNS befallen kann, bzw. sekundär (nach primärer Vermehrung im Respirationstrakt) auch die Speicheldrüsen erreicht.

Die Infektion führt in den betroffenen Organen zu interstitiellem Ödem und serofibrinöser Entzündung mit lymphocytären Infiltraten sowie Epitheldegeneration.

Klinisches Bild. Die Inkubationszeit beträgt in der Regel 16–18 Tage (14–21 Tage). Der klinische Verlauf variiert sehr stark, wobei leichte Infektionen lediglich zu einer fieberhaften Erkrankung von 1–2 Tagen ohne Lokalsymptome führen.

Bei typischem Verlauf beginnt die Erkrankung protrahiert mit mäßigen Allgemeinstörungen, wie Krankheitsgefühl, Kopfschmerzen, Lichtscheu und langsam ansteigenden Temperaturen. Dieser Phase der Virämie folgt das Organstadium mit schmerzhafter Parotisschwellung, die nach 2–3 Tagen ihr Maximum erreicht. Meist ist zunächst die linke Drüse befallen, der nach 1- bis 2tägigem Intervall die rechte Seite folgt, wobei das Fieber wieder ansteigt. Die Parotisschwellung führt zu der charakteristischen Abhebung des Ohr läppchens, weiterhin kann es zur schmerzhaften Kieferklemme und durch Druck auf den Gehörgang zu Ohrenschmerzen kommen. Weniger häufig sind die übrigen Speicheldrüsen befallen, mitunter sind sie jedoch allein erkrankt, ohne daß eine Parotitis auftritt. Variable Symptome sind Schwellungen des Ausführungsganges der Parotis, wobei dessen gerötete und geschwollene Mündung gegenüber den oberen Prämolaren sichtbar werden kann. Die Körpertemperatur kann von subfebrilen Werten bis zu 40°C reichen. Bei unkompliziertem Verlauf heilt die Erkrankung nach 1–2 Wochen ab.

Besondere Verlaufsformen. Bei 75% der klinisch manifesten Mumpserkrankungen geht die Infektion mit einer Schwellung der Speicheldrüsen einher, wobei im Rahmen der Virämie auch andere Organe miterkranken können. Bei 25% der klinisch Kranken sind die Speicheldrüsen jedoch nicht befallen. Hierbei verläuft die Infektion primär als Erkrankung eines der im folgenden aufgeführten Organe, wobei diese mit zunehmendem Alter der Patienten immer häufiger, isoliert oder kombiniert mit Parotitis, im Rahmen der Mumpsinfektion klinisch mitbeteiligt sind.

Gefürchtet ist die *Orchitis*, die bei 20–40% der Fälle i.allg. nach der Pubertät auftritt und häufig mit einer

Epididymitis verbunden ist. Meist ist nur ein Hoden befallen, bei 40% besteht jedoch eine doppelseitige Erkrankung. Die Symptomatik äußert sich in einer höchst schmerzhaften Hodenschwellung, die sich in der Regel 1 Woche nach Beginn der Parotitis unter erneutem Fieberanstieg entwickelt. Etwa 5% der Fälle mit Orchitis verlaufen jedoch isoliert als einzige Manifestation einer Mumpserkrankung. Die Symptome gehen meist nach 3 Tagen wieder zurück, wobei beidseitige Orchitiden zur Sterilität führen können.

Die Symptomatik der relativ häufigen *Meningoencephalitis* kann sich gleichzeitig mit der Parotitis entwickeln, ihr Tage folgen oder vorangehen bzw. auch isoliert auftreten. Meist besteht ein meningitisches Bild mit Fieber, Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Lichtscheu und Erbrechen. Im Liquor findet sich eine mäßige lymphocytäre Zellvermehrung mit nur geringer Eiweißvermehrung, mitunter dominieren auch polynucleäre Zellen! Darüber hinaus können Liquorveränderungen auch bei Patienten ohne meningitische Zeichen in etwa 1/3 der Fälle nachgewiesen werden. Dagegen ist das Bild einer Encephalitis nicht so häufig. Mit Vorliebe werden die Hirnnerven befallen, wobei eine bleibende Taubheit die Folge sein kann.

Etwa 15% aller Mumpsparotitiden gehen mit einer *Pankreatitis* (evtl. mit Diabetes mellitus) einher, wobei einige Tage nach der Parotitis erneut Fieber, verbunden mit Oberbauchschmerzen, Erbrechen und Durchfall, auftritt. Seltene Komplikationen sind Oophoritis, Mastitis, Hepatitis, Thyreoiditis, Myokarditis, Arthritis, Thrombocytopenien, Nephritis und Myelitis mit Querschnittssymptomatik. Mumpsinfektionen im 1. Trimenon der Schwangerschaft können zu Aborten und Mißbildungen führen.

Diagnose. Sie ist bei typischem Krankheitsverlauf leicht anhand der doppelseitigen Parotisschwellung zu stellen.

Laborbefunde. Im *Blut* besteht zu Beginn eine Leukopenie, später eine Leukocytose mit Lymphomonocytose. Die BSG ist meist normal. Eine Erhöhung der Amylasewerte wird regelmäßig, auch bei unkomplizierten Verläufen, beobachtet, da dieses Enzym auch in den Speicheldrüsen gebildet wird.

Virologisch-serologische Befunde. Das *Virus* kann noch 4–5 Tage nach Beginn der Erkrankung aus Speichel, Liquor oder Urin isoliert werden. Nach Beimpfung der Gewebekulturen ist eine spezifische Diagnose mit Hilfe der Immunfluoreszenz nach 2–3 Tagen möglich. Die serologische Diagnose beruht auf dem Nachweis von IgM-Anti-Mumpsvirus oder eines Titeranstieges von Antikörpern im Enzymimmuntest. Serologische Kreuzreaktionen zu Parainfluenzaviren können die Bewertung dieser Antikörper erschweren.

Differentialdiagnose. Zunächst sind Lymphadenitiden der präauriculären und cervicalen Lymphknoten auszuschließen. Weiterhin ist an Parotiserkrankungen durch

andere Ursachen zu denken: metastatische Parotitis purulenta (bei Ruhr, Typhus abdominalis, Sepsis), primäre eitrige Parotitis bei Säuglingen, nach Operationen oder bei Dehydratation und Marasmus, Virusparotitis durch Parainfluenzaviren Typ 1 und 3 oder durch Cytomegalieviren, Parotistumoren, Parotisschwellungen im Rahmen eines Sjögren-Syndroms, bei Tuberkulose und Morbus Boeck. Bei Organerkrankungen ohne begleitende Parotitis kann die Diagnose einer Mumpsinfektion schwierig sein. In Wintermonaten auftretende Meningoencephalitiden sind immer mumpsverdächtig.

Therapie. Sie besteht aus symptomatischen Maßnahmen. Mundpflege, feuchte, warme oder kalte Umschläge, Borsalben- oder Ölverbände lindern die schmerzhaftige Hautspannung über den Speicheldrüsen. Bei Orchitis Hochlagerung des Organs, kühle Umschläge, Antiphlogistica. Bei Meningoencephalitis gebe man Antiphlogistica, in schweren Fällen Corticosteroide, die auch bei schwerer Orchitis indiziert sind. Die Behandlung mit γ -Globulin oder Mumpsimmunglobulin wird bei Jugendlichen zur Vermeidung einer Orchitis und bei Erwachsenen empfohlen. Antibiotica sind nutzlos und sollten nur bei bakteriellen Komplikationen gegeben werden.

Prognose. Die Prognose ist i.allg. gut. Die Meningoencephalitis heilt in der Regel nach 6 Wochen ohne bleibende Schäden aus. Als Folgen einer Orchitis können sich Hodenatrophie, Fibrose und selten Sterilität entwickeln.

Immunprophylaxe. Eine passive Immunprophylaxe in der Inkubationszeit zur Abwehr einer Orchitis bei älteren männlichen Personen sollte versucht werden. Sicherer Schutz gewährt diese Maßnahme nicht. Die aktive Immunisierung wird mit lebenden abgeschwächten Viren, die auf Hühnerfibroblasten vermehrt werden, ab dem 15. Lebensmonat durchgeführt. Kombination mit Masern- und/oder Rötelnimpfung ist möglich. Schutz tritt nach etwa 4 Wochen ein. Es besteht zunächst hoher Schutz; über die Dauer dieses Schutzes ist jedoch nichts bekannt. Durch die Mumpsschutzimpfung wird die Mumpsmeningitis und bei Jugendlichen die Orchitis prophylaktisch verhindert. Die Langzeitwirkung der Schutzimpfung bleibt abzuwarten.

β) Masern (Morbilli)

Definition. Die Masern sind eine akute, höchst contagiose, cyclische Infektionskrankheit, die mit einem fieberhaften katarrhalischen Prodromalstadium beginnt, dem unter Wiederanstieg des Fiebers ein charakteristisches grobfleckiges Exanthem folgt. Erreger ist das Masernvirus.

Epidemiologie. Die Erkrankung ist weltweit verbreitet. Einzige Ansteckungsquelle ist der infizierte Mensch, Dauerausscheider sind nicht bekannt. Außerhalb des Wirtes ist der Erreger nur kurze Zeit haltbar, deshalb kann die Übertragung von Mensch zu Mensch nur direkt mittels Tröpfcheninfektion erfolgen. Die Ansteckungsfähigkeit des infizierten Menschen reicht vom 8. Tag nach der Infektion, d.h. etwa vom Beginn des Prodromalstadiums bis zum 3.–6. Tag nach Ausbruch des Exanthems. Während dieser Zeit wird das Masern-

virus über den Rachen ausgeschieden. Die Erkrankung hinterläßt eine lebenslange Immunität. Die protektiven Antikörper werden diaplacental übertragen, weswegen Erkrankungen bei Säuglingen in den ersten 3–5 Lebensmonaten so gut wie nie vorkommen. Danach steigt die Empfänglichkeit von Monat zu Monat und ist von Ende des 1. Lebensjahres an so groß, daß praktisch alle Kinder früher oder später erkranken. Der Kontagionsindex beträgt ca. 95%. Masern sind in dichtbesiedelten Gebieten überall endemisch. Dabei ist die Morbidität während der kalten Jahreszeit im Winter bis zum späten Frühjahr höher. Erreicht der Anteil nichtimmuner Personen in der Bevölkerung den kritischen Wert von 40%, so treten Erkrankungen gehäuft in Form von Verdichtungs- und Epidemiewellen auf. Dies ist in Großstädten alle 2–3 Jahre und auf dem weniger dicht besiedelten Land alle 4–6 Jahre zu beobachten.

Pathogenese. Eintrittspforten des durch Tröpfcheninfektion übertragenen Erregers sind die Conjunctiven sowie die Schleimhäute von Mund, Rachen und Nase. Die Gesetzmäßigkeit im weiteren Ablauf der Erkrankung entspricht der einer cyclischen Infektionskrankheit. Von den Eintrittspforten aus erreicht das Virus die regionalen Lymphknoten und breitet sich von dort durch lymphogene und hämatogene Aussaat weiter im Körper aus, wobei es sich v.a. im lymphatischen Gewebe vermehrt. Um den 5.–7. Tag nach der Infektion werden die Erreger wiederum ins Blut eingeschwemmt, wo sie bis zu Beginn des Exanthems (Organstadium) nachweisbar sind. Während dieser Phase gelangen sie in die Haut, die Schleimhäute, ins Gehirn und in andere Organe. Gegen Ende der Inkubationszeit und während des Prodromalstadiums findet eine generalisierte Virusvermehrung, v.a. im Lymphgewebe und in Schleimhautepithelien (Respirationstrakt, Darm, Harnblase), statt. Klinischer Ausdruck dieses Vorgangs sind ein vom 10. Tag an während des Prodromalstadiums auftretender desquamativer Schleimhautkatarrh mit Husten, Schnupfen, Heiserkeit, Conjunctivitis sowie die Koplik-Flecken. Das Virus ist während dieses Stadiums nicht nur im Blut, sondern auch in den Sekreten von Nase, Rachen, Augen und auch im Urin nachweisbar. Mit dem Auftreten von Antikörpern gehen die Virämie sowie die Erregerausscheidung über die Sekrete zurück. Bis ins Prodromalstadium hinein finden sich in allen befallenen Organen Riesenzellen, in den Schleimhäuten enthalten sie Einschlusskörperchen. Die Koplik-Flecken sind Epithelnekrosen der Wangenschleimhaut mit Ansammlungen von Riesenzellen (Abb. 7). Das Organstadium beginnt am 14. Tag nach der Infektion mit Auftreten des Exanthems. Histologisch können Ödem, Hyperämie und perivaskuläre Infiltrate in den oberflächlichen Hautschichten beobachtet werden. Die primäre Masernpneumonie zeigt interstitielle Infiltrate, wobei das mitunter während der Blüte des Exanthems auftretende miliare Bild als Korrelat der Hautveränderungen aufgefaßt wird. Die Masernencephalitis gehört in die Reihe der parainfektösen Encephalitiden.

Klinisches Bild. Die in der Regel klinisch stumme Inkubationszeit beträgt 9–11 Tage. Dann folgt über 2–5 Tage das katarrhalische Prodromalstadium mit Fieber (gewöhnlich 39–40°C), Schnupfen, Conjunctivitis und Lichtscheu, Pharyngitis und Tracheitis mit trockenem Reizhusten, der an Keuchhusten erinnern kann. Das Allgemeinbefinden ist meist stark beeinträchtigt. Das Auffinden der pathognomonischen Koplik-Flecken ist für die Frühdiagnose wichtig: sie treten am 2. oder 3. Tag an der Wangenschleimhaut, in der Gegend der vorderen Backenzähne, als kleine weiße Flecken auf, die von einem schmalen roten Hof umgeben sind. Sie lassen sich, im Gegensatz zum Soor, nicht wegwischen und bleiben nur wenige Tage bestehen (Abb. 7). Darüber hinaus ist während des Prodromalstadiums ein Enanthem des weichen Gaumens in Form unregelmäßiger roter Flecken auffällig.

Der Abfall des Fiebers signalisiert die Beendigung des Prodromalstadiums. Nach einem kurzen fieberfreien Intervall von 1 Tag steigt die Temperatur wieder und meist noch höher an. Dieser zweigipfelige Fieberverlauf ist für viele Masernfälle kennzeichnend. Zusammen mit der zweiten Temperatursteigerung bricht das Exanthem aus, womit das Organstadium um den 14. Tag nach der Infektion einsetzt (Abb. 8). Der Ausschlag beginnt zuerst im Gesicht, hinter den Ohren und am Hals und breitet sich dann auf den Rumpf aus. Nach 1–2 Tagen sind die Extremitäten ergriffen, am 3. Tag Hände und Füße. Im Gegensatz zum Scharlach wird die Mundpartie nicht

Abb. 7. Koplik-Flecken. (Zischinsky, Hdb d Kinderheilk, Bd. V, 1963)

Abb. 8. Masernexanthem (Aus d. Wiss. Dienst Roche)

verschont. Die Effloreszenzen bestehen zunächst aus kleinen bis mittelgroßen, scharfbegrenzten, hellroten Flecken, die später zu größeren und bräunlich-roten Flecken konfluieren. Von dieser typischen Exanthemform gibt es viele Abweichungen (Blasen, Papeln, kleinfleckige Exantheme), die jedoch keine prognostische Bedeutung besitzen. Mitunter geht dem eigentlichen Masernexanthem eine flüchtige feinfleckige Hautrötung (sog. „Rash“) voraus.

Gleichzeitig mit der Exanthemeruption verstärken sich die klinischen Symptome. Es besteht starkes Krankheitsgefühl, häufig sind die Patienten apathisch oder weinerlich und klagen über starken bellenden Reizhusten. Mitunter besteht Obstipation, häufig sind die Stühle dünn, in schweren Fällen auch hämorrhagisch. Milz und Lymphknoten sind vergrößert, im Blutbild bestehen eine Leukopenie mit Linksverschiebung, Lymphopenie und Aneosinophilie.

Schon nach 3–5 Tagen sinkt das Fieber meist kritisch und die katarrhalischen Symptome gehen zurück. Gleichzeitig blaßt das Exanthem in der gleichen Reihenfolge seiner Entwicklung ab, wobei schwach pigmentierte Flecken entstehen, die in der Folge langsam zurückgehen. Mitunter entwickelt sich eine typische Hautabschilferung in Form feiner kleieförmiger Schuppen.

Besondere Verlaufsformen. Abortive Verlaufsformen kommen vor, wobei Exanthem oder katarrhalisches Prodromalstadium fehlen können. Primär toxische Verläufe sind selten (Kleinkinder). Sie gehen mit schweren toxischen Symptomen wie Hyperpyrexie, dünnen und blutigen Stühlen sowie cerebralen Symptomen (Apathie, Benommenheit, Krämpfe) einher.

Komplikationen. Diese werden v. a. durch bakterielle Sekundärinfektionen mit Staphylokokken, Streptokokken und Pneumokokken auf den resistenzgeschwächten Schleimhäuten ausgelöst. Eine unkomplizierte Tracheobronchitis wird häufig gesehen und bildet sich bald wieder zurück. Gelegentlich kann sich ein Masernkrupp durch Kehlkopfstenose bei Pharyngolaryngitis einstellen. Bronchopneumonien sind einmal durch das Masernvirus selbst bedingt (interstitielle Pneumonie) oder Folge einer bakteriellen Superinfektion. Sie treten in der Regel auf der Höhe des Exanthems oder nach dessen Abblassen auf. Die physikalischen Befunde sind gering, mitunter zeigen sich miliare Bilder. An diese Komplikation muß gedacht werden, wenn das Fieber nach Rückgang des Exanthems anhält sowie Dyspnoe und Cyanose hinzutreten. Besonders Kleinkinder sind gefährdet (90% der Masern Todesfälle sind Folge einer Bronchopneumonie). Eine katarrhalische oder eitrige Otitis media ist relativ häufig, selten dagegen eine Mastoiditis. Weiterhin können folliculäre Anginen und akute Masernappendicitiden auftreten. Selten sind Myokarditis oder Nephritis. Besonders gefürchtet ist die *Masernencephalitis*. Man schätzt, daß bei jeder 1000.–1500. Masernerkrankung ein Fall mit Encephalitis auftritt, während flüchtige neurologische Störungen wesentlich häufiger sind. Man schätzt, daß in der BRD die absolute Zahl pro Jahr < 10 ist. In der Regel beginnt die Masernencephalitis 2–6 Tage nach Eruption des Exanthems, seltener auch schon während der Inkubationszeit. Dabei zeigen sich alle Übergänge von leichten meningitischen Verläufen bis zu schweren Encephalitiden, die in 10–30% der Fälle tödlich enden oder Defektheilungen (40%) zeigen. Die *subakute sklerosierende Panencephalitis* ist durch eine persistierende Infektion mit einer Variante des Masernvirus bedingt. Die seltene Erkrankung tritt Jahre nach durchgemachten Masern v. a. bei Kindern und jungen Erwachsenen auf und führt unter dem Bild eines progressiven hirnrorganischen Abbaus mit Epilepsie in der Regel innerhalb von 6 Monaten bis 2 Jahren zum Tode.

Während der Masernerkrankung nimmt eine vorher bestehende Tuberculinallergie ab, wobei sowohl eine Tuberkulose aktiviert werden kann oder eine Tuberkuloseinfektion begünstigt wird. Masern können weiterhin der Wegbereiter für Keuchhusten sein. Häufig und gefährlich sind Simultanerkrankungen mit Diphtherie, aber auch mit Scharlach.

Diagnose. Nach Ausbruch des Exanthems ist die Diagnose meist leicht zu stellen. Sie wird weiter gestützt durch das typische Maserngesicht (Gesichtsexanthem

mit Conjunctivitis und Rhinitis) sowie das Blutbild. Im katarrhalischen Prodromalstadium erlauben die nur kurze Zeit nachweisbaren Koplik-Flecken eine sichere Diagnose.

Virologisch-serologische Befunde. Das Virus kann kurz vor Ausbruch des Exanthems und noch einen Tag danach aus heparinisiertem Blut, Rachensekret oder Conjunctivasekret in Gewebekulturen angezüchtet werden. Die serologische Diagnose beruht auf dem Nachweis eines Titeranstieges hämagglutinationshemmender Antikörper oder von Antikörpern der IgM-Klasse im Enzymimmuntest.

Bei subakuter Panencephalitis nach Masernvirusinfektion treten hochtitrige Masernantikörper in Blut und Liquor auf.

Differentialdiagnose. Das Masernexanthem ist gegenüber den Hautveränderungen bei Medikamentenallergie, Röteln, Scharlach, Typhus abdominalis, Lues II, Leptospirosen, Pneumokokkenmeningitis, Infektionen mit Coxsackie- oder ECHO-Viren sowie infektiöser Mononucleose abzugrenzen.

Therapie. Eine spezifische Therapie ist nicht bekannt. Die symptomatischen Maßnahmen bestehen aus Bettruhe, Schutz vor starker Beleuchtung und evtl. Gaben von Antitussiva und Antipyretica. Bei bakteriellen Superinfektionen ist eine gezielte Antibiotikatherapie indiziert.

Prognose. Sie ist i. allg. gut, auch bei kompliziertem Verlauf. Die Prognose ist jedoch bei Kindern unter 3 Jahren ernst, ferner bei Patienten in schlechtem Ernährungszustand. Bei Erwachsenen ist der Verlauf meist schwerer als bei Schulkindern. Die Letalität liegt < 1%, 90% der Todesfälle sind auf eine Pneumonie zu beziehen.

Immunprophylaxe. Das Masernvirus ist hochsensibel gegenüber neutralisierenden Antikörpern. Durch passive Immunisierung mit normalem menschlichen γ -Globulin (NIG), das in der Regel ausreichende Titer von Masernantikörpern enthält, ist es möglich, die Masernerkrankung zu verhindern, wenn es in der frühen Inkubationszeit appliziert wird. In der späten Inkubationszeit gegeben, schwächt es die Krankheitserscheinungen stark ab.

Die *aktive Impfung* wird mit lebenden, in ihrer Virulenz abgeschwächten Mutanten der Wildviren durchgeführt. Es wird 1 ml s.c. injiziert. Kombination mit Mumps- oder Rötelnimpfung ist möglich. Die Impfung wird erst nach dem 15. Lebensmonat durchgeführt, da bis dahin mütterliche Antikörper das Impfvirus neutralisieren können. Schutz besteht ab 2–3 Wochen nach der Impfung, er hält 10–12 Jahre lang an. Über seine Langzeitwirkung, insbesondere bei Erwachsenen, ist bislang nichts bekannt. Die Impfung ist verträglich. Man beobachtet hin und wieder leichte Exantheme und fieberhafte Allgemeinreaktionen, keine EEG-Reaktionen, keine subakute sklerosierende Panencephalitis bei Impfungen. Gegenindikationen bestehen nicht, die Impfung ist öffentlich empfohlen. Sie sollte wegen der schwer zu behandelnden Komplikationen (bei uns Encephalitis, in mittelafrikanischen Ländern Letalität infolge Pneumonie) bei allen Kindern durchgeführt werden. Bei kon-

sequenter Durchführung der Impfung können die Masern regional ausgerottet werden (DDR, einige Staaten der USA).

Es besteht *Meldepflicht* bei Todesfällen.

γ) Infektionen durch Parainfluenzaviren

Definition. Parainfluenzaviren sind v.a. Erreger von leichten bis schwer verlaufenden Infektionen des Respirationstraktes bei Kleinkindern, während sie beim Erwachsenen geringe Symptome, meist in Form einer Erkältungskrankheit und seltener eine Pneumonie, hervorrufen.

Epidemiologie. Parainfluenzaviren Typ 1–3 sind weltweit verbreitet, der Typ 4 spielt kaum eine Rolle. Die Typen 1 und 3 führen zu endemisch auftretenden Erkrankungen während des ganzen Jahres, die Typen 2 und 4 dagegen vornehmlich zu sporadischen Erkrankungen. Die Erstinfektion erfolgt meist bereits in den ersten Lebensjahren, wobei die Typen 1–3 beim Kleinkind schwere Erkrankungen des Respirationstraktes hervorrufen können. Die Übertragung der Erkrankung erfolgt durch Tröpfcheninfektion, Eintrittspforten sind die Schleimhäute von Mund und Rachen sowie die Conjunctiven.

Klinisches Bild. Nach einer Inkubationszeit von 2–6 Tagen beginnt die Ersterkrankung meist plötzlich mit Fieber und katarrhalischen Zeichen der oberen Luftwege. In der Folge können sich beim Kleinkind schwere Erkrankungen des Respirationstraktes ausbilden, wie Pharyngitis, Laryngotracheitis, Bronchitis, Bronchiolitis und Pneumonie. Besonders gefürchtet ist die Laryngotracheitis (Krupp), die in der Hälfte der Fälle auf eine Parainfluenzavirusinfektion zurückzuführen ist, vornehmlich durch Typ 1, weniger häufig durch die Typen 2 und 3. Der Typ 3 befällt v.a. den unteren Respirationstrakt, wobei die Erstinfektion häufig mit Bronchiolitis oder Bronchopneumonie einhergeht. Insgesamt können bis zu 20% aller Infektionen des Respirationstraktes, die im Kindesalter zu Hospitalisation führen, auf Parainfluenzaviren bezogen werden.

Beim älteren Kind oder Erwachsenen verläuft die Reinfektion mit Parainfluenzaviren vom Typ 1–3 in der Regel als Erkältungskrankheit (s. S.80). Nur 2–6% der Pneumonien im Erwachsenenalter sind auf eine Infektion mit Parainfluenzaviren der Typen 1–3 zurückzuführen; sie verlaufen unter dem Bild einer atypischen Pneumonie. Infektionen mit dem Typ 4 sind bisher lediglich in Form von Erkältungskrankheiten bekannt geworden.

Die febrile Phase dauert in der Regel etwa 6 Tage, die Symptomatik von seiten des Respirationstraktes bleibt jedoch noch länger bestehen.

Diagnose und Differentialdiagnose. Vor allem im Kindesalter muß bei Infektionen des Respirationstraktes, insbesondere bei Krupp, an eine Erkrankung durch Parainfluenzaviren gedacht werden. Differentialdiagno-

stisch kommen alle übrigen Virusinfektionen des Atmungstraktes, v.a. durch RS-Viren hervorgerufene Erkrankungen, in Frage. Zur Differentialdiagnose bei Pneumonie s. „Mycoplasmapneumonie“, S. 183 ff.

Virologisch-serologische Diagnose. Die Viren können aus respiratorischen Sekreten in Gewebekulturen angezüchtet werden. Um gute Ausbeuten zu erzielen, sollte die Beimpfung der Kulturen bereits am Krankenbett erfolgen. Die serologische Diagnose kann durch Antikörpertiteranstiege mit Hilfe der Hämagglutinationshemmungsreaktion und der Komplementbindungsreaktion durchgeführt werden.

Therapie. Sie ist symptomatisch. Brauchbare Impfstoffe gibt es bisher noch nicht.

δ) Infektionen durch Respiratory-syncytial-(RS-)Virus

Definition. RS-Viren sind die häufigsten viralen Erreger von Erkrankungen des Respirationstraktes im Säuglings- und Kleinkindesalter. Bei Erwachsenen rufen sie eine Erkältungskrankheit hervor.

Epidemiologie. RS-Virusinfektionen treten jedes Jahr in den Wintermonaten als respiratorische Erkrankungen bei Säuglingen und Kleinkindern in Form umschriebener Ausbrüche auf. Dieses epidemiologische Verhalten unterscheidet RS-Virusinfektionen von Erkrankungen durch Influenza- oder Parainfluenzaviren, die gehäuft alle 2–3 Jahre bzw., wie im letzteren Fall, über das ganze Jahr verteilt auftreten. Die klinische Erkrankung im Säuglingsalter ist offenbar Folge einer Antigen-Antikörper-Reaktion, wobei Virusantigene mit den diaplacentar übertragenen Antikörpern reagieren. Somit sind Impfstoffe, die lediglich zu Serumantikörpern führen und keine lokale Schleimhautimmunität induzieren, eher schädlich. Reinfektionen mit RS-Viren können in allen Altersstufen auftreten. Die meisten Kinder sind bis zum 4. Lebensjahr durch das Virus infiziert worden.

Klinisches Bild. Die Inkubationszeit beträgt 3–6 Tage. RS-Viren sind die häufigsten Erreger von akuten Atemweginfektionen im Säuglings- und Kleinkindesalter. Sie rufen Bronchiolitis, Pneumonie, Krupp und Bronchitis hervor. Bakterielle Superinfektionen komplizieren häufig den Verlauf. Besonders zwischen dem 2. und 6. Lebensmonat kann die Erstinfektion unter dem Bild einer Bronchiolitis bedrohlich verlaufen. Schon bei älteren Kindern, insbesondere aber bei Erwachsenen, führen RS-Virusinfektionen in der Regel nur zu einer Erkältungskrankheit. Reinfektionen sind häufig.

Diagnose und Differentialdiagnose. Besonders bei Säuglingen und Kleinkindern muß bei akuten viralen Erkrankungen des Respirationstraktes neben Infektionen durch Parainfluenzaviren an RS-Viren als Ursache gedacht werden. Zur Differentialdiagnose bei Pneumonie s. „Mycoplasmapneumonie“, S. 183 ff.

Virologisch-serologische Befunde. Das RS-Virus kann aus respiratorischen Sekreten in Gewebekulturen angezüchtet werden, insbesondere bei Bronchiolitis oder Pneumonie in der ersten Hälfte des 1. Lebensjahres. Eine serologische Diagnose ist schwierig. Nur etwa 1/3 der infizierten Kinder aus dem 1. Lebenshalbjahr bilden komplementbindende und neutralisierende Antikörper.

Therapie. Die Therapie ist symptomatisch. Ev. Ribavirin.

Immunprophylaxe. Eine aktive Immunprophylaxe ist bislang nicht möglich.

12. Orthomyxoviridae

Mikrobiologische Vorbemerkung: Kugelig, pleomorph; 80–120 nm; Hüllmembran (Hämagglutinin, Neuraminidase), innenwärts eine Membranprotein; helical-symmetrisches Nucleocapsid.

Influenza A und B (Virusgrippe): 8 einzelsträngige (–) RNA-Segmente; Mol. Gew. total $5 \cdot 10^6$.

Genomsegmente 1, 2, 3: Proteine der v-RNA-abhängigen RNA-Polymerase (Transcriptase).

Genomsegment 4: Hämagglutinin (H). Subtypenspezifische Epitope, gegen die schützende Antikörper gebildet werden. Bei Influenza-A-Viren 13 Subtypen H1–H13 (Mensch, Schwein, Pferd und verschiedene Vogelarten), beim Menschen H1, H2 und H3. Starke Variation: In größeren Zeitabständen (1–2 Dezennien) traten bei Typ A, seltener bei Typ B, weltweit neue Subtypen auf, die mit den bisherigen Subtypenantigenen eines Serotyps keine serologische Kreuzverwandschaft zeigen („antigenic shift“). Zwischenzeitlich kommt es daneben zu partiellen Veränderungen der subtypenspezifischen Antigene („antigenic drift“). Dem „antigenic drift“ der intrasubtypenspezifischen Antigenvariation liegen kleinere Mutationsschritte des letzten Pandemiesubtyps zugrunde, während die Herkunft der neuen Subtypen im Rahmen eines „antigenic shift“ rätselhaft ist. Ausbruch aus unbekannten Reservoiren? Rekombination? Influenza A/Hongkong/1968/H3N2 unterscheidet sich von Influenza A/Singapore/1957/H2N2 nur im Segment 4 (H), so daß eine Abkunft des Hongkong-Virus vom Singapore-Virus naheliegt: Mutation kommt nicht in Betracht, weil H2 und H3 nur 20% Nucleinsäurehomologie im H-Gen besitzen. H3 kommt bei Influenzaviren der Schweine und Enten vor: H3N2 könnte durch einen Austausch zwischen dem H2N2-Epidemiestamm und einem tierischen Influenzavirus mit H3 entstanden sein. Das segmentierte Genom begünstigt Rekombinationen. Zur Zeit findet man nebeneinander gedriftete H1N1- und H3N2-Stämme des Typ A, ferner Typ-B-Varianten.

Genomsegment 5: Nucleoprotein (NP); typenspezifische Antigene A und B.

Genomsegment 6: Neuraminidase (N); 9 subtypenspezifische Epitope, beim Menschen N1 und N2.

Genomsegment 7: Membranprotein (M1), typenspezifisch, und ein Nichtstrukturprotein.

Genomsegment 8: 2 Nichtstrukturproteine.

Influenza C: 4–6 Segmente einzelsträngige (–) RNA; Mol. Gew. total $4,2\text{--}5,2 \cdot 10^6$. Harmlose Infekte der oberen Luftwege.

a) Influenza (Grippe)

Definition. Die Influenza ist eine hochkontagiöse, akut fieberhafte Infektionskrankheit, die mit Symptomen von seiten des Respirationstraktes, sowie mit uncharakteristischen Allgemeinsymptomen einhergeht und häufig durch bakterielle Superinfektionen kompliziert wird. Erreger sind die serologisch differenten Typen des Influenzavirus A, B und C.

Epidemiologie. Influenza A und B treten epidemisch in Abständen von 2–3 Jahren bzw. 4–6 Jahren auf. Daneben können durch Influenza-A-Virus Pandemien in größeren Zeitabständen ausgelöst werden. Sporadische Influenzafälle sind möglich, aber selten und können lediglich durch Erregerisolierung erkannt werden. Erkrankungen mit Influenza-C-Virus kommen nur sporadisch vor. Aus bisher noch weitgehend unbekannten Gründen entstehen bei Influenzavirus A und in kleinerem Ausmaß auch bei Influenzavirus B ständig geringe Antigenveränderungen (Antigendrift), während die Antigene des Typs C offenbar stabil bleiben. Die in gewissen zeitlichen Rhythmen mit oder ohne Antigenveränderungen des Virus auftretenden Influenza-A- und B-Epidemien haben folgende Ursachen:

- a) Infektionen mit Influenzaviren hinterlassen eine nur *relativ kurzdauernde protektive humorale Immunität*, so daß nach einem gewissen Zeitraum Erkrankungen durch eine erneute Infektion möglich sind.
- b) Da die Infektion nur die oberflächliche Epithelschicht im Respirationstrakt erfaßt und darüber hinaus mit einer kurzen Inkubationszeit einhergeht, ist die Möglichkeit zur Ausbildung einer effektiven immunologischen Primär- oder Sekundärantwort sehr begrenzt.
- c) Das Erscheinen neuer Antigenvarianten ruft Erkrankungen einer größeren Bevölkerungsgruppe hervor, wenn keine oder nur eine gering ausgeprägte Immunität durch kreuzreagierende Antikörper besteht.

Darüber hinaus treten innerhalb des Influenzavirus Typ A auch ausgeprägte Antigenveränderungen (Antigen-shift) mit Bildung neuer Subtypen auf, die in größeren Zeitabständen (10–15 Jahre) zu Pandemien führen. Offenbar halten sporadische Ausbrüche und individuelle Erkrankungen die Infektionskette im interepidemischen Zeitraum aufrecht.

Die Erkrankung wird durch Tröpfcheninfektion übertragen, wobei der Patient wenige Tage vor Beginn der Erkrankung bis zu 1 Woche danach ansteckend ist. Empfänglich sind alle Altersgruppen, am häufigsten erkranken jedoch Kinder im Schulalter. Epidemien treten

v. a. im Winter und Frühling auf, sporadische Fälle werden über das ganze Jahr beobachtet. In Abhängigkeit vom Immunstatus und der Bevölkerungsdichte können bei Epidemien bzw. Pandemien zwischen 10–50% und mehr der Bevölkerung erkranken, bei einem weiteren Anteil verläuft die Infektion asymptomatisch.

Pathogenese. Der Erreger dringt nach Tröpfcheninfektion in den oberen Respirationstrakt ein und ruft dort eine seröse Entzündung der trachealen und bronchialen Schleimhaut hervor. Die Freisetzung von Virusneuraminidase führt zur Viskositätsverminderung des Schleimfilms, wodurch die Ausbreitung der Erreger begünstigt wird, die das jetzt schutzlose Oberflächenepithel leichter befallen können. Hieraus resultieren fokale Nekrosen und Desquamationen der oberflächlichen Epithelzellen, wodurch tiefere Epithelschichten offenliegen. Diese Veränderungen finden sich von der Trachea bis in die Alveolen und können mit Hämorrhagien verbunden auftreten. In schweren Fällen entwickelt sich eine interstitielle Pneumonie. Durch die Zerstörung der oberflächlichen Epithelschicht im Respirationstrakt wird das Angehen bakterieller Superinfektionen begünstigt, wobei *Haemophilus influenzae*, Pneumokokken, Staphylokokken und *Klebsiella pneumoniae* relativ häufig zu Komplikationen in Form von eitrigen Bronchitiden, Bronchopneumonien und Pneumonien führen.

Klinisches Bild. Die Inkubationszeit beträgt 1–3 Tage. Bei dem größten Teil der Infizierten verläuft die Erkrankung subklinisch als leichte Grippe mit Halsschmerzen. In typischen Fällen setzt die Krankheit akut mit hohen Temperaturen und Frösteln ein. Der Patient fühlt sich schwer krank und klagt über unterschiedlich stark ausgeprägte Myalgien sowie charakteristische Stirnkopfschmerzen, die v. a. in den Augenhöhlen empfunden werden. Bald gesellen sich Symptome von seiten des Respirationstraktes hinzu mit Trockenheit im Hals, verstopfter Nase, Heiserkeit, trockenem Husten sowie einem als pathognomonisch anzusehenden Wundgefühl hinter dem Sternum (Tracheitis). Das Sputum ist spärlich, zäh und selten blutig.

Im *Blutbild* bestehen meist normale oder leicht erniedrigte Leukocytenwerte, bei bakteriellen Sekundärinfektionen kann eine Leukocytose auftreten. Die BSG ist meist normal oder gering erhöht, bei komplizierten Verläufen u. U. stark erhöht. Meist besteht eine relative Bradykardie.

Verlauf. In der Regel kommt es bei unkomplizierter Grippe nach 2–4 Tagen zur Entfieberung, wobei die Symptome einer Tracheobronchitis jedoch noch einige Tage weiterbestehen. Die Rekonvaleszenz ist i. allg. sehr verzögert, wobei Schlapheit, Hypotonie und starkes Schwitzen bestehen.

Komplikationen. Gefürchtet sind schwere toxische Krankheitsbilder mit Benommenheit und Erbrechen, die auch bei jüngeren Personen in kurzer Zeit zum Tode

führen können. Wichtigste Komplikation ist die Pneumonie. In 20% handelt es sich um eine primäre Influenzaviruspneumonie, die unter dem Bild einer interstitiellen Pneumonie mit zarten, fleckigstreifigen Veränderungen verläuft. Weit häufiger finden sich jedoch Pneumonien durch bakterielle Sekundärinfektionen, v.a. durch Staphylokokken, Pneumokokken und Haemophilus influenzae. Pneumoniegefährdet sind ältere Patienten sowie Personen mit kardiopulmonalen und chronischen Vorerkrankungen. Gelegentlich können Komplikationen am Herzen (Myokarditis, Perikarditis), an Nebenhöhlen und Ohr (Sinusitis, Otitis media, Mastoiditis), an der Muskulatur (Myositis, Myoglobinurie) sowie am ZNS (Myelitis, Encephalitis, Reye-Syndrom) auftreten. Das *Reye-Syndrom* kommt bei Kindern zwischen 2 und 16 Jahren vor. Auslösend sind Influenzavirus A und B, aber auch andere Viren. Charakteristisch sind Enzephalopathie (Lethargie, Delirium, Krämpfe) sowie Leberverfettung ohne entzündliche Gewebereaktionen. Die Letalität liegt zwischen 10 und 40%. An der Pathogenese scheinen Salizylate beteiligt zu sein.

Diagnose. Die Diagnose ist in Epidemiezeiten leicht zu stellen. Sie stützt sich auf ein akut fieberhaftes Krankheitsbild mit schwerem Krankheitsgefühl, trockenem Reizhusten mit Retrosternalschmerz, Kopf-, Glieder- und Augenschmerzen.

Virologisch-serologische Befunde. Bei Pandemien oder lokalen Ausbrüchen muß versucht werden, das Virus aus Rachenspülflüssigkeit im Amnion des embryonierten Hühnereies zu züchten, um den serologischen Subtyp zu ermitteln. Man gibt Rachenspülflüssigkeit sofort in eine Nährlösung, der Antibiotica zugesetzt wurden, um das bakterielle Wachstum zu hemmen. Das Material sollte sofort verimpft oder aber bis zur Verimpfung in gefrorenem Zustand aufbewahrt werden. Die Amnionflüssigkeit kann ca. 2–4 Tage nach Beimpfung erstmals auf Virushämagglutinin getestet werden.

In nasopharyngealen Abstrichen ist eine rasche Diagnose durch immunfluoreszenzserologische Untersuchung möglich. Bedeutung für rasche Ermittlung des Typs, falls Chemotherapie oder -prophylaxe mit Adamantanaminen beabsichtigt ist, die nur gegen Influenza Typ A wirksam sind.

In der Regel beruht die Diagnostik der Influenzavirusinfektionen jedoch auf dem Nachweis von Titeranstiegen hämagglutinationshemmender und komplementbindender Antikörper. Mit Hilfe der KBR können typenspezifische Antikörper gegen die Nucleoproteinantigene der Influenzaviren nachgewiesen werden, mit Hilfe von Membranantigenen (H und N) subtypenspezifische Antikörper in der Komplementbindungsreaktion oder mit Hilfe der Hämagglutinationshemmungsreaktion.

Die bakteriologische Sputumuntersuchung ist bei allen schweren Fällen und bei Komplikationen angezeigt. Eine wirksame Chemotherapie der Mischinfektionen setzt die Kenntnis des Erregers und seiner Resistenzeigenschaften voraus.

Differentialdiagnose. Sporadisch auftretende Influenzainfektionen sind meist nicht von grippeähnlichen Erkrankungen durch andere Erreger, wie Adenoviren, Respiratory-syncytial-(RS-)Virus, ECHO-, Coxsackie- und Parainfluenzaviren sowie *Mycoplasma pneumoniae* abzugrenzen. Dies betrifft v.a. leicht verlaufende Krankheitsfälle.

Therapie. Bei unkompliziertem Verlauf symptomatische Behandlung. Treten bakteriell bedingte Sekundärinfektionen auf, so ist eine am jeweiligen Erreger und dessen Sensibilität orientierte Antibioticatherapie indiziert. Bei schweren Verläufen sowie Risikopatienten sollten schon bei geringstem Verdacht einer bakteriellen Superinfektion prophylaktisch Antibiotica gegeben werden.

Amantadin und Rimantadin besitzen eine klare prophylaktische Wirkung gegenüber Infektionen durch Influenzavirus A. Ebenso ist bei früher Gabe ein therapeutischer Effekt sehr wahrscheinlich. Es wird empfohlen, diese Substanzen bei Influenza-A-Epidemien einzusetzen, insbesondere als Substitution versäumter Impfung oder bei neuauftretenden Virusvarianten, die durch eine vorangegangene Impfung nur partiell oder überhaupt nicht abgewehrt werden können. Die Dosierung sollte 100 mg/Tag nicht überschreiten.

Prognose. Bei gesunden jungen Personen verläuft die Erkrankung praktisch problemlos, obwohl in wenigen Fällen auch schwere Komplikationen und Todesfälle auftreten können. Besonders gefährdet sind jedoch Risikopatienten, bei denen häufig tödliche Verläufe und schwere bakterielle Pneumonien auftreten. Zu dieser Gruppe gehören ältere Patienten sowie Patienten jeglichen Alters mit kardiovaskulären Erkrankungen, chronischen bronchopulmonalen sowie Stoffwechselerkrankungen.

Immunprophylaxe. Eine passive Immunisierung ist nicht möglich.

Der *aktive Impfstoff* enthält abgetötete Influenzaviren oder Membranproteine (4 und 6) verschiedener Typen und Subtypen, i. allg. mit Antigenen der derzeit zirkulierenden Stämme. Er wird 2mal im Abstand von 1 Woche s.c. injiziert. Die Impfung ist nur gegen Influenzaviren wirksam, deren Antigene im Impfstoff enthalten sind. Sie ist unwirksam gegen die bei Pandemien auftretenden Influenzavirussubtypen mit neuen, bis dahin unbekannten Antigenen. Die Schutzwirkung der Influenzavaccinen ist jedoch auch dann unbefriedigend, wenn korrespondierende Antigene im Impfstoff vorhanden sind. Sie hält höchstens ein halbes Jahr lang an und muß deshalb ständig, am besten im Spätherbst, wiederholt werden. Es wird offenbar nur ein geringer lokaler, in der Schleimhaut des oberen Respirationstraktes wirksamer Schutz erzielt, der die empfänglichen Epithelzellen direkt vor der Infektion mit dem Influenzavirus bewahrt. Die Impfstoffe sind verträglich. Es werden jedoch fieberhafte Allgemeinreaktionen beobachtet (Endotoxine). Bei Hühnereiweißallergie treten auch Lokalreaktionen auf. Lebendimpfstoffe sowie Impfstoffe, die als Aerosole verabreicht werden können, sind in Erprobung.

Die aktive Gripeschutzimpfung ist v.a. bei Kleinkindern, bei Menschen im Greisenalter sowie bei Patienten mit chronischen Erkrankungen der Atemwege etc. indiziert. Schwangerschaft ist keine Kontraindikation. Die Impfung kann auch noch bei Herannahen einer Epidemie durchgeführt werden.

Meldepflicht besteht lediglich bei Todesfall.

13. Rhabdoviridae

Mikrobiologische Vorbemerkung. Geschoßförmig; 130–380 nm × 50–95 nm; Hüllmembran; helical-symmetrisches Nucleocapsid. Ein Molekül nichtinfektioser linearer (–) RNA, Mol.Gew. 3,5–4,6 · 10⁶.

Genus *Vesiculovirus*: Vesicular-stomatitis-Virus (bestuntersuchtes Virus der Rhabdoviridae).

Genus *Lyssavirus*: Rabiesvirus, 1 Serotyp. Rabies-verwandte Viren (Lagos bat, Mokola, Duvenhage, Kontonkan, Obodhiang. Stamm Duvenhage wurde kürzlich von Fledermäusen in Skandinavien und Norddeutschland isoliert).

Tollwut (Rabies, Lyssa)

Definition. Die Tollwut ist eine akute Viruserkrankung, die in seltenen Fällen und in der Regel durch Biß eines tollwütigen Tieres auf den Menschen übertragen wird. Die Erkrankung verläuft unter dem Bild einer Meningoencephalitis und führt praktisch immer zum Tode. Erreger ist das Tollwutvirus.

Epidemiologie. Die Erkrankung ist, mit Ausnahme weniger Gebiete, weltweit bei fleischfressenden Tieren verbreitet. Auch blutsaugende Fledermäuse können den Erreger, jedoch ohne zu erkranken, im Speichel beherbergen. Nach dem 2. Weltkrieg hat die Seuche, von Osteuropa ausgehend, weite Teile Mitteleuropas erfaßt, wobei Deutschland z. Z. am stärksten betroffen ist. Befallen sind v. a. Wildtiere, hierunter in erster Linie der Fuchs (60%). Weitere 20% tierischer Tollwutfälle betreffen Haus- und Nutztiere. Die tierische Tollwut führt zu ähnlichen Erscheinungen wie die menschliche Erkrankung, wobei die befallenen Tiere zu Bösartigkeit und Beißlust neigen. Verdächtig ist ein wildlebendes Tier, wenn es die Scheu vor dem Menschen verliert. Die Erkrankung wird praktisch ausschließlich durch Biß mit dem infizierten Speichel der Tiere auf den Menschen übertragen, wobei der Hund die wichtigste Quelle menschlicher Erkrankungen darstellt. Zwischen 1951 und 1984 sind in der Bundesrepublik Deutschland 16 Krankheitsfälle bei Menschen bekannt geworden. Die höchsten Zahlen über Todesfälle melden die Länder Südostasiens: 1981 mehr als 20000 Fälle; 99% urbane Tollwut.

Klinisches Bild. Die Inkubationszeit schwankt zwischen 10 Tagen und 8 Monaten. In 90% der Fälle liegt sie jedoch zwischen 20–90 Tagen.

Die Erkrankung beginnt mit einem 2–4 (–10) Tage anhaltenden Prodromalstadium, wobei leichtes Fieber, Kopfschmerzen, Krankheitsgefühl, Halsschmerzen, Übelkeit mit Erbrechen, mitunter auch Husten und Bauchschmerzen auftreten. Die Patienten zeigen weiterhin eine depressive Gemütslage, sind ängstlich und klagen über Beklemmungszustände sowie Angstträume.

Besonders charakteristisch sind Paraesthesien im Bereich der längst verheilten Bißstelle. Sie treten im Verlauf des Prodromalstadiums oder kurz davor bei der Überzahl der Patienten auf und erlauben bereits zu diesem Zeitpunkt die Diagnose einer Tollwut.

Schluckbeschwerden und Atemstörungen (Hyperventilation) leiten zum Erregungsstadium über. Kennzeichnend sind ausgeprägte motorische Unruhe, psychische Erregungszustände, die sich bis zu Wutanfällen steigern, sowie vegetative Übererregbarkeit mit vermehrter Schweißneigung, vermehrtem Tränen- und Speichelfluß. Dabei können heftigste schmerzhafteste Schlundmuskelskrämpfe gefolgt von generalisierter motorischer Unruhe auftreten, die beim Trinken von Flüssigkeit, ja selbst durch deren Anblick (Hydrophobie), aber auch durch andere Reize ausgelöst werden. In der Regel wechseln Phasen der Übererregbarkeit mit solchen, in denen der Patient unauffällig erscheint. Das Fieber steigt an und kann hyperpyretische Werte bis 42°C erreichen. Meist tritt der Erstickungstod 3–5 Tage nach Beginn des Erregungsstadiums während eines Krampfanfalls ein. Überlebt der Patient diese Phase, so erfolgt, oft nach einem kurzen beschwerdefreien Intervall, das paralytische Stadium mit rasch zunehmenden sensiblen und motorischen Lähmungen sowie meningealen Reizerscheinungen. Dabei werden die zunächst bewußtseinsklaren Patienten zunehmend benommen und schließlich komatös. Der Tod tritt infolge einer Atemlähmung oder durch Herzstillstand bei Sinusbradykardie innerhalb kurzer Zeit ein.

Gelegentlich geht die Prodromalphase auch direkt in das paralytische Stadium über. Der Liquor zeigt eine geringe mononucleäre Pleocytose und schwache Eiweißvermehrung, im Blut besteht eine ausgeprägte Leukocytose (20000–30000/mm³).

Diagnose und Differentialdiagnose. Die Diagnose der klinisch manifesten Tollwut ist leicht zu stellen, wenn ein vor 2–12 Wochen erfolgter Tierkontakt (Biß) eruiert werden kann und das Krankheitsbild mit den charakteristischen Symptomen wie Schlingkrämpfen und psychischen Veränderungen einhergeht. Die Diagnose ist jedoch erschwert, wenn Hydrophobie und motorische Unruhe nur gering ausgeprägt sind bzw. meningeale Erscheinungen und schlaffe Lähmungen schon frühzeitig das Krankheitsbild prägen. In diesen Fällen sind Meningitiden und Encephalitiden anderer Genese auszuschließen. Die Tollwut hat mit Tetanus die Schlingkrämpfe gemeinsam, letzterer geht jedoch mit Trismus und Krämpfen der Nackenmuskulatur und ohne motorische Unruhe oder Wutanfälle einher. Die hysterische Lyssaphobie wird mitunter bei psycholabilen Personen beobachtet, die über die Gefahr der Erkrankung genau unterrichtet sind und nach einem Tierbiß die Symptome täuschend imitieren können. Die Symptome treten hierbei jedoch schon bald nach dem Biß auf, während die echte Tollwut eine lange Inkubation hat. Weiterhin fehlen hohes Fieber, neurologische Ausfälle und eine Progredienz der Erscheinungen.

Die wichtigsten Maßnahmen betreffen die Frühdiagnose, die für den Ausgang der Infektion entscheidend ist. Nach dem Biß müssen verdächtige Tiere unter allen Umständen gefangen und veterinärmedizinisch über wenigstens 10 Tage laufend beobachtet werden. Auch Kadaver müssen sofort einem Veterinäruntersuchungsamt zugeführt werden. Die Frühdiagnose einer Tollwut bei verdächtigen Tieren ist mit Hilfe der nachfolgend aufgeführten Untersuchungen möglich.

Virologisch-serologische Befunde. a) *Tollwutverdächtiges Tier*: Verimpfung von Speichel an Mäuse zur Züchtung des Virus. Corneaabklatsch zum fluoreszenzserologischen Virusantigennachweis. Untersuchung von Gehirnmateriale im Quetschpräparat mit Hilfe der Immunfluoreszenz. b) *Mensch*: Vor dem Tode ist eine zuverlässige virologische Diagnose meist nicht möglich.

Therapie. Eine kausale Behandlung der bereits manifesten Tollwut gibt es nicht. Trotz intensivmedizinischer Maßnahmen verläuft die manifeste Erkrankung praktisch immer tödlich. Nur ganz vereinzelt wird über Behandlungserfolge berichtet.

Von zentraler Bedeutung sind prophylaktische therapeutische Maßnahmen, die im Anschluß an die Bißverletzung durch ein tollwutverdächtiges bzw. tollwütiges Tier erfolgen müssen. Diese betreffen

- a) die Wundbehandlung,
- b) die passive und aktive Immunprophylaxe.

Auswaschen der Wunde mit Wasser und Seife, Desinfektion mit 40–70%igem Alkohol oder 1%igem Zephthol u.ä., chirurgische Revision der Wunde ohne anschließende Naht. Tetanusprophylaxe. Hierdurch kann der Ausbruch der Erkrankung oftmals verhindert werden.

Immunprophylaxe. Eine passive Immunisierung mit Tollwuthyperimmunglobulin vom Menschen ist möglich. Sie wird zusammen mit der aktiven Immunisierung im Verletzungsfall durchgeführt.

Die aktive Schutzimpfung erfolgt heute mit inaktiviertem Tollwutvirus, das auf einer diploiden menschlichen Zelllinie vermehrt und angereichert wurde (HDC-Vaccine). Die Impfung umfaßt 6 Injektionen von je 1 ml Impfstoff (0., 3., 7., 14., 30. und 90. Tag). Mit Schutzwirkung kann 2–3 Wochen nach Beginn der Impfung gerechnet werden. Man kann zu diesem Zeitpunkt bereits hohe Titer neutralisierender Antikörper im Serum der Impflinge nachweisen. Tollwuterkrankungen bei exponierten Personen, die HDC-Vaccine erhielten, sind bisher nicht bekannt geworden. Die Impfung ist in hohem Maße verträglich. Es gibt keine Gegenindikation bei Bißverletzungen durch tollwütige oder tollwutverdächtige Tiere. Die Impfung wird in der Regel nach Exposition eingeleitet. Personengruppen mit hohem Expositionsrisiko (Tierärzte, Jäger, Tierwärter etc.) können auch rechtzeitig prophylaktisch geimpft werden. Die HDC-Vaccine hat die älteren Impfstoffe (Entenembryonenimpfstoff, Kaninchenhirnimpfstoff) abgelöst. Diese sollten wegen hoher Unverträglichkeit (Encephalitis) nicht mehr appliziert werden. Die Tollwutschutzimpfung wird in der Bundesrepublik Deutschland von bestimmten Behandlungsstellen durchgeführt. Die Schutzdauer beträgt 1–2 Jahre. Bei erneuter Exposition innerhalb dieses Zeitraumes genügt eine Auffrischungsinjektion von 1 ml Impfstoff.

Prophylaxe. Aufklärung der Bevölkerung über die Gefahren der Tollwut sowie systematische Bekämpfung

der Seuche unter den Tieren (Bejagen der Füchse, Schutzimpfung der Tiere) sind prophylaktische Maßnahmen. Das Krankenhauspersonal ist bei der Pflege des Patienten infektionsgefährdet (Tragen von Handschuhen, Schutzbrillen, Gesichtsmasken!).

Meldepflicht besteht bei Krankheitsverdacht, gesicherter Diagnose und Todesfällen sowie bei Biß durch ein tollwutkrankes oder -verdächtiges Tier und bei Berührung eines solchen Tieres oder Tierkörpers.

14. Filoviridae

Mikrobiologische Vorbemerkung. Filamente von 80 nm × 710–970 nm (bis 14000 nm); Hüllmembran; helical-symmetrisches Nucleocapsid; ein Molekül einzelsträngige, nichtinfektiöse (–) RNA.

Marburg-Virus. Ebolavirus.

a) Marburg-Viruskrankheit

Definition. Es handelt sich um eine akute, schwer verlaufende Infektionskrankheit, die mit Fieber, Exanthem, Parenchymnekrosen und Hämorrhagien an fast allen Organen sowie mit einer Panencephalitis einhergeht. Erreger ist das Marburg-Virus.

Epidemiologie und Pathogenese. Erkrankungen traten bisher in Marburg, Frankfurt und Belgrad im Jahr 1967 auf, weitere Fälle wurden 1975 in Johannesburg sowie 1980 in Nairobi beobachtet. Von 37 Patienten verstarben 9. Bei den 1967 aufgetretenen Erkrankungen konnten importierte Affen (grüne Meerkatzen) aus Uganda als Infektionsquelle identifiziert werden, wobei direkter Kontakt mit den Tieren, mit deren Blut oder Organen zur Ansteckung des Menschen führte und weitere menschliche Erkrankungen durch Kontakt mit Blut und verschiedenen Körperflüssigkeiten von Patienten ausgelöst wurden. Der Erreger scheint in Zentralafrika weit verbreitet zu sein. Das Virus ruft eine cyclische Infektionskrankheit hervor. Eintrittspforten sind Haut- und Schleimhautläsionen. Die Infektion führt in jedem Fall zu einem manifesten Krankheitsbild, latente Verläufe wurden nicht beobachtet. Befallen sind alle Organe, wobei Parenchymnekrosen und Hämorrhagien sowie eine Panencephalitis das histopathologische Bild prägen. Der Erreger kann während der akuten Krankheitsphase im Blut, im Rachensekret, Urin und Sperma auftreten. Dauerausscheidertum sowie Rezidive weisen auf eine mögliche Viruspersistenz hin.

Klinisches Bild. Die Inkubationszeit beträgt 3–9 Tage. Die Erkrankung beginnt mit einem kurzen Prodromalstadium. Danach folgt die eigentliche klinische Symptomatik mit schwerstem Krankheitsgefühl, Kopf- und Muskelschmerzen. Das Fieber erreicht am 4. Tag seinen Höhepunkt und fällt nach einer Continua am 8. Tag lytisch ab. Viele Patienten entwickelten zu Beginn Übel-

keit mit unstillbarem Erbrechen sowie wäßrige, unbeflußbare Durchfälle. Charakteristisch ist ein zunächst kleinfleckiges, später großflächig konfluierendes Exanthem, welches zwischen dem 5.–8. Tag auftritt, im Gesicht, Rumpf und den Extremitäten beginnt und bald den ganzen Körper erfaßt. Weiterhin ist ein Enanthem zu beobachten. Der Befall des ZNS geht mit psychischen Veränderungen, Koma, Paraesthesien, Psychosen, Krämpfen oder postinfektiöser Myelitis mit Lähmungen einher. Darüber hinaus zeigen sich Veränderungen an nahezu allen parenchymatösen Organen, so an Pankreas, Leber (extrem hohe Transaminasen), Nieren, Hoden und Myokard.

Todesfälle sind Folge von Herz-Kreislauf-Versagen, Anurie oder Koma. Die Krankheitsdauer schwankt zwischen 15 und 20 Tagen, Rezidive sind möglich.

Diagnose. Die Diagnose ergibt sich aus dem charakteristischen Blutbild, dem schweren exanthematisch-hämorrhagischen fieberhaften Krankheitsbild mit Befall nahezu aller parenchymatöser Organe, dem Nachweis des morphologisch typischen Virus sowie serologischen Verfahren.

Laborbefunde. Im *Blutbild* zeigt sich eine erhebliche Leukopenie mit hochgradiger Linksverschiebung und Auftreten von lymphatischen Zellen, die normalerweise nicht im Blut nachweisbar sind. Charakteristisch ist weiterhin eine schwere Thrombocytopenie.

Elektronenoptischer Nachweis der *Viren* in formalinierten Serumpräparaten. Verimpfung von Blut an Meerschweinchen. Vorsicht wegen Infektionsgefahr. Speziallabor erforderlich.

Serodiagnostik. KBR für Routinezwecke; höhere Empfindlichkeit jedoch durch indirekte Immunfluoreszenz. Neuerdings werden Radioimmunassay und ELISA-Test empfohlen.

Therapie. Sie ist lediglich symptomatisch.

Meldepflicht besteht bereits bei Krankheitsverdacht.

β) Ebolavirusinfektion

Klinik. Klinisch nicht von Marburg-Virusinfektion zu unterscheiden. (Fieber 83–100%, Erbrechen 59–81%, Diarrhoe 81–82%, Exanthem 52%, Conjunctivitis 76%, Hämorrhagien 71–81%).

Epidemiologie

Vorkommen. 1976 Ausbruch in Nordwest-Zaire (am Flußchen Ebola) und im Südwest-Sudan: Ca. 500 Fälle, 400 Todesfälle. Erneuter Ausbruch 1979 im Sudan, sporadische Fälle 1978 in Zaire und 1980 in Kenia. Geringe Differenzen zwischen den Virusarten, die im Sudan und in Zaire isoliert wurden. Antikörperträger in der zentral-

afrikanischen Republik, Äthiopien, Guinea, Nigeria, aber auch in Südamerika, hier jedoch mit unbekannter Bedeutung.

Reservoir. Unbekannt.

Übertragung. Siehe Marburg-Virusinfektion. Das Ebolavirus wird v.a. nosokomial übertragen: 35% der Fälle in Zaire waren Schwangere, die bei Vorsorgeuntersuchungen infiziert wurden. Eine andere Gruppe ist durch verunreinigte Injektionsnadeln in einem Hospital infiziert worden. Der Rest sind Sekundärfälle. Auch bei den Fällen im Sudan wurden 1/3 nosokomial in Hospitälern erworben.

Risikopersonen. Krankenhauspersonal und in der Pflege tätige Familienmitglieder sind aufs höchste gefährdet.

15. Bunyaviridae

Mikrobiologische Vorbemerkung. Kugelig, pleomorph, 90–100 nm. Hüllmembran. Helical-symmetrisches Nucleocapsid. 3 Segmente einzelsträngige (–) RNA, Mol. Gew. (total) 4,4–7,8.10⁶.

Genus *Bunya-Virus*: 145 Viren in 16 serologischen Gruppen.

Bunyamwera-Gruppe: Bunyamwera-Fieber.

California-Gruppe: California-Encephalitis, La-Crosse-Encephalitis.

Simbur-Gruppe: Oropouche-Fieber.

Genus *Nairo-Virus*: 27 Viren in 6 Serogruppen.

Krim-Kongo-Gruppe: hämorrhagisches Krim-Kongo-Fieber.

Genus *Phlebovirus*: 30 Viren.

Pappataci-(Sandmücken-)Fieber (Neapel, Sizilien).

Rift-Valley-Fieber.

Genus *Uuku-Virus*: Keine menschenpathogenen Viren.

Nicht klassifiziert: Hantaan-Fieber (hämorrhagisches Fieber mit renalem Syndrom; 32 Synonyme; bekannte ältere Bezeichnung: hämorrhagisches Korea-Fieber; neuester Vorschlag: „muroid virus nephropathy“, da Mäuse die Überträger sind und die Hämorrhagien häufig gegenüber der Nephropathie zurücktreten. Das volle mit Hämorrhagien einhergehende Krankheitsbild hat eine Letalität von 10–15% (Tod durch Schock und Niereninsuffizienz). Diese Form kommt v.a. in Asien vor. In China waren es 1981 angeblich 42000 hospitalisierte Fälle. In Europa milde Form der Nephropathia epidemica (Skandinavien, Osteuropa). Wirte und Vektoren sind Mäuse und Ratten. Tierstallinfektionen sind möglich. Diagnose: Antikörpertiteranstieg. Virusnachweis.

Pappataci-Fieber

Definition und Epidemiologie. Das Pappataci-Fieber ist eine in warmen Ländern vorkommende gutartige akut-fieberhafte Infektionskrankheit. Das Phlebovirus wird durch Stich von Weibchen der Art *Phlebotomus papatasi* übertragen. Das geographische Vorkommen der Erkrankung deckt sich mit der Verbreitung des Vektors, der bis zum 45. nördlichen Breitengrad anzutreffen ist. Somit sind in Europa alle Mittelmeerländer, darüber hinaus Afrika und Asien betroffen. In Endemieländern ist das Pappataci-Fieber eine Kinderkrankheit. Die daraus resultierende Immunität erklärt, warum v.a. auch Fremde von der Erkrankung befallen werden.

Klinisches Bild. Nach einer Inkubationszeit von 3–6 Tagen beginnt die Erkrankung meist plötzlich mit hohem Fieber sowie starken Allgemeinerscheinungen, wie heftigen Kopfschmerzen, schmerzhaften Augenbewegungen sowie Myalgien, besonders im Nacken und Rücken. Weiterhin zeigen sich injizierte Conjunctiven (Lichtscheu) und starke Gesichtsrötung. Appetitlosigkeit sowie Leibschmerzen mit Durchfällen oder Verstopfung sind die Regel, Halsschmerzen können hinzutreten. Charakteristisch sind Bradykardie und Leukopenie. Das Fieber fällt meist nach 3 Tagen kritisch ab (Dreitagesfieber), gelegentlich ist jedoch die Entfieberung bis zum 9. Tag verzögert. Bei vorsensibilisierten Personen kann es gelegentlich durch zahlreiche Phlebotomenstiche zu urticariellen Bildern kommen. Die Rekonvaleszenz verläuft meist verzögert, die Prognose ist absolut günstig, gelegentlich treten meningeale Symptome auf.

Diagnose und Differentialdiagnose. Die Diagnose ist nur unter Berücksichtigung der epidemiologischen Situation zu stellen. Differentialdiagnostisch müssen Malaria, Rückfallfieber, Grippe, Denguefieber, Morbus Bang, Rickettsiosen, Gastroenteritiden u.a. abgegrenzt werden.

Laborbefunde. Die klinische Diagnose wird durch den Nachweis eines Titeranstieges neutralisierender oder hämagglutinationshemmender Antikörper gesichert.

Therapie und Prophylaxe. Die Therapie ist symptomatisch. Die Prophylaxe besteht in der Phlebotomenbekämpfung innerhalb und außerhalb der Wohnungen.

16. Arenaviridae

Mikrobiologische Vorbemerkung. Kugelig, pleomorph. 50–300 nm (110–113 nm), Hüllmembran, helical-symmetrisches Nucleocapsid? 2 Moleküle einzelsträngige, nichtinfektiöse (–) RNA, Mol. Gew. 3,2–4,8 · 10⁶.

Genus Arenavirus: Lymphocytäre Choriomeningitisvirus (LCM-Virus), Lassa-Fieber Virus, Tacaribe-Komplex: Amapari, Junin (argentinisches hämorrhagisches Fie-

ber), Latino, Machupo (bolivianisches hämorrhagisches Fieber), Parana, Pichinde, Tacaribe, Tamiani. Noch nicht endgültig zugeordnet: Flexal, BeAN (293022) Mozambique.

a) Lymphocytäre Choriomeningitis

Definition. Der Begriff „lymphocytäre Choriomeningitis“ (LCM) umfaßt verschiedene klinische Krankheitsbilder, die aufgrund einer Infektion mit dem LCM-Virus entstehen. Dabei können die mit diesem Virus assoziierten Syndrome von einem leichten grippeartigen Krankheitsbild über eine abakterielle Meningitis bis zur Encephalomyelitis reichen.

Epidemiologie. Das LCM-Virus ist weltweit verbreitet. Dabei stellt die graue Hausmaus das wichtigste Keimreservoir dar. Von ihr gehen die meisten menschlichen Infektionen aus. Der Erreger hält sich hartnäckig in einmal befallenen Mäusepopulationen, da er zu einer persistierenden Infektion führt, die auf die Nachkommenschaft übertragen wird. Infizierte Tiere scheiden das LCM-Virus über alle Sekrete und Exkrete aus. In der Bundesrepublik Deutschland ist besonders im Westen eine höhere Durchseuchungsrate bei Hausmäusen festzustellen (in Nordrhein-Westfalen 8%). In diesen Gebieten weisen bis zu 10% der Bevölkerung Antikörper auf. Menschliche Erkrankungen sind trotzdem relativ selten. Sie treten meist im Winter auf, wobei die Ansteckung aerogen, durch Kontakt sowie durch Biß infizierter Mäuse erfolgen kann. Ein weiteres wichtiges Erregerreservoir sind Goldhamster. Für eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung gibt es bisher keine Anhaltspunkte.

Pathogenese. Experimentelle Studien an der Maus liefern Hinweise auf immunpathologische Prozesse: Infektion erwachsener Mäuse führt zu LCM hoher Letalität. Infektion neugeborener Mäuse oder genetisch thymusgestörter Mäuse („Nacktmäuse“) führt zu generalisierter Virusvermehrung mit hoher Viruskonzentration in den Geweben, zunächst ohne klinische Symptomatik. Die Tiere gehen erst viele Wochen später an einer Immunkomplexerkrankung (Virus-AK-Komplexe) zugrunde. Ergänzt man jedoch das T-Zellsystem durch Implantation autologer, spezifisch gegen LCM-Virus sensibilisierter T-Gedächtniszellen, kommt es nach wenigen Tagen zu einer tödlichen Meningoencephalitis: T-Zellen als essentieller pathogenetischer Faktor. Bei leberadaptierten LCM-Virusstämmen kann auf diese Weise immunpathogenetisch eine Hepatitis hervorgerufen werden.

Pathologische Anatomie. Pathohistologisch zeigen sich perivaskuläre und knötchenförmige Infiltrate sowie Hämorrhagien in Gehirn, Leber, Milz und Lungen. Die Arachnoidea ist stark entzündlich verdickt und mit Rundzellen durchsetzt, weiterhin besteht ein Hirnödem.

Klinisches Bild. Das klinisch manifeste Krankheitsbild verläuft entweder lediglich unter den Symptomen einer

Grippe oder als abakterielle Meningitis, Meningoencephalitis bzw. Encephalomyelitis.

Die Inkubationszeit beträgt 6–13 Tage und länger. Danach entwickelt sich ein grippeähnliches Krankheitsbild mit Fieber, Kopfschmerzen und ausgeprägten Myalgien. Relativ häufig bestehen Schmerzen bei Bewegungen der Augen, seltener sind Erbrechen, Halsschmerzen, Photophobie, schmerzhafte Lymphknotenschwellungen, Exanthem, Durchfälle sowie Zeichen einer respiratorischen Infektion. Die genannten Symptome klingen meist nach 5–15 Tagen ab. Biphasische Verläufe treten in etwa $\frac{1}{4}$ der Fälle auf, wobei die genannten Symptome in abgeschwächter Form einige Tage nach Ablauf des Initialstadiums wieder in Erscheinung treten. Triphasisch ablaufende Krankheitsbilder sind selten.

Die *meningitische Form* der LCM zeigt die Symptome einer abakteriellen Meningitis, wobei die meningealen Zeichen einige Tage nach Beginn der o. g. Beschwerden, bei biphasischem Verlauf mit der 2. Krankheitsphase einsetzen. Nur etwa 10% der Fälle mit Meningitis gehen mit einer klinisch manifesten Encephalitis einher. Sehr selten sind encephalomyelitische Verläufe mit Lähmungen.

Verlauf. Die akuten Krankheitserscheinungen klingen meist nach 2–3 Wochen ab, bei schweren Verläufen mit Encephalitis auch später. Auch schwere Lähmungen bilden sich meist weitgehend zurück. Todesfälle sind äußerst selten.

Komplikationen. Selten treten Lungeninfiltrate, Pleuritis, Myokarditis, Perikarditis, Parotitis oder Orchitis auf. Infektionen während der Schwangerschaft können im 1. Trimester zu Aborten, später zu Chorioretinitis, Encephalitis und Hydrocephalus führen.

Diagnose und Differentialdiagnose. Die Diagnose ist klinisch kaum zu stellen. Bei meningitischem oder encephalitischem Verlauf müssen Infektionen durch Viren sowie Leptospirosen und tuberkulöse Meningitiden ausgeschlossen werden.

Laborbefunde. Die BSG ist normal oder leicht erhöht, eine Leukopenie kann auftreten. Im Liquor besteht eine mononucleäre Pleocytose bis 5000/3 Zellen! Der Liquorzucker ist häufig erniedrigt, das Eiweiß ist mitunter sehr stark erhöht.

Mikrobiologisch-serologische Befunde. Die Diagnose ist durch den Nachweis komplementbindender Antikörper oder durch Antikörperrnachweis in einem Radioimmunoassay möglich, wenn Serum im Abstand von 14 Tagen entnommen wird.

Therapie und Prophylaxe. Die Therapie ist symptomatisch. Die Prophylaxe umfaßt die Ausschaltung von verseuchten Hausmäusen und Goldhamstern.

β) Lassa-Fieber

4 serologische Typen des Erregers: Nigeria, Sierra Leone, Liberia, Zentralafrikanische Republik.

Klinisches Bild. Inkubationszeit 3–16 Tage. Schleichen-der Beginn. Hohes Fieber, Gesichtsoedem, Conjunctivitis; Muskelschmerzen; hämorrhagische Exantheme; Pneumonie; Schleimhautgeschwüre, Herz- und Nierenschäden. Bei 44% der Patienten purulente Pharyngitis mit Proteinurie. Bei 80% der Patienten mit diesem Syndrom besteht Lassa.

Prognose. 14fach höhere Letalität, wenn Viruskonzentrationen $>10^{3.6}$ ID₅₀/ml Serum und >150 IU SGPT/l: 55%. Letalität bei hospitalisierten Patienten 16%, bezogen auf alle manifesten Fälle 1–2%. Pathogenese unklar.

Diagnose. Virusisolierung aus dem Blut in Hochsicherheitslabors.

Therapie. Ribavirin war bei „ >150 IU/l SGPT-Fällen“ erfolgreich, wenn in den ersten 6 Tagen der Erkrankung gegeben: Letalität 15/20 bei unbehandelten, 1/19 bei i.v. behandelten Fällen. 1969 erstmals beschrieben bei amerikanischer Krankenschwester in Lassa/Nigeria.

Vorkommen. Westafrika südlich Sahara-Zentralafrikanische Republik. Übertragung durch Rattenausscheidungen. Bei 10 Lassa-Fällen, die nach USA oder Europa importiert wurden, keine Mensch-zu-Mensch-Übertragung. In Afrika ist Pflegepersonal gefährdet.

γ) Argentinisches hämorrhagisches Fieber

Klinisches Bild. Schleichender Beginn, langsamer Temperaturanstieg. Kopfschmerzen, retrobulbäre Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen im Epigastrium. Hauptphase: Injektion der Conjunctiven, periorbitales Ödem, Rötung im Gesicht, am Hals und an der Brust. Zahnfleischblutungen und Blutungen am Gaumen. Vergrößerung cervicalen Lymphknoten. Feinschlägiger Tremor an den Händen und an der Zunge. Letaler Ausgang durch Hämorrhagien in Niere und Gehirn (3–15%). Vermehrung des Virus in hämatopoetischen und lymphatischen Zellen sowie in Monocyten. Aktivierung des Gerinnungs- und Komplementsystems.

Vorkommen in Argentinien: ca. 20000 Fälle/Jahr. Überträger: Infizierte Nagetiere.

Diagnose. Proteinurie. Virämie in früher Phase: Virusnachweis in Gewebekulturen innerhalb von 4 Tagen.

Therapie. Infektion kann mit Rekonvaleszentenserum geheilt werden, wenn dieses innerhalb der ersten 8 Tage nach Erkrankungsbeginn in 3000 therapeutischen Dosen/kg KG verabreicht wird: Behandlung mit Immunglobulin: 1 Todesfall,

90 Überlebende. Behandlung mit Normalplasma: 16 Todesfälle, 81 Überlebende. Direkte neutralisierende Wirkung der Antikörper.

δ) Differentialdiagnose der serösen Meningitis

Das meningeale Syndrom besitzt in der Klinik der Infektionskrankheiten erstrangige Bedeutung. Es ist charakterisiert durch Kopfschmerzen, Dehnungsphänomene (Nackensteifigkeit, Lasègue-Zeichen, Kernig-Zeichen u. a.), Berührungsempfindlichkeit, Zeichen der vegetativen Entgleisung (Dermographismus, Pulsunregelmäßigkeiten, Übelkeit und Erbrechen) sowie durch häufig hinzutretende Allgemeinreaktionen des Organismus (Fieber, Blutbildveränderungen, BSG-Erhöhung).

Als diagnostische Sofortmaßnahmen ist eine *Liquorpunktion* indiziert. Zeigen sich hierbei entzündliche Liquorveränderungen, so sprechen wir von einer serösen (lymphocytären oder aseptischen) Meningitis, wenn der Liquor klar oder leicht getrübt erscheint und in der Regel eine lymphocytäre Pleocytose erkennen läßt, und von einer eitrigen (bakteriellen) Meningitis (s. S.126), wenn er ein trübes bis eitriges Aussehen und hohe granulocytäre Pleocytose aufweist.

Es ist jedoch zu betonen, daß bei jeder Meningitis auch eine unterschiedlich starke Beteiligung des Gehirns vorliegt. Unter Berücksichtigung dieser Tatsache sprechen wir dann von einer Meningitis, wenn Liquorbefund und Zeichen der meningealen Entzündung als Leitsymptome dominieren. Besteht jedoch zwischen den Symptomen des Hirnbefalls und denen der Hirnhautentzündung ein ausgewogenes Verhältnis, so sollte man die Bezeichnung Meningoencephalitis wählen.

Bei seröser Meningitis findet sich im Liquor eine Pleocytose, in der Regel um einige 100/3 Zellen, mitunter höher bis 3000/3 und mehr (Enteroviren, lymphocytäre Choriomeningitis). Dabei dominieren Lymphocyten, in der Frühphase der Erkrankung weisen Granulocyten häufig einen hohen Anteil an der Gesamtzellzahl auf. Das Liquoreiweiß ist nur mäßig erhöht und kann gelegentlich sein Maximum erreichen, wenn die Pleocytose schon rückläufig ist (z.B. Poliomyelitis). Der Liquorzucker zeigt i.allg. normale Werte, er kann jedoch auch leicht erniedrigt sein (Mumps, lymphocytäre Choriomeningitis).

- a) Seröse Meningitiden können durch eine Reihe von Viren hervorgerufen werden. Hierzu gehören Infektionen mit Enteroviren (Coxsackie A, B, ECHO, Polio), Herpesviren (Herpes simplex Typ 1, 2, Varicellen-Zoster, Epstein-Barr, Cytomegalie), Myxo- und Paramyxoviren (Influenza, Parainfluenza, Mumps, Masern), Adenoviren, dem Virus der lymphocytären Choriomeningitis sowie Flaviviren und dem Rötelnvirus. Weiterhin sei der Erreger des Exanthema subitum erwähnt.
- b) Das Bild einer serösen Meningitis kann jedoch auch durch die Erreger der folgenden Erkrankungen ausgelöst werden: Brucellose, Listeriose, Tuberkulose,

Lues, Leptospirose, Actinomykose, Scharlach, Typhus, Tularämie, Rickettsiosen, Ornithose, Pilzinfektionen (insbesondere Kryptokokkose), Toxoplasmose, Malaria sowie der Katzenkratzkrankheit.

- c) Meningitiden mit einer niedrigen, d.h. nichteitrigen granulocytären Pleocytose können u.a. auftreten bei Infektionen durch *Clostridium perfringens*, Gonokokken, *Pseudomonas aeruginosa*, *Yersinia enterocolitica*, *Neisseria catarrhalis* sowie bei Listeriose und Lues. Auch anbehandelte, beginnende oder foudroyant verlaufende eitrige Meningitiden können dieses Syndrom zeigen. Schließlich sei noch einmal betont, daß Viruserkrankungen im Frühstadium z.T. eine granulocytäre Pleocytose durchlaufen, ehe sie den charakteristischen lymphocytären Liquor zeigen.
- d) Eine sympathische oder konkomitierende Meningitis bei Affektionen in der unmittelbaren Nachbarschaft (Eiterherde, Hirnabsceß, Tumoren) kann mit klinischen Befunden einer serösen Meningitis einhergehen, desgleichen eine unzureichend behandelte bakterielle Meningitis.
- e) Seröse Meningitis als Folge einer toxischen Reizung der Meningen: Häufig bei Typhus, Keuchhusten, Ruhr, Scharlach, Pneumonien, Pyelitis u.a.
- f) Meningismus nichtinfektiöser Genese: Insolation, chemische Gifte, artifizielle Eingriffe und Medikamentenwirkung, Subarachnoidalblutung, intrakranielle Raumforderung, Exsiccose u.a.

ε) Differentialdiagnose des Encephalitisyndroms

Unter Encephalitis im eigentlichen Sinn verstehen wir eine Erkrankung, bei der es als Reaktion auf Erreger zu entzündlichen Veränderungen des Gehirnparenchyms kommt. Diese können klinisch zu ganz unterschiedlichen Bildern führen, wobei je nach Ausdehnung des encephalitischen Prozesses mehr auf einen diffusen Befall hinweisende Symptome oder sog. neurologische Herdzeichen zu unterscheiden sind. Bei Mitbeteiligung oder isoliertem Befall des Rückenmarks sprechen wir von Encephalomyelitis bzw. Myelitis. Die mehr oder minder stark ausgebildete Miterkrankung der Hirnhäute prägt das Ausmaß der entzündlichen Liquorveränderungen.

- a) Häufigste Erreger einer Encephalitis sind Viren. Hierzu gehören die schon in Abschn. „seröse Meningitis“ genannten Enteroviren, Herpesviren, Myxo- und Paramyxoviren, Adenoviren, Flaviviren, das Virus der lymphocytären Choriomeningitis, das Rötelnvirus sowie der Erreger der Encephalitis lethargica und das Tollwutvirus. Encephalitiden werden weiterhin bei Pocken und Exanthema subitum als Komplikationen beobachtet.

Darüber hinaus können auch die folgenden Erkrankungen mit einer Encephalitis einhergehen: Rickettsiosen, Ornithose, Leptospirosen, Lues, Typhus, Brucellose, Listeriose, Tularämie, Malaria, Schlafkrankheit, Toxoplasmose, Trichinellose sowie Pilzinfektionen.

- b) Als besondere Gruppe werden heute die sog. *para- und postinfektiösen* Encephalitiden und Encephalomyelitiden abgegrenzt. Sie treten in der Regel 4–18 Tage nach Beginn verschiedener Infektionskrankheiten auf, insbesondere bei Masern, Mumps, Windpocken, Röteln, Influenza, Pocken, infektiöser Mononucleose sowie banalen Infektionen der oberen Luftwege. Sie können sich jedoch auch bereits vor Ausbruch der genannten Erkrankungen sowie ohne klinische Hinweiszeichen für eine systemische Virusinfektion manifestieren.

Ein mit der para- oder postinfektiösen Encephalomyelitis pathomorphologisch identisches Bild kann nach Impfungen gegen Pocken und Tollwut auftreten (sog. postvaccinale Encephalomyelitis).

- c) Kreislaufabhängige (Cholera, Lassa-Fieber, Scharlach, hämorrhagische Fieber) oder bei hohem Fieber auftretende *toxische* Encephalopathien (Sepsis, Scharlach, Diphtherie, Shigellosen, Gasbrand, Keuchhusten u.a.) oder durch Stoffwechselentgleisung bedingte Symptome (Leber- oder Nierenversagen bei Leptospirosen und Gelbfieber) sind von einer Encephalitis im eigentlichen Sinn abzugrenzen. Sie werden jedoch als Teilerscheinung bei der Mehrzahl der Infektionskrankheiten beobachtet.
- d) *Gehirnabszesse* entstehen aus einer eitrigen Encephalitis durch Fortleitung eines Prozesses in den Nasennebenhöhlen, dem Mittelohr oder den Meningen, besonders häufig entwickeln sie sich jedoch als Folge einer metastatischen Verschleppung bakterienhaltiger Vegetationen im Rahmen einer infektiösen Endokarditis. Als Erreger kommen sämtliche pyogenen Keime in Frage. Weiterhin können *Hirnvenen-* oder *Sinusthrombosen* zu den Symptomen einer Meningoencephalitis führen.
- e) Meningoencephalitiden werden mitunter im Rahmen eines Behçet-Syndroms oder einer Sarkoidose beobachtet. Desgleichen können sie nach Verabreichung von Antiseren oder intrathecaler Gabe verschiedener Noxen auftreten. Die Wernicke-Encephalopathie ist Folge eines Vitamin-B₁-Mangels.

Therapie der Encephalitiden und serösen Meningitiden. Virusmeningitiden sind in der Regel gutartige Erkrankungen, die folgenlos abheilen und lediglich symptomatisch behandelt werden sollten.

Mit Ausnahme von Acyclovir, welches zur Therapie der durch Herpes-simplex-Virus ausgelösten Encephalitiden erfolgreich eingesetzt wird, stehen uns für die übrigen Virusencephalitiden bisher keine spezifischen Mittel zur Verfügung. Symptomatische Maßnahmen gelten den Komplikationen, wie Coma, Krämpfen und der intrakraniellen Drucksteigerung. Da Corticosteroide die Abwehr hemmen sowie möglicherweise die weitere Ausbreitung der Viren fördern, sollten sie nicht eingesetzt werden. Lediglich schwere intrakranielle Druckerhöhungen stellen eine mögliche Indikation zur Therapie mit Dexamethason dar. Bei para- und postinfektiösen Encephalitiden können in einigen Fällen therapeutische Effekte durch Corticosteroide erzielt werden. Ihr Einsatz sollte jedoch auf Verläufe mit intrakranieller Drucksteigerung begrenzt werden. Zur Therapie der übrigen, nichtviralen Meningitiden und Encephalitiden s. Spezialkapitel.

Meldepflicht besteht bei Erkrankung und Tod an Meningitis/Encephalitis.

17. Retroviridae*

Mikrobiologische Vorbemerkung. Kugelig, pleomorph, 80–100 nm; Hüllmembran; helical-symmetrisches Nucleocapsid; 2 identische Moleküle einsträngiger (+) RNA, Mol.Gew. des Monomers: $3 \cdot 10^6$; reverse Transcriptase.

Unterfamilie Oncovirinae

Genus Typ-C Oncovirus: Vorkommen bei Säugern, Vögeln und Reptilien, u.a. Mäuseleukämie- und Mäusesarkomviren, Hühnerleukämie- und Hühnersarkomviren, z. B. Rous-Sarkomvirus.

Genus Typ-B Oncovirus: Mäusemammatumovirus.

Genus Typ-D Oncovirus: Mason-Pfizer-Affensarkomvirus.

Unterfamilie Spumavirinae. Keine Tumoren. Vacuolisierte Zellen in der infizierten Zellkultur. „Foamy“-Viren. Persistierende Infektionen.

Unterfamilie Lentivirinae. Keine Tumoren. Prototyp ist das Visna-Virus der Schafe. Es ruft eine Entmarkungsencephalitis mit pathologisch-anatomischen Veränderungen in der Lunge und im RES hervor. Andere Viren dieser Unterfamilie sind das Maedi-Virus der Schafe (progressive Pneumonie), das „caprine arthritis encephalitis virus (CAEV) der Ziege, das „equine infectious anemia virus“ (EIAV) der Pferde sowie das „simian T-cell lymphotropic virus“ (STLV-III) der Affen, neuerdings auch als SIV, als „simian immunodeficiency virus“ bezeichnet, da es bei verschiedenen Affenspecies, u.a. Macacacn, Meerkatzen, ähnlich wie HIV-1 und HIV-2 beim Menschen AIDS hervorrufen kann. HIV-1 und HIV-2 sind Erreger des humanen AIDS („acquired immunodeficiency syndrome“), des ARC („aids related complex“), des LAS („lymphadenopathy syndrome“), und einer subakuten Encephalitis.

Die genomische RNA des HIV umfaßt ca. 9200 Basen. Analysiert man dieses Genom in Form der in das Wirtszellgenom integrierten DNA, findet man den für Retroviren typischen Aufbau eines Provirus mit den LTR- („long terminal repeats“-)Sequenzen am 5'- und am 3'Ende, die die 3 Hauptgene gag, pol und env flankieren, wobei als Besonderheit zusätzliche Gene mit regulatorischen Funktionen auftreten. Alle 3 Leseraster des Genoms werden genutzt.

* Dieses Kapitel stammt mit Ausnahme des Abschn. „Klinisches Bild“ (R. Eckhardt) von R. Thomssen.

Schema des HIV-1 Provirusgenoms

5'LTR-gap-pol-zentrale Region -env-orfF-3'LTR
 sor
 tat
 R
 trs/art

Das Gen *gag* kodiert für 3 Proteine, p18, p24 und p13, wobei p24 das Capsidprotein des zylindrischen „cores“, des nucleinsäurehaltigen Innenkörpers des Virus, darstellt, und p18 ein Protein ist, das die Hüllmembran des Virus von innen her auskleidet. Die *gag*-Proteine werden aus einem Vorläuferprotein, das die *gag*- und *pol*-Region umfaßt, über eine p55-Zwischenform durch proteolytische Spaltung in die 3 kleineren Proteine prozessiert. Das Gen *pol* umfaßt am 5'Ende ein Gen für die Bildung einer Protease, die virale Polyproteine prozessiert, im mittleren Teil Abschnitte, die für die reverse Transcriptase kodieren und am 3'Ende eine Genregion für die Bildung einer Endonuclease. Das Gen *env* kodiert für die Glykoproteine der Hüllmembran, wobei gp41 das Transmembranprotein darstellt und gp120, das äußere Membranprotein, mit gp41 verknüpft ist. Über gp120 kann das HIV an den CD4-Receptor der T4⁺-Lymphocyten gebunden werden. Für sämtliche Transcriptionen des HIV-Provirusgenoms steht nur ein Promoter zur Verfügung. Er liegt im 5'LTR. Die m-RNA des *env*-Gens wird durch „splicing“ mit der Promoterregion verknüpft, die *gag-pol*-Region auf diese Weise übersprungen. Gp120 und gp41 werden dann aus einem Vorläuferprotein gp160 durch Proteolyse gebildet. Neben diesen 3 Hauptgenen haben HIV-1 und HIV-2 5 zusätzliche „offene Leserahmen“, die bei der Virussynthese exprimiert werden und gegen deren Produkte der infizierte Organismus Antikörper bildet. Die m-RNA wird in jedem Falle durch „splicing“ mit der Promoterregion verknüpft. Bei den Genen für *tat* und *trs/art* liegen jeweils 3 „Exons“ vor. *Sor*, *R* und 3'*orf* (oder *orf F*) sind je durch 2 Exons vertreten. Das Produkt von *tat* reguliert die Transcription, indem es sich an den Receptor TAR, eine Provirussequenz unmittelbar vor dem Transcriptionssignal im 5'LTR lokalisiert, binden kann. Das Produkt von *trs/art* scheint die „splicing“-Vorgänge zu regulieren. Das 3'*orf*-Genprodukt hat funktionelle Ähnlichkeiten mit dem *ras*-Oncogenprodukt. HIV-1 und HIV-2 haben einen ähnlichen Genomaufbau. HIV-2 umfaßt 9671 Nucleotide (als RNA). Der Unterschied zum HIV-1 beruht im wesentlichen auf längeren LTR-Sequenzen. Außerdem besitzt HIV-2 einen weiteren offenen Leserahmen in der zentralen Region, das Gen X.

HIV-1 und HIV-2 sind allerdings in bezug auf Homologien in der Nucleotidsequenz nur entfernt miteinander verwandt. Die Homologien betragen in der *gag*- und *pol*-Region ca. 60%, in den anderen viralen Genen und in den LTR-Sequenzen nur 30–40%, wobei diese Übereinstimmungen erst zustandekommen, wenn man eine Fülle von Insertionen bzw. Deletionen postuliert. Die *gag*-Proteine von HIV-2 zeigen eine geringe serologische Kreuzverwandtschaft zu den HIV-1 *gag*-Proteinen. Eine

größere Verwandtschaft besteht zum SIV. HIV-2 und SIV sind in allen Antigenen der *gag*-, *pol*- und *env*-Proteine kreuzreaktiv. Es besteht die Möglichkeit, daß HIV-2 und SIV lediglich Mutanten des gleichen Virustyps sind. Für die Lentivirinae ergeben sich auf diese Weise 3 Untergruppen: 1. Visna, Maedi, CAEV und EIAV; 2. HIV-2 und SIV; 3. HIV-1.

a) Adulte T-Zell-Leukämie und tropische spastische Paraparese

Aufgrund epidemiologischer und molekularbiologischer Befunde kann heute das HTLV-1 als Erreger der *adulten T-Zell-Leukämie (ATL)* angesehen werden, die 1977 als endemische Erkrankung in SüdJapan entdeckt wurde und v.a. in Japan und im karibischen Raum verbreitet ist. Regelmäßig werden außerdem Antikörper gegen HTLV-1 bei der *tropischen spastischen Paraparese (TSP)*, in Japan als HTLV-1-assoziierte Myelopathie (HAM) bezeichnet, nachgewiesen. Charakteristisch für die TSP sind fleckförmige lymphocytäre perivaskuläre Infiltrate der kleinen Gefäße des Rückenmarks. Im Gegensatz zur multiplen Sklerose verläuft die Erkrankung ohne Remissionen progredient. Die Assoziation zwischen positivem Anti-HTLV-1-Befund und TSP wurde 1985 in Martinique erstmals beobachtet, ist jedoch auch in Japan häufig.

Nicht jede Infektion mit dem HTLV-1 führt zu einer manifesten Erkrankung. In SüdJapan kommen auf 1000 Virusträger (anti-HTLV-1-positiv) etwa 1–2 manifeste Fälle von ATL pro Jahr. Auf den Inselgruppen um Okinawa sind bis zu 15% der Bevölkerung anti-HTLV-1-positiv. Neuerdings werden Anti-HTLV-1-Träger aus verschiedenen Teilen der Erde gemeldet: Süditalien, Ghana, Neuguinea. Die Übertragungsart ist noch unklar, erfolgt jedoch auch durch Blutspenden. In Japan konnte die Übertragung durch Voruntersuchung der Spender von 9% (1981–85) auf 0,1% (1986/87) reduziert werden.

Typisch für Retroviren der HTLV-1-Familie ist die sog. „pX“-Sequenz, auch „*tat*“-Sequenz genannt, die das Interleukin-2-Gen und den Receptor für Interleukin-2 aktiviert. Primär scheint die Lymphocyteninfektion zu sein, die in einem Falle zur onkogenen Transformation, im anderen Falle zu einer chronischen Aktivierung führt. Das Virus scheint nicht in engerem Sinne neurotrop zu sein. Ob TSP und ATL durch dasselbe Virus hervorgerufen werden, ist offen. Jedenfalls bestehen Antigengemeinschaften. Bei Verdacht sollte eine Bestimmung von Anti-HTLV-1 durchgeführt werden.

β) Erworbenes Immundefektsyndrom, HIV-bedingte subakute Encephalitis („acquired immunodeficiency syndrome“; „AIDS“; AIDS-related complex: ARC; Lymphadenopathiesyndrom: LAS)*

Definition. Eine durch Infektion mit dem „human immunodeficiency virus“, HIV-1 oder HIV-2, hervorgerufene Schädigung zentraler, an das T4⁺-Helferlymphocytensystem geknüpfter immunologischer Funktionen mit der Folge einer sich nach langer Latenzphase langsam entwickelnden schweren Immunschwäche, die in Form zahlreicher opportunistischer Infektionen, Tumorerkrankungen oder eines HIV-Kachexiesyndroms (u.a. Gewichtsverlust, Kräfteverfall, Fieber) manifest wird. Daneben kann, vermutlich als Folge neurotroper Eigenschaften des Virus, eine direkte Schädigung des ZNS (subakute Encephalitis, Demenz) eintreten. ARC und LAS können als Vorstadien des Vollbildes der AIDS-Erkrankung aufgefaßt werden (keine opportunistischen Infektionen, Lymphknotenhyperplasien, HIV-Kachexiesyndrom u.a.), jedoch entwickelten in verschiedenen prospektiven Studien innerhalb von 2–3 Jahren nur 7–17% das volle, zu über 80% tödlich verlaufende Krankheitsbild.

Klinisches Bild. Der klinische Verlauf des erworbenen Immundefektsyndroms läßt sich je nach Ausmaß des Immundefekts und den damit korrelierten Symptomen in 3 Stadien unterteilen (Abb.9).

Stadium 1. Es umfaßt die lange Inkubationsperiode von Monaten bis zu 5 Jahren (Latenzphase). Klinische oder immunologische Veränderungen sind nicht faßbar. Es können lediglich Antikörper gegen HIV-1 nachgewiesen werden.

Im Verlauf prospektiver Studien an Angehörigen von Risikogruppen hat man jedoch beobachtet, daß 1–10 Wochen nach gesicherter HIV-1-Infektion klinisch faßbare Symptome auftreten, die einem Mononucleose-ähnlichen Krankheitsbild entsprechen mit Lymphadenopathie, Krankheitsgefühl, Fieber und Exanthem. Die Beschwerden hielten etwa 2 Wochen und länger an, danach waren die Patienten unauffällig und es folgte die o.g. Latenzphase der Infektion.

Stadium 2. Der Inkubationsperiode folgt das Stadium 2, das in der Regel mit einer generalisierten Lymphadenopathie einhergeht (Stadium der Lymphadenopathie). Daneben bestehen unspezifische Symptome wie Müdigkeit, Leistungsabfall, Inappetenz, Gewichtsverlust, Nachtschweiß sowie intermittierende Fieberschübe oder anhaltende subfebrile Temperaturen (HIV-Kachexie-Syndrom). Weiterhin können Diarrhoen, vielgestaltige

Abb.9. Nachweis von Antikörpern gegen HIV-1 in menschlichem Serum und in Liquor mit Hilfe des Immunblotverfahrens. **Antigen:** HIV-1 aus der permanenten OKT4-positiven T-Lymphocytenlinie H9 (Geschenk von Dr. Gallo) nach Spaltung mit SDS und anschließender Elektrophorese in Polyacrylamidgel (15%ig). **Antikörper:** Von Patient mit HIV-1-Infektion. Bahn 1: Serum-IgG 120 µg/ml. 2. Serum-IgG 10 µg/ml. 3. Serum-IgG 5 µg/ml. 4. Serum-IgG 2,5 µg/ml. 5. Liquor-IgG 2,5 µg/ml. 6 Pos Kontrolle, 60 µg Serum-IgG/ml. **Farbung:** Mit Anti-Human-γ von der Ziege, konjugiert mit alkalischer Phosphatase. Ähnliche Ergebnisse in allen 6 Bahnen (Freundlicherweise überlassen von Herrn Prof. Dr. W. Büttner, Abt. für Spezielle Medizinische Mikrobiologie, Zentrum für Hygiene und Human-genetik, Universität Göttingen)

mucocutane Efflorescenzen (passagere Exantheme, Pyodermien, Herpes-simplex-Läsionen) auftreten. Der Verdacht eines erworbenen Immundefektsyndroms muß dann erhoben werden, wenn mindestens 2 der o.g. Symptome länger als 4–6 Monate persistieren oder in diesem Zeitraum rezidivieren.

Hinzu treten erstmals meßbare Veränderungen des Immunsystems: Leichte Verminderung der T-Helferzellen (T_H) bei Vermehrung der T-Suppressorzellen (T_S), wodurch der T_H/T_S-Quotient unter 1,4 absinkt (normal: 1,4–2,0); polyklonale B-Zellenaktivierung mit IgG- und IgA-Erhöhung, Auftreten verschiedener Autoantikörper (antinucleäre Faktoren, Rheumafaktoren, antimitochondriale Antikörper, Antikörper gegen Blutzellen u.a.). Es besteht eine Leukocytose mit Lymphocytose, selten eine Lymphopenie.

Die Lymphknotenhistologie läßt eine folliculäre Hyperplasie der Sekundärfollikel mit diffuser Durchwanderung von T_S-Zellen erkennen.

Das Stadium der Lymphadenopathie kann sich über 3 Jahre erstrecken. Ebenso sind Stillstand oder Rückbildung der klinischen und laborchemischen Veränderungen möglich. Nur bei einem relativ kleinen Teil entsteht innerhalb kürzester Zeit das Vollbild des AIDS. Letzteres kann sich jedoch auch ohne vorausgehende Symptome des Lymphadenopathiestadiums entwickeln. Aufgrund dieser Eigenständigkeit des Stadiums 2 spricht man auch von einem „AIDS-related complex“ oder dem Lymphadenopathiesyndrom.

* Rasch zugängliche Zeitschriften mit aktueller AIDS-Berichterstattung: *Grundlagen:* Nature, Science; *Medizin:* The Lancet, New England Journal of Medicine; Morbidity and Mortality Weekly Report (Center for Disease Control, Atlanta, Georgia 30333/USA), Bundesgesundheitsblatt.

Stadium 3. Es liegt nun das vollständige Krankheitsbild des erworbenen Immundefektsyndroms vor („full-blown AIDS“). Als Ausdruck des schweren cellulären Immundefekts kommt es zu akuten, persistierenden oder recrudescierenden klinischen Manifestationen folgender Infektionen mit sog. opportunistischen Mikroben: **Bakterien:** Recrudescierende Erkrankungen durch *Haemophilus*, Streptokokken und anderen pyogenen Bakterien (insbesondere bei Kindern unter 13 Jahren); mykobakteriell bedingte Erkrankungen, soweit sie nicht durch *Mycobacterium tuberculosis* hervorgerufen werden und nicht nur auf Lunge, cervicale Lymphknoten oder Hiluslymphknoten beschränkt sind; rezidivierende Septicämien durch Salmonellen (außer *Salmonella typhi*). **Viren:** Cytomegalie mit verschiedenen Organmanifestationen (einschließlich Auge, Gehirn oder Darm); Herpes-simplex-Virusinfektionen sind verdächtig, wenn sie länger als 1 Monat mit mucocutanen oder Schleimhautulcerationen persistieren. **Pilze:** Candidiasis des Oesophagus und systemische Formen, extrapulmonale Kryptokokkose, Histoplasmose, Coccidioidomykose. **Protozoen:** Toxoplasmose des Gehirns, Pneumocystis-carinii-Pneumonie, Isosporiasis- oder Cryptosporidiasis-Diarrhoe längerer Dauer. Lunge, ZNS und Gastrointestinaltrakt werden bevorzugt von den opportunistischen Erregern befallen (relative Häufigkeiten s.S. 71). Die zweite Gruppe von Erscheinungen bilden die **Tumoren** oder **tumorähnliche Erkrankungen:** Kaposi-„Sarkom“ und primäre Lymphome des Gehirns v.a. bei Patienten unter 60 Jahren, Non-Hodgkin-Lymphome vom B-Zelltyp oder von unbekanntem Immunphänotyp, sowie Lymphome bestimmter histologischer Typen: ICD-9-CM (1978): Codenummer 200.0 und 200.2; ICD-O (oncologic histologic types, 1976): Codenummer 9600/3, 9601/3, 9612/3, 9632/3, 9633/3, 9040/3, 9641/3, 9750/3.

Lymphome mit Z-Zellimmuntyp kommen nicht in Betracht. Ein *HIV-Kachexiesyndrom* liegt vor, wenn spontane Gewichtsverluste von mehr als 10% des üblichen Körpergewichts eines Patienten sowie eine chronische Durchfallerkrankung bzw. ein Kräfteverfall mit Fieber unbekannter Ursache besteht. Eine *HIV-Encephalopathie* („HIV-Demenz“) muß angenommen werden, wenn Bewußtseinsstörungen oder motorische Funktionsstörungen, die sich im beruflichen oder privaten Leben störend bemerkbar machen, vorliegen. Kinder bleiben in ihrem Verhalten auf bestimmten Entwicklungsstufen stehen oder es kommt zu Rückentwicklungen. Besonderheiten sind die Entwicklung einer *progressiven multifokalen Leukencephalopathie* (JC-Virus?) sowie die lymphoide interstitielle Pneumonie oder die pulmonale lymphoide Hyperplasie (*LIP/PLH-Komplex*) bei Kindern unter 13 Jahren.

Die T_H -Zellen sind stark vermindert (unter 300–400 T_H -Zellen/ μ l), der T_H/T_S -Quotient liegt unter 0,5. Reaktionen vom verzögerten Typ sind nicht mehr provozierbar. Häufig besteht eine Leukopenie, mitunter sogar eine Pancytopenie. Die Immunglobuline sind wieder normal oder noch erhöht.

Lymphknotenvergrößerungen findet man nur noch in Einzelfällen. Histologisch zeigt sich meist eine ausgeprägte Lymphadenitis.

Die Erkrankung ist in diesem Stadium irreversibel und führt in nahezu 100% zum Tode.

Pathogenese. Obwohl mangels eines geeigneten Tiermodells bislang nicht im Sinne der Henle-Koch-Postulate der Beweis für die Erregernatur des HIV geführt werden konnte, kann aufgrund einer Fülle epidemiologischer und virologischer Befunde nicht mehr daran gezweifelt werden, daß die Infektion mit HIV zum AIDS führt.

Infektionswege. Die einzige bekannte Infektionsquelle für HIV-1 ist der Mensch, bei HIV-2 kommen auch Affen in Betracht. Die Übertragung erfolgt durch Geschlechtsverkehr und durch Kontakt, insbesondere percutanen Kontakt mit infiziertem Blut oder infizierten Gewebeflüssigkeiten (s. S. 72). Dabei kann freies, aber auch zellgebundenes Virus aufgenommen werden. Nach einer in Abhängigkeit von der Infektionsdosis und von Faktoren des Wirtsorganismus stark variierenden Latenzphase kann in den auf die Infektion folgenden Wochen HIV-1 aus dem Blut angezüchtet oder auch virales Antigen nachgewiesen werden. 4–6 Wochen nach der Infektion, manchmal erst nach einem halben Jahr, sind die ersten Antikörper nachweisbar (s. S. 70), die dann über viele Monate oder Jahre persistieren können, ohne daß Krankheitszeichen erkennbar sind. HIV kann weiterhin aus Blutlymphocyten angezüchtet werden. Die Antikörper persistieren auch bei klinischer Manifestation der Infektion. Sie verschwinden manchmal im letzten Stadium der Erkrankung.

HIV vermehrt sich v.a. in $T4^+$ -Lymphocyten, den $T4^+$ -Helferzellen, daneben in geringem Maße auch in Monocyten, Makrophagen und Zellen des ZNS. Die Aufnahme des Virus in die Zelle erfolgt über den sog. CD4-Receptor, ein kompliziert gebautes immunglobulinähnliches Glykoprotein in der Membran von $T4^+$ -Lymphocyten, das kürzlich auch in Zellen des ZNS nachgewiesen wurde. Ob das Virus daneben noch auf andere Weise aufgenommen werden kann, ist unbekannt. Das HIV vermehrt sich in den $T4^+$ -Lymphocyten über einen für Retroviren typischen Mechanismus (s. u.). Neu gebildetes Virus kann weitere Zellen infizieren, wobei die Infektion durch freigesetzte Viruspartikel, aber auch durch Zell-Zell-Kontakt über Cytoplasmabrücken erfolgen könnte.

Virusvermehrung. Nach Aufnahme des Virus in die Wirtszelle ist für die Virusvermehrung die Integration der zuvor mit Hilfe der viralen reversen Transcriptase transkribierten und circularisierten viralen DNA in das Wirtszellengenom essentiell. Allerdings findet man bei diesem Virus erstaunlich viel nicht integrierte virale DNA in linearer und circularisierter Form im Cytoplasma. An der integrierten viralen DNA, dem Provirus, wird genomische virale RNA sowie durch „splicing“

auch m-RNA zur Bildung der Virusstrukturproteine und der virusspezifischen Nichtstrukturproteine gebildet (s. S. 70). Die Reifung des Virus erfolgt durch Knospung an der zuvor durch die Virusglykoproteine gp41 und gp120 modifizierten Wirtszellmembran. Dabei geht die Wirtszelle zugrunde. Ob das Provirus im Sinne einer echten Latenz in einer Zelle über lange Zeit reprimiert bleiben oder bei Fortexistenz der Wirtszelle auf Sparflamme Virus produzieren kann, ist nicht ganz entschieden. Jedenfalls führt auf der Ebene des Organismus jede Infektion mit HIV zu einer lebenslang persistierenden Infektion, sei sie nun klinisch manifest oder nicht. Mitogene Reize, wie z.B. virale Infektionen (HCMV, HBV und HSV) oder Antigene und Allogene verschiedener Art (Samen, Blut, Transplantate), scheinen die Expression der viralen DNA aktivieren zu können.

Zelltod. Der Mechanismus des cytopathologischen Effektes des Virus ist unklar. *In vitro*, bei der Infektion susceptibler, meist oncogen transformierter, lymphocytärer Zellen mit dem HIV kann manchmal eine Wechselwirkung zwischen den durch die viralen Proteine modifizierten Zellmembranen und infizierten oder nicht-infizierten Nachbarzellen mit der Bildung von Zellfusionen und Syncytienbildung (Riesenzellen), u.U. auch eine „Autofusion“ eintreten. Dabei scheint gp120 die Bindung und gp41 die Fusion zu vermitteln. Nach Fusion sterben die Zellen rasch ab. Es muß daneben andere, molekular-pathologische Mechanismen der virusbedingten Cytolyse geben, denn infizierte Lymphocyten können auch ohne Syncytienbildung zugrundegehen. *In vivo* ist auch eine lytische Zerstörung der infizierten Lymphocyten durch cytotoxische T-Lymphocyten denkbar, die durch virale Proteine induziert werden, wobei außerdem eine Aktivierung der HLA-Klasse-II-Antigene auf der Zelloberfläche der infizierten Zielzellen beteiligt sein könnte. Zielzellen für die cytotoxischen T-Lymphocyten könnten auch nicht-infizierte T4⁺-Zellen sein, die freies gp120 gebunden haben. Es könnten durch die HIV-Infektionen in den T4⁺-Zellen auch Rezeptoren für andere Viren, wie z.B. HCMV, aktiviert werden und diese dann den Zelltod herbeiführen.

Die Rolle antiviraler Antikörper bei der Infektion. Im Immunblut kann man eine Fülle von Antikörpern gegen HIV-1 Antigene nachweisen (s. S. 67), die im Zuge der Infektion im menschlichen Organismus induziert werden. Daneben kann man auch neutralisierende Antikörper im Serum nachweisen, die susceptible Zellkulturen partiell vor Infektion mit dem HIV-1 schützen können. Die genaue molekulare Lokalisation der Epitope, gegen die neutralisierende Antikörper gerichtet sind, ist nicht bekannt, wenn auch das gp120 am ehesten in Betracht kommt. *In vivo* kann trotz Anwesenheit neutralisierender Antikörper die Erkrankung voranschreiten. Entweder ist die Aktivität dieser Antikörper zu niedrig, oder das Virus kann sich der Neutralisation durch rasche Mutationen entziehen, oder das Virus breitet sich von Zelle zu Zelle über cytoplasmatische Brücken aus, ein

Weg, der durch Antikörper nicht blockiert werden kann. Der neutralisierende Antikörper kann jedoch offenbar auch blockiert, die virale Infektiosität parallel dazu gesteigert werden: Kürzlich wurde im Serum von HIV-infizierten Patienten ein für HIV-1-spezifisches multifaktorielles System gefunden, das die Infektiosität des Virus *in vitro* in der Zellkultur verstärkt, wenn man es dieser Kultur zusetzt. Der eine Faktor scheint ein HIV-1-spezifischer Antikörper zu sein, der andere eine unspezifische, in jedem frischen Serum vorhandene hitzelabile Komplementkomponente des „alternate pathway“. Beide Faktoren zusammen führen zu einer Verstärkung der HIV-Infektiosität und zu einer Unterdrückung der neutralisierenden Aktivität eines Serums. Der Mechanismus ist unklar.

Immunsuppression. Über direkten Zellkontakt oder mit Hilfe von Lymphokinen nimmt der T4⁺-Lymphocyt als sog. Helferzelle eine zentrale Aufgabe im Immungeschehen wahr. Er induziert Makrophagen, Monocyten, B-Zellen, daneben cytotoxische T-Zellen und NK-Zellen, steuert somit die humoralen und cellulären Immunreaktionen, v.a. primäre Immunreaktionen, wobei eine bestimmte T4⁺-Helferzelle oder ein T4⁺-Zellklon nur durch ein bestimmtes Antigen induziert wird, d.h. eine Vielfalt verschiedener T4⁺-Zellklone im Organismus vorliegen muß. Werden alle diese Klone durch eine HIV-Infektion zerstört – in Spätstadien des AIDS kann die Zahl der T4⁺-Lymphocyten im Blut gegen Null gehen –, ist die Folge eine massive Immunsuppression.

Die beim AIDS beobachteten *opportunistischen Infektionen*, das Auftreten von *Tumoren* (v.a. Kaposi-Sarkom, Lymphome, Hirnlymphome) sowie das *HIV-Kachexie-syndrom* (?) sind Ausdruck dieser Immunschwäche, wenngleich nicht ganz verstanden wird, warum einige bestimmte Erreger, wie z.B. *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii* und das menschliche Cytomegalievirus oder bestimmte Tumoren dabei vorherrschend sind. Das Kaposi-Sarkom ist keine Krebserkrankung.

Die individuell variierende Latenzzeit bis zum Auftreten der ersten Manifestationen, die ebenfalls individuell variierende Progredienz des Leidens und die nicht ganz unbegründete Hoffnung, daß letztlich nicht alle infizierten Personen auch erkranken, d.h. es nicht immer zu einer totalen Vernichtung des T-Helferzellsystems kommt – von ca. 17000 infizierten Personen in der Bundesrepublik Deutschland und West-Berlin sind z.Z. ca. 1900 als erkrankt gemeldet oder gestorben (s. S. 71) –, könnten ihren Grund in einer echten Latenz des Virus haben (s.o.), die erst durch bestimmte exogene Stimuli geweckt werden muß. Es könnte aber auch sein, daß *in vivo* nur die durch bestimmte exogene Stimuli aktivierten T4⁺-Zellklone durch HIV infiziert und dann zerstört werden. Daneben ist zu bedenken, daß T4⁺-Zellen erst von einem bestimmten Reifegrad ab, nämlich dann, wenn CD4-Rezeptoren vorhanden sind, infiziert werden können.

Die Beobachtung, daß bei manifestem AIDS die Zahl der T4⁺-Helferzellen manchmal nicht wesentlich er-

niedrig ist und man oft nur wenige infizierte Zellen im Blut oder in Biopsien findet, hat zu der Theorie geführt, daß der immunsuppressive Effekt des Virus nicht nur auf der Zerstörung der T4⁺-Zellen beruht, sondern indirekt inhibierender Natur sein könnte. Dabei könnten Wechselwirkungen zwischen CD4-Receptor, gp120 des Virus und dem „Anti-T4⁺-Receptor immunologischer Kontaktzellen der T4-Helferzellen eine Rolle spielen. So ist erwogen worden, ob ein anti-gp-120 den „Antireceptor“ der Kontaktzellen funktionell blockiert, der eine ähnliche Struktur wie das gp120 oder wie bestimmte Epitope des gp120 des Virus haben müßte oder ob zusätzlich anti (anti gp120), ein „Anti-Idiotyp“-Antikörper gegen anti -gp-120, den CD4-Receptor gesunder T4⁺-Zellen blockieren könnte, ganz abgesehen davon, daß auch freies, lösliches gp120 die CD4-Receptoren noch gesunder T4⁺-Zellen funktionell beeinträchtigen könnte.

Der Einfluß des HIV auf Lymphokinbildung und -funktion ist noch weitgehend nicht verstanden. Es wurde beschrieben, daß ein Segment des gp-120-Gens homolog zum Gen des Neuroleukins ist, einem Lymphokin, das B-Zellaktivierung und Immunglobulinsynthese induziert, hier also dysregulatorische Einflüsse des Virus auf B-Zellfunktionen möglich sind.

Subakute Encephalitis. Die Mehrzahl der AIDS-Kranken zeigt neurologische Symptome. Bei Autopsien findet man bei mehr als 80% der Fälle neuropathologische Veränderungen. Neben den opportunistischen Infektionen, wie Toxoplasmose, Kryptokokkose oder Cytomegalie werden progrediente subakute Encephaliden, vacuoläre Myelopathien, aseptische Meningitis und periphere Neuropathie sui generis beschrieben. Im Vordergrund der Symptomatik stehen Gedächtnisverlust, Konzentrationsschwäche, Apathie und psychomotorische Störungen. Liquor und Röntgenuntersuchung sind unauffällig. Es können jedoch hohe Konzentrationen von Anti-HIV im Liquor nachgewiesen werden. Histopathologisch findet man in der cerebralen Cortex und in den subcorticalen Nuclei focale Nekrosen der grauen und weißen Substanz, perivaskuläre Entzündungen, atypische Vergrößerungen der Kerne von Oligodendrogliazellen und Demyelinisierung. Ob das HIV in engerem Sinne neurotrop ist, muß noch abgesichert werden. Man findet HIV-DNA und -RNA und intrathecale Anti-HIV-Bildung (hoher Liquor-anti-HIV/Serum-anti-HIV Quotient; unterschiedliches Bandenmuster im „Western-blot“ – s. S.67 – bei Anfärbung mit Serum- bzw. Liquorantikörpern). Man kann das Virus aus Gehirngewebe isolieren und neuerdings durch Immunfluoreszenz virale Antigene auch in Gefäßendothelien, Neuronen und Gliazellen nachweisen. Man findet auch CD4-Receptoren. Die Ähnlichkeit mit dem neurotrophen Visnavirus ist ein weiteres Indiz. Hingewiesen werden muß an dieser Stelle auch auf die Strukturähnlichkeit von Teilen des gp120 (s.o.) mit dem Neuroleukin, das auch neurotrophe Aktivitäten besitzt.

Genetische Faktoren. Die Dauer der Latenzphase bis zur Manifestation der Erkrankung, der Schweregrad der Immunsuppression und die Empfänglichkeit für eine Infektion sind individuell unterschiedlich; u.a. scheinen genetische Faktoren im Spiele zu sein. So ist das Gc1F-Allel mit Empfänglichkeit, kurzer Latenz, und hohem Schweregrad der Erkrankung korreliert, das Gc-2 Allel dagegen mit niedriger Empfänglichkeit langer Latenz und leichten Erkrankungen.

Diagnose und Differentialdiagnose. Die Diagnose wird aufgrund der klinischen Symptomatik, der Zugehörigkeit des Patienten zu einer Risikogruppe, histologischer Befunde sowie spezieller Laborbefunde gestellt.

Differentialdiagnostisch müssen alle anderen Ursachen ausgeschlossen werden, die mit einem Immundefekt einhergehen (immunsuppressive Therapie, lymphoreticuläre Malignome u.a.).

Mikrobiologisch-serologische Diagnostik. Nachweis der Erreger durch Anzüchtung aus Lymphocyten oder der NS durch eine „polymerase-chain“-Reaktion ist Speziallabors vorbehalten. Ein negativer Befund schließt das Bestehen einer HIV-Infektion jedoch nicht aus. Die DNA-Hybridisierung ist z.Z. noch zu unempfindlich, insbesondere bei wenigen Virusgenomkopien pro Zelle, um als Methode des Virusnachweises routinemäßig eingesetzt werden zu können. Auch der direkte Virusantigennachweis im Blut gelingt nicht regelmäßig, da die Methode zu unempfindlich ist. Zur Zeit beruht die Diagnose einer bestehenden HIV-1-Infektion auf dem Nachweis der Antikörper gegen verschiedene virale Antigene. Nach einer Latenzphase von einigen Wochen bis zu 6 Monaten nach Infektion, in einigen Fällen auch noch später, können diese Antikörper nachgewiesen werden. Da eine HIV-Infektion stets persistiert, bedeutet positiver anti-HIV-Nachweis stets Vorliegen einer persistierenden HIV-Infektion.

Die Spezifität der ELISA- („enzyme linked immunosorbent assay“-)Verfahren zum Nachweis von Anti-HIV ist inzwischen befriedigend (99%), dennoch muß ein positiver Befund abgesichert werden. Bei hohen Antikörpertitern liefert die Immunfluoreszenz (Inkubation HIV-infizierter Zellkulturen mit Patientenserum und danach mit fluoreszenzmarkiertem Anti-Human-IgG) eine solche Bestätigung. Bei niedrigen Titern versagt diese Methode. Bestätigungsmethode der 1. Wahl ist der sog. „Western-blot“ oder „Immunblot“, die immunologische Charakterisierung elektrophoretisch nach Behandlung mit Natriumdodecylsulfat partiell aufgetrennter HIV-Proteine mit dem Patientenserum zum Nachweis von Anti-HIV-Antikörpern. Antikörper können gegen verschiedene Peptide des Virus gerichtet sein: Peptide der gag-Region (s. S.66) sind p13 (das meist in kaum noch nachweisbare rasch wandernde Bruchstücke zerfällt), p18, p24 sowie das Präcursorprotein p55. Dabei liegt das Capsidprotein p24 meist in einer zu allen anderen Peptidbanden des Immunblots relativ sehr hohen Konzentration vor, bei der eine Gefahr unspezifischer Bin-

dung des markierten Reagenzes besteht. Proteine der pol-Region sind 2 unterschiedlich große, aber colinear verwandte Peptide, p51 und p70 (=p66). Von der env-Region codiert sind gp41 und gp120. Auch mit dem gemeinsamen Präcursor, dem gp160, können Patientenserum reagieren. Im Idealfall findet man in einem Patientenserum Antikörper gegen alle beschriebenen viralen Peptide, oft jedoch nur gegen einen Teil von ihnen. Um einen Anti-HIV-positiven ELISA-Befund als Anti-HIV-Antikörper zu bestätigen, sollte das Serum mindestens 2 virusspezifische Banden im Immunblot anfärben, darunter jeweils 1 Bande aus der Gruppe der gag- und eine weitere aus der Gruppe der env-Proteine. In wenigen Fällen findet man nur p24(+/-p57; Vorläufer) angefärbt. Hier ist eine Entscheidung manchmal nicht zu treffen. Bleibt der Befund im Verlauf der nächsten Wochen unverändert, wird man in der Regel einen Zusammenhang mit einer HIV-Infektion ablehnen. Insgesamt rechnet man heute mit einer sicheren serologischen Diagnose unter Berücksichtigung der Ergebnisse des Immunblots in 99,99% der Untersuchungen. Reagentia für den Nachweis von Anti-HIV-2 stehen kurz vor der Auslieferung. Der erste in den USA beschriebene Fall (aus Westafrika stammend) war im Anti-HIV-1-Elisa negativ, im Anti-HIV-1-Immunblot zweifelhaft und erst in experimentellen Testansätzen auf Anti-HIV-2 positiv.

In der frühen Phase der HIV-Infektion, in der Anti-HIV noch nicht nachgewiesen werden kann (s.o.), kann trotzdem das Virus bereits im Blut vorhanden sein. Einzelne Fälle von HIV-Übertragung durch anti-HIV-negative Blutspender beruhen auf diesem Tatbestand. In einigen Fällen hat man HIV-Antigen im Serum nachweisen können, Ergebnisse von Großversuchen rechtfertigen aber noch nicht die Einführung der HIV-Antigentestung für alle Blutspender. Einen gewissen Fortschritt könnte der Nachweis von Antikörpern gegen ein genetisches Produkt des 3'orf-Leserahmens (s. S.66) bringen.

Therapie

Azidothymidin (AZT) wurde in einer Doppelblindstudie auf Wirksamkeit und Verträglichkeit geprüft (s. S.271). Nach knapp 6 monatiger Behandlung wurden in einem Versuch mit 282 Patienten 145 mit AZT (250 mg alle 4 h über 24 Wochen) und 137 mit Placebo behandelt. In der Placebogruppe starben 19 Patienten in diesem Zeitraum, in der AZT-Gruppe 1 Patient. Von den 19 Patienten starben 8 an Pneumonie mit *Pneumocystis carinii*, 4 an systemischer *Mycobacterium-avium*-Infektion, 2 an Kryptokokkose, 2 an zentraler Toxoplasmose, 1 an disseminierter Cytomegalie, 1 an B-Zell-Lymphom und 1 an einem HIV-Kachexiesyndrom. Opportunistische Infektionen entwickelten 45 Patienten der Placebogruppe und 24 Patienten der AZT-Gruppe. CD4-Zellen stiegen in der AZT-Gruppe bis 12 Wochen nach Behandlungsbeginn an, sanken bei AIDS-Patienten dann trotz Behandlung wieder ab, blieben bei ARC-Patienten jedoch stabil hoch. Die Hautanergie verschwand bei 29% der Patienten der AZT-Gruppe und bei 9% der Placebogruppe. Nebenwirkungen s.S.271f.

In einer weiteren Studie bildete sich bei 3 von 4 behandelten Patienten die neurologische Symptomatik zurück.

2'3'-Dideoxycytidin (ddCyd, ddC) wurde im klinischen Erst-Phase-Versuch bei 20 Patienten mit AIDS und ARC eingesetzt

(0,03–0,09 mg/kg KG i.v. 4stündlich über 2 Wochen, danach 0,03–0,09 mg/kg KG 4stündlich, oral, zunächst 4 Wochen, bei guter Verträglichkeit weitere 6–8 Wochen. Bei 10 Patienten stiegen die T4⁺-Lymphocyten an, bei 5 Patienten nach mehr als 9wöchiger Behandlung bleibend mit oder ohne Abfall des p24-Antigens. Abfall des p24-Antigens bei 11 Patienten, in 4 Fällen unter die Nachweisgrenze.

Die therapeutische Wirkung von gentechnisch hergestelltem CD4⁺-Rezeptormaterial wird z. Zt. erprobt.

Epidemiologie

Falldefinitionen. Das Center for Disease Control (CDC, in Atlanta, USA) hat am 1.9. 1987 eine Neufassung der AIDS-Falldefinitionen vorgeschlagen. Die Definitionen berücksichtigen virologische Befunde *und* Klinik, also auch Fälle, die Anti-HIV negativ oder zweifelhaft sind. Das Bundesgesundheitsamt folgt seit neuestem dieser Definition bei der Erstellung der AIDS-Statistik (s. S.67). Die Richtlinien werden fortlaufend ergänzt. Die erste Revision erfolgte bereits am 1. Januar 1988 (MMWR 36; 7, 25.12. 1987). Die Richtlinien enthalten Angaben über verschiedene Ursachen von Immunschwächesyndromen (angeborene und erworbene), über Indikatorkrankheiten für AIDS (opportunistische Infektionen, Kaposi-Sarkom, Lymphome, HIV-Encephalopathie, HIV-Kachexiesyndrom u.a.) sowie über Methoden, die eine sichere bzw. solche, die eine vorläufige Diagnose gestatten.

Häufigkeiten. Seit dem 1.1. 1982 bis 31.3. 1988 wurden dem Bundesgesundheitsamt aus der Bundesrepublik Deutschland und West-Berlin insgesamt 1906 AIDS-Erkrankungsfälle gemeldet (darunter 122 weibliche Patienten). Inzwischen sind 820 Patienten gestorben. Vom 31.3. 1987–31.3. 1988 gab es 907 neue AIDS-Fälle, im März 1988 58 Fälle. Seit 1982 sind von 1 Mill. Einwohner der BRD und West-Berlins 31,2 an AIDS erkrankt. Von der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten wurden zentral aufgrund anonymisierter Meldungen der virologischen Untersuchungsstellen der BRD und West-Berlins bis Ende 1988 insgesamt 15655 anti-HIV-1- sowie 29 anti-HIV-2-positive Personen registriert. Über die Dunkelziffer gibt es keine Schätzungen. Sie dürfte die erfaßten Fälle nicht extrem überschreiten. Bei Blutspendervoruntersuchungen findet man z. Z. anti-HIV-1-positive Neuzugänge zwischen 1 auf 50000 und 1 auf 200000 Spender.

Weltweit wurden der WHO bis zum 9.12. 1987 aus 128 Ländern insgesamt 72004 AIDS-Erkrankungsfälle gemeldet. Die tatsächlichen Zahlen dürften sehr viel höher, bei 100000–250000 liegen. Man rechnet ferner mit 5–10 Mill. infizierten Personen. Bis Mitte März wurden aus den USA allein 56212 AIDS-Erkrankungsfälle bekannt, darunter ca. 10000 Neuzugänge seit Ende November 1987. 31400 Patienten sind inzwischen verstorben. Aus weiteren 40 Ländern des amerikanischen Kontinents wurden bis Ende November 1987 6259 Fälle, aus 27 Ländern Europas 7512 (höchst relative Häufigkeit Schweiz, Dänemark, Frankreich, Belgien), aus 37 Ländern Afrikas 6298 Fälle, aus 18 Ländern Asiens 208 Fäl-

le und aus Ozeanien einschließlich Australien 678 Fälle gemeldet.

Risikopersonen. Unter den AIDS-Kranken Deutschlands sind 72,9% homo- und bisexuelle Männer, 9,1% Rauschgiftsüchtige, 1,1% homosexuelle Rauschgiftsüchtige, 5,4% Hämophile, 2,6% Empfänger von Bluttransfusionen und Plasmaprodukten, 3,1% Heterosexuelle mit Kontakten zu Personen der Hochrisikogruppen, 1,0% prä- und perinatal Infizierte und 4,7% Patienten mit unbekannter Ansteckungsquelle. (Stand März 1988).

Ärzte und Medizinisches Hilfspersonal: In einer prospektiven Studie wurde unter 396 von insgesamt 883 Personen 3 Monate nach Exposition und später nur 1 anti-HIV-positiver Fall festgestellt. Bei diesem kommt allerdings heterosexuelle Übertragung in Betracht. Bei 425 Personen wurde sofort nach Exposition und mindestens 3 Monate später Anti-HIV bestimmt. Von 74 Personen, bei denen nur Hautkontakt mit Patientenblut oder blutigen Körperflüssigkeiten bestand, wurde keine anti-HIV-positiv, von 351 Personen mit percutanem Kontakt dagegen 3 von 351 Fällen (0,9%). Bei diesen 3 Fällen bestanden keine zusätzlichen Risikofaktoren. – Bis zum 30.4. 1987 wurden außerdem 332 Personen nach 453 Nadelstich- oder Schleimhautexpositionen mit Blut oder blutverschmierten Flüssigkeiten untersucht (103 Personen mit Nadelstichen, 229 mit Schleimhautexposition): Keiner war anti-HIV-positiv. Insgesamt waren bis Mitte 1987 8 Fälle bekannt geworden, bei denen Anti-HIV nach Nadelstich oder percutanem Blutkontakt positiv geworden ist. Zusätzlich wurden neuerdings 3 Laboratoriumsgehilfen aus Laboratorien, in denen HIV-1 in Zellkulturen in größeren Mengen produziert wird, bekannt, die anti-HIV-positiv geworden sind.

Altersverteilung AIDS-erkrankter Personen in der BRD und West-Berlin. <20 Jahre: 2,6%; 20–29 Jahre: 18,5%; 30–39 Jahre: 36,3%; 40–49 Jahre: 29,2%; 50–59 Jahre: 10,6%; > 60 Jahre: 2,1%; unbekannt: 0,6%. (3/1988).

Klinische Erstmanifestation. Opportunistische Infektionen: 43,8%; Kaposi-Sarkom: 33,0%; beides zusammen: 54,1%; Malignome: 56,6%; neurologische Symptomatik: 47,9%; HIV-Kachexie-Syndrom: 44,4%. (3/1988).

Prognose. Von 1982 erstmalig erfaßten AIDS-Kranken sind inzwischen 84,6% gestorben, von der „Gruppe 1983“: 76,2%; von der „Gruppe 1984“: 76,2%; von der „Gruppe 1985“: 60,3%; von der „Gruppe 1986“: 54,0% und von den 1987 erstmals manifest gewordenen Fällen: 26,6%. (3/1988).

Übertragung. Homo- und heterosexueller Geschlechtsverkehr; intravenöser Drogenabus; vor Einführung der Inaktivierung des HIV in Gerinnungspräparaten bei Hämophilen; Kinder infizierter Mütter durch prä- und perinatale Infektion; sehr selten durch cutane und percutane Blutkontakte (s.o.). Der Infektionsmodus weist große Ähnlichkeit mit der Hepatitis B auf, jedoch ist die

Kontagiosität bei einer HIV-Infektion wesentlich geringer. Die Übertragung des HIV erfolgt nur durch engsten körperlichen Kontakt. Obwohl HIV aus Blutzellen, Sperma sowie aus fast allen Körperflüssigkeiten angezüchtet werden kann, ist Übertragung, abgesehen von den erwähnten Risikosituationen, bisher nicht nachgewiesen worden. Prospektive Studien haben ergeben, daß intrafamiliäre Übertragungen bei anti-HIV-positiven Ehemännern bzw. Ehefrauen wohl zwischen den Ehepartnern vorkommen, nicht aber abgesehen von perinatalen Übertragungen – Kinder oder Hauspersonal gefährden. Auch Geschwisterkinder anti-HIV-positiver hämophiler Kinder wurden bislang nicht infiziert.

Immunprophylaxe. An der Entwicklung von aktiven Schutzimpfungen wird z.Z. intensiv gearbeitet. Bei Schimpansen konnte allerdings durch Immunisierung mit inaktiviertem HIV-1 aus Zellkulturen nach klassischem Muster kein Immunschutz induziert werden, der einer artifiziellen Superinfektion mit Wildvirus standhielt. Eine rekombinante eukaryonte gp120-Vaccine, eine rekombinante gp160-Vaccine (gp160 ist der gemeinsame Vorläufer von gp120 und gp41) sowie ein rekombinanter HIV-Vacciniavirus-Impfstoff (s. S.26) werden z.Z. klinisch erprobt. Probleme bereiten die schlechte Immunogenität jener stark konservierten, kaum mutierenden Domänen in der C-terminalen Hälfte des gp120, die an den CD4⁺-Receptor der T4⁺-Lymphocyten gebunden werden, Antigenvariationen des HIV in den zwischen diesen Domänen und in anderen Teilen des gp120 lokalisierten hypervariablen Zonen, ferner die mangelnde Fähigkeit von Antikörpern, zellgebundenes Virus beim Eintritt in den Organismus zu neutralisieren oder die Ausbreitung des Virus über cytoplasmatische Brücken von Zelle zu Zelle zu hemmen, ein Weg, der durch Antikörper nicht blockiert werden kann. Schließlich ist aber auch auf die mögliche pathogene Wirkung von Antikörpern oder cytotoxischen T-Lymphocyten, die gegen das HIV gerichtet sind, zu verweisen (s. S.69), wobei einerseits receptorblockierende Anti-Idiotyp-Antikörper und andererseits das die Infektiosität verstärkende System aus spezifischem Antikörper und einem Faktor des Komplementsystems zu beachten wären. Impfstoffe, die die komplizierten, weitgehend unverstandenen molekularen Verhältnisse der Immunreaktion bei der HIV-Infektion nicht berücksichtigen, könnten gefährlich werden. Es ist deshalb z.Z. durchaus offen, ob es jemals eine Schutzimpfung gegen HIV-Infektionen geben wird.

Prä- oder perinatal mit HIV infizierte Kinder sollten unabhängig davon, ob die Infektion asymptomatisch oder manifest ist, aktiv gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis (DPT), gegen Poliomyelitis (nur mit Totimpfstoff), gegen Masern, Mumps und Röteln (kombinierter Lebendimpfstoff, MMR) und gegen Haemophilus influenzae (HbCV) geimpft werden, gegen Pneumokokken und Influenza nur dann, wenn eine AIDS-Manifestation besteht. Bei bekannter Masernexposition sollte unabhängig vom Immunstatus gegen Masern eine passive Immu-

nisierung erfolgen. Das Risiko sehr schwer verlaufender Masern bei HIV-infizierten Kleinkindern ist sehr groß.

Allgemeinhygienische Prophylaxe. 1. Zurückhaltung von häufig wechselndem Geschlechtsverkehr. Benutzung von Latexkondomen (hohe Unsicherheit von Kondomen aus natürlichen Häuten), Versagen meist durch Benutzungsfehler, weniger durch das Produkt bedingt. Von 430 Herstellungschargen waren allerdings 20% nicht einwandfrei (mehr als 4 lecke Kondome auf 1000 untersuchte). Gegenseitige Information über Anti-HIV-Status. 2. Blutspendenvoruntersuchung. Entsprechende Voruntersuchungen bei Transplantationen, bei künstlichen Inseminationen. Hitzebehandlung von Gerinnungspräparaten, insbesondere zur Hämophiliebehandlung. Herstellung von Gerinnungspräparaten möglichst nur aus anti-HIV-1- und anti-HIV-2-negativem Blut. 3. Einmalbestecke bei Drogenabhängigkeit. 4. Schwangerenberatung. 5. Hygienemaßnahmen im Labor, u.a. Handschuhe, regelmäßige Überwachung, möglichst kein Job-sharing am gleichen Arbeitsplatz, Einmalgeräte. 6. In den chirurgischen Fächern Untersuchung der Patienten nach Einwilligung auf Anti-HIV. 7. Das amerikanische Center for Disease Control empfiehlt Zurückhaltung vor Mund- und Zungenkuß, auch wenn Übertragungen auf diesem Wege bislang nicht bekannt geworden sind. 8. Die Einführung einer Meldepflicht wird von vielen für erforderlich gehalten, vom Bundesgesundheitsministerium z.Z. abgelehnt. Erwogen wird die generelle Nabelschnurblutuntersuchung auf anti-HIV.

18. Picornaviridae

Mikrobiologische Vorbemerkung. Kugelig, 22–30 nm; nacktes ikosaedersymmetrisches Nucleocapsid, 32 Capsomere. Ein Molekül einzelsträngige, infektiöse (+) RNA, Mol. Gew. $2,5 \cdot 10^6$.

Genus Enterovirus: Polioviren (Typen 1–3, keine serologische Kreuzneutralisation). Coxsackie-Viren A: Typen 1–22, 24 (23 = ECHO 9); B: Typen 1–6. ECHO-Viren Typen 1–9, 11–27, 29–34 (ECHO 10 = Reovirus; ECHO 28 = Rhinovirus). Später keine Unterscheidung mehr zwischen Coxsackie-Viren und ECHO-Viren; neue Bezeichnung Enteroviren, Typen 68–71. Hepatitis-A-Virus: Einordnung als Enterovirus ist umstritten; 1 Serotyp.

Genus Cardiovirus: Encephalomyokarditisvirus (EMC), Mengovirus, Columbia-SK-Virus.

Genus Rhinovirus: 113 im Neutralisationstest abgrenzbare Serotypen.

Genus Aphthovirus: Virus der Maul- und Klauenseuche. 7 Antigentypen mit 53 Subtypen.

Vermutlich gehören zu den Picornaviridae auch Erreger einiger in Rußland, Indien und Afrika vorwiegend epidemisch auftretender Non-A-, Non-B-Hepatitis (s.S. 83).

a) Untergruppe der Enteroviren

a) Poliomyelitis

Definition. Die Poliomyelitis ist eine *akute cyclische Infektionskrankheit*, die bei der relativ seltenen schweren Verlaufsform mit einer Schädigung des ZNS, v.a. der motorischen Ganglien des Rückenmarks einhergeht, wodurch schlaffe Muskellähmungen ausgelöst werden. In der Überzahl der Fälle verläuft die Infektion jedoch klinisch stumm oder in Form einer abortiven Erkrankung ohne neurologische Symptomatik. Daneben gibt es meningitische und selten auch encephalitische Verlaufsformen. Erreger ist das Poliovirus.

Epidemiologie. Die Poliomyelitisviren Typ 1–3 sind weltweit verbreitet. In Entwicklungsländern herrscht größtenteils noch immer die Poliomyelitis in endemischer Form bei Kindern bis zu 4 Jahren vor, wobei Lähmungen nur selten auftreten. In Ländern mit guten hygienischen Verhältnissen erfolgte die Erstinfektion dagegen vergleichsweise später und traf somit die wesentlich stärker gefährdeten Gruppen der älteren Kinder und Erwachsenen, wobei bedrohliche Epidemien alle 4–5 Jahre v.a. im Sommer auftraten. In der Bundesrepublik Deutschland wurden 1961 noch 4461 Polioerkrankungen gemeldet. Nach Einführung der Schluckimpfung waren es in den Jahren 1978–1982 im Durchschnitt nur noch 10 Fälle. 1983 waren in Deutschland 72% der Bevölkerung gegen alle 3 Poliovirustypen immun. In den entwickelten Ländern sind die Polio wildviren somit fast völlig verschwunden, doch können sporadisch aus dem Ausland eingeschleppte Wildviren noch Kleinraumepidemien auslösen oder es können auch Impfwischenfälle auftreten.

Erregerreservoir ist der infizierte Mensch, der die Viren im Frühstadium über die Rachensekrete und bis zu mehreren Monaten über den Stuhl ausscheidet. Die Übertragung erfolgt durch Tröpfchen- sowie faecal-orale Schmierinfektionen.

Pathogenese. Die Erreger dringen hauptsächlich über den Rachen und Darm in den Organismus ein, wo sie sich in Tonsillen, Halslymphknoten, Peyer-Plaques und Mesenteriallymphknoten vermehren. Von dort gelangen die Viren über den Blutstrom in weitere Vermehrungsstätten (lymphatisches Gewebe, braunes Fettgewebe, Leber, Milz), bei einem kleinen Prozentsatz (1–5%) auch in das ZNS. Dort finden sich Läsionen vorwiegend in den motorischen Zellen. So sind im Rückenmark (*spinale Verlaufsform*) die Vorder- und Seitenhörner befallen, häufig in der Lenden- (Beinlähmung) und Halsmarkanschwellung (Armlähmung). Bei weiterer Ausbreitung

der Erreger kommt es zur *bulbär-pontinen* und auch *encephalitischen Verlaufsform* (Befall der vorderen Zentralregion).

Klinisches Bild. Die Inkubationszeit beträgt 3–35, meist 7–14 Tage. Bei 90–95% der Infizierten treten überhaupt keine Symptome auf (inapparenter Verlauf). 4–9% der Fälle zeigen die Symptome eines banalen Infekts (*abortive Verlaufsformen*) mit Fieber, Müdigkeit, Schwäche sowie Kopf- und Gliederschmerzen. Besonders bei Kindern weisen häufig Husten, Halsschmerzen und Hyperämie des Rachens auf eine Infektion der oberen Luftwege hin. Mitunter bestehen eher gastrointestinale Symptome, wie Erbrechen, Durchfälle (selten) und Bauchschmerzen. Die Beschwerden dauern selten länger als 2–5 Tage, womit die Infektion meist überwunden ist. Nur bei etwa 1% der Infizierten leitet, nach einer Latenzperiode von 1–3 Tagen, ein meist noch höherer Fieberanstieg die Erkrankung des ZNS mit einer serösen Meningitis ein.

Dieser zweigipfelige Fieberverlauf (Dromedartyp, s. Abb. 10) ist charakteristisch, findet sich jedoch auch bei anderen Infektionserkrankungen (z. B. Masern). Die meningitischen Symptome sind oft nur diskret ausgebildet. Im Liquor findet sich eine geringe Pleocytose (meist unter 400/3 Zellen), wobei zunächst Granulocyten und später mononucleäre Zellen dominieren. Die Erkrankung kann in diesem Stadium ausheilen (*meningeale Verlaufsform*). Dem meningitischen Stadium folgen meist Adynamiesymptome, ehe die eigentliche paralytische Phase beginnt. Auch hier kann die Erkrankung noch haltmachen. In typischen Fällen kommt es nach 2–5 Tagen zum Auftreten von schlaffen Lähmungen, mitunter können diese auch ohne Vorboten über Nacht entstehen (sog. Frühmorgenlähmung). Sie breiten sich

über einige Tage (3–5 Tage) allmählich weiter aus, wobei mit Entfieberung selten neue Lähmungen hinzukommen (*paralytische Verlaufsform*).

Die Lähmungen sind meist nicht symmetrisch; ihr Ausmaß reicht vom Befall einzelner Muskelfasern bis zur totalen Parese einer Extremität oder eines Körperteils. Betroffen sind meist die Beine, seltener die Arme, der Schultergürtel oder der Rumpf (*spinale Form*). Prognostisch ungünstiger ist die *bulbopontine Verlaufsform* der Poliomyelitis, wobei Lähmungen des Atemzentrums, verschiedener Hirnnerven sowie Störungen des Kreislaufzentrums auftreten können. Die rein *encephalitische Form* wird nur selten beobachtet.

Nach einigen Tagen beginnen in den meisten Fällen die Lähmungen zurückzugehen (*Reparationsphase*). Dies geschieht anfänglich relativ rasch (Rückgang des entzündlichen Ödems), die rückläufige Tendenz kann sich aber noch über 1 Jahr und länger hinziehen und sogar zur klinischen Heilung führen. Meist sind jedoch nach wenigen Wochen die verbleibenden Lähmungen (Kernlähmungen) abzuschätzen.

Diagnose. Sie ist bei typischen Verläufen mit Auftreten von schlaffen Lähmungen leicht zu stellen. Abortive Verlaufsformen können klinisch nur bei Epidemien als solche erkannt werden. Das gleiche gilt für das meningitische Stadium der Polioinfektion, wobei der zweiphasische Fieberverlauf bereits Verdacht erwecken sollte.

Virologisch-serologische Befunde. Stuhlmaterial und Rachenspülflüssigkeit im Transportmedium an ein Viruslaboratorium zur Virusisolierung und -typisierung senden. Dies ist der wichtigste Weg, die Ätiologie der klinischen Erkrankung definitiv zu klären. Aus der Symptomatik der Erkrankung kann die Ätiologie nicht sicher abgeleitet werden, es sei denn in Epidemiezeiten bei Auftreten schlaffer Lähmungen. Abakterielle Meningitis kommt u. a. auch bei Infektionen mit Coxsackie-Viren und ECHO-Viren vor. Lähmungserkrankungen können durch die Poliovirustypen 1, 2 und 3 hervorgerufen werden. Aus dem Liquor gelingt die Isolierung des Poliovirus nur selten. Sie kann jedoch versucht werden. Ein Nachweis neutralisierender Antikörper oder von Antikörpern in der Komplementbindungsreaktion trägt zur Klärung der Ätiologie in der Regel wenig bei. Ein Antikörpertiteranstieg wird nur selten nachgewiesen, da das erste Serum meist relativ spät entnommen wird. Positiver Nachweis von typenspezifischen Antikörpern der IgM-Klasse lassen Rückschlüsse auf das Vorliegen einer akuten Poliovirusinfektion zu.

Abb. 10. Stadieneinteilung der Poliomyelitis (nach Fanconi). Biphasischer Fieberverlauf (Dromedartypus). In jedem Stadium kann die Krankheit haltmachen, und je nachdem manifestiert sie sich als bloße „Sommergrippe“ oder als „idiopathische“ abakterielle Meningitis. Sowohl das Initialstadium als auch das präparalytische Stadium können subklinisch verlaufen bzw. unbeachtet bleiben, so daß die Krankheit sofort mit Lähmungen („paralysis in the morning“) in Erscheinung tritt. (Fanconi: Hdb. inn. Med., 4. Aufl., Bd. I/1)

Differentialdiagnose. Die abortive Poliomyelitis kann ohne Erregernachweis bzw. Antikörperanstieg nicht diagnostiziert werden. Dies gilt auch für das aparalytische Stadium, wobei alle Erreger einer serösen Meningitis bzw. Meningismus bei Infektionskrankheiten zu berücksichtigen sind (s. „Differentialdiagnose der serösen Meningitis“, S. 64). Im paralytischen Stadium müssen Encephalomeningitiden anderer Genese differentialdiagno-

stisch abgegrenzt werden. Polyradiculitis, Polyneuritis oder Querschnittssyndrom zeigen symmetrische schlaffe Lähmungen und, im Gegensatz zur Poliomyelitis, auch sensible Störungen. Dabei bestehen meist keine Zeichen einer akuten Infektion. Die Zellzahl im Liquor ist normal oder niedrig, das Eiweiß stark erhöht. Leichte Lähmungen können auch bei Infektionen durch Coxsackie- oder ECHO-Viren auftreten. Schließlich können Plexus-schädigungen sowie Pseudoparesen bei Lues connata, Frakturen, Kontusionen oder anderen schmerzhaften Erkrankungen eine Poliomyelitis vortäuschen.

Therapie. Eine kausale Therapie ist unbekannt. Strenge Bettruhe ist indiziert, wenn eine Poliomyelitisinfektion vermutet wird, da durch Anstrengungen das Ausmaß der späteren Lähmungen gesteigert wird. Wegen der drohenden Atemlähmung sollte die Behandlung bei Auftreten von Paresen nur in Spezialkliniken erfolgen. Eine richtige Lagerung des Patienten ist wichtig, um Kontrakturen und Überstreckungen zu vermeiden. Die frühe Behandlung mit Antiphlogistica, Vitamin C, Vitamin B₁ und hyperosmolaren Infusionslösungen wird in ihrem Wert unterschiedlich beurteilt. Antibiotica sind nur bei bakteriellen Komplikationen indiziert. Nach Abklingen des Fiebers sind frühe, zunächst passive krankengymnastische Maßnahmen zur Vermeidung von Kontrakturen und daraus resultierender Deformitäten unbedingt durchzuführen. Schmerzhafte Muskelspasmen sollten darüber hinaus mit heißen feuchten Packungen oder warmen Bädern behandelt werden. Bei der häufigen Blasenlähmung ist eine Katheterisierung nicht zu umgehen. Die verschiedenen Formen der Atemlähmungen werden intensivmedizinisch, u. U. mit Einsatz von maschineller Beatmung, behandelt. Nach Abklingen des akuten Krankheitsbildes beginnt die aktive krankengymnastische Übungsbehandlung. Erst wenn nach 1–2 Jahren mit keiner Rückbildung der Lähmungen mehr zu rechnen ist, kommen orthopädische operative Eingriffe in Betracht.

Prognose. Die Letalität schwankt unter Berücksichtigung aller Lähmungstypen zwischen 4–15%. Sie ist besonders hoch bei der Bulbärparalyse (20–60%) und der Landry-Paralyse. Bei spinalen Lähmungen treten nur selten Todesfälle auf, desgleichen sind unter der modernen Respiratortherapie Todesfälle bei Lähmungen der Interkostalmuskulatur zurückgegangen. So ist zwar die Prognose quoad vitam bei der häufigsten spinalen Form gut, der Endausgang der Lähmungen ist jedoch immer ungewiß und die Gefahr von Verkrüppelungen groß.

Immunprophylaxe. Die passive Immunprophylaxe mit Poliomyelitishyperimmunglobulin ist nur für unmittelbar gefährdete Personen (z. B. nichtgeimpfte Geschwister oder Heimsassen) mit ungewissem Erfolg zu empfehlen. Zusätzlich wirksam ist eine sofortige orale monovalente Impfung mit Sabin-Impfstoff (s. o.) bei Berücksichtigung des Serotyps, der die Indexinfektion verursachte: Interferenzeffekt, rasche Antikörperbildung.

Aktiver Impfstoff nach Sabin (lebende, in ihrer Virulenz abgeschwächte Mutanten der Wildviren) wird oral verabreicht. Man gibt entweder monovalente Vaccine (Reihenfolge: Typ I–III–II) im Abstand von jeweils mindestens 8 Wochen, oder aber 3mal im Abstand von mindestens 8 Wochen trivalenten (Typen I+II+III) Impfstoff. Bei beiden Verfahren wird nach Ablauf von 2 Jahren eine trivalente Ergänzungsimpfung empfohlen. Die Impfung sollte möglichst in den Wintermonaten durchgeführt werden, um Interferenz mit anderen Enteroviren zu vermeiden. Es besteht ein hoher langandauernder Impf-

schutz i. S. eines Individualschutzes (Schutz vor Erkrankung) und eines Kollektivschutzes (Abbruch der Infektkette infolge lokaler Darmimmunität). Die Impfung ist gut verträglich. In 1:100000 muß mit Impfkomplikationen (Paresen) gerechnet werden.

Der **Impfstoff nach Salk** (selektiv in ihrer Vermehrungsfähigkeit bei Erhaltung der Antigenität inaktiviert Viren) wird s. c. oder i. m. verabreicht. Er ist trivalent und wird zur Erreichung eines stabilen Schutzes zunächst 3mal im Abstand von je 6 Wochen verabreicht. Der Schutz muß durch eine 4. Injektion nach Jahresfrist aufgefrischt werden. Mit den Impfungen wird nach dem 1. Lebenshalbjahr begonnen. Ordnungsgemäß durchgeführt hat auch diese Impfung hohe Schutzwirkung. Die Impfung ist verträglich. Komplikationen werden nicht beobachtet. Sie wird neuerdings bei Erstimpfung von Erwachsenen empfohlen, sollte dann aber durch später nachfolgende Schluckimpfung ergänzt werden.

Meldepflicht besteht bereits bei Krankheitsverdacht.

β) Infektionen durch Coxsackie- und ECHO-Viren

Definition. Durch Coxsackie- oder ECHO-Viren ausgelöste manifeste Erkrankungen gehen in der Regel mit einer Allgemeininfektion einher. Dabei können ganz unterschiedliche, klinisch abgrenzbare Syndrome auftreten. Da sich Epidemiologie, Pathogenese und in vielen Fällen auch die Symptomatologie der durch die beiden Erreger hervorgerufenen Erkrankungsformen entsprechen, sollen sie gemeinsam besprochen werden.

Epidemiologie. Coxsackie- und ECHO-Viren sind weltweit verbreitet. Wie auch bei Poliomyelitis treten Erkrankungen mit diesen Erregern in den gemäßigten Zonen v. a. in den Sommermonaten und im Frühherbst auf. Dabei herrscht über einen gewissen Zeitraum (in der Regel 1 Jahr) meist ein Virustyp vor, der später, nach erfolgter Durchimmunisierung der Bevölkerung, von einem anderen abgelöst wird. Kinder werden weit häufiger infiziert als Erwachsene, die somit auch häufiger Antikörper besitzen. Geschlecht und Rasse spielen bei der Empfänglichkeit für eine Infektion mit diesen Erregern keine besondere Rolle. Erregerreservoir ist der infizierte Mensch, der die Erreger kurze Zeit über die Rachensekrete und bis zu mehreren Wochen mit dem Stuhl ausscheidet. Die Ansteckung erfolgt hauptsächlich direkt von Mensch zu Mensch, wobei die faecale Schmierinfektion im Vergleich zur Tröpfcheninfektion bei Kindern wohl den wichtigsten Übertragungsmodus darstellt. Analog zur Poliomyelitis erfolgt bei Kindern aus Familien mit niedrigem Lebensstandard die Erstinfektion deutlich früher als bei Kindern aus einer Umgebung mit guten sozioökonomischen Bedingungen. Aufgrund der geringeren Durchimmunisierung erkranken somit Bevölkerungsgruppen mit höherem Einkommen häufiger an einer aseptischen Meningitis. Die Infektion mit Coxsackie- und ECHO-Viren verläuft meist, jedoch nicht so häufig wie bei Poliomyelitis, klinisch stumm. Manifeste Erkrankungen können sporadisch, aber auch in Form von Epidemien, auftreten. Die Inkubationszeiten liegen in der Regel zwischen 2–15 Tagen.

Tabelle 6. Durch Coxsackie- und ECHO-Viren hervorgerufene Erkrankungen

Erkrankung	Coxsackie-A-Virustypen	Coxsackie-B-Virustypen	ECHO-Virustypen
Sommergrippe	1–22, 24	1–6 z.T. mit respiratori- schen Symptomen	1–7, 9, 11–27, 29–32
Erkältungskrankheit	21, 24	1–6	1–4, 6, 7, 9, 11, 16, 19, 20, 22–24
Seröse Meningitis	1–11, 14, 16–18, 22, 24	1–6	1–7, 9, 11–17, 19, 20–23, 25, 27, 29–31, 33
Lähmungen	4, 6, 7, 9–11, 14, 21	1–6	1–4, 6, 7, 9, 11, 14, 16, 18
(Meningo-)Encephalitis	2, 5–7, 9	1–3, 5, 6	2–5, 7, 9, 11, 14, 16–19, 22, 25
Exanthem	2, 4, 5, 9, 16	1, 3–5	2–7, 9, 11, 14, 16, 18, 19, 25, 30, 32, 33
Herpangina	1–6, 8–10, 16, 22	1–5	6, 9, 16, 17
Bornholmer Krankheit	4	1–6	8
Myokarditis, Perikarditis	4, 16	1–5	9, 11, 22
Sommerdiarrhoe bei Säuglingen und Kindern, selten bei Erwachsenen	Selten	Selten	2, 6–8, 11, 14, 18–20, 22–24

Pathogenese. Die Erreger gelangen über den Mund in die Schleimhäute und lymphatischen Gewebe von Rachen und Dünndarm. Die Vermehrung erfolgt zunächst hauptsächlich in den regionalen Lymphknoten des Verdauungstraktes, von wo aus die Viren über die Blutbahn in die verschiedenen Organe und Gewebe gelangen. Bemerkenswerterweise bleiben die Erreger nicht nur auf die Organe beschränkt, an denen die klinisch erkennbare Erkrankung auftritt. Unklar ist bisher, weshalb die Allgemeininfektion mit einem bestimmten Erregertyp bei verschiedenen Personen jeweils unterschiedliche klinische Bilder (Syndrome) hervorruft (Tabelle 6).

Sommergrippe. Unter dieser Bezeichnung werden sporadisch, aber auch epidemisch auftretende abortive Verlaufsformen subsumiert, die nach Infektionen mit Coxsackie-A- und B- sowie ECHO-Viren auftreten. Die harmlose, etwa 2–3 Tage dauernde Erkrankung geht mit Fieber, Abgeschlagenheit, Glieder- und Muskelschmerzen einher, wobei katarrhalische Erscheinungen der oberen Luftwege oder Conjunctivitis nicht so sehr im Vordergrund stehen (bei Infektionen mit Coxsackie-B-Viren häufiger), intestinale Störungen in Form von Bauchschmerzen jedoch auftreten können. Je nach dem Ausmaß der Allgemeininfektion sind fließende Übergänge zu den anderen genannten Syndromen möglich. Splenomegalie, Lymphknotenvergrößerungen und Hepatitis können hinzutreten (ECHO-Viren).

Erkältungskrankheiten. Neben anderen Erregern können Infektionen mit Coxsackie- und ECHO-Viren eine Erkältungskrankheit auslösen. Die Lokalinfection der Nasen- und Rachenschleimhaut führt zu Schnupfen und Kratzen im Hals, nicht selten besteht zusätzlich eine Conjunctivitis. Fieber tritt selten auf. Je nach Alter und

Vorimmunisierung können Zeichen einer Infektion der mittleren und unteren Luftwege hinzutreten.

Aseptische Meningitis. Infektionen mit Coxsackie-A-, B- und ECHO-Viren können seröse Meningitiden hervorrufen, die sich gegenüber denen anderer Ätiologie klinisch nicht sehr stark unterscheiden. Sie treten meist nur sporadisch auf, einige Erregertypen werden jedoch als Ursache von gehäuften Krankheitsfällen bzw. von Epidemien angesehen.

Die Erkrankung beginnt plötzlich und zeigt häufig, wie Poliomyelitis und andere virale Infektionskrankheiten, einen biphasischen Fieverlauf. Die Prognose ist in der Regel gut. Gelegentlich kann jedoch der Meningitis ein paralytisches Stadium mit Ausbildung von schlaffen Lähmungen folgen. Dieser Verlauf stellt sich jedoch viel seltener als bei einer Infektion mit Polioviren ein.

Im *Liquor* besteht eine mäßige Pleocytose bis etwa 400/3 Zellen, in den ersten Tagen überwiegen Granulocyten, später mononucleäre Zellen. Das Liquoreiweiß ist gering erhöht, der Zucker normal. Weitere Symptome können die Meningitis begleiten: initiale Bauchschmerzen (Schwellung der mesenterialen Lymphknoten), Exantheme (meist maculopapulös, seltener vesiculär oder petechial; v.a. bei Infektionen mit ECHO-Viren, seltener durch Coxsackie-A-Viren) oder starke Myalgien (Meningitis myalgica) wie bei der Bornholmer Krankheit (bei Infektionen durch Coxsackie-B-, gelegentlich auch durch ECHO-Viren).

Paralytische Verlaufsformen. Gelegentlich führen Infektionen mit Coxsackie- oder ECHO-Viren zu paralytischen Erkrankungen, wobei zwischen leichten und schwersten Verlaufsformen alle Übergänge möglich sind. Der Ablauf der klinischen Symptomatologie ent-

spricht dem bei Poliomyelitis: Beginn als uncharakteristische fieberhafte Allgemeinerkrankung, nach Wiederanstieg des Fiebers (biphasische Fieberkurve) Auftreten einer aseptischen Meningitis, der das paralytische Stadium folgt. Dieser Übergang in eine paralytische Verlaufsförmigkeit ist jedoch im Vergleich zur Poliomyelitis in der Regel selten. Desgleichen sind die dabei auftretenden Lähmungen meist leichter und bilden sich häufiger als bei Poliomyelitis wieder völlig zurück. Restschäden sind zwar möglich, ihre Häufigkeit schwankt offensichtlich von Epidemie zu Epidemie. Tödliche oder schwere Erkrankungen (bulbospinale Verläufe) stellen Ausnahmen dar.

Meningoencephalitis, Polyradiculoneuritis. Relativ selten sind mitunter tödlich verlaufende meningoencephalitische Krankheitsbilder bei Infektionen mit Cocksackie- oder ECHO-Viren. Unklar ist weiterhin, ob eine Polyradiculoneuritis ursächlich mit Infektionen durch einige Cocksackie- und ECHO-Virustypen in Verbindung gebracht werden kann.

Hautveränderungen. Infektionen mit Cocksackie-A- und v.a. mit ECHO-Viren können zu sporadisch oder epidemisch auftretenden Hautausschlägen führen. Für Cocksackie-B-Virustypen ist der ätiologische Zusammenhang bisher noch nicht gesichert. Die Effloreszenzen sind sehr vielgestaltig, meist zeigen sich jedoch kleine maculopapulöse Veränderungen, die dem Rötelnexanthem sehr ähneln. In anderen Fällen sind sie mehr großflächig und konfluierend, zeigen später Kokardenformen („Ringelröteln“) oder gehen mit Bläschenbildung im Mund, an Lippen und Genitalschleimhaut einher (Cocksackie A). Gelegentlich bilden sich auch kleine petechiale Blutungen in den Effloreszenzen aus. Das Exanthem kann die gesamte Haut befallen, wobei die Dichte der Effloreszenzen von Fall zu Fall sehr unterschiedlich ist. Auch Enantheme kommen vor.

Meist tritt das Exanthem im Rahmen eines zweiphasisch verlaufenden fieberhaften Krankheitsbildes auf, wobei es bereits früh oder erst mit der zweiten Fieberphase verbunden in Erscheinung treten kann. Besonders bei ECHO-Virusinfektionen entwickelt sich in der Folge neben dem Exanthem sehr häufig eine seriöse Meningitis! Die Temperaturen liegen meist um 39–40°C, weiterhin bestehen Hals-, Kopf-, Muskel- und Bauchschmerzen. Die Halslymphknoten sind nur gering vergrößert. Die Erkrankung heilt meist ohne Komplikationen innerhalb weniger Tage aus.

Das *Hand-Fuß-Mund-Exanthem* wird durch die Cocksackie-A-Virustypen 16, 5 und 10 hervorgerufen und geht mit Bläschenbildung an Hand- und Fußsohlen sowie Aphthen im Pharynx und im gesamten Mundbereich einher.

Herpangina. Die Erkrankung beginnt meist plötzlich mit hohem Fieber um 40°C, Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, Muskel- und Gliederschmerzen, Schluckbeschwerden sowie Erbrechen. Bald zeigen sich, meist an

den vorderen Gaumenbögen, aber auch an weichem Gaumen und Uvula, seltener an den Tonsillen, kleine grauweiße Papeln, die sich zu Bläschen mit rotem Hof umwandeln und nach Platzen als kleine Ulcerationen hervortreten. Ihre Zahl ist meist gering (unter 20). Katarthalsche Symptome fehlen. Abweichungen von diesem Verteilungstyp können vorkommen, wobei im Rahmen einer Cocksackie-A-16-Epidemie eine Ausbreitung der Effloreszenzen auf die Wangenschleimhäute beobachtet wurde. Die Erkrankung tritt epidemisch während der Sommermonate, v.a. bei Kindern unter 10 Jahren auf und heilt nach wenigen Tagen ohne Komplikationen wieder ab. Erreger sind bestimmte Cocksackie-A- und B- sowie ECHO-Virustypen. Differentialdiagnostisch sind die Veränderungen weiterhin von vergleichbaren Eruptionen im Prodromalstadium von Poliomyelitis, Masern und Windpocken abzugrenzen. Die durch Herpesviren ausgelöste Stomatitis aphthosa befällt, im Gegensatz zur Herpangina, die Schleimhäute von Lippen, Wangen und Gingiva.

Bornholmer Krankheit (Myositis epidemica, Pleurodynie).

Die Erkrankung beginnt plötzlich mit heftigsten Muskelschmerzen im Bereich des unteren Thorax oder im Epigastrium. Aber auch andere Muskelgruppen können befallen sein, so im Nacken, Schultergürtel, Hals oder an den Extremitäten. Bei dem selteneren Befall der Bauchmuskulatur ergeben sich wegen der schmerzhaften Abwehrspannung erhebliche differentialdiagnostische Probleme. Die Schmerzzustände sind von derartiger Intensität, daß die Patienten kaum atmen, niesen oder sich bewegen können. Die befallenen Muskelpartien sind druckschmerzhaft und mitunter auch geschwollen. Die Symptome sind Folge eines direkten Befalls der Muskulatur im Rahmen einer Allgemeininfektion, vorwiegend durch bestimmte Cocksackie-B-Virustypen. Fieber ist nicht obligat, besteht aber oftmals, wobei die hohen Temperaturen mit Schüttelfrost einhergehen können. Der Anfall dauert Stunden bis Tage, charakteristisch ist seine oftmals mehrmalige Wiederholung, wobei nach schmerz- und fieberfreiem Intervall von mehreren Tagen erneut heftigste Myalgien mit Fieber verbunden auftreten. Häufig bestehen Kopfschmerzen und intestinale Symptome, gelegentlich begleiten Herpangina und Lymphknotenschwellungen das Krankheitsbild. Als weitere, jedoch relativ seltene Komplikationen können Miterkrankungen von Hoden, Myokard, Perikard, Pleura, Pankreas und Lungen im Rahmen der Virusallgemeininfektion auftreten. Der bisher geschilderte Typ der Erkrankung wird v.a. bei älteren Kindern und Erwachsenen angetroffen.

Die häufigste Begleiterkrankung der epidemischen Myositis ist eine *aseptische Meningitis* (Meningitis myalgica), die mit mäßiger Pleocytose und Eiweißvermehrung einhergeht. Dieses Syndrom ist v.a. bei Kindern zu beobachten, wobei die meningitischen Symptome dominieren. Bei Erwachsenen ist das begleitende meningitische Krankheitsbild meist nur diskret ausgebildet.

Die Bornholmer Krankheit heilt meist innerhalb von 2 Wochen aus, Verläufe über Monate wurden jedoch vereinzelt beobachtet. Die Rekonvaleszenz verläuft in der Regel sehr verzögert.

Wenn auch das charakteristische, epidemisch auftretende Bild der Bornholmer Krankheit durch bestimmte Coxsackie-B-Virustypen ausgelöst wird, so können weniger typische und meist sporadisch auftretende Myalgien auch durch andere Enteroviren hervorgerufen werden (Coxsackie A 4, 6, 10 und ECHO 6, 8, 9).

Diagnose. Sie ist klinisch bei epidemischer Häufung von typischen Fällen im Sommer leicht zu stellen. Differentialdiagnostisch muß bei thorakalem Sitz an Herzinfarkt, Pleuritis sicca und Lungeninfarkt gedacht werden. Bei Befall der Bauchdecken sind alle intestinalen Erkrankungen, die zu einem akuten Abdomen führen, auszuschließen. Die schmerzhafteste Muskelerkrankung führt mitunter zu Pseudolähmungen, wobei eine Poliomyelitis simuliert wird. Weiterhin muß bei Auftreten von Pneumonien oder aseptischen Meningitiden an andere Erreger als Ursache dieser Komplikationen gedacht werden. Schließlich können auch bei Muskelrheumatismus, Trichinellose und im Vorstadium des Herpes zoster heftige Muskelschmerzen auftreten.

Therapie. Die Behandlung ist symptomatisch.

Myokarditis und Perikarditis. Es besteht heute Übereinstimmung, daß einige Coxsackie- und ECHO-Virustypen häufige Erreger einer Myokarditis oder Perikarditis bei *älteren Kindern und Erwachsenen* sind. Die Erkrankung beginnt entweder schleichend oder abrupt unter Fieber und Leukocytose mit Linksverschiebung, wobei EKG-Veränderungen sowie ein Anstieg der Herzmuskelenzyme im Serum auftreten. Die Symptome sind entweder nur auf eine Perikarditis zu beziehen, wobei die Prognose gut ist, oder sie weisen auf eine Myokarditis bzw. Myoperikarditis hin, die meist ebenfalls gutartig verläuft. Schwere Krankheitsbilder können jedoch auftreten, desgleichen werden chronische und schubweise progredient sich hinziehende Myokarditiden beobachtet. Während die Ätiologie der akut auftretenden Myo- und Perikarditiden direkt auf die Erreger zu beziehen ist – wobei histopathologisch focale Infiltration mit Neutrophilen, Makrophagen und Eosinophilen im Herzgewebe auftreten –, ist die Pathogenese der chronisch-progredienten Formen bisher noch unklar.

Bei *Neugeborenen* führen Infektionen mit Coxsackie-B-Viren prinzipiell zu einer Myokarditis, wobei ein fulminanter, oftmals letaler Verlauf eintritt. Tödlich endende Krankheitsbilder gehen häufig mit einer systemischen Ausbreitung der Erreger mit bevorzugtem Befall von Leber und ZNS einher.

Sommerdiarrhoe bei Kindern. Besonders bei Kleinkindern treten gelegentlich Durchfallerkrankungen im Rahmen von Ausbrüchen mit ECHO-Virusinfektionen auf. Möglicherweise kommen auch gewisse Typen von Cox-

sackie-A- und B-Viren in einigen Fällen als Ursache in Frage. Insgesamt gesehen spielen jedoch Enteroviren, wenn überhaupt, als Erreger von Durchfallerkrankungen eine nur untergeordnete Rolle.

Seltene Manifestationsformen einer Infektion durch Coxsackie- oder ECHO-Viren sind *Adenopathien* (Differentialdiagnose zur infektiösen Mononucleose) und *Conjunctivitis*.

Allgemeine Diagnose. Obwohl die Diagnose einer Infektion durch Coxsackie- oder ECHO-Viren bei einigen Syndromen klinisch vermutet werden kann, so sind doch Abweichungen vom typischen Verlauf so häufig und auch andere Erreger als Ursachen möglich, daß eine exakte klinische Einordnung der verschiedenen Syndrome meist nicht möglich ist.

Virologisch-serologische Befunde. Stuhlmaterial oder Rachenspülflüssigkeit, evtl. auch Liquor, zur Virusisolierung und Virustypisierung einsenden. Dabei Verdacht auf Enterovirusinfektion, bei typischer Symptomatik auf Coxsackie-Virusinfektion, angeben. Wegen der Vielzahl der Virustypen kommt der Nachweis neutralisierender Antikörper in der Regel diagnostisch nicht in Betracht. Jedoch ist der Nachweis enterovirusgruppenspezifischer RNA in Herzmuskelbiopsien durch RNA-DNA-Hybridisierung möglich.

Therapie. Eine spezifische antivirale Therapie der Infektionen mit Coxsackie- oder ECHO-Viren ist bisher nicht bekannt.

γ) Hepatitis A

Definition. Die Hepatitis A (HA) wird durch das Hepatitis-A-Virus (HAV) verursacht. Die HA heilt in der Regel innerhalb von 6–12 Wochen aus und geht nicht in eine chronische Hepatitis über. Selten sind protrahierte Verläufe beobachtet worden. Diagnostisch ist der Nachweis von IgM-Anti-HAV-Antikörpern entscheidend.

Epidemiologie. Das Hepatitis-A-Virus ist weltweit verbreitet. Die Durchseuchung der Bevölkerung in den verschiedenen Erdteilen ist sehr unterschiedlich. In den tropischen und Mittelmeerländern findet sich bereits eine hohe Durchseuchung im Kindes- bzw. Jugendalter. In der Bundesrepublik Deutschland beträgt die Durchseuchung der 20jährigen 5–10%.

Die Seroepidemiologie der Hepatitis-A-Infektion ist erst möglich geworden, seit ein zuverlässiger radioimmunologischer Nachweis von Antikörpern gegen das HAV weltweit verfügbar ist. Hepatitis-A-Antikörper (Anti-HAV) bleiben nach einer Infektion in der Regel lebenslang nachweisbar. Durchseuchungen mit Hepatitis A werden in Schweden mit 13% und Norwegen mit 17% am niedrigsten angegeben. Danach folgt die Schweiz mit 24–39%. Erwachsene in den USA, Japan, Australien, Deutschland, Polen und Holland weisen eine Antikörperhäufigkeit zwischen 40 und 60% auf. Die erwachsene Bevölkerung von Griechenland, Jugoslawien, Israel, Taiwan, Kenia ist fast völlig Anti-HAV-po-

sitiv. Die hohe Durchseuchung älterer Personen steht in den meisten europäischen Ländern und in den USA im Gegensatz zu dem niedrigen Prozentsatz Anti-HAV-positiver Kinder. Es wird die Meinung vertreten, daß Hepatitis-A-Infektionen in diesen Ländern in den letzten Jahrzehnten stark abgenommen haben, und die Antikörper der erwachsenen Personen aus einer Zeit stammen, in der die Hepatitis A noch häufiger war. Epidemiologische Studien in verschiedenen Ländern der westlichen Welt bestätigen diese Annahme. So ist in den meisten europäischen Ländern eine Zunahme nichtimmuner Kinder und jüngerer Erwachsener festzustellen. Diese Personen sind bei Reisen in Länder mit hoher Hepatitis-häufigkeit (Mittelmeerländer und tropische Länder) hoch gefährdet. Tatsächlich tritt die Hepatitis A in der Bundesrepublik Deutschland, abgesehen von einigen kleineren Epidemien in Schulen und Heimen, vorwiegend nach Auslandsaufenthalten oder nach Kontakt mit aus ihrem Heimatland einreisenden Gastarbeitern auf. Dementsprechend werden derzeit die meisten sporadischen Hepatitis-erkrankungen im Anschluß an die Ferienzeiten im Sommer und Herbst beobachtet.

Die Hepatitis-A-Infektion wird in der Regel faecal-oral übertragen. Neben dem direkten Kontakt wird das Virus auch indirekt durch kontaminierte Nahrungsmittel und Trinkwasser übertragen. Gelegentlich werden Infektionen nach Genuß von Muscheln und Austern beobachtet. Sporadische Erkrankungen nach Genuß infizierter Milchprodukte sind beschrieben worden. Epidemien sind in Kindergärten, Kinderheimen, Schulen, Kasernen, Gefängnissen sowie anderen geschlossenen Institutionen aufgetreten.

Neben der oralen Infektion ist zumeist unter experimentellen Bedingungen auch eine parenterale Infektion möglich. Diese Art der Übertragung tritt möglicherweise bei Drogensüchtigen auf, bei denen neben der Hepatitis B und der Non-A-Non-B-Hepatitis auch die Hepatitis A häufiger vorkommt. Epidemiologisch spielt dieser Übertragungsweg sicher eine untergeordnete Rolle.

Auch eine Übertragung beim Intimkontakt scheint für die Hepatitis A im Gegensatz zur Hepatitis B nur eine geringe Bedeutung zu haben. So wurde bei Homosexuellen keine höhere Häufigkeit von Anti-HAV gegenüber Vergleichsgruppen gefunden.

Das Hauptinfektionsreservoir ist der Mensch. Kralenaffen, Schimpansen und möglicherweise andere Primaten sind ebenfalls empfänglich für das Hepatitis-A-Virus, zumal Schimpansen in der Gefangenschaft in einem hohen Prozentsatz Anti-HAV-positiv sind. Schimpansen und Primaten in der freien Wildbahn sind nur in einem sehr geringen Prozentsatz Anti-HAV-positiv.

Chronische Verläufe und damit Träger des Virus sind beim Menschen nicht bekannt geworden. Die Erkrankung heilt folgenlos aus und hinterläßt eine wahrscheinlich lebenslange Immunität.

Pathogenese. Bis vor kurzem wurde angenommen, daß das HAV über einen direkten cytopathogenen Effekt

auf Hepatocyten leberschädigend wirkt. Nach In-vitro-Vermehrung des HAV konnte in jüngster Zeit unter Verwendung verschiedener Zellkultursysteme kein direkter zellschädigender Effekt beobachtet werden. In einem autologen System aus HAV-infizierten Hautfibroblasten als Zielzellen und peripheren Blutlymphocyten als Effektorzellen von Patienten mit HA konnte eine zellvermittelte cytotoxische Immunreaktion nachgewiesen werden. Hiernach dürften auch In-vivo-Immunmechanismen an der Viruselimination und Zerstörung virusinfizierter Hepatocyten beteiligt sein. Die für ein Picornavirus ungewöhnlich lange Inkubationszeit und die nach Krankheitsausbruch rasche Erregerelimination sind mit diesen neuen Befunden gut vereinbar.

Keine sicheren Aussagen können über den Ort der Virusreplikation gemacht werden. Man nimmt bisher an, daß die Virusreplikation in den Hepatocyten stattfindet und Viren via Sinusoide und Gallencanaliculi in die Zirkulation bzw. in das Intestinum abgegeben werden. Wenngleich eine Virusreplikation im Magen-Darm-Trakt postuliert wurde, gibt es aufgrund intravenöser Übertragungsversuche im Tier hierfür keine sicheren Hinweise. Das Auftreten des HAV im Lymphgewebe während der akuten Erkrankung erklärt die frühe humorale Immunantwort und die hierdurch wenig wahrscheinliche extrahepatische Virusreplikation. Somit ist auch der Nachweis von HAV-Anti-HAV-Komplexen in der Niere nicht als Ausdruck einer renalen Virusreplikation anzusehen.

Klinisches Bild. Klinisch lassen sich die akuten Virushepatitiden nicht unterscheiden. Die Inkubationszeit der HA beträgt 14–40 Tage (Abb. 11).

Diagnostik. Hinweise auf eine Hepatitis A bietet häufig die Anamnese. Die meisten Fälle werden bei uns nach Auslandsaufenthalten beobachtet. Die klinisch-chemischen Befunde entsprechen denen bei Hepatitis B.

Abb. 11. Schematische Darstellung des Verlaufs der virusdiagnostischen Parameter bei Hepatitis-A-Virusinfektion. HAV Ausscheidung des HAV im Stuhl, IgM Verlauf des Anti-HAV-IgM, IgG Verlauf des Anti-HAV-IgG

Virologisch-serologische Befunde. Bei akuter HAV-Ersteinfektion gleich welcher Manifestationsform ist IgM-Anti-HAV hoch positiv. Virusantigennachweis im Stuhl kann versucht werden, liegt aber in der Regel bereits wieder unter der Nachweisgrenze. IgM-Anti-HAV ist ein halbes Jahr später noch bei 40% der Fälle nachweisbar, nach 1 Jahr in 10%, allerdings in deutlich niedrigerem Titer als anfangs. IgG-Anti-HAV persistiert wahrscheinlich lebenslang.

Differentialdiagnose. Durch den Nachweis von IgM-Anti-HAV-Antikörpern bereitet die Hepatitis A keine differentialdiagnostischen Probleme mehr.

Therapie. Siehe Hepatitis B, S.35.

Prognose. Die Prognose der HA ist gut. Chronische Verläufe sind nicht bekannt. Selten werden protrahierte, sehr selten fulminante Verläufe beobachtet.

Immunprophylaxe. Bei Reisen in südliche Länder mit Expositionsrisiko ist eine i.m.-Injektion von menschlichem γ -Globulin mit deklariertem Anti-HAV-Titer indiziert; bei längerem Aufenthalt in exponierten Gebieten (z.B. als Entwicklungshelfer) alle 3 Monate wiederholen. Jedoch ist zwischenzeitlich wiederholt auf Anti-HAV zu testen, um festzustellen, ob aktive Antikörperbildung infolge asymptomatischer Infektion erfolgte. Bei Ausbrüchen sind v.a. Personen, die sich an der gleichen Infektionsquelle infiziert haben könnten, passiv zu immunisieren. Auch bei später Gabe kurz vor Erscheinen des Virus im Stuhl erfolgt eine Mitigierung des Krankheitsbildes. Bei älteren Personen lohnt sich vor Antritt einer Urlaubsreise die Titerbestimmung des Anti-HAV, um unnötige γ -Globulingaben zu vermeiden. Die aktive Impfung ist noch in der Experimentalphase.

b) Untergruppe der Rhinoviren

α) Erkältungskrankheit (Schnupfen, grippaler Infekt)

Definition. Die Erkältungskrankheit ist auf eine Lokalinfektion der oberen und mittleren Luftwege zurückzuführen, wobei eine katarrhalische Entzündung der Nasenschleimhaut, des Rachens oder der mittleren Luftwege auftritt. Rhinoviren sind mit 15–30% die häufigsten Erreger einer Erkältungskrankheit beim Erwachsenen. Weitere Erreger sind: Coronaviren (10%), Influenzaviren A, B, C, Parainfluenzaviren, Respiratory Syncytial-(RS-)Virus, Adenoviren (zusammen 10–15%), ECHO- und Coxsackie-Viren (ca. 2%), β -hämolisierende Streptokokken der Gruppe A (5–10%) sowie bisher noch unbekannte Erreger (25–40%).

Epidemiologie. Die Erkältungskrankheit ist weltweit verbreitet. In den gemäßigten Zonen tritt sie v.a. in der kal-

ten Jahreszeit (September–April) gehäuft in Form von Endemien auf. Dies ist wahrscheinlich nicht auf eine Minderung der Schleimhautresistenz durch Kälteeinfluß zu beziehen, sondern viel eher auf einen engeren Kontakt in Familie, Schule und Verkehrsmitteln während der kalten Jahreszeit zurückzuführen. Dabei erfolgt die Ansteckung meist direkt von Mensch zu Mensch, v.a. durch direkten Kontakt, aber auch durch Tröpfcheninfektion und kontaminierte Gegenstände.

Pathogenese. Eintrittspforte für die Erreger ist der obere Respirationstrakt; dort vermehrt sich das eingedrungene Virus in den Epithelien der Schleimhäute. Die Lokalinfection führt zu Hyperämie, zelliger Infiltration und Ödem in den erkrankten Schleimhäuten, weiterhin zu Epitheldesquamationen. Insgesamt sind jedoch die Läsionen nicht sehr ausgeprägt. Die Erreger sind meist am 3. Tag nach der Infektion in höchsten Konzentrationen, danach in abfallender Menge bis zum 7.–10. Tag in den Nasensekreten nachweisbar.

Klinisches Bild. Die Inkubationszeit beträgt 2–4 Tage. Die Erkrankung beginnt meist plötzlich mit Kitzeln in der Nase, Niesen und Halskratzen. Der Patient fröstelt, klagt über Kopfschmerzen und eine Überempfindlichkeit der Haut, mitunter auch über Muskelschmerzen. Im Gegensatz zu Kindern ist beim Erwachsenen die Körpertemperatur nur selten erhöht. Bei den meisten Patienten dominieren von Beginn an die Zeichen einer Rhinitis mit zunächst wäßrigem Sekret, welches am folgenden Tag eine schleimige dicke Konsistenz annimmt und später eitrig wird. In anderen Fällen herrschen jedoch die Symptome einer Pharyngitis (Wundgefühl im Hals) sowie Schmerzen in der Brust vor. Die Schwellung der Nasenschleimhaut führt, zusammen mit der vermehrten Sekretion, zu einer zunehmenden Verstopfung der Nasengänge mit Erschwerung der Nasenatmung. Ein trockener Husten tritt bei nahezu jedem schnupfenkranken Kind auf, beim Erwachsenen nur in etwa $\frac{1}{2}$ der Fälle. Weiterhin kann eine Conjunctivitis hinzutreten. Die katarrhalischen Symptome von seiten des Nasenrachens erreichen um den 3. Krankheitstag ihren Höhepunkt, zu diesem Zeitpunkt haben sich Fieber, Frösteln und allgemeines Krankheitsgefühl meist wieder zurückgebildet. Die unkomplizierte Erkrankung heilt in der Regel nach 1–2 Wochen ab.

Bei den meisten Patienten verläuft die Erkältungskrankheit als Katarrh der oberen Luftwege. In Abhängigkeit vom jeweiligen Erreger sowie von Alter und Immunisierungsgrad der Patienten kann sich die Infektion jedoch auch auf die mittleren und unteren Atemwege sowie auf die Lungen ausbreiten (Tabelle 7). In seltenen Fällen wird der Schnupfen durch bakterielle Superinfektionen kompliziert. Diese führen bei Kindern häufiger zu einer Otitis media, bei Erwachsenen eher zu einer Sinusitis oder Bronchitis.

Diagnose und Differentialdiagnose. Die Diagnose ist anhand der Symptome wie Schnupfen, verstopfte Nase

Tabelle 7. Die wichtigsten respiratorischen Viren

Virus	Erkrankungen	Vorwiegend erkrankte Altersgruppen
Influenzavirus (Typen A und B)	Influenza Pneumonie Erkältungskrankheit Krupp	Alle Altersstufen Kleinkinder
Influenzavirus C	Erkältungskrankheit	Alle Altersstufen
Parainfluenzavirus (Typen 1–3)	Erkältungskrankheit Krupp, Bronchitis, Bronchiolitis, Bronchopneumonie Pneumonie	Alle Altersstufen Kleinkinder Erwachsene (selten)
Parainfluenzavirus Typ 4	Erkältungskrankheit	Alle Altersstufen
RS-Virus	Bronchiolitis, Bronchopneumonie, Krupp, Bronchitis, Erkältungskrankheiten	Kleinkinder Alle Altersstufen
Adenoviren	Akute Erkrankung des Respirationstraktes (Pneumonie in 10–15% der Fälle) Pharyngoconjunctivitis Pneumonie	Junge Erwachsene (Rekruten!) Kinder, Jugendliche Kinder, Erwachsene (gelegentlich)
Coxsackie-A- und B-Viren	Erkältungskrankheit Herpangina	Erwachsene Besonders Kleinkinder
ECHO-Viren	Erkältungskrankheiten	Alle Altersstufen
Rhinoviren	Erkältungskrankheit Auslösen von Anfällen bei Asthma bronchiale	Alle Altersstufen Kinder
Rhinoviren	Exacerbationen bei chronischer Bronchitis	Erwachsene
Coronaviren	Erkältungskrankheit	Alle Altersstufen

und Rachenkatarrh leicht zu stellen. Differentialdiagnostisch müssen die allergische und vasomotorische Rhinitis sowie das Prodromalstadium von Masern und Röteln ausgeschlossen werden.

β) Maul- und Klauenseuche (*Stomatitis epidemica*)

Definition. Die Maul- und Klauenseuche ist bei Rindern, Schafen, Schweinen und Ziegen weit verbreitet. Sie kann durch Kontakt und möglicherweise auch durch infizierte Nahrungsmittel (Milch) auf den Menschen übertragen werden, wobei Bläschen in der Mundschleimhaut und auf der Haut auftreten. Erreger ist das Maul- und Klauenseuchevirus.

Klinisches Bild. Nach einer Inkubationszeit von 2–3 Tagen kommt es zu einem kurzen Prodromalstadium mit mäßigem Fieber, Krankheitsgefühl, Kopf- und Rückenschmerzen und katarrhalischen Symptomen. An der Eintrittsstelle der Erreger bilden sich schmerzhaft Blasen, kurz danach Sekundärblasen an Händen, Füßen, Lippen, Naseneingang und in der Mundschleimhaut aus. Diese sind sehr schmerzhaft, werden bis zu kirsch-kerngroß und platzen, wodurch Erosionen und Ulcerationen entstehen. Die Erkrankung verläuft beim Men-

schen in der Regel harmlos und heilt nach 8–15 Tagen aus. Bei Kindern können gastroenteritische Symptome durch Veränderungen an der Darmschleimhaut auftreten. Weiterhin sind Schädigungen des Myokards möglich.

Diagnose. Die Erkrankung wurde beim Menschen bisher nur sehr selten beobachtet. Der Nachweis von schmerzhaften Bläschen auf der Haut- und der Mundschleimhaut führt, wenn Kontakt zu erkrankten Tieren besteht, zur Verdachtsdiagnose. Die Veränderungen im Mund können jedoch auch fehlen.

Virologisch-serologische Befunde. Die Diagnose beruht auf der Isolierung des Virus im Tierversuch (saugende Mäuse) und in Gewebekulturen. Es kann auch versucht werden, im Aphthenmaterial direkt mit der KBR oder einem Immunfluoreszenztest die viralen Antigene nachzuweisen. Auf diese Weise ist auch eine Typendiagnose möglich.

Therapie. Die Behandlung besteht aus symptomatischen Maßnahmen, strenge Bettruhe ist indiziert (Myokardläsionen).

19. Caliciviridae

Kugelig, 35–39 nm; nacktes ikosaedersymmetrisches Nucleocapsid; ein Molekül einzelsträngige infektiöse (+) RNA; Mol. Gew. 2,6–2,8 · 10⁶. Erreger akuter Gastroenteritiden.

20. Viren mit unklarer ätiologischer Bedeutung oder übertragbare Erkrankungen mit vermuteter Virusätiologie

a) Astroviridae

Kugelig, 28 nm; wahrscheinlich RNA-Viren. Möglicherweise Erreger akuter Gastroenteritiden. Ätiologiebeweis ist schwierig zu führen. Nachweis elektronenoptisch bei gesunden und kranken Personen, allerdings bei akuter Gastroenteritis im Säuglings- und Kleinkindalter häufiger als bei gesunden Kindern. Nachweis der Viruspartikel nur in der akuten Phase (ca. 4–6 Tage lang).

b) „Norwalk-Agent“ und andere „small round non-enveloped virus particles“

„Norwalk-Agent“ und andere „small round non-enveloped virus particles“ (SRV) bei Gastroenteritis. Kugelig; 27 nm; nacktes Nucleocapsid. Dichte 1,36–1,41 g/cm³. Art der Nucleinsäure unbekannt.

Norwalk-Agent: 1968 Auftreten einer akuten Enteritis als Kleinepidemie in einer Schule in Norwalk/Ohio. 1972 gelang Virus- und Antikörpernachweis. Weltweite Verbreitung. Sporadisch, epidemisch und endemisch. Zahlreiche Ausbrüche nach Genuß roher Muscheln und Austern. Im Staat New York 1985 59 Fälle. Reservoir unbekannt. Betroffen sind v.a. Schulkinder und Erwachsene, Kleinkinder kaum. Hohe intrafamiliäre Kontagiosität. Virusausscheidung im Stuhl anfänglich extrem hoch, nach 40 h kaum noch nachweisbar. Inkubationszeit 48 h; Übelkeit (98%), Erbrechen (92%), abdominale Krämpfe, Durchfall (38%), Fieber. Keine Prodromie, plötzlicher Beginn. Selbstlimitierend, keine Todesfälle. Epithel des Jejunums deutlich geschädigt. Funktion der Magenschleimhaut ungestört. Diagnose: Elektronenoptisch; IgM-Anti-Norwalk im Radioimmuntest.

SRV: Verschiedene Ausbrüche von Gastroenteritiden mit Partikelnachweis im Stuhl. Montgomery Count Disease in Maryland, Ditchling-Agens in Brighton, England; W-Agens, England; Hawaii-Agens; Cockle-Agens (Muschelcocktail mit Erkrankung von 800 Personen); Snow Mountain Agens (Ferienlager mit Erkrankung von 418 der insgesamt 760 Personen); Parramatta-Agens; Marin-Agens; Otofuke-Agens. Genaue Klassifizierung und Beweis ihrer ätiologischen Bedeutung steht aus.

c) Creutzfeldt-Jacob-Erkrankung und Kuru

Die Creutzfeldt-Jacob-Erkrankung ist eine übertragbare, progressive präsenile Demenz mit motorischen und sensorischen Störungen und mit stets tödlichem Verlauf. Pathologisch-anatomisch findet man spongiöse Veränderungen der grauen Substanz, Vacuolisierung und Lyse von Neuronen, Hypertrophie der Astroglia und senile Plaques. Hauptlokalisation: Großhirnrinde, Striatum, Thalamus, manchmal auch Kleinhirn. Klinisch stehen in der Frühphase Störungen des Gedächtnisses, der Merkfähigkeit, des Konzentrationsvermögens im Vordergrund, daneben erhöhte Reizbarkeit oder depressive Verstimmung. Die weitere Entwicklung kann einen raschen (2 Wochen) oder langsam progredienten (bis zu 2 Jahren) Verlauf nehmen. Neben Kopfschmerz, Schlaflosigkeit und Schwindel kommt es zur progredienten Demenz, die durch Ausfälle in den Sprachfunktionen im Erscheinungsbild akzentuiert wird. Begleitet werden diese Ausfallserscheinungen von motorischen Störungen wie Myoklonien, Pyramidenbahnzeichen und Sehstörungen. Liquorbefunde sind unauffällig.

Die Erkrankung kann durch Hirnextrakte nach Filtration durch 100-nm-Filter auf Versuchstiere (Neuweltaffen, Altweltaffen, Nager, Katzen) übertragen werden und ruft dort ebenfalls tödliche ZNS-Erkrankungen hervor. Es wurden iatrogene Übertragungen von Mensch zu Mensch beobachtet: 1. Corneatransplantation, 2. Applikation von Wachstumshormon, 3. neurochirurgische Eingriffe. Die Erkrankung tritt sporadisch weltweit verbreitet auf. Häufigkeit: 1–2 Fälle auf 1 Million pro Jahr; bei Männern und Frauen gleich häufig, zwischen dem 25. und 70. Lebensjahr, am häufigsten zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr.

Der Erreger ist unbekannt. Kürzlich verdächtige Strukturen, „Scrapie-Fibrillen“ und ein Protein „Pr-P27–30“ scheinen auch im Gehirn von Normalpersonen vorhanden zu sein. Die Infektiosität ist relativ hitzeresistent (zur Inaktivierung ist Autoklavierung bei 120 °C, 15 min erforderlich oder eine 4stündige Behandlung mit 0,5% Natriumhypochlorit).

Verwandt mit der Creutzfeldt-Jacob-Erkrankung sind das Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom, Kuru und Scrapie. Kuru ist eine progressive cerebellare Ataxie mit auffällig starkem Tremor und verschiedenen emotionalen Störungen, aber nur äußerst selten mit Demenz. Pathologisch-anatomische Ähnlichkeit mit Creutzfeldt-Jacob-Krankheit. Trat nur bei Frauen und Kindern in Neuguinea auf, die im Rahmen religiöser Riten rohes Gehirn aßen. Die Erkrankung führte in der Regel in 6–9 Monaten zum Tode. Sie ist nach Verbot des Kannibalismus verschwunden.

Die Creutzfeldt-Jacob-Erkrankung gehört zusammen mit Kuru und Scrapie zu den sog. „slow virus diseases“. Prototyp für diese Krankheitsgruppe ist „Scrapie“, eine ZNS-Erkrankung der Schafe in Island, die durch Import einer Schafzucht aus Halle eingeschleppt wurde. Sie ist für den Menschen ungefährlich. Bei „Scrapie“ wurde der Begriff „slow virus disease“ erstmals defi-

niert: 1. Monate- bis jahrelange Inkubationszeit. 2. Tödlicher, langsam progredienter Verlauf. 3. Speziespezifität und Organspezifität der Erkrankung. Bis auf die Speziespezifität ist diese Definition brauchbar. Bei Scrapie wurden das Pr-P27-30-Protein entdeckt und außerdem die Scrapiefibrillen erstmals beschrieben.

d) Encephalitis lethargica (v. Economo)

Definition. Es handelt sich um eine schwere epidemische Gehirnerkrankung, charakterisiert durch das akute fieberhafte Stadium mit Hirnnervenlähmungen und Schlafsucht und durch das chronische Siechtum mit Parkinsonismus.

Epidemiologie und Pathogenese. Als Ätiologie wird ein bisher noch nicht identifiziertes Virus angenommen. Bis 1925 kam es in vielen Ländern zu schweren Epidemien, seitdem scheint die Erkrankung verschwunden zu sein – mit ihrem Wiederauftreten muß jedoch gerechnet werden. Übertragung wahrscheinlich durch Tröpfcheninfektion, Erkrankung in allen Altersklassen, v.a. bei Männern. Histopathologisch bestehen Hirnswellung und Hyperämie, perivaskuläre Rundzelleninfiltrate und Ganglienzelldegenerationen. Betroffen sind v.a. die Zentren in Mittel- und Zwischenhirn. In den Spätstadien bestehen lediglich Glianarben.

Klinisches Bild. Nach einer Inkubationszeit von 10–14 (3–21) Tagen beginnt die Erkrankung zunächst mit uncharakteristischen Prodromi (Kopfschmerzen, Fieber, Erbrechen, Schwindel), danach setzt das encephalitische Bild ein. In Abhängigkeit zur vorherrschenden Symptomatik unterscheidet man:

- hyperkinetische und dyskinetische* Formen mit athetischen und choreatischen Bewegungen oder myoklonischen Muskelzuckungen sowie Schlaflosigkeit;
- lethargisch-ophthalmoplegische* Formen mit Schlafsucht und Augenmuskellähmungen sowie Paresen anderer Hirnnerven;
- akinetische* Formen mit Bewegungsarmut, Tonusvermehrung der Muskulatur, Spracherschweren und vegetativen Störungen (Hypersalivation, Salbengesicht etc.).

Verlauf. Das akute Krankheitsbild dauert in der Regel 2–3 Wochen, kann aber auch abortiv verlaufen. Die Letalität beträgt 20–50%, der Tod tritt am häufigsten nach 1–2 Wochen ein. Viele Überlebende zeigen hirnorganische Defektzustände mit Siechtum, Paresen und extrapyramidalen Bewegungsstörungen.

Laborbefunde. Im *Liquor* bestehen lymphocytäre Pleocytose (bis 1000/3 Zellen), Eiweiß- und Zuckervermehrung. Die Zellzahlen können bei 1/3 der Fälle normal sein. Blutbild und BSG sind normal.

Spätfolgen. Entweder geht die Erkrankung direkt in einen chronischen Parkinsonismus über (40%), oder die-

ses Syndrom tritt erst nach Jahren oder Jahrzehnten auf. 60–70% aller Fälle mit Encephalitis lethargica erkranken an dieser Komplikation. Typisch sind dabei ausgeprägte Akinesen, starke vegetative Störungen mit Schweißausbrüchen und Hypersalivation, Schlafstörungen, neurasthenische Beschwerden und Schmerzzustände.

Therapie. Eine kausale Therapie ist nicht bekannt. Im übrigen Behandlung des Parkinson-Syndroms.

e) Non-A-Non-B-Hepatitis

Mikrobiologische Vorbemerkungen. Die Erreger der Non-A-Non-B-Hepatitis (NANB-Hepatitis) sind noch nicht hinreichend charakterisiert.

Parenterale bzw. sporadische Formen: Aus verschiedenen Serien mit Re- und Kreuzinfektionen im Schimpansenversuch darf abgeleitet werden, daß diese Formen durch mindestens 2 verschiedene NANB-Erreger verursacht werden. Die Erreger lassen sich durch Membranen von 220 µm Porenweite filtrieren. Sie sind gegenüber Hitze (100 °C, 60 min oder 60 °C, 10 h), Formalin (1:2000, 36 h) und teilweise gegenüber Chloroform empfindlich. Die Infektiosität läßt sich mit der Ultrazentrifuge in das Sediment zentrifugieren. Kürzlich wurde mitgeteilt (M. Houghton, Chiron, Californien), daß es auf gentechnischem Wege gelungen ist, im Plasma eines Schimpansen mit NANB-Infektion (nach Injektion eines Faktor-VIII-Präparates) eine RNA nachzuweisen, die nach Umkopierung in DNA ein Protein exprimiert, das mit Antikörpern aus dem Serum von spätrekonvaleszenten Patienten mit sporadischer Hepatitis Non-A, Non-B reagiert. Das gefundene RNA-Fragment ist Teil des Genoms eines einzelsträngigen (+)-Strang-RNA-Virus, das insgesamt ca. 10000 Nucleotide enthält. Das Virus wird der Gruppe der Togaviren oder der Alphaviren zugeordnet, das gefundene Genom zeigt aber bislang keine Sequenzverwandschaft mit bekannten Viren. Der im Patientenserum nachgewiesene und bereits auch durch Immunisierung hergestellte Antikörper scheint keine neutralisierende Wirkung zu haben. Er tritt einige Wochen nach der akuten Phase auf. Bei Blutspendern in den USA ist er in ca. 1% der untersuchten Fälle nachweisbar. Virales Antigen im Plasma ist wegen sehr geringer Konzentrationen bislang nicht nachweisbar.

Epidemische Formen: Bei den 1955 erstmals in Indien, später auch in Nepal und Rußland beobachteten Hepatitisepidemien mit Hepatitis-A-ähnlichem Verlauf wurden im Stuhl Viren mit 20 bzw. 37 nm Partikelgröße entdeckt. Antikörper gegen diese Partikel zeigten keine Kreuzreaktionen mit dem HAV.

Definition. Die NANB-Hepatitis wird durch verschiedene, noch unbekannte Viren verursacht. Weltweit über-

wiegen parenteral übertragbare und sporadische Formen mit einer mittleren Inkubationszeit von 7, 8 Wochen. Aus Übertragungsversuchen und z.T. sehr unterschiedlichen Inkubationszeiten wird geschlossen, daß mindestens 2 Viren diese Formen die NANB-Hepatitis verursachen. Der Übergang in eine chronische Hepatitis wird bei 30–60% der Fälle beobachtet. Die Diagnose kann nach Ausschluß einer Infektion mit Hepatitisviren im engeren Sinne wie HAV, HBV, Deltavirus (HDV), akzidentellen Virusinfektionen der Herpesgruppe sowie nach Ausschluß anderer Ursachen einer Lebererkrankung (Autoimmunität, Medikamente, toxische und metabolische Einflüsse) gestellt werden. Abzugrenzen hiervon sind epidemische Formen mit einer Inkubationszeit von ca. 40 Tagen, die einen Hepatitis-A-ähnlichen Verlauf ohne Übergänge in eine chronische Hepatitis nehmen. Bei Schwangeren gehen diese Formen mit einer Letalität von 20–39% einher.

Epidemiologie

Parenteral übertragbare und sporadische Formen. Seit der Einführung routinemäßiger Kontrollen auf HBV hat sich das Spektrum der Posttransfusionshepatitis grundlegend geändert. Während bis Anfang der 70er Jahre überwiegend das HBV als Erreger der Posttransfusionshepatitis gefunden wurde, waren es 1980 im Mittel nur noch etwa 10%. Ungefähr 90% wurden jetzt durch bisher nicht identifizierte Viren verursacht. Das Risiko, eine NANB-Hepatitis durch Blutübertragung zu erwerben, beträgt 3–7 Fälle auf 1000 übertragene Konserven. Etwa 10% aller bluttransfunden Patienten entwickeln eine Hepatitis. Bei Verabreichung von Blutprodukten steigt die Hepatitis-häufigkeit bei Mehrfachgaben auf fast 100%. Neben der parenteralen ist auch die nicht percutane Übertragung der NANB-Hepatitis von Bedeutung. So haben die meisten Blutspender als Überträger von NANB-Hepatitis nie Bluttransfusionen erhalten. Eine entsprechende Anamnese haben ca. 30–40% aller Patienten mit NANB-Hepatitis. Wahrscheinlich sind Intimkontakte und enges Zusammenleben in Familien für die Ausbreitung der NANB-Hepatitis verantwortlich.

Ein sehr hohes Risiko, eine NANB-Hepatitis zu erwerben, besteht bei Patienten mit Hämophilie, Dialysepatienten, transplantierten Patienten und Drogenabhängigen. Übergänge in eine chronische Hepatitis sind bei diesen Risikogruppen in 50–100% der Fälle zu erwarten.

Epidemische Formen. Die epidemisch auftretende NANB-Hepatitis wurde 1955 erstmalig in Indien beobachtet. Die Erkrankungen hatten alle Zeichen einer Trinkwasserepidemie und einen Hepatitis-A-ähnlichen klinischen Verlauf. Später traten weitere Epidemien in Indien, aber auch in Nepal und Südrußland auf. Die Übertragung erfolgte faecal-oral durch verunreinigtes Trinkwasser, aber auch von Mensch zu Mensch. Neuerdings sind epidemische Ausbrüche auch in Afrika in einem Gürtel, der von Algerien bis nach Mozambique reicht, beschrieben worden. Einschleppungen nach Europa durch den Reiseverkehr werden vermutet.

Pathogenese. Zur Pathogenese der parenteralen und sporadischen NANB-Hepatitis gibt es keine bewertbaren Erkenntnisse. Auf Unterschiede zur Hepatitis B machen einige morphologische Besonderheiten aufmerksam. So sind im Stadium der akuten Entzündung lichtmikroskopisch Hyperplasien der sinusoidalen Zel-

len, fehlende Kontakte von Lymphocyten mit Hepatocyten, mäßig starke Parenchymverfettungen, acidophile Körper und Plasmaveränderungen, Riesenzellen und unterschiedlich starke Infiltrationen des Portalfeldes mit Lymphocyten zu beobachten. Frühzeitig werden zerstörte Grenzlamellen und Piece-meal-Nekrosen gesehen. Auch im chronischen Stadium kann das histologische Bild keiner klassischen Verlaufsform einer chronischen Hepatitis zugeordnet werden.

Erste immunologische Studien bei akuter und chronischer NANB-Hepatitis lassen daran denken, daß auch das Bild der NANB-Hepatitis durch cytotoxische Immunreaktionen geprägt wird.

Klinisches Bild. Im Vergleich zur Hepatitis B verläuft die NANB-Hepatitis häufiger asymptomatisch und anikterisch, sowie mit weniger ausgeprägten Transaminasenanstiegen. Auffällig häufig wird eine Erhöhung von alkalischer Phosphatase und γ -GT als Ausdruck einer milde verlaufenden intrahepatischen Cholestase beobachtet. Ungefähr 40–70% der Patienten zeigen einen monophasischen Verlauf der Entzündungsparameter mit nicht so häufigem Übergang in eine chronische Hepatitis. Prognostisch ungünstiger scheinen Verläufe mit immer wiederkehrenden entzündlichen Schüben und plateauartigen Transaminasenerhöhungen zu sein. Zwischen den entzündlichen Schüben können die Leberfunktionstests auf unbestimmte Zeit normal sein. Ein Ende der Infektiosität und die Ausheilung der NANB-Hepatitis darf daraus nicht abgeleitet werden, wie Langzeitnachsuntersuchungen zeigen. Wichtig sind in diesem Zusammenhang auch Erkenntnisse aus dem Blutspendedienst, aus denen hervorgeht, daß Erregerpersistenzen offensichtlich über viele Jahre mit normalen Transaminasen einhergehen können und als Erregerquelle primär nicht erkennbar sind.

Die Häufigkeit chronischer Verläufe wird mit 30–60% angegeben. Bei diesen wurde im Gegensatz zum milden klinischen Verlauf histologisch in ca. 50% der Fälle eine chronisch aktive Hepatitis und in ca. 10% ein rascher Übergang in eine Lebercirrhose beobachtet.

Besondere Verlaufsformen. Fulminante Verläufe mit schlechter Prognose werden besonders häufig bei den epidemischen Formen und hier v.a. bei Schwangeren beobachtet.

Als Komplikationen der nicht epidemischen Formen sind v.a. aplastische Syndrome und Polyneuropathien beschrieben worden.

Diagnostik. Die Diagnose NANB-Hepatitis kann erst nach Ausschluß einer Infektion mit den Hepatitisviren im engeren Sinne (HAV, HBV und δ -Virus) und einigen anderen bekannten Erregern (CMV, EBV u.a.) gestellt werden. Auszuschließen sind als weitere Ursachen entzündlicher Lebererkrankungen autoimmunologische Reaktionen und toxische Faktoren wie Alkohol, Medikamente und metabolische Störungen. Eine Serodiagnostik ist z.Z. in Vorbereitung.

Differentialdiagnose. Es kommen alle im Rahmen der Diagnostik berücksichtigten Krankheiten in Frage.

Therapie. Siehe „Akute Hepatitis B“, S.35.

Prognose. Eine klare Aussage zur Prognose ist erst möglich, wenn Verläufe mit Hilfe serologischer Tests kontrollierbar sind. Da mehrere Viren das Bild der NANB-Hepatitis prägen, kann vorerst auch nicht festgestellt werden, ob die häufiger beobachteten Übergänge in chronische Verläufe Erreger- oder Wirtsbedingt sind. Die Diskrepanz zwischen überwiegend milden klinischen Verläufen und z.T. rasch fortschreitenden morphologischen Veränderungen bis hin zur Lebercirrhose in 1–4 Jahren, läßt biopsische Kontrollen bei der chronischen NANB-Hepatitis z.Z. noch häufiger als bei der chronischen Hepatitis B zur Verlaufsbewertung sinnvoll erscheinen.

Immunprophylaxe. Eine Immunprophylaxe der NANB-Hepatitis mit Standardimmunglobulin hat bisher keine Erfolge gebracht.

C. Bakterienbedingte Infektionskrankheiten

R. Eckhardt, R. Thomssen und G. Mössner*

1. Spirochaetaceae

Mikrobiologische Vorbemerkung. Die Familie umfaßt gramnegative, schraubenförmige, flexible und aktiv bewegliche Bakterien. Man unterscheidet 5 Genera, *Spirochaeta*, *Christispira*, *Treponema*, *Borrelia* und *Leptospira*. Menschenpathogene Keime sind:

***Treponema pallidum*:** Erreger von Lues und Bejel. Bejel ist eine übertragbare Hauterkrankung v.a. bei Kindern mit seltenen visceralen Komplikationen. Vorkommen in Afrika, Mittelost und Südostasien. Diagnose und Behandlung wie bei Lues.

***Treponema pertenue*:** Erreger der Frambösie (Yaws), einer durch direkten Kontakt, v.a. im Kindesalter übertragenen, in frühen Stadien mit papillomatösen Hautveränderungen, in späten Stadien mit Narbenbildungen in der Haut und Knochendestruktionen einhergehende Infektion. Die sekundären und tertiären Manifestationen treten häufig erst nach jahrelanger klinisch inapparenter Latenz auf. Die Frambösie erreichte früher v.a. in länd-

lichen Gebieten feuchtheißer tropischer Länder hohe Erkrankungszahlen (bis zu 10% manifeste Infektionen und 20–50% klinisch-inapparente persistierende Infektionen; insgesamt einige 100 Mio. Erkrankungen in der Weltbevölkerung), die aber wegen verbesserter Lebensbedingungen und ausgedehnter Bekämpfungsprogramme (Penicillin!) von seiten der WHO und der UNESCO zurückgedrängt werden konnten. Man rechnet heute noch mit einigen Millionen latent infizierten Fällen mit geringer Manifestationsrate. Zwischen *Treponema pertenue* und *Treponema pallidum* besteht serologische Kreuzverwandschaft und partielle Kreuzimmunität. Diagnostik und Therapie wie bei Lues.

***Treponema carateum*:** Erreger der Pinta. Die Pinta ist v.a. in Mittel- und Südamerika, auf den Philippinen und in anderen Gebieten des Stillen Ozeans endemisch. Sie kommt nur bei dunkelhäutigen Menschen vor. Die primäre Läsion ist eine nichtulcerierende Papel. Später erscheinen flache, stark pigmentierte Felder in der Haut, die allmählich depigmentiert werden und Hyperkeratosen zeigen. Keine venerische Übertragung. Diagnose und Therapie wie bei Lues.

***Borrelia recurrentis*:** Erreger des durch Läuse übertragenen Rückfallfiebers.

Erreger des durch Zecken übertragenen Rückfallfiebers: *B. duttoni* (Mittel-, Ost- und Südafrika); *B. hispanica* (Spanien, Portugal, Atlasländer); *B. crocidurae*, *B. merionesi*, *B. microti*, *B. dipodilli* (Nordafrika, Türkei, Persien, Senegal, Kenia); *P. persica* (Asien, Irak, Ägypten); *B. caucasica* (Kaukasus-Irak); *B. Latyschewii* (Persien, Zentralasien); *B. hermsii* (West-USA); *B. turicatae* (SW-USA); *P. parkeri* (W-USA); *B. mazzottii* (S-USA, Mittel- und Südamerika); *B. venezuelensis* (Mittel- und Südamerika); *B. anserina* (weltweit); *B. theileri* (Südafrika, Australien).

***Borrelia burgdorferi*:** Erreger der durch Zecken übertragenen Lyme-Krankheit (s.u.).

Leptospiren: Sie sind die Erreger der Leptospirosen. Man unterscheidet ungefähr 150 verschiedene Serotypen. Natürliche Reservoirs der Infektion sind Nagetiere sowie viele andere Wildtiere und Haustiere. Bestimmte Serotypen haben eine Vorliebe für bestimmte Tierspecies, jedoch besteht keine exklusive Beziehung. Für die Typisierung von Leptospiren sollte man 6 typenspezifische Seren vorrätig halten: Antiseren gegen *Leptospira grippityphosa*, *L. canicola*, *L. sejrö*, *L. batavia*, *L. pomona*, *L. icterohaemorrhagiae*. Diese Typen wurden in der Vergangenheit bei uns am häufigsten angetroffen. *L. icterohaemorrhagiae* ist Erreger des Morbus Weil.

a) Leptospirosen

Definition. Leptospirosen sind vom Tier auf den Menschen übertragbare Anthroponozoonosen, hervorgerufen durch verschiedene pathogen wirksame, nur serologisch differenzierbare Leptospirenarten. Das Krankheitsbild dieser cyclischen Infektionskrankheit ist im Grunde ein-

* In diesem Teil wurden die Abschnitte Mikrobiologische Vorbemerkung, Laboratoriumsdiagnose und Immunprophylaxe von R. Thomssen und die Abschnitte über Chemotherapie von G. Mössner verfaßt.

heitlich und wird charakterisiert durch einen biphasischen Verlauf: Dem primären Generalisationsstadium der Erreger folgt mit einiger Latenz das Stadium der Organschädigung. Die Schwere des Krankheitsbildes kann dabei je nach Leptospirenart und z.T. auch nach geographischem Standort stark variieren.

Epidemiologie. Die Leptospirosen sind in erster Linie tierische Infektionen. Einige Leptospirosen kommen über die ganze Welt verbreitet vor, während wiederum andere geographisch eng begrenzt auftreten. Keimträger sind verschiedene Tiere, wie Ratten, Mäuse, wilde Nagetiere, Hunde, Schweine, Pferde und Rinder, die in der aktiven Krankheitsphase oder im asymptomatischen Stadium Leptospiren im Urin oder mit den Faeces ausscheiden. Zu menschlichen Infektionen kann es einmal durch direkten Kontakt mit den erregerehaltigen Ausscheidungsprodukten der Tiere kommen. Hiervon betroffen sind v.a. Kinder, Tierpfleger, Tierärzte und Hundehalter. Die indirekte Infektion erfolgt meist durch kontaminiertes Wasser oder auch Nahrungsmittel. Die Leptospiren sind in allen Gewässern, v.a. aber in Sumpfgebieten, wochenlang lebensfähig. So treten Leptospirosen durch Trinken, Baden und Fischen sowie Arbeiten in Reisfeldern, Kanälen und Abwässeranlagen beim Menschen auf. Die Übertragung von Mensch zu Mensch ist äußerst selten. Eintrittspforten sind kleine Hautläsionen sowie die intakten Schleimhäute von Auge, Nase, Mund und dem Gastrointestinaltrakt. Leptospirosen treten gehäuft in den warmen Monaten (Sommer, Herbst) auf, durch direkten Kontakt können die Infektionen jedoch zu jeder Jahreszeit erworben werden.

Pathogenese und allgemeines klinisches Bild. Im Ablauf einer Leptospirose können klinisch nahezu immer 2 Hauptphasen unterschieden werden: eine 3–8 Tage andauernde initiale Phase mit transitorischer Leptospirämie (*Generalisationsstadium*), der die 2. Phase der *Organerkrankung* folgt. Damit verbunden kann in der Regel auch ein biphasischer Fieberverlauf beobachtet werden. Die während einiger Tage auf Werte über 39° ansteigende Körpertemperatur sinkt am Ende der ersten Phase zur Norm ab, um nach einem kurzen Intervall von 1–5 Tagen dann erneut, allerdings eher protrahiert, anzusteigen. Weitere Fieberschübe können folgen. Nach Gsell sind, in Anlehnung an den biphasischen Verlauf der Leptospirosen, 2 Hauptgruppen von Krankheits-symptomen zu unterscheiden:

1. Frühsymptome, die vorwiegend der ersten Krankheitsphase (Generalisationsstadium) zuzuordnen sind und bei allen Leptospirosen vorkommen sowie
2. Spätsymptome, die fakultativ in der zweiten Phase auftreten können (Organstadium).

Frühsymptome. Den bei allen Leptospirosen vorkommenden Frühsymptomen sind akute, oft mit Schüttelfrost verbunden auftretende Fieberschübe zuzuordnen, die 3–6 Tage anhalten. Charakteristisch sind Myalgien, vornehmlich an den Waden, aber auch an anderen Körperstellen, ferner treten Kopfschmerzen und Arthralgien auf. Myalgien der Bauchmuskulatur kön-

nen intestinale Erkrankungen vortäuschen. Häufig sind Conjunctivitis, Episkleritis und meningeale Reizerscheinungen (Meningismus). Als Ausdruck einer beginnenden renalen Beteiligung treten Albuminurie, Erythrocyturie und Leukocyturie mit granulierten und hyalinen Zylindern auf. Oligurie sowie Reststickstoffhöhungen kommen schon in der ersten Krankheitswoche, auch bei anikterischen Patienten, vor. Weiterhin können Exantheme, besonders an Rumpf und Oberschenkeln, sowie Hypotonie und relative Bradykardie auftreten.

Im Blut besteht eine Leukocytose mit Linksverschiebung, die BSG ist in der Frühphase stark angestiegen. Besonders charakteristisch ist das Fehlen eines eindeutigen Lokalfindes, so daß es zunächst keine Erklärung für den initialen Fieberschub gibt.

Spätsymptome. Das Auftreten der fakultativen Spätsymptome in der zweiten Krankheitsphase (Organphase) ist abhängig vom Leptospirentyp sowie von geographischen und dispositionellen Faktoren. Das erneut auftretende Fieber ist in dieser Phase weniger hoch, im Blut imponiert eine deutliche Lymphocytose bei normaler Leukocytenzahl. Eine seröse Meningitis stellt die häufigste Begleiterscheinung einer Leptospirose dar und tritt bei benignen Verläufen besonders in den Vordergrund. Liquordruck und Gesamteiweiß sind dabei erhöht, die Zellzahlen liegen zwischen 50/3 bis 200/3 Zellen, wobei Lymphocyten vorherrschen. Encephalomyelitis und Neuritis, verbunden mit flüchtigen Paresen und Sehstörungen, werden v.a. bei schweren Verläufen gesehen. Für diese sind weiterhin petechiale Blutungen an Haut und Schleimhäuten als Folge einer allgemeinen hämorrhagischen Diathese, herdförmige Muskelnekrosen sowie Leber- und Nierenveränderungen charakteristisch. Die Leberschädigung kann bei den verschiedenen Leptospirosen leicht bleiben und sich nur durch einen geringen Bilirubinanstieg im Serum zeigen. Dabei treten die Leberläsionen frühestens am 3.–5. Krankheitstag, gelegentlich auch erst in der 2. Krankheitswoche auf. Die Leber ist vergrößert, der Bilirubinspiegel kann bei Morbus Weil bis 30 mg/dl ansteigen. Histologisch finden sich entzündliches Ödem, kleine Nekroseherde und verfettete v. Kupffer-Sternzellen. Eine Nierenbeteiligung ist bei allen Leptospirosen zu verzeichnen und kann im Extremfall bis zur akuten Niereninsuffizienz führen. Histologisch handelt es sich dabei um eine akute interstitielle Nephritis mit Tubulusnekrosen. Weitere Organläsionen können ausnahmsweise in Form von Myokardschädigungen auftreten, während besonders Bronchitiden und weniger häufig Pneumonien bei schweren Leptospirosen vorkommen. Übelkeit, Erbrechen, kurzdauernde Durchfälle oder Obstipation sind selten. 10–30% aller Fälle zeigen einen Milztumor, desgleichen werden Lymphknotenvergrößerungen beschrieben.

Nach klinischen Gesichtspunkten können die Leptospirosen in 3 Gruppen unterteilt werden, wobei v.a. die Leberbeteiligung (ikterische, anikterische Form) und die damit verbundene Schwere der Erkrankung ausschlaggebend ist (Tabelle 8). Als Beispiel für schwere, mittelschwere und benigne Krankheitsverläufe einer Leptospirose soll das klinische Bild der Weil-Erkrankung des Canicolasfiebers bzw. des Feldfiebers zusammenfassend beschrieben werden. Fließende Übergänge zwischen diesen Verlaufsformen sind jedoch möglich. So gibt es durchaus auch anikterisch und benigne verlaufende Weil-Infektionen und umgekehrt auch schwere Krankheitsbilder von Feldfieber, die mit Ikterus einhergehen.

a) Weil-Krankheit

Definition. Es handelt sich um eine meist schwere, akut und hochfieberhaft verlaufende Leptospirose, klinisch charakterisiert durch Hepatitis, interstitielle Nephritis

und hämorrhagische Diathese. Erreger ist *Leptospira icterohaemorrhagiae*.

Klinisches Bild. Nach einer Inkubationszeit von 2–7 Tagen beginnt die Erkrankung akut mit Schüttelfrost, hohem Fieber und Myalgien, die als Abdominal- und Wadenschmerzen zur Fehldiagnose eines akuten Abdomens bzw. einer Thrombophlebitis führen können. Diese Phase der transitorischen Bacteriämie dauert 3–8 Tage. Es finden sich weiter Conjunctivitis, Episkleritis, leichte Proteinurie und Mikrohämaturie, mitunter auch Exantheme. Bei schwerem Verlauf beherrschen Hypotonie und Kollaps das klinische Bild. Die Patienten klagen über Kopfschmerzen, Meningismus besteht häufig, der Liquordruck ist, bei normalen Zellzahlen, erhöht. Erbrechen und Durchfälle können in den ersten Krankheitstagen auftreten, häufiger ist jedoch Obstipation.

Nach einem fieberfreien Intervall von mehreren Tagen beginnt ein protrahierter Fieberschub von 2–3 Wochen Dauer, dem weitere Fieberschübe folgen können. In diesem sog. Organstadium erreichen Ikterus und interstitielle Nephritis ihren Höhepunkt. Zeichen der hämorrhagischen Diathese mit Nasenbluten, petechialen Haut- und Schleimhautblutungen sowie seltener Darmblutungen treten hinzu. Weiterhin werden in 40% der Fälle lymphocytäre Meningitiden, seltener Encephalitiden und Neuritiden mit Lähmungen beobachtet. Eine Iridocyclitis ist häufig zu diagnostizieren. Psychische Störungen sind durch eine Mischung aus Stupor und Unruhe charakterisiert. Die bestehende Kreislaufschwä-

che äußert sich in auffallender Hypotonie und Tachykardie. Die Bilirubinwerte können bis 30 mg/dl ansteigen, die Transaminasen sind nicht so stark erhöht wie bei der infektiösen Hepatitis. Der Ikterus bleibt mehrere Wochen bestehen. Bronchitis und Pneumonie können hinzutreten. Im Blutbild bestehen Leukocytose mit Linksverschiebung, später entwickelt sich meist eine beträchtliche Anämie.

Verlauf und Prognose. Die Erkrankung führt in ca. 30% zum Tode. In der frühen Phase sind Kreislaufkollaps, Myokarderkrankungen oder Darmblutungen die Todesursachen, während spätere Todesfälle auf Leberkoma oder Urämie zurückzuführen sind. Überstehen der Erkrankung führt in der Regel zur Heilung ohne bleibende Organveränderungen.

β) Canicolafieber

Definition. Es gehört zur Gruppe der mittelschweren Leptospirosen, die teilweise ikterisch, aber auch anikterisch verlaufen können. Erreger ist *Leptospira canicola*. Weitere Leptospirosen mit vergleichbarem klinischem Bild s. Tabelle 8.

Klinisches Bild. Die Symptome der initialen Bacteriämiephase (Generalisationsstadium) sind mit den anderer Leptospirosen vergleichbar. Das Organstadium ist durch das Auftreten einer lymphocytären Meningitis sowie eines Ikterus charakterisiert, der jedoch nicht für al-

Tabelle 8. Einige auch in Mitteleuropa vorkommende Leptospirosen

Leptospirenart	Krankheit	Hauptsächliche Infektionsquelle	Verbreitung	Klinische Hauptsymptome im Organstadium
1. Schwere Verläufe				
<i>L. icterohaemorrhagiae</i>	Weil-Krankheit	Ratte	Weltweit	Hepatitis, Nephritis, Meningitis, hamorrhagische Diathese
<i>L. bataviae</i>	Indonesische Weil-Krankheit	Ratten, Mause	Weltweit	
2. Mittelschwere Verläufe				
<i>L. bataviae</i>	Reisfeldfieber	Ratten, Mause	Weltweit	Teilweise ikterischer Verlauf, Meningitis, Nephrtis
<i>L. poi</i>	Reisfeldfieber	Ratten, Mäuse	Europa, Asien	
<i>L. canicola</i>	Canicolafieber	Hund	Weltweit	
<i>L. autumnalis</i>	Japanisches Herbstfieber	Ratten, Mause	Weltweit	
<i>L. pyrogenes</i>	kurzfristiges Spirochatenfieber	Ratten	Weltweit	
<i>L. australis</i>	Rohrzuckerfieber	Ratten, Mäuse	Weltweit	
<i>L. ballum</i>	Leptospirosis ballum	Weiße Laboratoriumsmaus	Europa Amerika	
3. Benigne Verläufe				
<i>L. grippotyphosa</i>	Feld-, Sumpf-, Ernte-, Schlamm- oder Wasserfieber in Europa	Mäuse	Weltweit	Meningitis, Nephrtis, selten ikterischer Verlauf
<i>L. sejro</i>				
<i>L. australis</i>				
<i>L. pomona</i>	Schweinehüterkrankheit	Schwein, Rind, Pferd	Weltweit	
<i>L. hyos</i>	Schweinehuterkrankheit	Schwein, Pferd	Weltweit	

le Leptospirosen mit mittelschwerer Verlaufsform der Erkrankung obligatorisch ist. Dagegen werden Hämaturie, Proteinurie und Cylindrurie als Zeichen einer interstitiellen Nephritis häufig gesehen, gelegentlich kommt es zu einer kurzdauernden oligurischen Phase. Das Krankheitsbild kann weiterhin durch Encephalitis und Polyneuritis mit Paresen kompliziert werden, ferner sind Myokarditis, Exantheme und hämorrhagische Diathese fakultative Symptome.

Prognose. Die Prognose bei mittelschwer verlaufenden Leptospirosen ist besser als die der Weil-Erkrankung.

γ) Feldfieber

Definition. Synonyme Begriffe sind Erntefieber, Schlammfieber, Sumpffieber, Erbsenpflückerkrankheit, Wasserfieber und Zuckerrohrkrankheit. Die Erkrankung gehört zur Gruppe der benignen Leptospirosen, die in der Regel anikterisch verlaufen. Häufigster Erreger ist *Leptospira grippotyphosa* (s. Tabelle 8).

Klinisches Bild. Die Erkrankung beginnt plötzlich mit hohem Fieber und erheblichem Krankheitsgefühl, wobei die Symptomatik des Generalisationsstadiums der anderer Leptospirosen entspricht. Das klinische Bild im Organstadium wird in erster Linie durch die lymphocytäre Leptospirenmeningitis geprägt. Meningoencephalitis und Polyneuritis mit Paresen können komplizierend hinzutreten oder das Krankheitsbild beherrschen (z. B. bei der Schweinehüterkrankheit). Die Symptome einer interstitiellen Nephritis bestehen häufig. Oft wird eine relative Bradykardie beobachtet. Da ein Ikterus in der Regel fehlt, kann das Krankheitsbild zunächst mit einer Grippe bzw. einem Typhus verwechselt werden.

Prognose. Die Prognose dieser Verlaufsform ist weitaus besser als bei anderen Leptospirosen; Todesfälle treten selten auf.

Diagnose. Diese kann im initialen Fieberstadium sehr schwierig sein, da die Symptomatik sehr oft dem klinischen Bild anderer Infektionskrankheiten ähnelt. Heftigste Wadenschmerzen, verbunden mit hohem Fieber und Conjunctivitis sind als frühe Leitsymptome für eine Leptospirose zu werten. Treten etwas später Zeichen für eine hepatische, renale oder meningeale Erkrankung neben den Symptomen einer hämorrhagischen Diathese hinzu, so ist die Diagnose klinisch sehr wahrscheinlich. Als Charakteristikum muß ferner der biphasische Fieverlauf gewertet werden. Leptospirosenverdacht besteht zunächst immer dann, wenn exponierte Personen in der warmen Jahreszeit an einem grippe- oder typhusähnlichen Bild mit Meningitis serosa erkranken.

In den ersten Krankheitstagen gelingt es hin und wieder durch Dunkelfeldmikroskopie, die Leptospiren in frischem Blut oder im zentrifugierten Urin nachzuweisen.

Bakteriologisch-serologische Befunde. In der 1. Krankheitswoche gelingt es in hohem Prozentsatz durch Verimpfung von Blut bzw. Liquor oder Duodenalsaft Leptospiren im Meerschweinchenversuch oder in der Spezialkultur nachzuweisen, später auch mit allerdings geringer Wahrscheinlichkeit aus dem Urin. Ab 2. Krankheitswoche ist der Ausfall der Seroreaktionen (Agglutinationslysisreaktion – serotypspezifisch – und Komplexbindungsreaktion – genusspezifisch –) entscheidend. In erster Linie sind Titeranstiege verwertbar, daneben aber auch einzelne hohe Titer (1:10000 in der Agglutinationslysisreaktion und höher). Maximale Titerhöhe in der 3.–6. Woche.

Immunität. Auf die Infektion mit Leptospiren folgt eine speciesgerichtete Immunität, so daß Zweiterkrankungen durch dieselbe Erregerart nicht ausgelöst werden. Dagegen sind Mehrfacherkrankungen durch unterschiedliche Erregerarten beschrieben worden.

Differentialdiagnose. Bei starken Myalgien im Bereich der Bauchdecken wird häufig zunächst ein akutes Abdomen vermutet. Bei Nackensteifigkeit und pathologischem Liquorbefund müssen andere bakteriell oder viral bedingte seröse Meningitiden bzw. Meningoencephalitiden gegenüber einer Leptospirenmeningitis ausgeschlossen werden (s. „Differentialdiagnose der serösen Meningitis“, S. 64).

Ferner sind bei Leber- oder Nierenbeteiligung infektiöse Hepatitis, Gelbfieber, Verschlußikterus, akute Cholangitis, ferner akute Nephritis und Pyelonephritis differentialdiagnostisch abzugrenzen. Die Kombination aus Ikterus, Nierenbeteiligung und seröser Meningitis ist bei den genannten Erkrankungen jedoch unüblich und weist viel eher auf eine schwere Verlaufsform einer Leptospirose hin. Leichtere Formen können hingegen übersehen werden, da sie unter dem Bild einer Grippe ablaufen können.

Therapie. Der Therapieerfolg ist vom Zeitpunkt des Behandlungsbeginns abhängig. Vom 5. Krankheitstag an beeinflußt die antibiotische Therapie den Infektionsprozeß kaum mehr, wird aber dennoch unter der Vorstellung durchgeführt, Spätkomplikationen zu vermeiden (auch bei benignen Verlaufsformen).

Mittel der Wahl ist Penicillin G (10–20 Mio. I. E.); Reservemittel: Tetracycline (z. B. Doxycyclin, 2 × 100 mg tägl. i. v.).

Symptomatische Maßnahmen sind je nach Schwere des Krankheitsfalles einzusetzen und richten sich nach der jeweils bestehenden Organschädigung. Bei Nierenbeteiligung mit Anurie ist die extracorporale Hämodialyse oder die Peritonealdialyse erforderlich.

Prophylaxe. Kranke sind zu isolieren, der leptospirenhaltige Urin ist infektiös und muß desinfiziert werden. Allgemeine seuchenhygienische Maßnahmen sind zur Kontrolle der tierischen Keimträger bzw. zur Verhinderung der Übertragung von Leptospiren durch kontaminierte Materialien wichtig.

Immunprophylaxe. Für gefährdete Personen ist eine aktive Schutzimpfung mit Vaccinen, die aus den lokal

vorherrschenden Serotypen hergestellt werden, möglich.

Meldepflicht besteht für Krankheit und Todesfall.

b) Infektionen durch Borrelien

a) Rückfallfieber

Definition. Es handelt sich um eine akute cyclische Infektionskrankheit, die durch periodische Fieberschübe charakterisiert ist. Erreger sind verschiedene Borrelienspecies, die durch Läuse (Läuserückfallfieber) oder Zecken (Zeckenrückfallfieber) auf den Menschen übertragen werden. Während das Läuserückfallfieber ausschließlich durch *Borrelia recurrentis* hervorgerufen wird, kommen für das Zeckenrückfallfieber verschiedene andere Borrelienspecies in Frage. Klinisch sind die beiden Rückfallfieber nicht zu unterscheiden, in verschiedenen Regionen können jedoch unterschiedlich schwere Krankheitsbilder auftreten.

Epidemiologie und Pathogenese. Das durch Zecken übertragene Rückfallfieber ist weitverbreitet und tritt in Zentralafrika, verschiedenen Mittelmeerländern, im Mittleren Osten, der südlichen UdSSR, Zentralasien, Lateinamerika und im Westen der USA auf. Keimreservoir sind Zecken, von denen der Erreger transovariell auf die Nachkommenschaft übertragen wird und somit endemisch erhalten bleibt. Ein zusätzliches Erregerreservoir bilden wildlebende Nagetiere. Die Erreger dringen beim Blutsaugen über den Speichel der Zecken in den menschlichen Organismus ein, bzw. über Stich- und Kratzwunden nach Zerdrücken der Vektoren. Während das Zeckenfieber somit standortgebunden auftritt, kann das durch Läuse übertragene Rückfallfieber zusammen mit Fleckfieber weltweit auftreten und in Notzeiten mit Menschenmassierung und starker Verlausung zu Epidemien führen. Erregerreservoir des Läuserückfallfiebers ist der Mensch. Die Laus wird infiziert, wenn sie einen erkrankten Menschen sticht, wobei die Erreger vom Darm in die Coxalflüssigkeit (Hämolymphe) gelangen und hier verbleiben. Menschliche Neuinfektionen treten somit nicht durch Stich infizierter Läuse auf, sondern nur nach Zerquetschen der Vektoren, wobei die erregerhaltige Hämolymphe auf die Haut gerät. Über Läusebiß- oder Kratzwunden, wohl auch durch die intakte Haut, gelangen die Keime in den menschlichen Körper. Erkrankungen kommen in Afrika, Asien und Südamerika vor.

Die Erreger gelangen ins Blut, von wo aus sie v.a. Milz, Leber und Nieren befallen, wo es zu cyclischen Vermehrungsphasen kommt. Die genauen Pathogenitätsmechanismen sind unklar. Offenbar spielen toxische Produkte der Keime eine Rolle.

Klinisches Bild. Nach einer Inkubationszeit von 3–10 Tagen beginnt die schwere Erkrankung plötzlich

ohne Prodromi, wobei die Temperatur rasch auf Werte meist über 40 °C, oft verbunden mit Schüttelfrösten, ansteigt. Das Fieber bleibt über 3–7 Tage, niemals länger als 10 Tage und beim Läuserückfallfieber auf gleicher Höhe bestehen. Es bestehen extreme Prostration sowie Kopf-, Glieder- und Rückenschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und Benommenheit. Leichter oder schwerer Ikterus (Hepatitis) und hämorrhagische Diathese können hinzutreten, wobei Nasenbluten charakteristisch ist. Häufig werden Herpes labialis und Bronchitis beobachtet. Die Milz ist bereits vom zweiten Krankheitstag an beträchtlich, die Leber deutlich vergrößert. Der Puls ist bei Hypotonie stark frequent. Im Blut besteht deutliche Leukocytose mit Linksverschiebung, die im fieberfreien Intervall rasch zurückgeht. Häufig sind Thrombocytopenie sowie verlängerte Prothrombin- und PT-Zeit. Am Ende der Fieberphase stürzt die Temperatur krisenhaft ab, wobei Schweißausbrüche und Kollapszustände auftreten können. Das Allgemeinbefinden bessert sich, in dieser Phase besteht mitunter eine ausgeprägte Anämie.

Die Erkrankung kann damit beendet sein. Meist stellt sich jedoch nach einem Intervall von 6–8 Tagen ein erneuter Fieberschub mit den gleichen Symptomen ein, dem in immer größer werdenden Intervallen weitere, jedoch kürzer und milder verlaufende folgen, bis die Erkrankung, oft erst nach 4–5, selten aber nach mehr als 10 Cyclen, spontan abheilt.

Komplikationen. Als Komplikationen können Milzinfarkte und -rupturen, Kreislaufversagen, Myokarditis, Pneumonie, Arthritis, interstitielle Nephritis, seröse Meningitis, Neuritiden der Hirn- und peripheren Nerven (häufig Neuritis des N. optici und facialis) sowie Iridocyclitis als Folge der Borrelieninfektion auftreten. Ohne Behandlung liegt die Todesrate zwischen 2–5%. Sie wird durch das Auftreten von Komplikationen bestimmt.

Diagnose. In Epidemiezeiten muß die Verdachtsdiagnose bei jeder akut einsetzenden hochfieberhaften Erkrankung mit ausgeprägtem Milztumor gestellt werden.

Bakteriologisch-serologische Befunde. Entscheidend ist der Nachweis von *Borrelia recurrentis* im Blut, der zum Zeitpunkt des Fieberbeginns leicht gelingt, wenn man Blut (evtl. auch Liquor) im Ausstrich oder noch besser im sog. „dicken Tropfen“ nach Giemsa angefärbt hat oder im Dunkelfeld untersucht. IgM-Anti-Br-Nachweis kann versucht werden, jedoch sind Antikörpernachweise wegen Antigenwechsel und zahlreichen Serotypen bislang wenig aufschlußreich.

Differentialdiagnose. Es kommen v.a. Malaria, Brucellose, Leptospirosen, Rickettsiosen (Fünftagefieber), Dengue, Gelbfieber, Sepsis, Fleckfieber, Typhus und Grippe in Frage.

Immunität. Wahrscheinlich ändert sich die Antigenstruktur der Erreger im Ablauf einer Infektion, so daß

nach Überstehen der Erkrankung Antikörper gegen verschiedene Antigenvarianten vorliegen. Die Immunität ist zeitlich begrenzt. Reinfektionen können schon nach einigen Monaten wieder auftreten. Bei noch bestehender Restimmunität kommt es zu Abortiverkrankungen.

Therapie. Mittel der Wahl sind Tetracycline bei Tagesdosen von 2 g (bzw. 2×100 mg Doxycyclin tägl.). Die Therapiedauer beträgt 5 Tage. Zur Vermeidung von Rückfällen Wiederholung dieser Behandlung nach 10tägigem Intervall. Reservemittel: Penicillin G (Dosierung 10 Mio. I.E. täglich über 4–7 Tage).

Herxheimer-Reaktionen können bei massiver initialer Therapie beobachtet werden. In solchen Fällen muß die Einzeldosis vermindert und die Therapiedauer verlängert werden.

Prophylaxe. Diese beschränkt sich auf die Bekämpfung der die Erreger übertragenden Arthropoden (Läuse, Zecken). Impfstoffe gibt es nicht.

Meldepflicht besteht bereits bei Krankheitsverdacht.

β) Erythema-migrans-Krankheit (Lyme-Krankheit)

Definition. Es handelt sich um eine Multisystemerkrankung, der eine Reihe von bisher als selbständig aufgefaßten Krankheitsbildern zuzuordnen sind. Erreger ist *Borrelia burgdorferi*.

Epidemiologie und Pathogenese. Die Erkrankung wurde bisher in den USA, in Kanada, Australien und Europa beschrieben. Wichtige Erregerreservoirs sind Hirsch und Reh, in den USA daneben auch Waschbär, Weißfußmaus und das nordamerikanische gestreifte Eichhörnchen. Als Überträger fungieren verschiedene Zeckenarten sowie gelegentlich auch andere Arthropoden, wie z. B. Stechfliegen und Wespen. Dies erklärt, daß Erkrankungen während der Monate Mai bis November besonders in zeckenverseuchten Gebieten auftreten. Die Erreger konnten bisher vereinzelt in Blut, Haut, Liquor und Synovialis von Patienten mit Lyme-Krankheit nachgewiesen werden. Die Infektion kommt häufiger vor als die ebenfalls durch Zecken übertragene Frühsommermeningoencephalitis. Bei uns besitzen ca. 5–7% der Normalbevölkerung Antikörper, Waldarbeiter ohne Unterschied in Nord- und Süddeutschland ca. 35%.

Klinisches Bild. Die Erkrankung kann in 3 verschiedene Stadien eingeteilt werden.

Stadium 1. Durchschnittlich 7 (3–28) Tage nach einem Zeckenstich beginnt die Borreliose typischerweise mit Entwicklung eines *Erythema migrans*. Es beginnt als Papel oder Macula und erreicht als zentral abblassendes, peripher expandierendes Ringerythem nach wenigen Tagen eine Ausdehnung von wenigen Zentimetern bis 60 cm. Oberschenkel, Leiste und Achsel sind besonders häufig betroffen. Bei 30–40% der Patienten ist ein Zeckenstich zu eruieren. Multiple Erytheme werden in Europa selten beobachtet, in den USA fast bei der Hälfte

der Patienten. Im Bereich des vorangegangenen Zeckenstichs entwickeln sich manchmal lymphoretikuläre Hautinfiltrate mit Keimzentren, die als *Lymphadenosis benigna cutis* bezeichnet werden.

Ohne Behandlung bilden sich die Veränderungen nach durchschnittlich 1 Monat (1 Tag bis 14 Monaten) wieder zurück. Etwa $\frac{1}{3}$ der unbehandelten Patienten hat rezidivierende Hautläsionen.

Bei $\frac{1}{3}$ der Patienten bleiben die klinischen Erscheinungen der Infektion auf das Erythema migrans beschränkt. Bei den übrigen kommt es, wahrscheinlich über hämatogene Erregeraussaat, zu Allgemeinerscheinungen oder Organmanifestationen. Vorherrschend sind grippale Symptome, selten begleitet von einem geringen Meningismus. Auch eine Halsentzündung mit Bronchitis kann im Vordergrund stehen. Generalisierte Lymphadenopathien, Splenomegalie oder Hodenschwellungen kommen vor, desgleichen Zeichen der Lebermitbeteiligung verbunden mit abdominellen Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Gewichtsverlust.

Stadium 2. Gleichzeitig oder einige Wochen bis Monate nach dem Initialstadium entwickeln 15% der unbehandelten Patienten neurologische und 8% der Patienten kardiale Komplikationen.

Unter den neurologischen Manifestationen überwiegt in Europa die als Bannwarth-Syndrom (meningoradiculäres Syndrom) bekannte Symptomatik deutlich. Dabei herrschen quälende, brennende, meist radiculäre Schmerzen vor, nicht selten in Verbindung mit geringen neurologischen Ausfällen wie Sensibilitätsstörungen oder milden Paresen. Mehr als die Hälfte der Patienten hat Hirnnervenausfälle, meist ein- oder doppelseitige Facialisparesen. Encephalitische Bilder kommen vor, sie sind in den USA häufiger als das meningoradiculäre Syndrom. Bei 40–60% der Patienten ist anamnestisch ein Erythema migrans zu erfassen, bei 40% ein Zeckenbiß. Ohne antibiotische Therapie persistieren die neurologischen Störungen 3–18 Monate.

Im Liquor besteht eine lymphocytäre Pleocytose zwischen 30/3 und 3000/3 Zellen, meist mit Erhöhung des Gesamteiweiß bis zu 400 mg/dl. Bei kardialer Manifestation der Erkrankung stehen Rhythmusstörungen als Zeichen einer Myokarditis im Vordergrund. Es zeigen sich AV-Überleitungsstörungen bis zum kompletten AV-Block, wobei sich der Blockierungsgrad rasch ändern kann. Einige Patienten entwickeln eine akute Myoperikarditis bis hin zur Pankarditis. Die Erkrankung dauert üblicherweise einige Wochen.

Stadium 3. Es ist durch das Auftreten von Arthritiden sowie späten neurologischen und dermatologischen Manifestationen charakterisiert.

Eine Lyme-Arthritis entwickelt sich in den USA bei 50–60% der Patienten, im Durchschnitt 4 Wochen bis 6 Monate nach Auftreten der Erythema migrans. In Europa fehlen entsprechende Zahlen. Die Arthritis beginnt akut, mono- oder oligo-, seltener polyartikulär und zeigt

oft einen wandernden Verlauf. Bevorzugt betroffen sind die großen Gelenke, v.a. das Kniegelenk, es folgen das Schulter-, Ellbogen- und Kiefergelenk, die Sprung-, Hand- und Hüftgelenke. Schmerzen stehen im Vordergrund, seltener Schwellung und Rötung. Der Verlauf ist in 70% schubweise (durchschnittlich 3 Schübe), wobei zwischen den Attacken von durchschnittlich 7 Tagen Dauer wochenlange Remissionen (im Mittel 4 Wochen) auftreten können. Ein Übergang in eine chronisch-erosive Arthritis ist selten, meist heilt das Krankheitsbild folgenlos aus.

In seltenen Fällen können viele Monate bis Jahre nach der Infektion chronisch-progrediente oder schubweise verlaufende Encephalomyelitiden mit spastischen Paresen, Hirnnervenausfällen, Blasenstörungen, Ataxie und psychischen Störungen auftreten. Im Liquor besteht eine lymphocytäre Pleocytose mit deutlich erhöhten Eiweißwerten.

Die *Acrodermatitis chronica atrophicans* als dermatologische Spätkomplikation läßt zunächst eine ödemartige Schwellung der Cutis mit plasmacellulären Infiltrationen und bläulich-livider Verfärbung erkennen. Im folgenden atrophischen Stadium ist die Haut so dünn, daß sie sich wie Zigarettenpapier fälteln läßt. Häufig bestehen regionale Lymphknotenschwellungen, seltener Polyneuropathien und Arthralgien.

Diagnose und Differentialdiagnose. In ihrer typischen Ausprägung stellen Erythema migrans, Bannwarth-Syndrom und Acrodermatitis chronica atrophicans kaum diagnostische Probleme dar. Dagegen eröffnen jedoch lymphocytäre Meningitis oder Encephalomyelitis, Herzrhythmusstörungen und Arthritiden großer Gelenke ein weites differentialdiagnostisches Spektrum. Bei entsprechenden Manifestationen ist es daher wichtig, die Lyme-Krankheit zu bedenken und serologische Untersuchungen zu veranlassen.

Laborbefunde. Beschleunigte BSG und erhöhte Akutphaseproteine weisen auf die Intensität des entzündlichen Prozesses hin. 90% der Patienten im Stadium 1, die später neurologische oder rheumatologische Manifestationen entwickeln, weisen Kryoglobuline im Serum auf.

Bakteriologisch-serologische Diagnostik. Eine Erregerisolierung aus dem Liquor, die nur in ca. 1% der Fälle mit Meningitissymptomatik gelingt und längere Zeit erfordert, kommt für die Routinediagnostik nicht in Betracht. In der BRD sind ca. 3–7% der Erwachsenen anti-Bb-positiv, exponierte Personen, wie Waldarbeiter, in 30–40%. Der serologische Nachweis einer akuten Erkrankung ist deshalb auf den IgM-Anti-Bb-Nachweis angewiesen, der in der Regel wenige Tage nach Auftreten des Erythema chronicum migrans erstmals gelingt und zum Zeitpunkt der Sekundärmanifestationen stets positiv ist. Allerdings bleibt er, ob Behandlung des Patienten erfolgt oder nicht, über einige Wochen positiv, wenn auch mit Titerabfall verbunden. Bei späten, ausgeheilten Rekonvaleszenten ist IgM-Anti-Bb negativ.

Therapie. Im Stadium 1 Tetracycline oral über 10 Tage (z.B. Doxycyclin 2 × 100 mg täglich). Bei Unverträglichkeit Penicillin V oder Erythromycin. Im Stadium 2 und 3 Behandlung mit 4 × 5 Mega Penicillin G/Tag i.v. über 10 Tage. Bei Unverträglichkeit Tetracycline oder Erythromycin. Auch Cephalosporine (z.B. Cefotaxim, Ceftriaxon) haben sich als wirksam erwiesen. Zusätzliche Gaben von Corticosteroiden werden beim Bannwarth-Syndrom empfohlen.

c) Infektionen durch Treponemen

a) Lues (*Syphilis*)

Definition. Die Lues ist eine chronische, cyclisch verlaufende Infektionskrankheit, hervorgerufen durch *Treponema pallidum*. Sie wird, mit Ausnahme der congenitalen Form, in der Regel durch direkten Kontakt mit frühluischen Gewebeläsionen erworben. Die Erkrankung ist charakterisiert durch das Auftreten eines Primäraffekts, dem nach Generalisation der Erreger bei unbehandelten Fällen vielfältige, oftmals schubweise wiederkehrende klinische Manifestationsformen des Sekundärstadiums an Haut und inneren Organen folgen. Einer sich daran anschließenden längeren klinischen Latenz kann sich das Bild der Spätluës anschließen.

Epidemiologie. Die Lues ist eine weltweit verbreitete Geschlechtskrankheit. Da die Treponemen Umwelteinflüssen gegenüber sehr empfindlich sind, erfolgt die Infektion in der Regel durch direkten Kontakt mit frühen luischen Gewebeläsionen und nur in Ausnahmefällen indirekt durch Schmierinfektionen oder kontaminierte Gegenstände, wie feuchte Toilettenartikel. Ansteckend sind die Efflorescenzen des Primär- und Sekundärstadiums, in der Regel jedoch nicht die des Tertiärstadiums. In über 90% der Fälle erfolgt die Übertragung durch venerischen Kontakt, wobei die Erreger über kleinste Epithelläsionen in die Haut und Schleimhäute eindringen. Seit einigen Jahren nehmen Luesinfektionen wieder zu, v.a. bei Jugendlichen (Frühsexualität). Im Jahre 1985 wurden in der Bundesrepublik Deutschland 3991 Erkrankungen gemeldet. Eine Sonderform im Übertragungsmodus stellt die Neugeborenenlues (Lues connata) dar, die als Folge eines diaplacentaren Übertritts der Erreger von der luischen Mutter auf den Embryo entsteht.

Pathogenese und Krankheitsverlauf

Primärstadium (Lues I). Nach einer Inkubationszeit von gewöhnlich 3 Wochen (10–90 Tage) entsteht an der Eintrittspforte der Erreger der sog. *Primäraffekt*. Er manifestiert sich als kleines, derbes, entzündlich gerötetes Knötchen, welches sich rasch vergrößert und zentral erodiert oder exulceriert. Es entsteht ein typischerweise nicht schmerzhaftes Ulcus unterschiedlicher Größe mit hartem Grund und derbem Rand, jedoch ohne Randerhebung (*harter Schanker*, *Ulcus durum*). Häufige Lokali-

sationen sind beim Mann das Präputium, die Glans penis und der Penischaft, bei der Frau die Labien, der Introitus vaginae, Clitoris und Portio. Parallel zu dieser Läsion schwellen die regionalen Lymphknoten immer, meist einseitig, an. Sie sind derb, nicht schmerzhaft, gegeneinander verschieblich und bleiben monatelang bestehen. Der Primäraffekt tritt meist solitär, selten multipel auf. Sein extragenitales Auftreten (Lippen, Tonsillen, Finger, Zunge, Anus, Mamillen etc.) wird meist erkannt. Bei bakterieller Superinfektion können Schmerzen im Bereich des Ulcus durum und der regionalen Lymphadenopathie bestehen. Der Schanker heilt in der Regel nach 3–6 Wochen narbig ab, meist vor Beginn des Sekundärstadiums. Der häufig atypische äußere Aspekt des Primäraffekts sollte jede genitale Läsion zunächst als luesverdächtig erscheinen lassen.

Sekundärstadium (Lues II). Nach einer Latenzperiode von durchschnittlich 6–8 Wochen nach Auftreten des Primäraffektes, auch als zweite Inkubationszeit bezeichnet, beginnt das Sekundärstadium der Erkrankung, welches sich über 2–4 Jahre erstreckt.

Von den vielgestaltigen Manifestationen sind Effloreszenzen an Haut und Schleimhäuten sowie eine symmetrische indolente Polyadenopathie die ersten und spezifischen Manifestationen des Sekundärstadiums. Unter leichten „grippalen“ Allgemeinerscheinungen, wie geringem Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen, Halsbeschwerden, Nachtschweiß, Schlaflosigkeit und Abgeschlagenheit treten symmetrisch verteilt, meist am Rumpf roseolenartige, ovaläre, erythematöse, unscharf begrenzte und nicht erhabene Flecken auf, die sehr diskret erscheinen, auf Spateldruck verschwinden und in der Regel nur wenige Tage anhalten (*Roseola syphilitica*). Nach unterschiedlich langen Intervallen treten Rezidivexantheme auf, die dann zunehmend infiltrativen Charakter annehmen und maculopapulös, papulös oder auch papulopustulös werden. Ihre Ausbreitung wird von Schub zu Schub spärlicher, wobei sie jedoch an Größe zunehmen und einen bräunlichen Farbton zeigen. Prädispositionsstellen sind Handteller und Fußsohlen sowie intertriginöse Hautpartien. In den warmen und feuchten intertriginösen Hautbezirken (Perianalregion, Vulva, Scrotum, Oberschenkelinnenseite, Axilla, unter den Mammae) werden die Papeln größer, erodieren und bilden breite, feuchte, rosarote oder grauweiße hochinfektiöse Läsionen (Condylomata lata). Oberflächliche mucöse Erosionen (Plaques muqueuses) treten bei etwa 1/3 der Fälle auf und können Lippen, Mund, Zunge, harten Gaumen, Pharynx, Vulva, Vagina, Glans penis und das innere Präputium befallen. Winzige papulöse Syphilide der Haarfollikel können zu fleckförmiger Alopecie, Verlust der Augenbrauen und von Barthaaaren führen, wobei der Haarverlust reversibel ist. Die beschriebenen Exantheme heilen in der Regel ohne Narben ab und hinterlassen eine geringe Hautatrophie.

Mit überraschender Häufigkeit wird ein gastrointestinaler Befall während des Sekundärstadiums nachgewiesen. Eine hypertrophe luetische Gastritis kann sich wie

eine Linitis plastica oder als Lymphosarkom präsentieren. Bei rectosigmoidalem Befall imponieren fleckförmige, ulcerierende oder tumoröse Läsionen.

Als weitere, seltene Manifestationsformen einer Lues II sind zu nennen: Iritis, gelegentlich Pericholangitis mit Anstieg der alkalischen Phosphatase oder Hepatitis mit Transaminasenerhöhung, interstitielle Myositis, Periostitis der langen Röhrenknochen, Nephropathie mit Proteinurie, gelegentlich nephrotisches Syndrom, hämorrhagische Nephritis, doppelseitige Epididymitis, Adnexitis, Arthritis und Tendovaginitis. Weiterhin können eine Angina sowie EKG-Veränderungen auftreten. Obwohl die Erreger ins ZNS eindringen, verläuft dieser Befall meist symptomlos. Liquorveränderungen sind jedoch häufig (Pleocytose, Eiweißvermehrung), sie bilden sich wieder spontan zurück. Meningismus kann auftreten, eine akute, meist an der Hirnbasis auftretende Meningitis (Hirnnervenausfälle!) ist jedoch, genau wie eine Meningoencephalitis, selten.

Die lebensbedrohliche *Lues maligna* geht mit generalisierten, schmerzhaften, ulcerösen Hautveränderungen anstelle der schmerzlosen Syphilide einher, verbunden mit Fieber und schweren Organmanifestationen. Lymphadenopathie und serologische Luesreaktionen fehlen. Meist verläuft in diesen Fällen bereits der Primäraffekt mit starker Ulceration, wobei die regionalen Lymphknoten häufig einschmelzen. Das Krankheitsbild hat heute unter adäquater Therapie eine gute Prognose.

Tertiärstadium (Lues III). Bei einem Teil der unbehandelten Patienten geht die Lues aus dem Sekundärstadium in das Spätstadium, meist nach einer Latenz von 1–3 Jahren, über. Das symptomlose Intervall kann jedoch auch viele Jahre, sogar Jahrzehnte dauern. Dieses Stadium wird heute seit Einführen der Penicillintherapie bei uns nur noch selten gesehen.

Die tertiärluischen Veränderungen der Haut zeigen sich in Form von Syphilomen und Gummern. *Syphilome* finden sich häufig im Gesicht und am Rumpf, wo sie solitär oder gruppiert tiefgreifende Entzündungen hervorrufen, die exulcerieren, peripher fortschreiten und zu Destruktionen führen können und schließlich nach monatelangem Verlauf narbig ausheilen. Charakteristisch sind weiterhin *Gummen* (subcutane Granulome mit zentraler Verkäsung und Neigung zu Perforation), die im Gesicht und im Mundbereich zu destruktiven Veränderungen führen (Gaumenperforation, Sattelnase). Sie können aber auch in jedem anderen Organ oder Gewebe multipel und solitär auftreten (Gehirn, Leber, Muskeln, Knochen, Aortenwand, Herz etc.). Meist erkrankt nur ein Organ, wobei interstitielle vasculitische Prozesse (z. B. interstitielle Pneumonie) oder gummöse Läsionen vorherrschen. Hervorzuheben ist die Mesoarteritis luica (meist aufsteigender Ast sowie Aortenbogen), die zum Aortenaneurysma führen kann.

Die *Neurolues* des Tertiärstadiums zeigt einen chronischen Verlauf. Sie kann sich unter dem Bild einer subakuten oder chronischen Meningitis mit cerebraler oder spinaler Lokalisation im Frühtertärstadium manifestie-

ren. Im Vordergrund stehen Hirnnervstörungen, jedoch können auch Ausfälle peripherer Nerven und psychiatrische Symptome hinzutreten, während eigentliche meningitische Zeichen kaum nachzuweisen sind. Als weitere Form ist die Gefäßlues des ZNS abzugrenzen. Befallen sind vornehmlich die mittelgroßen Gefäße, woraus apoplektiforme Krankheitsbilder resultieren. Solitäre oder multiple Gummen, als dritte Form einer Neurolues, gehen mit den klinischen Zeichen eines Hirntumors einher. Weiterhin können als direkte Folge der luischen Infektion Affektionen an peripheren Nerven auftreten. Als parenchymatöse Neurolues sind schließlich vorwiegend degenerative Veränderungen am nervösen Gewebe abzugrenzen, die jedoch erst im Spättertiärstadium auftreten (Metalues). Sie verlaufen unter dem Bild einer progressiven Paralyse oder Tabes dorsalis und sind Folge primär chronischer Encephalitiden oder cerebrosptinaler Meningitiden.

In den tertiären Herden befinden sich nur wenige Spirochäten, in der Regel gelten die Veränderungen als nicht infektiös.

Lues connata. Hierunter versteht man eine diaplacentar von der Mutter auf den Fetus übertragene luische Infektion. Folgen sind Fehlgeburt oder eine Lues des Neugeborenen, die sich 2–10 Wochen nach der Geburt, manchmal auch erst nach Jahren, zeigt.

Als pathognomonisch haben beim Neugeborenen Blasen an Händen und Füßen zu gelten (*Pemphigus syphiliticus*), ferner maculöse und maculopapulöse Exantheme. Charakteristisch ist weiterhin ein Befall der Nasenschleimhaut, wobei Obstruktionen und blutiger Schnupfen bereits bei der Geburt auftreten können. Durch Fortschreiten des Prozesses entstehen Zerstörungen an Knorpel und Knochen mit Ausbildung einer Sattelnase. Als Zeichen des Befalls innerer Organe mit perivaskulären Infiltraten zeigen sich Hepatosplenomegalie und eine Mitbeteiligung der Nieren (akute Nephritis, nephrotisches Syndrom).

Die generalisierten Lymphknotenvergrößerungen erscheinen in der Regel nicht sehr ausgeprägt.

In den folgenden Wochen können das diffuse Hautsyphilid sowie maculöse und maculopapulöse Effloreszenzen auftreten, desgleichen breite Condylome. Bis zu 50% der connatal luischen Säuglinge weist eine basale Meningitis auf, die bei Fortschreiten zu Verlegungen der Subarachnoidalräume und zu Hydrocephalus führt. Weitere Manifestationen sind interstitielle Pneumonie (Pneumonia alba), Iritis, Papillitis sowie Papilloretinitis. Charakteristisch sind schließlich osteochondrotische Knochenveränderungen und Epiphysenlösungen mit schmerzbedingten Scheinlähmungen. Sehr häufig findet man weiterhin periostale Auflagerungen (Periostitis ossificans), bisweilen auch osteomyelitische Erweichungsherde. Der weitere Verlauf entspricht im wesentlichen dem einer Lues II des Erwachsenen.

Wird die Lues im Säuglings- oder Kleinkindesalter nicht oder nur unzureichend behandelt, so entwickelt sich die *Lues tarda* des Schulkindes, die dem Stadi-

um III des Erwachsenen entspricht. Es zeigen sich Gummen an der Haut und an inneren Organen. Besonders charakteristisch sind die durch Knochen- und Knorpeldestruktionen hervorgerufene Sattelnase, die Hutchinson-Trias (Hutchinson-Zähne, Keratitis parenchymatosa, zentrale Taubheit), die Fournier-Narben an den Lippen und die „Türkensäbelbeine“ (periostale Auflagerungen an der Tibia). Die wichtigste Manifestation ist die Neurolues, wobei Gummen, meningoencephalitische Prozesse sowie Tabes und progressive Paralyse auftreten können.

Verlauf und Prognose. Die Lues ist eine ausgesprochen chronisch verlaufende Infektionskrankheit, die in der Regel mehrere, jedoch nicht immer scharf trennbare Stadien durchläuft. Während der größten Zeit ihres Bestehens ist sie latent, d.h. es bestehen keine klinisch nachweisbaren Symptome der Infektion. In diese mit serologischen Luesreaktionen einhergehende Latenz kann die Erkrankung zu jeder Zeit eintreten (*Lues latens*), wobei beim Großteil der Fälle (50–70%) nach Verschwinden der Sekundäreffloreszenzen die Lues zeitlebens latent bleibt, die Möglichkeit einer Spontanheilung heute aber bezweifelt wird. In vielen Fällen überbrückt die latente Phase jedoch nur das Intervall bis zum nächsten Exanthemschub (Frühlatenz = bis zu 2 Jahren nach Infektion) oder die Phase zwischen dem Sekundärstadium und dem nach vielen Jahren sich manifestierenden Tertiärstadium bzw. der mitunter nach vielen Jahrzehnten erst auftretenden *Metalues* (Spätlatenz). Insgesamt erreichen etwa 20% der nichtbehandelten Fälle das Tertiärstadium. Im großen und ganzen ist der latente Luiker für seine Umgebung nicht infektiös, die Erreger finden sich jedoch intermittierend im Blut, weshalb durch Bluttransfusionen und bei medizinischen Eingriffen Übertragungen möglich sind. Die latente Lues der Frau kann bei Schwangerschaften zu Totgeburten oder zur Lues connata führen. Die Wahrscheinlichkeit der diaplacentaren Übertragung nimmt jedoch mit zunehmendem Abstand zwischen Schwangerschaft und Infektion der Mutter ab. Die Prognose der Lues ist bei rechtzeitiger Erkennung und Therapie (bis 1 Jahr nach Infektion) gut.

Diagnose und Differentialdiagnose. Klinisch kann in der Regel nur eine Verdachtsdiagnose gestellt werden, die durch Erregernachweis und serologische Untersuchungen untermauert werden muß. Prinzipiell sollte bei allen genitalen Läsionen zunächst an einen Primäraffekt gedacht und entsprechende Untersuchungen eingeleitet werden. Differentialdiagnostisch sind beim Primäraffekt Aphthen, Herpes progenitalis und Ulcus molle abzugrenzen. Das klinische Bild der Lues II tritt in äußerst vielfältiger Form auf und kann praktisch jede andere Erkrankung nachahmen. Bei gummösen Prozessen ist an Tumoren, Tuberkulose, Ulcus cruris, Abszesse etc. zu denken. Zahlreiche Erkrankungen gehen mit unspezifisch positiven Lipoidreaktionen einher, wobei der TPHA- und TPI-Test in der Regel jedoch negativ bleiben.

Bakteriologisch-serologische Befunde. Die Diagnose einer Lues kann in frühen Stadien durch direkten Nachweis von *Treponema pallidum* in den entzündlichen Exsudaten erfolgen (Dunkelfeld, Immunfluoreszenz). In der Regel wird eine serologische Diagnose angestrebt. Sie beruht einerseits auf dem Nachweis von „Reaginen“, einem Gemisch von Antikörpern der IgA- und IgM-Klasse, die gegen Cardiolipin gerichtet sind, das in maskierter Form im normalen Gewebe vorkommt. Man kann diese Reagine als Autoantikörper bezeichnen, die gegen Cardiolipin gerichtet sind, das durch die Infektion mit *Treponema pallidum* im Gewebe mobilisiert und immunologisch erkannt wird. Reagine gegen Cardiolipin treten auch bei anderen Erkrankungen auf. Der positive Nachweis ist deshalb nicht spezifisch für eine Infektion mit *Treponema pallidum*. Die Bedeutung des Nachweises von Reaginen besteht darin, daß sie im Serum nicht mehr nachweisbar sind, wenn die aktive Infektion ausheilt. Sie sind erstmals 2–3 Wochen nach der Infektion mit *Treponema pallidum* nachweisbar, im Liquor nach 4–8 Wochen. Nachweistechiken: Flockungsreaktionen, Komplementbindungsreaktion (Wasermann).

Die serologische Diagnose beruht andererseits auf dem Nachweis von spezifischen Antikörpern gegen *Treponema pallidum*, falls möglich, durch Nachweis spezifischer Antikörper der IgM-Klasse. Der Antikörpernachweis ist frühzeitig positiv. Antikörper der IgM-Klasse verschwinden mit Ausheilung der Erkrankung. Antikörper der IgG-Klasse bleiben lebenslang nachweisbar. Der Wert der Bestimmung dieser Antikörper liegt v. a. in der Spezifität. Die Einbeziehung der Immunglobulinklassenbestimmung erlaubt auch eine ätiologische Verwertung der Befunde. Techniken: Immunfluoreszenz (FTA-Abs); passive Hämagglutination (TPHA); Treponemenimmobilisationstest (Nelson); KBR mit spezifischen Antigenen. Vergleichende Antikörperbestimmungen (Flockungsreaktion, FTA-Abs u. a.) an Liquor und Serum liefern Hinweise auf aktive Lues des ZNS.

Therapie. Von wesentlicher Bedeutung für die Behandlung der Lues ist ein möglichst frühzeitiger Behandlungsbeginn. Mittel der Wahl ist das Penicillin G. *Treponema pallidum* gehört zu den außerordentlich gut empfindlichen Keimen. Resistenzen oder auch nur eine Abnahme der Wirksamkeit von Penicillin G konnten bisher nicht gefunden werden.

Grundlage und Prinzip der Behandlung ist das Aufrechterhalten von spirochätocid wirksamen Serumwerten von 0,03 I.E./ml Penicillin G über mindestens 7–10 Tage. In Anbetracht der Proliferationszeit der Treponemen von ca. 33 h wird empfohlen, die Therapiedauer sicherheitshalber auf 2–3 Wochen auszudehnen.

Folgende Penicillinpräparate werden empfohlen:

Procain- oder Clemizol-Penicillin, 1 Mio. I.E. tägl., 15 Tage lang oder eine einmalige Injektion von 2,4–4,8 Mio. I.E. Benzathin-Penicillin (je 1,2–2,4 Mio. I.E. pro Gesäßbacke tief i. m.).

Orale Penicilline sind bei Lues nicht empfehlenswert.

Diese Therapieformen sind zur Behandlung der Früh- lues (bis Ende des 2. Jahres nach Infektion) geeignet.

Für die Neurolues und die Lues während der Schwangerschaft sowie für einige Formen der Organlues wird die Einmal-

behandlung mit Benzathin-Penicillin nicht empfohlen (sie ist bei Reisenden, Seeleuten, Urlaubern usw. unentbehrlich).

Die Behandlung der Lues während der Schwangerschaft gewährleistet die Geburt eines gesunden Kindes, wenn die Therapie vor dem 4. Graviditätsmonat einsetzt. Später wird ein bereits erkrankter Fetus durch die Mutter mitbehandelt und kommt gleichfalls gesund zur Welt, wenn nicht vorher schon irreversible Schäden aufgetreten sind.

Die Spät- lues einschließlich Neurolues und kardiovaskuläre Lues soll durch tägliche Injektionen von 1 Mio. I.E. Procain- oder Clemizol-Penicillin behandelt werden.

Behandlungsversager kommen selten vor und treten fast ausschließlich 6–9 Monate nach Behandlung auf. Sie können durch Kontrolluntersuchungen rechtzeitig entdeckt werden. Die Unterscheidung zwischen Rezidiv und Reinfektion ist schwierig und gelingt meist nur durch exakte Untersuchung (klinisch und serologisch) der Kontaktpersonen.

Nebenwirkungen der Penicillintherapie sind:

1. Die allergischen Sofortreaktionen durch Auslösen eines anaphylaktischen Schocks. Die Soforttherapie ist lebensentscheidend (Adrenalinlösung i. v., Prednisolon oder Dexamethason i. v., Reanimation, Sauerstoff, später evtl. Plasmaexpander).
2. Die Spätreaktion tritt meist unter dem Bild der Serumkrankheit, 7–10 Tage nach Verabfolgung des Depotpenicillins, auf (Gefahr nur bei Glottisödem).
3. Die Jarisch-Herxheimer-Reaktion durch Freisetzung von Toxinen bei Zerfall der Erreger; sie kann durch Corticosteroidgaben (z. B. 50 mg Prednisolon i. m., bei Spät- lues evtl. als Vorbehandlung) gemildert werden.

Bei Penicillinüberempfindlichkeit kommen folgende weitere Antibiotica in Frage; sie sind in ihrer Wirkung dem Penicillin G unterlegen:

Tetracyclin: 1–2 g/täglich, Gesamtdosis 30–50 g, Therapiedauer 2–3 Wochen;

ferner *Oxytetracyclin*, *Rolitetracyclin*: 250 mg, 2 × täglich i. v., 3 Wochen lang;

Doxycyclin: 2 × 100 mg/Tag, 2–4 Wochen lang.

Erythromycin: 1–2 g/Tag, Gesamtdosis 30–60 g, 10–20 Tage.

Kriterium für einen Behandlungserfolg ist der Cardiolipintiter, der nach adäquater Therapie der Früh- lues rasch absinkt; dieses Absinken erfolgt um so langsamer, je länger die Infektion bestand, bevor die Therapie einsetzte. Bei Spät- lues kann ein Absinken der Titer und ein Erhaltenbleiben der Reaktivität im Cardiolipintest ab einer Stufe von 1:8 oder weniger als Erfolg gewertet werden.

Die spezifischen Tests (FTA, TPHA) bleiben auch nach erfolgreicher Therapie der Früh- lues oft bis ans Lebensende positiv.

Kontrollen nach Abschluß der Behandlung sollen bei der Früh- lues nach 3, 6 und 12 Monaten und evtl. einem weiteren Jahr (speziell bei Erkrankungen, die länger als 1 Jahr bestanden haben) durchgeführt werden.

Bei Patienten mit Neurosyphilis erfolgt eine Kontrolle für mindestens 3 Jahre (einschließlich Liquoruntersuchung).

Die *Indikation zur neuerlichen Therapie* besteht nur bei Auftreten klinischer Symptome nach Sicherung der

Diagnose, bei kontinuierlichem Ansteigen der Seroreaktionen und bei Patienten, deren Kardiopintiter nach der Therapie 1 Jahr lang unverändert hoch bleibt (etwa 1:16 oder mehr).

Meldepflicht besteht bei ansteckender Erkrankung (chiffriert ohne Namensangabe; bei Weigerung zur Untersuchung oder Therapie: Meldung unter Namensangabe).

2. Spirillaceae

Mikrobiologische Vorbemerkung. Bakterien dieser Familie sind spiralig geformt (2–6 Spiralen), besitzen jedoch im Gegensatz zu den Spirochaetaceae bipolar angeordnete Geißeln, die aktive Bewegung vermitteln. Die beiden fest zugeordneten Gattungen heißen *Spirillum* und *Campylobacter*, neben 4 weiteren, vorläufig zugeordneten Genera.

***Spirillum minor*:** Erreger einer vorwiegend in Japan auftretenden Rattenbißerkrankung (Sodoku): Entzündung an der Bißstelle, Lymphangitis, Lymphadenitis, Fieber.

Campylobacter fetus subspecies fetus (identisch mit *C. fetus subspecies intestinalis*): Selten, insbesondere resistenzgeschwächte Personen. Bakteriämie mit Absiedlungen in verschiedene Organe.

Campylobacter jejuni (identisch mit *C. fetus subspecies jejuni*), eng verwandt *Campylobacter coli*, bisher keine klare Unterscheidung, deshalb gemeinsame Bezeichnung *C.-jejuni/-C.-coli*-Gruppe. Häufiger Erreger von explosiv beginnenden Diarrhoen. Invasive Infektion des Dünndarms. Entzündungen der Schleimhaut. Manchmal Bakteriämie mit septischen Erscheinungen.

***Campylobacter pylori*:** Positiver Nachweis in der Magenschleimhaut durch Anfärbung im bioptischen Präparat, kulturelle Anzucht, Ureaseschnelltest u.a., besonders bei der chronischen Gastritis vom Typ B (ca. 70%). Bakterielle Virulenzfaktoren: Adhäsine, Cytotoxine, Proteasen, lipolytische Enzyme. Stets extracelluläre Lokalisation, jedoch durch Einwanderung in die Interzellularspalten „invasiv“. Dort Kontakt mit Immunsystem möglich. Selbstversuche, epidemiologische Studien und Therapiestudien mit Kombination aus Wismutsalzen und Antibiotica lassen eine Mitbeteiligung an der Entwicklung einer akuten und chronischen Gastritis als wahrscheinlich erachten. Rolle bei der Entstehung des Magenulcus ist unklar.

a) Rattenbißfieber

Definition. Es handelt sich um akute Infektionskrankheiten, charakterisiert durch periodische Fieberschübe. Erreger ist *Spirillum minor* (Sodoku).

Epidemiologie und Pathogenese. Erkrankungen sind selten, jedoch weltweit, vorwiegend in Asien, zu beobachten. Infektionen des Menschen geschehen in der Regel durch Rattenbiß oder Biß anderer Nagetiere. Die Erreger gelangen ins Blut und rufen periodische Fieberschübe hervor.

Klinisches Bild. Die Inkubationszeit bei *S.-minor*-Infektionen beträgt 1–4 Wochen. Meist schwillt die Bißstelle nach anfänglich rascher Heilung an und wird beim Einsetzen von Fieber und Schüttelfrost schmerzhaft und gerötet. Häufig bestehen Lymphangitis und regionale Lymphadenopathie. Das Fieber ist meist rezidivierend, verbunden mit Kopfschmerzen, Lichtscheu, Übelkeit und Brechreiz. Gelenksbeschwerden sind selten. Die 2–4 Tage dauernden Fieberphasen wechseln mit etwa gleich langen afebrilen Perioden ab. Mehr als die Hälfte der Patienten zeigen ein meist fleckiges, rötlichbraunes oder purpurrotes Exanthem, vorwiegend an den Extremitäten. Unbehandelt persistiert die Erkrankung über Monate. Selten ist eine bakterielle Endokarditis.

Diagnose. Sie wird klinisch und anamnestisch zunächst als Verdachtsdiagnose gestellt und durch Keimisolation bestätigt.

Laborbefunde. Mikroskopischer Nachweis der Spirillen in den Exsudaten der primären Läsionen. Kulturelle Anzucht bisher nicht gelungen; Mäusetierversuch.

Therapie. Penicillin G 2–10 Mega E tgl. für ca. 10 Tage, evtl. kombiniert mit Streptomycin 1 g tgl. An zweiter Stelle sind Tetracycline wirksam (parenterale Gabe mit hoher Dosierung erforderlich).

Prophylaxe. Aufklärung und Schutzmaßnahmen bei beruflich gefährdeten Personen. Bekämpfungsmaßnahmen gegen Ratten.

β) Infektionen durch *Campylobacter*

Definition. *Campylobacter fetus subspecies jejuni* (Syn. *Campylobacter jejuni*) gehört zu den häufigsten Erregern einer bakteriellen Durchfallerkrankung. Infektionen mit *Campylobacter fetus subspecies intestinalis* sind von geringer humanmedizinischer Bedeutung.

Epidemiologie und Pathogenese. Infektionen mit *C. jejuni* werden weltweit zunehmend beim Menschen nachgewiesen. Mit einer Isolierungsrate von 0,5–7,8% steht der Keim in Deutschland als Erreger bakterieller Durchfallerkrankungen an zweiter Stelle zwischen den Salmonellen und *Yersinia enterocolitica*. Infektionen kommen v.a. im Sommer und Herbst gehäuft vor, wobei der Altersgipfel zwischen 6 und 30 Jahren liegt. Wichtigstes Erregerreservoir sind wildlebende Vögel sowie Nutz- und Zuchtvoegel. Weitere Quellen sind Schweine, Rinder, Kälber, Schafe, Hunde und Katzen. Die orale In-

fektion des Menschen erfolgt wahrscheinlich v.a. durch Lebensmittel (Fleisch, Milch), möglicherweise auch durch kontaminiertes Trinkwasser. *Campylobacter jejuni* ist ein enteroinvasiver Keim, der akute Entzündungen der Schleimhaut von Jejunum, Ileum, Colon und Rectum verursachen kann.

Ungeklärt sind die Infektionsquellen für Infektionen mit *C.intestinalis*.

Klinisches Bild. Nach einer Inkubationszeit von 3–5 (maximal 11) Tagen manifestiert sich die Infektion mit *Campylobacter jejuni* hauptsächlich als akut verlaufende fieberhafte Enteritis oder Enterocolitis. Mit großer Regelmäßigkeit treten zunächst Prodromalerscheinungen in Form von Fieber (bis 40 °C), Schüttelfrost, Kopf- und Gliederschmerzen, Schwindelgefühl, Abgeschlagenheit oder kolikartigen Abdominalbeschwerden auf. Wenige Stunden bis 2 Tage danach beginnen die Diarrhoen oftmals explosionsartig, wobei bis zu 20 Stuhlentleerungen pro Tag beobachtet werden. Sie sind zunächst von breiiger, dann von flüssiger Konsistenz und zeigen ab dem 2.–3. Krankheitstag in den meisten Fällen Beimengungen von Blut, Schleim und Eiter. Kolikartige Bauchschmerzen können zusätzlich auftreten. Temperaturen zwischen 39 und 40 °C bestehen meist nur 2–3 Tage. Die Diarrhoen halten in der Regel 3–5 Tage, selten über mehrere Wochen an. Die Erregerausscheidung dauert im Mittel 26 (2–72) Tage. Der Krankheitsverlauf ist in der Regel trotz alarmierender Anfangssymptomatik gutartig. Seltene Komplikationen sind Septicämien (bei resistenzgeminderten Personen) sowie reaktive Arthritiden, Erythema nodosum und Morbus Reiter.

Erkrankungen durch *Campylobacter fetus* subspecies *intestinalis* sind selten. Sie manifestieren sich in der Regel als generalisierte Infektionen mit Bacteriämie bei resistenzgeschwächten Personen. Auch lokalisierte eitrige Komplikationen können auftreten. Primäre Diarrhoen werden nicht beobachtet.

Diagnose und Differentialdiagnose. Klinisch sind *C.jejuni*-Enteritiden und ihre Komplikationen von Infektionen mit anderen Erregern (Salmonellen, Shigellen, Yersinien, Clostridien) nicht zu unterscheiden (s. Tabelle 11). Starke und akut auftretende abdominale Beschwerden können an ein akutes Abdomen denken lassen und zur Laparotomie führen.

Bakteriologisch-serologische Befunde. Erregeranzüchtung aus Blut und Stuhl in Spezialmedien, heute routinemäßig bei Verdacht auf Darminfektion. Serologisch Antikörpertiteranstieg an 2 im Abstand von ca. 1 Woche entnommenen Serumproben. Agglutinationsreaktion, KBR. Negativer Antikörpernachweis schließt Infektion nicht aus.

Therapie. Antibiotische Therapie nur bei schwerem Verlauf. Als Mittel der Wahl gilt Erythromycin (1–2 g tgl.). Strenge Indikationsstellung, da bis zu 17% der Isolate bereits resistent sind. Extraintestinale bakterielle Komplikationen sowie Infektionen

mit den anderen Subspecies können auch mit Tetracyclinen oder einem Gyrasehemmer behandelt werden.

Meldepflicht besteht bei Verdacht, Krankheit und Tod.

3. Pseudomonadaceae, Alcaligenes, Brucella, Bordetella, Francisella

Mikrobiologische Vorbemerkung. Diese Gruppe gramnegativer Stäbchen mit aerobem Wachstum umfaßt 5 Familien und weitere 6 Genera, deren endgültige Stellung im Klassifikationssystem der Bakterien noch aussteht. Zur Familie der Pseudomonadaceae gehören 4 Genera, u.a. das Genus *Pseudomonas* mit für den Menschen hoch pathogenen Keimen. Von den 6 locker zugeordneten Genera enthalten 4 (*Alcaligenes*, *Brucella*, *Bordetella* und *Francisella*) Species, die menschliche Erkrankungen hervorrufen können.

Genus *Pseudomonas*: *P.aeruginosa*; von ähnlicher klinischer Bedeutung sind *P.fluorescens*, *P.maltophilia*, *P.cepacia*, *P.stutzeri*, *P.putrefaciens*, *P.alcaligenes* und *P.deminuta*: Erreger eitriger und septicämischer Infektionen. *P.mallei* ist der Erreger des Rotzes, einer septischen Infektion, die durch direkten Kontakt mit Pferden auf den Menschen übertragen wird.

P.pseudomallei ist der Erreger der Melioidose, einer rotzähnlichen Erkrankung von Mensch und Tier in Südostasien.

Genus *Bordetella*: *B.pertussis* ist der Erreger des Keuchhustens. Verwandt sind *B.parapertussis* und *B.bronchiseptica*, die auch Keuchhusten oder keuchhustenähnliche Erkrankungen hervorrufen.

Genus *Brucella*: Erreger der Brucellosen. *B.abortus* (Morbus Bang, primär pathogen für Rinder), *B.melitensis* (Maltafieber) (primär pathogen für Schafe und Ziegen), *B.suis* (Schweinebrucellose), *B.canis* (Hundebrucellose, auf den Menschen übertragbar). *Eikenella corrodens* ist mit den Brucellen verwandt. Man hat diesen Keim bei eitrigen Infektionen aus Eitermaterial isoliert. Pathogenität umstritten.

Genus *Francisella*. *Francisella tularensis*: Erreger der Tularämie. Die von Nagetieren übertragene Infektion führt nach Bildung einer lokalen Papel mit nachfolgender Ulceration in Haut und Schleimhäuten zu einer generalisierten Infektion mit Entwicklung nekrotisierender Granulome.

Genus *Alcaligenes*. Saprophytäre Bewohner des Intestinaltraktes. *A.faecalis*, *A.dinitrificans* und *A.odorans* werden aus Wunden und Abscessen sowie bei Harnwegsinfektionen isoliert. Sie kommen auch bei Ohrinfektionen und septicämischen Allgemeininfektionen mit Meningitis vor.

a) Infektionen durch *Pseudomonas aeruginosa*

Epidemiologie und Pathogenese. Pseudomonasinfektionen haben in den letzten Jahrzehnten, besonders als Hospitalinfektionen, zahlenmäßig an Bedeutung gewonnen. Als Ursachen werden der vermehrte Antibiotikaverbrauch und die damit verbundene Selektion des Keimes sowie Lücken in der Krankenhaushygiene angenommen. Als sog. „Feuchtkeim“ findet sich der Erreger reichlich an Urinflaschen, Bettschüsseln, Eßgeschirren sowie Spritzen, Infusionsgeräten, Kathetern, Beatmungsgeräten und anderen Instrumenten, wenn diese nicht ausreichend sterilisiert wurden. Da der Keim viel weniger von außen eingeschleppt wird, muß eine Vorbeugung von nosokomialen Infektionen in erster Linie durch Isolierung von Pseudomonaspatienten und durch eine Verbesserung von Asepsis und Desinfektionsmaßnahmen möglich sein.

Normalerweise ist der Keim für den Menschen nur gering pathogen. Infektionen erfolgen jedoch, wenn die Infektabwehr i. allg. gestört ist, so bei konsumierenden Erkrankungen, cytostatischer Therapie, Verbrennungen, Operationen oder wenn der Keim durch Instrumente (Lumbalpunktionsnadeln, Blasenkatheter etc.) verschleppt wird. *Pseudomonas aeruginosa* ist weiterhin häufig an Mischinfektionen beteiligt. Besonders prädisponiert für Pseudomonasinfektionen sind Säuglinge und ältere Menschen.

Klinisches Bild. Der Erreger kann aus Wundinfektionen, besonders bei Mischinfektionen, angezüchtet werden. Charakteristisch ist der blaugrün gefärbte Eiter. Gefürchtet sind v. a. Infektionen bei ausgedehnten Verbrennungen, wobei die Erreger eine wesentliche Mitursache für den tödlichen Ausgang sind. *Pseudomonas aeruginosa* wird weiterhin bei akuten und chronischen Pyelonephritiden bzw. Cystitiden, insbesondere bei Harnverhaltung oder nach instrumentellen Eingriffen, oft zusammen mit anderen Keimen gefunden. Meningitiden sind primär, v. a. aber sekundär nach diagnostischen oder neurochirurgischen Eingriffen sowie Schädel-Hirn-Traumen, bekannt. Pneumonien treten v. a. im Kindesalter auf (schlechte Prognose). Infektionen des Respirationstraktes werden beim Erwachsenen nicht selten nach künstlicher Beatmung, Narkose, Tracheostomie und besonders auf Wachstationen sowie unter immunsuppressiver Therapie gesehen. Sie sind weiterhin Erreger von Otitis media (<1%) und häufig einer Otitis externa. Auch können Infektionen des Auges (Pano-phthalmie) hervorgerufen werden. Die Erreger werden schließlich bei Gallenwegerkrankungen sowie Dyspepsien mit schwerer Exsiccose bei Säuglingen und Kleinkindern angezüchtet.

Besonders gefürchtet ist die *Sepsis* (Hautnekrosen, geringe Leukocytose, selten Schüttelfrost).

Therapie. *Pseudomonas aeruginosa* gehört zu den Problemkeimen mit weitreichender primärer und zunehmender sekundärer Resistenz. Pseudomonaswirksamkeit besitzen:

Breitspektrumpenicilline: Ticarcillin, Acylureidopenicilline, Piperacillin und Apalcillin, von denen Azlocillin, bzw. Apalcillin und Piperacillin in vitro die beste antibakterielle Aktivität gegen *Pseudomonas aeruginosa* aufweisen.

Cephalosporine: Klinisch relevante Pseudomonaswirksamkeit besitzen: Cefoperazon, Cefsulodin und Ceftazidim, das den Aminoglykosiden vergleichbare In-vitro-Hemmwerte aufweist.

Aminoglykosidantibiotica: Das pseudomonaswirksamste Aminoglykosid ist Tobramycin, das auch bei gentamicinresistenten Stämmen noch Wirksamkeit zeigt (ca. 5% der Pseudomonasstämmen). Gegenüber Amikacin besteht keine komplette Parallelresistenz. Bei Aminoglykosiden ist deren Toxizität zu beachten (v. a. Ototoxizität; evtl. Blutspiegelkontrollen).

Polymyxine werden nur noch selten bei Pseudomonasinfektionen eingesetzt. Fosfomycin ist nicht in jedem Fall einer Gentamycinresistenz wirksam.

Aztreonam eignet sich zum gezielten Einsatz, Imipenem kommt als „Omnispektrum - Antibioticum“ bei polymikrobiellen Infektionen, vorwiegend im Intensivbereich, in Betracht. In schweren Fällen wird vielfach die Kombination eines pseudomonaswirksamen β -Lactam-Antibiotikums (Azlo-, Piper-, oder Apalcillin bzw. Cefoperazon, Cefsulodin oder Ceftazidim) plus Tobramycin als optimale Therapieform eingesetzt.

Die systemisch einsetzbaren Gyrasehemmer (Ofloxacin, Enoxacin, Ciprofloxacin) bieten interessante Ansatzpunkte in der Therapie der Pseudomonasinfektionen.

Immunprophylaxe. Die Herstellung von Impfstoffen zur aktiven Immunisierung gegen chemotherapieresistente Pseudomonasbakterien ist noch im Versuchsstadium.

β) Rotz (*Malleus*)

Definition. Der Rotz ist v. a. bei Einhufern (Pferd und Maulesel) eine hochinfektiöse Erkrankung, die selten auf den Menschen übertragen wird. Der Rotz manifestiert sich primär meist im Bereich der Nase und oberen Luftwege, seltener an der Haut, die jedoch auch bei systemischer Ausbreitung der Erkrankung, neben inneren Organen, mitbetroffen ist. Der Rotz ist bei Mensch und Tier mit einer hohen Letalität belastet. Erreger ist *Pseudomonas mallei*.

Epidemiologie. Die Erkrankung tritt bei uns infolge konsequenter Bekämpfungsmaßnahmen nicht mehr auf, sie kann jedoch noch in Nah- und Fernost, Nordafrika und in einigen Ländern Südost- und Osteuropas beobachtet werden.

Klinisches Bild. Die Inkubationszeit beträgt 3-5 Tage, selten länger.

Beim *akuten Nasenrotz* bilden sich Infiltrate in der Nasenschleimhaut, die exulcerieren und einen blutigen

eitrigen Schnupfen unterhalten. Es erfolgen meist rasche Ausbreitung in die regionalen Lymphknoten und anschließend hämatogene Aussaat der Erreger, wobei zahlreiche eitrig-einschmelzende Metastasen an Haut, Muskulatur und inneren Organen (Lunge, Leber) auftreten. Bei Inhalation der Keime kommt es zur primären Rotz pneumoniae. Das hochfieberhafte Krankheitsbild führt unbehandelt immer zum Tode.

Treten die Erreger durch Hautläsionen ein, so ist bei Ausbildung eines *akuten Hautrotz* ein analoger Verlauf zu beobachten.

Beim *chronischen Nasenrotz* findet sich ein fortschreitender Zerfall von Schleimhautinfiltraten, wobei der Prozeß per continuitatem oder lymphogen sowohl in Mund und Rachen als auch ins Gesicht fortschreiten kann. Der *chronische Hautrotz* geht mit schmerzlosen teigigen Knotenbildungen einher, die rasch exulcerieren, in die Tiefe fortschreiten und zu destruierenden Prozessen in Muskeln, Gelenken, Knochen- und Knorpelstrukturen führen. Das Bild erinnert dabei an Tuberkulose, zerfallende Gummata bei Lues sowie an Nocardiose. Chronischer Nasen- oder Hautrotz können jederzeit in eine akute Verlaufsform mit massiver hämatogener Erregeraussaat übergehen.

Bakteriologisch-serologische Befunde. Der Nachweis der Erreger (Kultur- und Tierversuch) kann in Rotzsekret, Punktionsflüssigkeiten, Sputum, evtl. im Blut geführt werden. Zuverlässig ist auch der Nachweis von Antikörpern mit Hilfe der KBR (ab 10. Krankheitstag) oder einer Agglutination (ab 2. Krankheitswoche). Conjunctiva- und Intracutan-Teste mit Malein werden beim Menschen seltener angewandt.

Therapie. Penicillin G ist unwirksam. Behandlungserfolge können mit Streptomycin, Tetracyclinen, Chloramphenicol und auch Sulfonamiden erzielt werden. Es kommen folgende Behandlungsarten in Betracht: Streptomycin (1 g täglich) und Tetracyclin (1,5–2 g täglich oder auch Doxycyclin) bzw. ein Tetracyclin allein, Chloramphenicol, 3 g täglich oral, auch Sulfadiazin, 4–6 g täglich.

Meldepflicht besteht bei Erkrankung sowie Tod.

γ) *Melioidosis*

Definition. Melioidosis ist eine akut, subakut oder chronisch verlaufende Infektionskrankheit, die v.a. mit pleuropulmonalen und intestinalen Symptomen und multiplen Abscessen verläuft. Erreger ist *Pseudomonas pseudomallei*.

Epidemiologie. Der Erreger gehört weltweit in tropischen Ländern zur normalen Bakterienflora des Erdbodens und des Wassers. Die Erkrankung ist jedoch vorwiegend in Südostasien endemisch, wo sie bei Menschen und zahlreichen Tierspecies häufig angetroffen wird. Menschliche Infektionen erfolgen durch Kontakt von Hautläsionen mit kontaminiertem Boden, über Le-

bensmittel (Fleisch oder Milch von infizierten Tieren), kontaminiertes Trinkwasser sowie durch Einatmen von kontaminiertem Staub. Tiere spielen als direkte Ansteckungsquelle keine Rolle.

Klinisches Bild. Die Inkubationszeit ist bisher nicht sicher bekannt. Bei der vorherrschenden *akuten Verlaufsform* bestehen initial Erbrechen und choleraartige Durchfälle, verbunden mit hohen Temperaturen. 90% der Fälle entwickeln eine Pleuropneumonie, metastatische Herde in Leber und Nieren können hinzutreten. Nicht selten sind Meningismus und Verwirrheitszustände. Die Erkrankung führt meist innerhalb von 1–5 Tagen zum Tode. Erleben die Patienten die 2. Krankheitswoche, so treten Hauteiterungen sowie multiple Abscesse an Geweben und inneren Organen auf (subcutan, Knochen, Leber, Niere, Lungen etc.).

Bei der *subakuten Verlaufsform* wird das Krankheitsbild durch Eiterungen und Abscesse in verschiedenen Organen und Geweben geprägt, wobei der Tod nach 3–4 Wochen eintreten kann.

Bei der *chronischen Form* treten, verbunden mit Fieber, wiederum Eiterungen und Abscesse mit unterschiedlicher Lokalisation im Bereich der Haut und Lymphknoten auf. Ein Übergang in die akute Verlaufsform ist jederzeit möglich.

Bakteriologisch-serologische Befunde. Anzüchtung des Erregers aus Sputum, Urin, Eiter aus Hautgeschwüren und Abscessen oder aus dem Blut. Der klinische Verdacht muß dem Bakteriologen wegen der Seltenheit der Erkrankung in Europa mitgeteilt werden. Die Anzüchtung selbst bereitet keine Schwierigkeiten. Ein Nachweis der Bakterien während ihrer oft langjährigen, asymptomatischen Persistenz im Organismus, bevor es zum Krankheitsausbruch kommt, ist schwierig.

Differentialdiagnose. Die akut bzw. subakut verlaufende Melioidose muß differentialdiagnostisch gegenüber Cholera, Pestpneumonie, Malaria, Typhus, Miliartuberkulose, Rotz, Mykosen und Amöbenabscessen abgegrenzt werden.

Therapie. Durch die antibiotische Behandlung konnte die Letalität der akuten Form zurückgedrängt werden. Aussichtsreich sind Tetracycline oder Chloramphenicol, initial mit Gentamycin oder Cotrimoxazol kombiniert. Nach Möglichkeit sollen lokale Herde chirurgisch, unter entsprechender antibiotischer Zusatztherapie, angegangen werden.

Die Therapie muß besonders bei extrapulmonalen chronischen Formen der Erkrankung über Monate fortgesetzt werden.

δ) *Keuchhusten (Pertussis)*

Definition. Der Keuchhusten ist eine kontagiöse, durch typische Hustenanfälle charakterisierte Infektionskrankheit der Atemwege, die hauptsächlich Kinder befällt. Die Erkrankung beginnt akut und zeigt einen langdauernden Verlauf. Erreger ist i.allg. *Bordetella pertussis*.

Erkrankungen durch *Bordetella parapertussis* (Paraper-tussis) sind selten (3% der Keuchhustenfälle) und verlaufen in der Regel leichter. Infektionen mit *Bordetella bronchiseptica* treten nur ganz vereinzelt auf.

Epidemiologie. Der Keuchhusten ist weltweit beheimatet. Die Krankheitsübertragung erfolgt direkt von Mensch zu Mensch durch Tröpfcheninfektion, wobei klinisch Kranke i.allg. die Infektionsquelle darstellen, aber auch Teilimmunisierte mit abortivem Krankheitsbild Erreger für kurze Zeit verbreiten können. Der Kontagionsindex beträgt bei nichtgeimpften Kindern etwa 60–80%. Die Kontagiosität ist im katarrhalischen Stadium so groß, daß die Infektion schon nach wenigen Minuten des Kontakts erfolgen kann. Im konvulsiven Stadium ist sie relativ gering, grundsätzlich aber noch so lange möglich, wie der Kranke hustet. Nach der 6. Krankheitswoche braucht man jedoch kaum noch mit einer Infektionsgefahr zu rechnen. Besonders empfänglich ist das Kleinkind, jedoch können auch Säuglinge und Erwachsene erkranken. Pertussis tritt in Epidemien auf und ist in größeren Städten endemisch.

Pathogenese. Die nachweisbaren Veränderungen sind sowohl auf die Wirkung von bakteriellen Toxinen als auch auf hypoxische Schädigungen zurückzuführen. Unter den zahlreichen von *Bordetella pertussis* gebildeten Wirkstoffen haben ein filamentöses Hämagglutinin, das die Bindung an die Flimmerepithelzellen vorwiegend der Bronchien und Bronchioli vermittelt, ein Cytotoxin und das sog. Pertussistoxin, das über die Aktivierung des Adenylatcyclasesystems und zusätzlich mit Hilfe einer bakteriellen Adenylatcyclase v.a. eine phagocytosehemmende Wirkung hat, eine besondere Bedeutung. Zusätzliche pathologische Bilder sind meist Folge einer bakteriellen Sekundärinfektion.

Die Pathogenese der gefürchteten Keuchhustenencephalopathie ist bis heute noch unklar. Diskutiert werden Hypoxie sowie Drucksteigerungen während des Hustenanfalls, des weiteren Einflüsse des Erregertoxins, wodurch Vasoconstrictionen und Permeabilitätsstörungen ausgelöst werden. Folgen sind ein Hirnödem und petechiale Blutungen.

Klinisches Bild. Nach einer Inkubationszeit von 7–14 Tagen verläuft die Erkrankung in 3 Abschnitten: dem katarrhalischen Prodromalstadium folgt das Krampfhustens stadium (*Stadium convulsivum seu spasticum*), welches schließlich in das Rekonvaleszentenstadium (*Stadium decrementi*) übergeht.

Das *katarrhalische Stadium* geht mit Erscheinungen einer Conjunctivitis, Rhinitis, Pharyngotracheobronchitis einher und ist anfänglich nicht von einem grippalen Infekt zu unterscheiden. Subfebrile Temperaturen können auftreten, Fieber kann jedoch auch fehlen. Gegen Ende dieser Krankheitsphase tritt Husten hinzu, der vornehmlich nachts auftritt und auffallend resistent gegenüber den üblichen Hustenmitteln ist. Während dieser Zeit tritt eine Leukocytose mit Lymphocytose auf.

Das katarrhalische Stadium dauert etwa 1–2 Wochen. Der Husten wird nun immer heftiger und zeigt zunehmend oder auch ohne Übergang anfallsweisen Charakter: die Erkrankung hat das *konvulsive Stadium* erreicht. Als Vorboten eines Anfalls zeigt der Patient oft allgemeine Unruhe, Angst, Beklemmungsgefühl in der Brust oder Kitzel im Halse. Der typische Hustenanfall besteht aus einer Serie (5–10) mehr oder weniger heftiger und schnell aufeinanderfolgender Hustenstöße (Staccatohusten), die von weithin hörbaren Inspirationen unterbrochen werden. Auf der Höhe des Anfalls führt ein im Expirium auftretender Krampf der Bronchial- und Glottismuskulatur zur Apnoe, wobei der patient cyanotisch wird. Der plötzlichen Beendigung des Krampfes folgt eine langgezogene krähende Inspiration. Dieser Vorgang kann sich mehrere Male wiederholen, bis ein zähes glasiges Sputum zum Vorschein kommt, welches schließlich durch Würgen und Erbrechen herausbefördert wird. Nach Abschluß des Anfalls kann in der nächsten Zeit, auch durch äußere Reize, keine neue Husten-attacke ausgelöst werden (refraktäre Phase). Das Gesicht des Patienten ist während des Anfalls gedunsen, die intrathorakale Druckerhöhung bewirkt Schwellung der Halsvenen, Conjunctivalblutungen und Cyanose des Gesichtes. Haut- und Schleimhautblutungen (Epistaxis) können hinzutreten, bei schweren Anfällen auch akute Lungenblähungen. Die Häufigkeit der vornehmlich nachts auftretenden Anfälle schwankt zwischen einigen wenigen und 50 innerhalb von 24 h.

Fieber besteht in diesem Stadium bei unkomplizierten Fällen nicht. Der Auskultationsbefund ist uncharakteristisch. Im Röntgenbild finden sich fast regelmäßig symmetrisch vergrößerte Hilusstrukturen, von denen Verdichtungsstränge zu den Basalfeldern ziehen. Die Lunge erscheint überbläht, Atelektasen können auftreten.

Im Blutbild besteht eine ausgeprägte Leukocytose mit Lymphocytose, wobei Leukocytenwerte bis 100 000/mm³ und mehr (200 000/mm³) und bis zu 90% Lymphocyten auftreten können. Die BSG ist normal.

Zwischen den Hustenanfällen ist das Allgemeinbefinden in der Regel wenig gestört, wenn auch der Allgemeinzustand durch den Nahrungsverlust beim Erbrechen stark beeinträchtigt sein kann.

Das Konvulsivstadium dauert meist 2–4 Wochen, selten länger. Danach nehmen die Anfälle zunächst an Heftigkeit, in der Folge auch an Häufigkeit ab, Erbrechen tritt nach den Hustenattacken nicht mehr auf. Damit ist das *Stadium decrementi* erreicht. Die Erkrankung klingt unter dem Bild einer gewöhnlichen Bronchitis in den nächsten 2–4 Wochen aus. Nicht selten flackert die Symptomatik dann noch einmal auf, wobei psychische Reize oder zusätzliche Infektionen eine Rolle spielen.

Verlauf. Im allgemeinen dauert der Keuchhusten 6–8, mitunter auch bis zu 12 Wochen. Abweichungen vom geschilderten Normalverlauf betreffen v.a. die Stadiendauer sowie die Zahl und die Heftigkeit der Anfälle. Abortive Formen kommen in jedem Alter vor, v.a. bei früher gegen Pertussis geimpften Personen und Erwach-

senen, die zum zweiten Mal erkranken. Hierbei fehlen meist die typischen Anfälle, wobei der Keuchhusten in Form einer hartnäckigen Bronchitis mit nächtlichem Reizhusten abläuft. Schwere Erkrankungen bei Erwachsenen sind jedoch keine Rarität. Die Zahl von Erwachsenenkeuchhusten scheint zuzunehmen.

Komplikationen. Atelektasen kommen relativ häufig vor. Eine Keuchhustenpneumonie kann sich aus einer Peribronchitis entwickeln, wobei fließende Übergänge bis zur miliaren Pneumonie oder Bronchopneumonie mit unterschiedlicher Herdgröße möglich sind. Die Letalität dieser Komplikation ist durch die Antibiotikatherapie stark zurückgegangen, wie auch die früher gefürchtete Ausbildung von Bronchiektasen (bakterielle Sekundärinfektionen) heute selten ist. Das gleiche gilt für die Otitis media und Mastoiditis. Als weitere Komplikation kann nach heftigem Husten ein Leistenbruch oder Analprolaps zum Vorschein kommen. Die thorakale Druckerhöhung führt mitunter zu Alveolarrupturen, wonach ein interstitielles, subcutanes oder mediastinales Emphysem, seltener ein Pneumothorax, beobachtet wird. Simultanerkrankungen mit Masern oder Diphtherie bedeuten eine große Gefahr.

Die unter dem Begriff „Keuchhustenencephalopathie“ zusammengefaßten neurologischen Komplikationen sind selten (2–3% der Fälle). Besonders disponiert sind Kinder unter 2 Jahren mit schweren Hustenattacken und Keuchhustenpneumonie. Die Komplikation setzt meist im Stadium convulsivum mit Fieber, Krämpfen und Bewußtlosigkeit ein, als weitere Symptome können Extremitätenlähmungen, Amaurose, Hör- und Sprachstörungen sowie extrapyramidale Symptome hinzutreten. Die Letalität ist hoch (30–80%). Spätschäden sind häufige Folgen dieser Komplikation (neurologische Ausfälle, psychische und geistige Störungen).

Diagnose. Sie kann beim Auftreten typischer Krampf Hustenanfälle leicht gestellt werden. Verdächtig sind vorzugsweise nächtlich auftretende Hustenattacken, die bereits im Prodromalstadium auftreten. Bestätigt wird der Verdacht, wenn ein Anfall durch Berührung der Zunge oder Rachenhinterwand mit einem Spatel ausgelöst werden kann. Weitere wichtige Indizien sind: hartnäckiger Husten, der sich mit den üblichen Hustenmitteln nicht kurieren läßt, Fehlen eines pathologischen Auskultationsbefundes sowie das charakteristische Blutbild. Eine Frühdiagnose bereits im katarrhalischen Stadium zu stellen ist mitunter schwierig, jedoch anzustreben, da während dieser Phase die höchste Ansteckungsgefahr besteht.

Bakteriologisch-serologische Befunde. Die Erregeranzüchtung, v.a. mittels der Hustenplattenmethode, hat sich sowohl in der Frühdiagnose als auch für die Erkennung atypischer Verlaufsformen bewährt. Man läßt im Anfall gegen eine solche Platte husten. Die Keime sind in 2–5 Tagen ausgewachsen und werden durch Objektträgeragglutination identifiziert. Nasopharyngeale Ab-

striche können auch direkt immunfluoreszenz-serologisch untersucht werden. Agglutinierende Antikörper sind nicht vor der 3. Krankheitswoche nachweisbar. Ihre diagnostische Bedeutung ist deshalb begrenzt.

Differentialdiagnose. Pertussisähnliche Hustenanfälle werden bei neurolabilen Kindern im Rahmen einer einfachen Pharyngitis oder Tracheitis beobachtet, weiterhin bei Hilustuberkulose (Hustenreiz durch Druck der Lymphome auf Hauptbronchien), Laryngospasmus, Kruppsyndrom, aspirierten Fremdkörpern und gelegentlich auch bei chronischer Bronchitis im Rahmen einer Mukoviscidose mit Bronchiektasen. Die mitunter hochgradigen Veränderungen im Blutbild können die Abgrenzung gegenüber lymphatischer Leukämie erforderlich machen.

Therapie. Eine Beeinflussung des Krankheitsbildes durch *Chemotherapie* kann nur in der Frühphase erfolgen. Die Dauer der Erkrankung läßt sich verkürzen und die Zahl der Komplikationen herabsetzen. Da der weitere Krankheitsverlauf im Stadium convulsivum enterotoxinbedingt ist, ist hier die Antibiotikagabe wirkungslos. Es können bestenfalls die Infektiosität des Erkrankten abgekürzt und pulmonale Komplikationen verhütet oder bekämpft werden. Mittel der Wahl ist Amoxycillin oder Erythromycin über 5–7–(14) Tage alternativ Azidocillin oder ein Tetracyclin.

Die symptomatische *Allgemeinbehandlung* umfaßt psychotherapeutische Maßnahmen, womit die Erkrankung, v.a. bei labilen Kindern, leichter überstanden wird. Die medikamentöse Therapie hat eine nur begrenzte Wirkung auf den Husten. Sedativa und Schlafmittel sind von Nutzen, sind jedoch bei Hypoventilation und Apnoeanfällen kontraindiziert! Sie sollten nur bei älteren Kindern oder Erwachsenen vorsichtig gegeben werden. Wichtig ist eine gute Ernährung, wobei die Mahlzeiten unmittelbar nach einem Hustenanfall verabreicht werden sollten. Bei Encephalopathie evtl. Anticonvulsiva, fiebersenkende Mittel, Sauerstoff, in schweren Fällen Liquordruckentlastung durch Lumbalpunktion.

Prognose. Sie hängt in erster Linie vom Lebensalter und den Komplikationen ab, wobei wiederholte cerebrale Krampfanfälle mit Koma eine ernste Prognose haben. Die Letalität lag früher zwischen 20 und 60% für Säuglinge; dies hat sich unter der modernen Antibiotikatherapie entscheidend gewandelt.

Immunität. Nach Überstehen eines Keuchhustens oder nach Schutzimpfung kommt es zur Immunität, die aber nach Jahrzehnten wieder abnimmt, so daß Zweiterkrankungen möglich sind.

Immunprophylaxe. Eine passive Immunisierung mit Keuchhustenhyperimmunglobulin in der Inkubationszeit vermag den späteren Krankheitsverlauf abzuschwächen. Die aktive Immunisierung erfolgt mit Suspensionen abgetöteter *Bordetella pertussis* verschiedener Stämme. Der Impfstoff kann mit Diphtherietoxoid und Tetanustoxoid kombiniert werden. Er wird 3mal im Abstand von je 4–6 Wochen i.m. verabreicht. Die Impfindikation besteht wegen der relativ hohen Letalität des Keuchhustens im 1. und 2. Lebensjahr. Ausdehnung der aktiven Immunisierung auf ältere Kinder ist erwünscht, um Infektionen von Kleinkindern durch intradomizilären Kontakt zu vermeiden. Die Impfung ist, wie zahlreiche Feldversuche gezeigt haben,

wirksam. Die Zahl der Keuchhustenerkrankungen wird gesenkt, die Erkrankung nimmt zumindestens einen leichteren Verlauf. In seltenen Fällen (1:20000) kommt es in zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung zu Encephalopathien bei Kleinkindern. Die ätiologische Rolle des Keuchhustenimpfstoffes ist allerdings umstritten. Die Impfung wird aus diesem Grunde nicht mehr öffentlich empfohlen. Viele Kinder bleiben ungeimpft. Man bemüht sich z.Z., die protektiven Antigene besser zu charakterisieren und auf dieser Basis verträglichere Impfstoffe zu produzieren. Erfolgversprechend ist eine in Japan hergestellte Vaccine aus „Leukocytosis promoting factor (LPF)“ und „filamentärem Hämagglutinin (FHA)“.

Meldepflicht besteht nur bei Todesfall.

ε) *Brucellosen*

Definition. Die Brucellose, eine als cyclische Infektionskrankheit verlaufende Anthroponose, zeigt im akuten Anfangsstadium ein typhöses klinisches Bild. Sie neigt zu schubweisem Verlauf mit undulierendem Fieber, wobei im chronischen Stadium Komplikationen in verschiedenen Organen und Geweben auftreten können. Erreger sind *Brucella melitensis* (Maltafieber), *Brucella suis* (Schweinebrucellose) und *Brucella abortus* (Morbus Bang), wobei die Pathogenität der Erreger für den Menschen in der genannten Reihenfolge abnimmt.

Die Erkrankung kann alle Schweregrade bis zur Abortivform annehmen.

Epidemiologie. Die Erreger rufen in erster Linie Erkrankungen bei Haustieren (Zoonosen) hervor, wobei die latent infizierten oder kranken Tiere die Infektionsquelle für den Menschen darstellen. *Brucella melitensis* befällt Ziegen und Schafe, aber auch Rinder, kommt als Erreger des Maltafiebers in den Mittelmeergebieten, aber auch bei uns vor, *Brucella suis* verursacht vorzugsweise Schweineinfektionen und wird in Amerika beobachtet, während *Brucella abortus* unter Rindern das seuchenhafte Verkälben und den bei uns auftretenden Morbus Bang hervorruft. Die Erreger werden in erster Linie durch direkten oder indirekten Kontakt vom Wirtstier auf den Menschen übertragen, weshalb die Erkrankung bei Tierärzten, Tierpflegern, Metzgern, Melkern und Molkereiarbeitern am häufigsten als Berufskrankheit auftritt. Darüber hinaus sind auch Nahrungsmittelinfektionen durch Milch, Milchprodukte oder Fleisch möglich. Übertragungen von Mensch zu Mensch kommen nicht vor. Eintrittspforten sind die Haut und der Magen-Darm-Trakt. Die geringste Empfindlichkeit für Brucellainfektionen zeigen Kinder – die Mehrzahl der menschlichen Erkrankungen fällt auf die Altersgruppe zwischen dem 15. und 50. Lebensjahr.

Pathogenese. Im Anschluß an den lokalen Keimeinbruch kommt es durch lymphogene Ausbreitung der Erreger zu bakteriämischen Schüben, die im chronischen Stadium der Erkrankung immer seltener werden. Als hyperergische Reaktion des Organismus auf die Erregerinvasion entstehen im RHS (Leber, Milz, Lymph-

knoten, Knochenmark, Gefäßwände) charakteristische Riesenzellgranulome, die in der Regel keine verkäsenden Nekrosen aufweisen, sich mitunter jedoch zu Abscessen entwickeln (*Brucella suis*). In diesen Granulomen können die Erreger lange Zeit lebensfähig bleiben, was schließlich zur Immunität führt. Der pathogenetische Ablauf der Erkrankung weist Parallelen zur Tuberkulose auf.

Klinisches Bild. Die Inkubationszeit schwankt zwischen 6 und 21 Tagen und mehr, sie beträgt im Mittel 10–14 Tage.

Die erste Phase der flüchtigen lokalen Entzündung an der Eintrittspforte der Erreger mit Schwellung der regionalen Lymphknoten tritt bei cutanen und conjunctivalen Infektionen auf und wird meist übersehen.

Die eigentliche Erkrankung beginnt meist schleichend mit ansteigenden Temperaturen und uncharakteristischen Allgemeinsymptomen, wie Schwäche und leichtem Krankheitsgefühl. Das Fieber erreicht bald 38–40°C, wobei Lokalsymptome fehlen, so daß der Verdacht auf eine typhöse Erkrankung besteht. Dieser Verdacht wird noch verstärkt durch die bald nachweisbare Splenomegalie, die oft bestehende relative Bradykardie sowie eine Leukopenie. Das Sensorium ist, im Gegensatz zu Typhus abdominalis, nicht getrübt, eher besteht Schlaflosigkeit. Das Fieber hat in typischen Fällen remittierenden Charakter mit morgendlichen Remissionen sowie abendlichen Schüben mit Schüttelfrost und geht mit profusen nächtlichen Schweißausbrüchen einher. Dabei ist das Allgemeinbefinden bemerkenswert gering beeinträchtigt. Kopfschmerzen sowie Muskelschmerzen im Rücken und an den Beinen sind nach einigen Tagen häufige Symptome und lassen zunächst auch eine Grippeerkrankung vermuten. Nicht selten erscheinen flüchtige Exantheme mit unterschiedlicher Morphologie, zuweilen auch als Roseolen. Die peripheren Lymphknoten schwellen mitunter an, besonders häufig die Hiluslymphknoten. Neben der Milz ist auch die Leber meist deutlich vergrößert, und oft bestehen intestinale Symptome in Form von Appetitlosigkeit, hartnäckigen Durchfällen oder Verstopfung. Die BSG ist wenig beschleunigt.

Nach diesem, etwa 2–3 Wochen dauernden akuten Fieberstadium kommt es in vielen Fällen im Verlauf der nächsten Monate zu erneuten, mitunter Wochen andauernden Fieberschüben, deren wellenförmiges Ab- und Anschwellen zur Bezeichnung „Febris undulans“ führte. Während des bis zu 1–2 Jahren (mitunter bis 20 Jahren) sich hinziehenden chronischen Krankheitsverlaufs bleibt das Allgemeinbefinden meist auffallend gut. Dabei können sich verschiedene Komplikationen einstellen, wobei Orchitis, Parotitis, Thrombophlebitis, Pneumonie, Pleuraempyem und rheumatoide Gelenkschmerzen zu nennen sind. Auch Myokarditiden, Perisplenitis, interstitielle Nephritis und Endometritis können vorkommen, desgleichen seröse oder eitrige Meningitis, Meningoencephalitis, Neuritis und Radiculitis („Neurobrucellose“). Die brucellöse Hepatitis kann un-

behandelt zur Lebercirrhose führen. Wiederholt wurden auch chronische Entzündungen am Auge gesehen (Conjunctivitis, Chorioretinitis, Retinablutungen). Hervorzuheben sind weiterhin die brucellöse Endokarditis, die sich mit Vorliebe auf ein vorgeschädigtes Endokard aufpfropft (Herzfehler) sowie die oft schweren und hartnäckigen Spondylitiden, Arthritiden (besonders Sacroiliacal- und Hüftgelenke) und Bursitiden, die als Spätsymptome auftreten. Das Ausmaß der Anämie korreliert mit der Krankheitsdauer.

Diagnose. Die Verdachtsdiagnose wird aus dem geschilderten klinischen Bild in Verbindung mit der entsprechenden beruflichen Exposition gestellt. Sie gewinnt an Wahrscheinlichkeit, wenn in der Folge ein undulierender Fieberverlauf eintritt.

Bakteriologisch-serologische Befunde. Die Diagnose kann durch Blutkultur, Anzüchtung der Bakterien aus Probeexcisionen (Lymphknoten, Knochenmark u. a.) sowie durch Antikörpernachweis im Serum gestellt werden. Bakterien der Gattung *Brucella* wachsen in vitro allerdings langsamer, so daß Blutkulturen wiederholt abgeimpft werden müssen, bevor man sie als negativ bezeichnet (bis zu 6 Wochen). Die Sicherung der Diagnose erfolgt in der Praxis hauptsächlich durch Antikörpernachweis. Es bilden sich im Verlaufe der Infektion agglutinierende Antikörper, zunächst der IgM-Klasse, später der IgG-Klasse, daneben blockierende Antikörper. Agglutinierende Antikörper mit einem Titer von $>1:80$ sind für eine aktive Infektion beweisend. Fällt der Antikörpernachweis bei starkem Verdacht auf Vorliegen einer Brucellose negativ aus, muß daran gedacht werden, daß blockierende Antikörper die Agglutinationsreaktion hemmen. Verwendung von Antiglobulinserum klärt den Sachverhalt (Coombs-Test). Die blockierenden Antikörper gehören zur IgA-Klasse. Auch eine Komplementbindungsreaktion kann durchgeführt werden. Die serologischen Befunde sind nur interpretierbar, wenn sie mit standardisierten Antigenen und unter standardisierten Versuchsbedingungen durchgeführt werden!

Differentialdiagnose. Da anfänglich pathognomonische Symptome fehlen, kann die Brucellose mit allen typhoiden Infektionen verwechselt werden, so mit Typhus oder Paratyphus abdominalis, subakuter bakterieller Endokarditis, Miliartuberkulose und Malaria (s. Tabelle 10, S. 111). Im chronischen Stadium mit Manifestationen an Leber, Gelenken, Wirbelsäule, Herz, Nervensystem etc. sind Fehldiagnosen leicht möglich, wenn das akute Stadium übersehen wird.

Therapie. Als geeignete Therapieform gilt die Kombination Tetracycline, 2 g täglich per os (oder Doxycyclin per os, tgl. 0,2 g) mit Streptomycin, 1 g täglich i. m.

Therapiedauer 3 Wochen (Streptomycin 2 Wochen), bei Rückfällen 2. oder 3. Kur in gleicher Weise. Erythromycin in Kombination mit Streptomycin, ferner Cotrimoxazol sind als Alternativform der Behandlung erfolgreich eingesetzt worden. Die Behandlung der chronischen Brucellose mit Organmanife-

stationen gestaltet sich oft schwierig. Die alleinige Antibiotica-behandlung führt oft nicht zum Ziel. Hierbei und bei toxischer Verlaufsform der Brucellose sollen kurzfristig Corticosteroide eingesetzt werden. In Ausnahmefällen sind chirurgische Eingriffe indiziert.

Prognose. Unter der modernen Chemotherapie heilt die Erkrankung in den meisten Fällen rasch aus, Rückfälle sind jedoch in Einzelfällen möglich. Die Letalität wird mit 2–13% angegeben.

Prophylaxe. Diese umfaßt veterinärmedizinische Maßnahmen zur Elimination von *Brucella*-infizierten Haustieren, die als alleinige Infektionsquelle für den Menschen in Frage kommen. In gefährdeten Gebieten sollte keine rohe Milch getrunken werden. Weiterhin empfiehlt sich die Verwendung von Gummihandschuhen bei tierärztlichen Eingriffen sowie der Gebrauch von Desinfektionsmitteln bei der Pflege von kranken Tieren. Eine Krankenisolierung ist nicht notwendig.

Meldepflicht besteht für Krankheit und Todesfall.

§) *Tularämie*

Definition. Es handelt sich um eine Zoonose, die bei Übertragung auf den Menschen verschiedene, von der Eintrittspforte der Keime abhängige Verlaufsformen hervorruft. Charakteristisch ist der Primäraffekt an der Eintrittsstelle und die Mitbeteiligung der regionalen Lymphknoten. Erreger ist *Francisella tularensis*.

Epidemiologie und Pathogenese. Menschliche Erkrankungen treten ausschließlich in der nördlichen Hemisphäre, v. a. in Steppengebieten, auf. Erkrankungsherde finden sich in den USA und in Rußland, aber auch in unseren Breiten – so in Schweden, Österreich, CSSR, Frankreich und Deutschland (105 Fälle zwischen 1955 und 1975!). Reserviertiere sind in erster Linie Nager (Hasen, Kaninchen, Ratten, Mäuse, Eichhörnchen, Hamster etc.), bei denen ein pestähnliches, meist tödlich verlaufendes Krankheitsbild auftritt. Die Übertragung auf den Menschen erfolgt durch Ektoparasiten (Zecken, Flöhe, Läuse, Milben), weiterhin durch direkten Kontakt mit infizierten Tieren, Verzehr infizierten Fleisches, durch verunreinigtes Wasser, Inhalation bakterienhaltigen Staubes sowie durch Laboratoriumsinfektionen. Als Eintrittspforten kommen Haut, Conjunctiven und Schleimhäute, mitunter auch Respirations- und Verdauungstrakt, in Frage. Infektionen von Mensch zu Mensch kommen nicht vor.

Klinisches Bild. Nach einer Inkubationszeit von 2–5 Tagen (1–10 Tagen) beginnt die Erkrankung in der Regel plötzlich mit raschem Temperaturanstieg, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen und Schwitzen. Übelkeit, Erbrechen und Durchfälle können weiterhin häufig beobachtet werden. Diese Symptome begleiten die Ausbildung des Primärkomplexes.

Der Krankheitsverlauf wird weitgehend durch die Eintrittspforten der Erreger bestimmt.

Cutanoglanduläre Form: Bei dieser häufigsten Form einer Tularämie (85% der Erkrankungen) befindet sich der Primäraffekt in Form eines Infiltrates, einer Papel und später einer Pustel oder eines Geschwürs meist an den Händen, wobei charakteristischerweise die regionalen Lymphknoten beträchtlich (Kartoffelgröße) und wenig druckdolent geschwollen sind und später eitrig einschmelzen können ($\frac{1}{3}$ der Fälle).

Oculoglanduläre Form: Stellen die Conjunctiven die Eintrittspforten dar (1–3% der Fälle), so bilden sich Conjunctivitis, Lidödeme, Lichtscheu und Tränenfluß als wesentliche Symptome aus. Weiterhin können Papeln, meist am oberen Lid, und conjunctivale Ulcerationen auftreten. Die regionalen Lymphknoten sind geschwollen.

Oral-glanduläre Form (selten): Hierbei zeigen sich Primärläsionen in Form von Infiltraten, Belägen und Ulcerationen in der Mundhöhle, im Pharynx und auf den Tonsillen, die schwer von Lues, Diphtherie und Angina Plaut-Vincenti abgrenzbar sind. Die regionalen Halslymphknoten zeigen beträchtliche Schwellungen.

Thorakale bzw. pleuropulmonale Form (selten): Sie kann primär auf dem Inhalationswege entstehen, meist ist sie jedoch Folge einer sekundären hämatogenen Erregeraussaat, die von den äußeren Tularämieformen ausgeht. Hieraus resultieren Bronchopneumonien mit Hilusvergrößerungen, wobei Kavernen und Abscesse in der Lunge auftreten können. Das Sputum ist schleimig-eitrig, gelegentlich blutig tingiert.

Abdominelle Form (selten): Sie entsteht primär durch Genuß infizierten Fleisches oder sekundär als Folge einer hämatogenen Erregeraussaat. Das uncharakteristische Symptombild geht mit Fieber, Erbrechen, Durchfällen oder Obstipation, selten auch mit Ileus- oder Darmblutungen einher. Die mesenterialen Lymphknoten sind geschwollen, desgleichen besteht ein Milztumor.

Generalisierte Form: In den meisten Fällen verläuft die Tularämie als Lokalerkrankung. In 10% der Fälle kommt es jedoch zur Generalisation der Erreger. Selten sind primär typhöse, septisch-foudroyant verlaufende Krankheitsbilder ohne Lokalsymptome, bei denen Pneumonien als Komplikationen relativ häufig sind. Sekundär generalisiert verlaufende Krankheitsbilder sind Folge einer hämatogenen Erregeraussaat, die von den unterschiedlich lokalisierten Primärkomplexen ausgeht. Hierbei zeigen sich ausgedehnter Haut- und Lymphknotenbefall sowie metastatische Infektionen in zahlreichen inneren Organen. Letztere sind von granulomatösen Knoten durchsetzt, die nekrotisieren können.

Verlauf. Bei unbehandelten Fällen dauert die akute Krankheitsphase etwa 2–4 Wochen. Der Fieberverlauf

kann unterschiedlichen, gelegentlich dem Morbus Bang (undulierend) ähnelnden Charakter aufweisen. Die BSG ist mäßig erhöht, das Blutbild zeigt eine Leukocytose.

Neben schwersten septischen Fällen können alle Übergänge bis zu abortiven Erkrankungen vorkommen.

Die Tularämie hinterläßt eine langanhaltende, jedoch nicht absolut schützende Immunität. Zweiterkrankungen und chronische Verläufe sind selten.

Diagnose. Die Verdachtsdiagnose ergibt sich aus einer sorgfältigen Anamnese (Tierkontakt, Insektenstich) und den geschilderten charakteristischen Lokalbefunden, wobei die primär thorakalen, abdominalen oder generalisierten Formen oftmals zunächst nur schwer einzuordnen sind.

Bakteriologisch-serologische Befunde. Erregernachweis (Tierversuch, Spezialnährböden) aus Gewebesaft, Drüsenpunktaten, Sputum, Blut und Exsudaten. Das Material sollte in Anbetracht der erheblichen Infektionsgefahr nur in Speziallaboratorien verarbeitet werden. Der Intracutantest mit Tularämieantigen wird selten vor der 2. Krankheitswoche positiv. Der diagnostische Wert ist nicht zuverlässig, da positive Resultate jahrelang nach einer Infektion bestehen. Ab 10.–12. Krankheitstag können agglutinierende Antikörper nachgewiesen werden. Der Titer steigt rasch an und fällt nach 4–8 Wochen allmählich wieder ab. Nur Titeranstieg ist beweisend, da positive Titer jahrelang nachgewiesen werden können.

Differentialdiagnose. Differentialdiagnostisch muß an Bubonepest, Lungenpest, das Lymphogranuloma inguinale und an Lues gedacht werden, weiterhin an Erkrankungen, die mit Lymphadenopathien einhergehen, wie Brucellose, infektiöse Mononucleose, Katzenkratzkrankheit, Toxoplasmose und Lymphome. Bei septicämischen oder abdominalen Verläufen müssen praktisch alle Erkrankungen wie bei Typhus abdominalis (s. Tabelle 10, S. 111) erwogen werden. Die pulmonale Tularämie ähnelt dem Bild einer atypischen Pneumonie oder Tuberkulose.

Therapie. Mittel der Wahl ist Streptomycin, 0,5–1 g täglich, für 7 Tage, dann wegen rascher Resistenzentwicklung Weiterbehandlung mit Tetracyclin, oral 1–2 g täglich für etwa 7 Tage. Weiterhin sind von den Aminoglykosidantibiotica gute Ergebnisse zu erwarten, deren toxische Reaktionen und Tendenz zur Resistenzentwicklung geringer zu veranschlagen sind wie die des Streptomycins.

Prognose. Die Letalität lag vor 1950 bei 5–7%, während sie heute weniger als 1% beträgt (Chemotherapie!).

Prophylaxe. Außer einer systematischen Überwachung bestimmter Nagetierarten kommt hierbei eine sorgfältige Vermeidung jeglichen Kontaktes mit infizierten Tieren in Frage.

Es besteht *Meldepflicht* bereits bei Krankheitsverdacht.

4. Enterobacteriaceae, Vibrionaceae und Verwandte

Mikrobiologische Vorbemerkung. Die Gruppe umfaßt gramnegative, fakultativ anaerobe stäbchenförmige Bakterien, die in 2 Familien und einige vorläufig dieser Gruppe zugeordnete Genera eingeteilt werden.

Die Familie der **Enterobacteriaceae** ist in 12 Genera eingeteilt:

Salmonella: Erreger von septicämischen Allgemeininfektionen und Durchfallerkrankungen. *Salmonella typhi* und *Salmonella paratyphi A, B* und *C* sind vorwiegend Erreger von septicämischen Allgemeininfektionen (Typhus abdominalis). Infektionsquelle sind in erster Linie Menschen mit persistierenden Infektionen (Dauerausscheider). Über 1000 *Salmonella*species (u. a. *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis*) sind Erreger von akuten Gastroenteritiden. Infektionsquelle sind v. a. verunreinigte Nahrungsmittel tierischer Herkunft.

Shigella: Erreger der bakteriellen Ruhr sind *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei* und *Shigella boydii*. Infektionsquelle ist in erster Linie der infizierte Mensch.

Die Genera **Citrobacter**, **Klebsiella**, **Enterobacter**, **Serratia**, **Hafnia**, **Proteus**, **Edwardsiella**, z. T. *Escherichia* gehören zu den fakultativ pathogenen Bakterien, die nur bei Resistenzschwäche des Organismus ihre pathogene Wirkung entfalten können. Zum Teil gehören sie zur normalen Flora der Schleimhäute v. a. des Verdauungstraktes, aber auch der Mundhöhle und des Rachens. In der Regel sind sie für Entzündungsprozesse außerhalb des Intestinaltraktes verantwortlich. Manche *E. coli*-Stämme können bei Säuglingen und Erwachsenen akute Enteritis mit Tendenz zu epidemischer Ausbreitung hervorrufen. *E. coli* ist in erster Linie Erreger von Harnwegsinfektionen. Voraussetzung sind Harnabflußbehinderungen. *E. coli* kann bei aufsteigender Infektion akute und chronische Entzündungen der Gallenblase und der Gallenwege hervorrufen. Man isoliert ihn weiterhin bei Peritonitis, Wundinfektionen (auch bei Verbrennungswunden) sowie bei Sepsis und Meningitis. Species der anderen hier genannten Gattungen rufen ähnliche Krankheitserscheinungen hervor (*Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Serratia marcescens*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Proteus morganii* (*Morganella morganii*), *Proteus rettgeri* (*Providencia rettgeri*). *Klebsiella pneumoniae* ist darüber hinaus Erreger lobärer oder lobulärer Pneumonien. Klebsiellen unterhalten außerdem chronische Bronchitiden und sind Erreger von Bronchopneumonien. *Klebsiella ozaenae* und *Klebsiella rhinoscleromatis* werden bei Rhinitis atrophicans foetida bzw. beim Rhinosklerom isoliert. Ihre ätiologische Bedeutung ist umstritten.

Erwinia: Species der Gattung *Erwinia* leben u. a. auf Pflanzen. Es wurden einige tödlich verlaufende Sepsis-

fälle bei Neugeborenen beschrieben, bei denen als Infektionsquelle mit *Erwinia*-Species kontaminierte Blumen in Betracht kamen.

Neu aufgenommen in die Familie der Enterobacteriaceae ist das Genus **Yersinia**: Wichtigste pathogene Species sind *Yersinia pestis* (Erreger der Pest), *Y. pseudotuberculosis* und *Y. enterocolitica*.

Zur Familie der **Vibrionaceae** gehören die beiden Genera **Vibrio** und **Aeromonas**:

Die wichtigste der 34 Species des Genus *Vibrio* ist *Vibrio cholerae* (früher *Vibrio comma*), der Erreger der Cholera. Man unterscheidet aufgrund gruppenspezifischer und typenspezifischer O-Antigene sowie der Hämolysebildung 3 Stämme, den klassischen Biotyp, den El-Tor-Biotyp und die sog. nicht-agglutinablen N.A.G.-Stämme. In Ostasien findet man z. Z. den klassischen Biotyp und den El-Tor-Stamm nebeneinander; die im Vorderen Orient und in Mittelafrrika in den letzten Jahren aufgetretenen Cholerafälle waren in erster Linie durch den El-Tor-Stamm hervorgerufen, daneben gibt es sporadisch auftretende Fälle choleraartiger Durchfallerkrankungen, die durch Vibrionen hervorgerufen werden, die sich mit Choleraantiserum nicht agglutinieren lassen, jedoch aufgrund biochemischer Eigenschaften zur Species *Vibrio cholerae* gehören. Neuerdings ist der klassische Biotyp wieder im Vormarsch.

Vibrio parahaemolyticus ist ein halophiles Bacterium, das im Meerwasser vorkommt und in Japan häufig Ursache von Gastroenteritiden nach Konsum rohen Fisches ist. Schwimmen in mit solchen Keimen verunreinigten Gewässern kann zu Infektionen an Händen, Füßen und Ohren führen. *Vibrio alginolyticus* macht ähnliche Erscheinungen, jedoch keine Gastroenteritis.

Aeromonas hydrophila und *Aeromonas shigelloides* werden bei Durchfallerkrankungen bei eitrigen Infektionen (Wunden, Ulcera, Osteomyelitis, Harnwegsinfektionen) sowie bei septicämischen Allgemeininfektionen isoliert.

Zu der Gruppe der gramnegativen, fakultativ anaeroben Stäbchen werden außerdem vorläufig einige Genera gezählt, deren Zuordnung zu bestimmten Familien noch nicht möglich ist:

Haemophilus: Aus Rachenabstrichen, Sputum und Bronchialsekret werden isoliert *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *H. haemolyticus*, *H. parahaemolyticus* und *H. aphrophilus*. Sie gehören zur Flora des oberen Respirationstraktes, können jedoch unter bestimmten Bedingungen, insbesondere bei Kleinkindern, im Respirationstrakt oder fortgeleitet schwere Infektionen hervorrufen (Meningitis, akute Epiglottitis, akute obstruktive laryngotracheale Infektionen, Pharyngitis, Sinusitis, Pneumonie, Otitis media und Sepsis). Auch subakute bakterielle Endokarditiden und septische Arteriitiden wurden beobachtet. Mehr als 95% der durch *Haemophilus*species hervorgerufenen Infektionen gehen auf das Konto von

Haemophilus influenzae. In Liquor, Blut und Eiter findet man nur *Haemophilus influenzae*, die anderen Species nicht. Zum Genus gehören außerdem *Haemophilus aegypticus* (Koch-Weeks-Bacillus), gelegentlich Erreger einer akuten Conjunctivitis, und *Haemophilus ducreyi*, Erreger des weichen Schankers, einer Geschlechtskrankheit. Die Zuordnung von *Haemophilus vaginalis* zum Genus *Haemophilus* ist umstritten. Der Keim kann eine Vaginitis hervorrufen.

***Pasteurella*:** *P. multocida* ist Erreger von Katzenkratzwundinfektionen, von Wundinfektionen nach Tierbiß, von chronischen Lungenprozessen sowie septicämischer Allgemeininfektionen mit Meningitis. Wundinfektionen nach Bißverletzungen erfolgen v. a. in schlecht vascularisierten Gebieten. Typisch sind Schmerzhaftigkeit und starke Schwellung mit blutig eitrigem Exudat. Als Erreger chronischer Bronchitiden und von Superinfektionen bei Bronchiektasie kommt er als opportunistisch pathogener Keim v. a. bei Personen vor, die in ständigem Kontakt mit Tieren stehen. Hat das Bacterium sich einmal im Respirationstrakt angesiedelt, können Absiedlungen von dort zu Meningitis, Septicämie, Sinusitis und Empyemen führen. Ob *Pasteurella ureae* und *Pasteurella haemolytica* für den Menschen pathogen sind, ist möglich, jedoch nicht endgültig bewiesen.

***Actinobacillus*:** Gelegentlich isoliert man bei akuter Septicämie oder lokalen eitrigem granulomatösen Entzündungsherden oder Abscessen *A. lignieresii* oder *A. equuli*. Die Infektionen treten in erster Linie bei Rindern, Pferden, Schweinen und Schafen auf. Sie gehören zur normalen Flora des Gastrointestinaltraktes dieser Tiere.

***Streptobacillus*:** Gramnegative pleomorphe Stäbchen, oft fadenbildend. *S. moniliformis* ruft nach Nagetierbiß, insbesondere nach Rattenbiß, eine fieberhafte Allgemeininfektion hervor („Rattenbißfieber“ s. S. 95). Eine ähnliche Erkrankung kann nach Genuß kontaminierter Milch auftreten (Haverhill-Fieber, Erythema arthriticum epidemicum). Die Bißwunde verheilt i. allg. normal. Nach einer Inkubationszeit von 10 Tagen folgt dann eine akute Erkrankung mit Schüttelfrost, Fieber, Erbrechen und schwerem Kopfschmerz, begleitet von rötelnähnlichen oder masernähnlichen Hautausschlägen sowie Gelenksymptomen. Als Komplikationen treten Endokarditis und Pneumonie auf. *Streptobacillus moniliformis* kann aus dem Blut, aus Gelenkflüssigkeit und aus den Hautefflorescenzen isoliert werden.

***Calymmatobacterium*:** *C. granulomatis* ist der Erreger des Granuloma inguinale, einer chronischen, spezifischen Infektion, die unter dem Bilde eines geschwürigen Granuloms der Haut und des subcutanen Gewebes auftritt. Sekundär können Knochen und Gelenke befallen sein. Häufig liegt eine Mischinfektion mit anderen Eitererregern oder anderen Erregern von Geschlechtskrankheiten vor.

***Cardiobacterium*:** *C. hominis* ist ein Erreger menschlicher Endokarditiden. Er kann aus Blut, Liquor und Sputum isoliert werden.

a) Infektionen durch *E. coli*

Epidemiologie und Pathogenese. *E. coli* befindet sich als Saprophyt im Darm des Menschen, wo er sich bald nach der Geburt ansiedelt. Gelangen Colibakterien außerhalb des Darmes in andere Organe, so können sie dort Entzündungen und Eiterungen hervorrufen. *E. coli* ist weiterhin Erreger akuter Gastroenteritiden. In diesem Zusammenhang werden enteropathogene, Enterotoxin-produzierende und enteroinvasive Colistämme unterschieden. Enteropathogene *E. coli* (EPEC) können, v. a. bei Säuglingen, zur Colienteritis führen, die eine außerordentlich starke Tendenz zur epidemischen Ausbreitung in Heimen und Krankenhäusern zeigt.

Enterotoxin-produzierende *E. coli* (ETEC) sind Erreger der sog. *Reisediarrhoe*, die v. a. bei Aufenthalt in den Tropen und in Entwicklungsländern, jedoch auch noch nach Rückkehr aus diesen Regionen auftreten kann. Weiterhin kommen sie in unseren Breiten bei Nahrungsmittelvergiftungen ursächlich in Frage. Die pathogenetische Wirkung dieser Stämme ist auf ein Exotoxin (Enterotoxin) zurückzuführen, welches ähnlich wie das Choleraenterotoxin wirkt. Enteroinvasive *E. coli* (EIEC) können in die Schleimhaut, v. a. des Dickdarms eindringen, woraus ein der Shigellenruhr vergleichbares Krankheitsbild resultiert.

Reisediarrhoe und Nahrungsmittelvergiftungen. Hierbei stehen die Symptome eines akuten Brechdurchfalls mit Bauchkrämpfen und wäßrigen Stühlen im Vordergrund. Schwere Verläufe zeigen ein choleraähnliches Bild, Infektionen mit enteroinvasiven Colistämmen führen zu blutig-schleimigen Stühlen und Tenesmen.

Extraenterale Entzündungen durch *E. coli* treten besonders häufig in Form von akuten oder chronischen Cystopyelonephritiden auf (48–64% der Fälle). Weiterhin können die Erreger bei Cholecystitis, Cholangitis, Peritonitis, Bronchopneumonien, Pneumonien oder Meningitis (v. a. bei Säuglingen und Kleinkindern) angezüchtet werden. Gelangen die Keime ins Blut, so entwickelt sich das Bild einer Colisepsis, die durch Endotoxinfreisetzung häufig zum Schock führt und mit einer hohen Letalität belastet ist. Betroffen sind v. a. abwehrgeschwächte Personen, wie Früh- und Neugeborene oder ältere Menschen sowie Patienten mit konsumierenden Erkrankungen bzw. unter immunsuppressiver Therapie.

Bakteriologisch-serologische Befunde. Als Eitererreger kann *E. coli* leicht nach Anzüchtung aus dem Untersuchungsmaterial identifiziert und als Erreger erkannt werden. Es ist in jedem Fall eine Bestimmung der Antibiotikasensibilität durchzuführen.

Bei Durchfallerkrankungen in der Neugeborenenperiode oder im Kleinkindesalter findet man *E. coli* häufig im Stuhlausstrich als Reinkultur. In diesen Fällen ist eine Identifizierung durch Immunfluoreszenz möglich. Man findet eine gewisse Häufung bestimmter Serotypen bei diesen Durchfallerkrankungen, jedoch ist die Zuordnung nicht fest: Es gibt keine enteropathogenen Serotypen von *E. coli*. Anzüchtung, Identifizierung und Antibioticaresistenz sind leicht durchführbar. Nachweis der Enterotoxinbildung ist in der Praxis nicht erforderlich. Das Toxin (s. o.) wird nur von wenigen *E.-coli*-Stämmen produziert (< 1% aller Isolierungen).

Bei Harnwegsinfektionen kann nicht ohne weiteres entschieden werden, ob im Harn nachgewiesene Bakterien (*E. coli* und andere Bakterien der normalen Harnröhrenflora) aus der normalen Flora der Urethra und der Orificien oder als Ausbruch einer Infektion aus den höher gelegenen Harnwegen stammen, es sei denn, der Harn wird durch suprapubische Punktion gewonnen. In der Regel erhält man ihn als Mittelstrahlurin nach sorgfältiger vorheriger Säuberung der Orificien. Katheterisierung sollte nur in besonderen Situationen durchgeführt werden (Gefahr der Verschleppung von Bakterien). Deshalb ist die Bestimmung der Keimzahlen erforderlich, zweckmäßigerweise in Form direkter semiquantitativer Benetzung von Nähragar-beschichteten Objektträger sofort nach Gewinnung des Harns. Versand in ein Labor unter Kühlbedingungen ist möglich, wenn die Wege kurz sind. Bei Keimzahlen $\geq 10^5$ /ml besteht in der Regel eine Harnwegsinfektion. Die Keime sind zu identifizieren (oft Mischinfektion), die Antibioticaempfindlichkeit ist festzustellen. Bei Keimzahlen $\leq 10^3$ kann eine Infektion weitgehend ausgeschlossen werden, wobei darauf zu achten ist, daß der Harn als frischer Morgenurin gewonnen wird und nicht erst nach Trinken großer Flüssigkeitsmengen (Verdünnungseffekt). Bei 10^3 – 10^4 Keimen/ml sollte man die Untersuchungen wiederholen. Nachweis des Nitratreduktionsvermögens (Nitritbildung) liefert eine Ersatzinformation, wenn Nitrat als Substrat vorhanden ist und die Bakterien über die erforderlichen Enzymsysteme verfügen (z. B. *Streptococcus faecalis* nicht), also nur bei positivem Ausfall der Reaktion.

Therapie. *Colenteritis* („Dyspepsie“-Colenteritis; Erkrankung des Säuglingsalters): Darmlumenwirksame Mittel (nicht bzw. schwer absorbierbare Chemotherapeutica) sind ausreichend. Auswahl entsprechend Antibiotogramm. In Betracht kommen: Neomycin bzw. Gentamycin, Polymyxine, Paromomycin. Initial – vor Vorliegen der Empfindlichkeitsverhältnisse – wird den Polymyxinen (Polymyxin B, Colistin) der Vorzug gegeben. Therapiedauer 5–7 Tage. Bei Exsiccose Flüssigkeits- und Elektrolytersatz. 3 bakteriologische Kontrolluntersuchungen nach Behandlung.

Bei Ausscheidern Behandlung nur im Krankenhaus oder in Heimen; im häuslichen Milieu sistiert die Ausscheidung rasch allein ohne Chemotherapie.

Nahrungsmittelvergiftungen durch *E. coli*: Eine antibiotische Behandlung ist nur selten indiziert (toxische septische Verlaufsförm bei abwehrgeschwächten Patienten). Im übrigen sympto-

matische Behandlung, evtl. stationär mit Flüssigkeits- und Elektrolytersatz.

Coliharnwegsinfektionen: meist genügt Cotrimoxazol. Entsprechend Antibiotogramm kommen Aminopenicilline, Cephalosporine oder Gyrasehemmer in Betracht, Aminoglykoside nur in Ausnahmefällen.

Bei **anderen extraenteralen Coliinfektionen:** Aminopenicilline, Cephalosporine, Tetracycline, Cotrimoxazol (und Analoge), Gyrasehemmer, bei schweren Coliinfektionen (z. B. Colisepsis) evtl. Kombination Breitspektrumpenicilline oder Cephalosporine mit einem Aminoglykosidantibioticum (s. S. 256 ff.). Bei Infektionen der Gallenwege sind Mittel mit ausreichender Konzentration bzw. „Anreicherung“ in der Galle vorzuziehen: Aminopenicilline oder Ureidopenicilline, von den Cephalosporinen speziell Cefazolin, evtl. Cefoperazon, Ceftriaxon, ferner Tetracycline. Galle scheint eine partielle Inaktivierung der Tetracycline, auch von Cotrimoxazol, zu bewirken. Bei Leberfunktionsstörungen oder Obstruktion der Gallenwege können niedere Antibiotikakonzentrationen in der Galle resultieren. Neben der Gallekonzentration sind aber besonders bei chronischen Prozessen effektive Gewebespiegel ausschlaggebend.

Prophylaxe. Sie besteht bei „Dyspepsie“-Colienteritis in der Isolierung von erkrankten Säuglingen und gesunden Ausscheidern. Besondere Aufmerksamkeit ist der Beseitigung von Fäkalien sowie der Desinfektion von Nachgeschirr und anderen Gegenständen (auch Windeln), mit denen die Erreger übertragen werden können, zu widmen.

b) Infektionen durch Proteusbakterien

Epidemiologie. Proteusbakterien leben in der Erde, regelmäßig werden sie bei Fäulnisprozessen in Kadavern und Abwässern gefunden. Im menschlichen und tierischen Darm sind sie in geringer Menge nachweisbar. Relativ selten rufen besondere Proteusstämmen, wie die gegen viele Antibiotica resistenten *Proteus rettgeri* und *Proteus morganii*, Hospitalinfektionen hervor. Sie finden sich auf Bettschüsseln und anderen Geräten, v. a. aber auf Fieberthermometern (rectale Temperaturmessung).

Klinisches Bild. Gelangen Proteusbakterien aus dem Darm in andere Gewebe, so können sie dort Entzündungen und Eiterungen hervorrufen. Besondere Bedeutung besitzen sie als Erreger von akuten und chronischen Cystopyelonephritiden (v. a. *Proteus mirabilis*), wobei sie im Urin in bis zu 35% der Fälle angezüchtet werden können. Weiterhin finden sie sich bei Cholecystitis, Cholangitis, Wundinfektionen (Decubitus, Brandwunden), Otitis media, von hier ausgehend in seltenen Fällen bei Säuglingsmeningitis sowie bei Bronchiektasen, Pleuraempyemen und Sepsis.

Diagnose. Der Nachweis der Erreger erfolgt kulturell aus Urin, Gallensaft, Liquor, Wundabstrichen und Blut.

Therapie. Die Antibioticaempfindlichkeit von *Proteus mirabilis* als am häufigsten nachgewiesene Species der Gattung Proteus ist i. allg. gut: Aminopenicilline, Ticarcillin, Acylureido-Penicil-

line, Cephalosporine, Aminoglykoside, Cotrimoxazol und Analoge, Gyrasehemmer. Resistent sind Tetracycline und Polymyxine.

Indolpositive Proteusspecies (*Proteus vulgaris*, besonders aber *Proteus rettgeri* und *morgani*) neigen mehr zu Resistenz. In Frage kommen: Ticarcillin, Mezlocillin, Piperacillin, Cephalosporine, Aminoglykoside, Gyrasehemmer; Tetracycline können gelegentlich wirksam sein, ebenfalls Cotrimoxazol.

Bei schweren Infektionen ist evtl. die Kombination eines β -Lactamantibiotikums (Penicilline, Cephalosporine) mit einem Aminoglykosid zu erwägen. Ein Antibiotogramm ist unerlässlich. Zur Auswahl der Antibiotica bei Gallenwegsinfektionen s. S. 936.

c) Infektionen durch Klebsiellen

Epidemiologie und Pathogenese. Klebsiellen finden sich weit verbreitet in der Natur, v.a. als Folge menschlichen Kontakts bzw. menschlicher Ausscheidungen. *Klebsiella pneumoniae* ist weiterhin in 5% der Fälle im Darm und im Nasenrachenraum von gesunden Personen nachweisbar. Der Keim ruft zahlreiche unspezifische Infektionen hervor sowie die Friedländer-Pneumonie. Er ist weiterhin Erreger von Hospitalinfektionen (Wachstationen, Dauerdialyse, Herzkatheter etc.).

Klinisches Bild. Infektionen durch *Klebsiella pneumoniae*: Die durch *Klebsiella pneumoniae* ausgelöste lobäre oder lobuläre Pneumonie (Friedländer-Pneumonie) tritt v.a. bei abwehrgeschwächten Patienten und Personen mit Antibiotica prophylaxe auf. Sie besitzt eine ernste Prognose. Das Fieber ist meist niedrig, das Sputum zäh-schleimig. Die Genesung dauert oft Wochen und Monate.

Weiterhin kommt *Klebsiella pneumoniae* als Erreger von Cystopyelonephritiden in Frage, oft als Folge einer Katheteruntersuchung. Weitere, durch Klebsiellen hervorgerufene Erkrankungen sind Sinusitis, Otitis media, bakterielle Endokarditis, eitrige Meningitiden, Infektionen der Gallenwege und oberen Luftwege sowie Nahrungsmittelvergiftungen. Der Erreger kann regelmäßig aus Tracheostomiewunden angezüchtet werden und ruft weiterhin Infektionen nach Operationen und Herzkatheteruntersuchungen, bei Dauerdialyse und nach anderen instrumentellen Eingriffen hervor. Gefürchtet ist die Klebsiellensepsis.

Rhinosklerom. Als Erreger gilt *Klebsiella rhinoscleromatis*. Die Erkrankung beginnt mit Jucken in der Nase, die in der Folge tumorartig anschwillt und sich blaurot verfärbt. Es bildet sich hartes Granulationsgewebe, das sich flächenhaft über den Nasenrachenraum bis ins Bronchialsystem ausbreiten kann. Schließlich werden die Nasengänge durch Wucherungen verlegt, die Bronchien können stenosieren. Knorpel und Knochen bleiben meist intakt. Das Rhinosklerom ist weltweit verbreitet und findet sich in unseren Breiten v.a. in Osteuropa. Es ist eine Erkrankung der ärmeren Bevölkerung; familiäres Auftreten ist charakteristisch.

Klebsiella ozaenae wird meist zusammen mit Keimen der Proteusgruppe sowie *Corynebacterium belfanti* bei Ozaena und Rhinitis atrophicans foetida gefunden. Die Beseitigung der Erreger führt zwar zur vorübergehenden Besserung der Beschwerden, nicht jedoch zur Heilung der ätiologisch verschieden beurteilten Erkrankung.

Diagnose. Diese erfolgt bakteriologisch durch Anzüchtung der Erreger aus Sputum, Urin, Gallensaft, Liquor, Blut, Stuhl etc. Der Nachweis von *Klebsiella pneumoniae* in den oberen Luftwegen ist nicht unbedingt krankheitsbeweisend.

Therapie. Die Breitspektrumpenicilline zeigen keine oder nur eine geringe Wirksamkeit, Mezlocillin und Piperacillin bei einem Teil der nachgewiesenen Klebsiellastämme. Cephalosporine sind bei der überwiegenden Zahl der Klebsiellastämme wirksam, v.a. die β -Lactamase-stabileren Verbindungen, in besonderem Maße Cefotaxim. Auch Amoxycillin plus Clavulansäure, Cotrimoxazol, Gyrasehemmer oder auch Aminoglykoside können in Betracht kommen.

Bei lebensbedrohenden Infektionen gilt als optimale Kombination ein Cephalosporin- mit einem Aminoglykosidantibiotikum (z. B. Cefotaxim + Aminoglykosid).

Bei Ozaena führt die Beseitigung der Erreger zur Besserung, aber nicht zur Heilung, beim Rhinosklerom führen örtliche und allgemeine chemotherapeutische Maßnahmen zu Besserung der Beschwerden.

d) Infektionen durch Salmonellen (Salmonellosen)

Definition. Infektionen, hervorgerufen durch eine Species der bisher bekannten, mehr als 2000 Serotypen des Genus Salmonella, werden unter dem Begriff „Salmonellose“ subsumiert. In der Regel verlaufen Salmonelleninfektionen entweder unter dem Bild einer cyclischen Infektionskrankheit, wie Typhus und Paratyphus abdominalis, oder in Form einer Lokalinfection des Darmes als Enteritis infectiosa, wie die enteritische Form des Paratyphus oder Enteritiden durch alle anderen Salmonellenspecies. Die Lokalinfection wird auch als Gastroenteritis salmonellosa bzw. durch Salmonellen bedingte bakterielle Nahrungsmittelvergiftung bezeichnet. Eine Übergangsgruppe zwischen den beiden Verlaufsformen bilden sekundär hämatogen streuende, septicämische Erkrankungen, die oft mit bakteriellen Metastasen verbunden sind und die prinzipiell alle Salmonellen auszulösen in der Lage sind.

a) Typhus abdominalis

Definition. Der Typhus abdominalis ist eine akute cyclische Infektionskrankheit, die zu einer mit Bacteriämie einhergehenden Erkrankung des lymphatischen Systems im Verdauungstrakt führt. Charakteristisch sind Benommenheit, Milztumor und Fiebert Verlauf. Erreger dieses Krankheitsbildes sind *Salmonella typhi* (Typhus abdominalis) und *Salmonella paratyphi A, B und C* (Paraty-

phus abdominalis). Da sich Typhus und Paratyphus klinisch kaum unterscheiden, soll nur der Typhus abdominalis ausführlich abgehandelt werden.

Epidemiologie. *Salmonella typhi* und *paratyphi B* sind weltweit verbreitet, während *S. paratyphi A* und *C* auf warme Länder beschränkt sind. Infektionsquelle ist stets der infizierte Mensch, wobei Dauerausscheider, kaum jedoch akut Erkrankte, die Hauptgefahr darstellen. Die Übertragung erfolgt meist indirekt über kontaminierte Lebensmittel bzw. verseuchtes Wasser, jedoch sind auch direkte Übertragungen von Mensch zu Mensch durch Schmutz- und Schmierinfektion möglich. Die Zahl der aus diesem Übertragungsmodus resultierenden Erkrankungen an Typhus/Paratyphus korreliert eng mit den Lebensgewohnheiten und dem Lebensstandard einer Bevölkerungsgruppe. So steigt in Notzeiten auch bei zivilisierten Völkern die Morbiditätskurve steil an, während unter normalen Verhältnissen Kontaktinfektionen hier eine rückläufige Tendenz aufweisen und nur sporadisch auftreten. Dagegen sind Explosivepidemien von Typhus und Paratyphus auch bei uns möglich, wenn das Trinkwasser oder Lebensmittel, von denen ein großer Verbraucherkreis abhängt, mit den Keimen verunreinigt werden. Der Kontagionsindex beträgt lediglich 0,2, das heißt, nur 20% der Infizierten erkranken.

Pathogenese. Die peroral aufgenommenen Erreger penetrieren die Dünndarmwand, ohne daß diese entzündlich erkrankt. Von hier aus erreichen sie die mesenterialen Lymphknoten, wo sie sich vermehren. Nach durchschnittlich 14 Tagen (Inkubationszeit 7–21 Tage) erreichen die Keime über Lymphbahnen den Blutstrom. Die während dieses Generalisationsstadiums ablaufenden Prozesse werden als Überempfindlichkeitsreaktion des

Organismus gegenüber den Erregern aufgefaßt. Pathologisch-anatomisches Korrelat dieser Vorgänge sind Granulomknötchen im RHS mit histiocytären Makrophagen („Typhome“). Sie finden sich in Leber und Milz (Splenomegalie!) sowie in Lymphknoten und Haut (Roseolen). Im Dünndarm, hier v. a. im Bereich der terminalen Ileums, bildet sich die sog. markige Schwellung durch Histiocytenwucherung in den Peyer-Plaques und Solitärfollikeln aus.

Mit Rückgang der Überempfindlichkeit und allmählicher Zunahme der Immunität werden die Salmonellen aus der Zirkulation zunehmend in die Erfolgsorgane abgedrängt.

Wichtigste Folgen sind Dünndarmgeschwüre im Bereich der Peyer-Plaques und Solitärfollikel vornehmlich des terminalen Ileums, woraus Komplikationen (Perforation, Blutungen) entstehen können. Weiterhin können die Erreger über die Galle sowie den Urin ausgeschieden werden.

Pathologische Anatomie. Die pathologisch-anatomischen Veränderungen an Peyer-Plaques und Solitärfollikeln zeigen den folgenden, etwa nach Wochen abgestuften Verlauf (Tabelle 9): a) markige Schwellung, b) Nekrosen mit c) Verschorfung, d) Geschwürbildung nach Abstoßen der Verschorfung mit Gefahr von Gefäßarrosionen (Darmblutungen) bzw. Perforation (Peritonitis), e) narbige Abheilung der Darmgeschwüre.

Komplikationen sind vom Darm ausgehende bakterielle Metastasen, die an allen Organen zu Entzündungen oder Eiterungen führen können (Endokarditis, Osteomyelitis, Meningitis, Weichteilabszesse etc.). Ausgehend von diesen Lokalprozessen kann eine Sepsis entstehen.

Etwa 3–6% aller an Typhus oder Paratyphus Erkrankten werden zu Dauerausscheidern. Dabei ist in 65% die oft chronisch erkrankte Gallenblase die Quelle, in 30% der Darmtrakt und in 5% die Nieren.

Tabelle 9. Zeittafel für die typischen Befunde im Typhusablauf

	1 Woche	2. Woche	3. Woche	4. Woche	Rekonvaleszenz
Stadium:	<i>incrementi</i>	<i>fastigii</i>		<i>decrementi</i>	
Fieber	Staffelförmiger Anstieg	Continua		Lytischer Abfall	
Pathologisch-anatomisch (Darm)	Markige Schwellung	Nekrose, Verschorfung, Ulceration		Ulcera, Reinigung	Narbige Abheilung
Milztumor	(+)	++	++	+	(+)
Roseolen		+	(+)		
Eosinophilie				(+)	+
Blutkultur	++	+	(+)		
Stuhlkultur		(+)	++	++	(+)
Urinkultur		(+)	(+)	(+)	(+)
Gruber-Widal	(+)	(+)	+	++	++–
Besonderheiten	Obstipation, Bronchitis (Angina)	Bronchopneumonie	Durchfälle, Darmblutung, Perforation, Kreislaufstörungen	Venenthrombosen, bakterielle Metastasen	

Klinisches Bild. Nach einer Inkubationszeit von 1–3 Wochen beginnt die Erkrankung schleichend mit uncharakteristischen Allgemeinerscheinungen wie Mattigkeit, Appetitlosigkeit, Schlafstörungen, Glieder- und Kopfschmerzen, wobei die Temperatur stoffelförmig ansteigt (s. Abb. 1b, S. 21), was zu Frösteln, aber niemals zum Schüttelfrost führt. Mitunter tritt Nasenbluten auf, meist besteht eine Obstipation. Bronchitische sowie Symptome einer Angina catarrhalis können hinzutreten. Dieses Stadium incrementi dauert bis gegen Ende der 1. Krankheitswoche, wobei die Temperatur um 40 °C erreicht.

Im folgenden Stadium fastigii (Dauer etwa 2 Wochen) besteht das typische kontinuierliche Fieber mit Temperaturen, die morgens und abends um 40 °C liegen (Continua). Die Patienten machen etwa vom 4.–5. Krankheitstag an einen schwerkranken Eindruck mit Apathie und Benommenheit (griech. typhos = Dunst, Rauch), mitunter auch Unruhe- und Verwirrheitszuständen. Manchmal besteht Meningismus bei meist normalem Liquorbefund. Eine relative Bradykardie ist häufig. Die stark belegte Zunge erscheint zunächst grauweiß mit Freibleiben der roten Ränder und der Spitze, sie zeigt später ein gelblich-bräunliches, lederartiges und trockenes Aussehen (Typhuszunge). Weiterhin bestehen Obstipation, Ileocäcalgurren, aufgetriebenes Abdomen sowie häufig eine Bronchitis oder Bronchopneumonie. Die Milz wird meist gegen Ende der 1. Krankheitswoche palpabel. Die Leber erscheint mäßig vergrößert und druckschmerzhaft. Großen diagnostischen Wert besitzen die Roseolen (s. Abb. 12), die vom 8. Tag an besonders an der Bauchwand und im Bereich des lateralen Rumpfes auftreten. Es handelt sich um kleine rosarote Flecken, die auf Spateldruck verschwinden. Ihre Zahl überschreitet selten 15. Ihr Erscheinen ist flüchtig und kann schubweise bis Ende der 3. Krankheitswoche erfolgen.

Abb. 12. Typhusroseolen. In der Nabelgegend 5 Typhusroseolen (Jochmann-Hegler, Springer 1924)

Ab der 3. Krankheitswoche weicht bei etwa 50% der Patienten die hartnäckige Obstipation den sog. erbsbreiartigen Durchfällen. Ihr mögliches Auftreten erlaubt es nicht, den Typhus in die Gruppe der Durchfallerkrankungen einzureihen. Der Fieberverlauf wird intermittierend, als Komplikationen können jetzt intestinale Blutungen und Perforationen auftreten.

Mit Rückgang des Fiebers in der 4. Krankheitswoche (Stadium decrementi) beginnt eine langdauernde Rekonvaleszenz, häufig verbunden mit einer schwer beeinflussbaren Kreislauf labilität.

Verlauf. Ohne antibiotische Therapie kommt es in der Regel nach 3–5 Wochen zur Entfieberung. Danach schließt sich die Phase der Rekonvaleszenz an.

Bei etwa 10–20% der Patienten muß mit einem Rezidiv gerechnet werden. Es folgt der Entfieberung mit einem Intervall von wenigen Tagen bis 3 Wochen und mehr und ist am Wiederauftreten des Fiebers, der Roseolen und des Milztumors sowie dem Nachweis einer erneuten Leukopenie und Aneosinophilie erkennbar. Als mögliche Ursachen des Rezidivs werden inadäquate antibiotische Therapie, schwere primäre Infektionen und Diätfehler angegeben. Jedoch können Rezidive auch nach regelrecht durchgeführter Antibioticabehandlung auftreten. In der Regel verläuft diese Wiederholung der Ersterkrankung in abgekürzter und abgeschwächter Form, kann jedoch auch bei ursprünglich leichter Erkrankung einen schwereren Verlauf nehmen.

Abweichungen vom Normalverlauf sind relativ häufig. So läßt der *Typhus levissimus* (oft bei Kindern) die typische Fieberkurve vermissen, wobei die Temperaturen niedrig oder remittierend sind bzw. vorübergehend auch fehlen können. Dabei ist mitunter das Allgemeinbefinden nur wenig gestört, so daß die Patienten nicht bettlägerig werden (= Typhus ambulatorius). Als Abortivform werden Erkrankungen mit typischem Beginn, aber kürzerem Verlauf bezeichnet, während ein foudroyanter Typhus unter Hyperpyrexie von 41 °C und mehr innerhalb 1 Woche zum Tode führt.

Komplikationen. Während der Fieberphase ist der Patient durch das stets vorhandene, mitunter stark ausgeprägte Gehirnödem, das ein Kreislaufversagen auslösen kann, stets gefährdet. Weiterhin können EKG-Veränderungen, Arrhythmien, Myokarditis, Cholangitis, Thrombocytopenie, Pyelonephritis, Osteomyelitis sowie Spondylitis auftreten. Typische Komplikationen der 3. und 4. Krankheitswoche sind Blutungen aus dem Dünndarm sowie Perforationen, am häufigsten im terminalen Ileum. Fieberabfall, Schocksymptomatik und Leukocytose sollten an eine Blutung denken lassen, während ein akuter Abdominalschmerz mit Abwehrspannung, Sistieren der Darmgeräusche, Erbrechen, Fieberabfall, Tachykardie und Leukocytose auf eine Perforation hinweist. Thrombosen sind häufig. Sie werden auch während der Rekonvaleszenzphase beobachtet, ebenso wie Haarausfall und septische Komplikationen (Endokarditis, Osteomyelitis u.a.), die von lokalen Infektionsherden (z. B. Cholecystitis) ausgehen.

Diagnose. Ein akuter Fieberzustand mit allmählich steigenden Temperaturen, Apathie, Bradykardie und Leukopenie muß bei Fehlen eines dominierenden Lokalbefundes (Status typhosus) bereits zur Verdachtsdiagnose führen. Diese erlangt große Wahrscheinlichkeit, wenn Roseolen und Milztumor auftreten. Die BSG ist anfänglich kaum, später jedoch stärker beschleunigt. Eine Anämie tritt regelmäßig auf. Charakteristisch sind Leukopenie mit Linksverschiebung und toxischer Granulation sowie Aneosinophilie. Die Leukocytenwerte liegen meist unter $5000/\text{mm}^3$, in einigen Fällen sogar weit unter $2000/\text{mm}^3$.

Bakteriologisch-serologische Befunde. Erregerisolierung: In der ersten Krankheitswoche gelingt die Erregerisolierung am ehesten aus der Blutkultur (positive Ausbeute 90%). Die Untersuchung sollte wiederholt werden. In den folgenden Krankheitswochen wird auch die Kultur aus dem Stuhlmaterial in hohem Prozentsatz positiv, während die Chance, den Erreger aus dem Blut zu isolieren, absinkt. Auch aus dem Urin kann *Salmonella typhi* in der 2. und 3. Krankheitswoche angezüchtet werden. Im Verlaufe von Typhusrezidiven mit erneuten Fieberschüben wird die Blutkultur wieder positiv. Bei Dauerausscheiden gelingt die Züchtung von *Salmonella typhi* aus dem Stuhl, mit besonders hoher Ausbeute aus Duodenalsaft (Infektion der Gallenblase). Zur Ermittlung der Infektionsquelle ist Lysotypbestimmung erforderlich.

Im Verlauf einer Infektion mit *Salmonella typhi* werden spezifische agglutinierende Antikörper gebildet. Denkt man diagnostisch zu spät an eine Typhusinfektion, kann ihr Nachweis diagnostische Bedeutung gewinnen. Entscheidend ist der Titeranstieg während des Krankheitsverlaufes. Wichtig ist allerdings, daß gleich zu Beginn der Erkrankung eine Blutprobe entnommen wird, um die Titeranstiege bestimmen zu können. Wegen des Einflusses früherer Typhusinfektionen oder Typhusschutzimpfungen auf die Antikörpertiter ist ein einmaliger positiver Nachweis eines Anti-O- oder Anti-H-Agglutinins niemals ätiologisch zu verwerten. Andererseits schließt negative Agglutinationsreaktion das Vorliegen einer aktiven Typhusinfektion nicht aus. Aus diesen Gründen ist es erforderlich, bei Typhusverdacht mit aller Sorgfalt eine Erregerisolierung aus Blut, Stuhl und Urin zu versuchen.

Differentialdiagnose. Abzugrenzen sind andere Erkrankungen mit hochfieberhaftem Verlauf und ohne führenden Organbefund, insbesondere Malaria tropica, subakute bakterielle Endokarditis und Miliartuberkulose, aber auch Brucellosen, maligne Lymphome und Autoimmunerkrankungen mit Vasculitis (s. Tabelle 10).

Therapie. Chloramphenicol galt bisher als Mittel der Wahl. Cotrimoxazol hat sich inzwischen als gleichwertig erwiesen.
Dosierung:
Cotrimoxazol: 2×3 Tabl. täglich oral (auch parenterale Anwendung möglich), Fortführen der Therapie mindestens bis zum 10. Tag nach Entfieberung.

Chloramphenicol (bei Versagen der Therapie mit Cotrimoxazol): 3 g täglich (einschleichend beginnen), diese Dosis bis zur Entfieberung beibehalten, dann 1,5–2 g für weitere 10–14 Tage. Die Gesamtdosis sollte 30 g nicht überschreiten. Auch Gyrasehemmer (z. B. Ciprofloxacin) werden neuerdings zur Therapie des Typhus eingesetzt.

Die **Allgemeinbehandlung** umfaßt symptomatische und pflegerische Maßnahmen. Die Diät soll flüssig-breig und kalorienreich sein. Wichtig sind Pneumonie- und Decubitusprophylaxe. Schlaflosigkeit oder Erregungszustände erfordern die Gaben von Hypnotica oder Sedativa, bei hohem Fieber sind Antipyretica indiziert. Leichte Durchfälle sollten nicht behandelt werden, bei Obstipation ist der Darm durch Einläufe zu entleeren. In allen Fällen mit Meningismus ist die Lumbalpunktion, auch aus diagnostischen Gründen, indiziert, die rasche Besserung bringt. Bei drohender Kreislaufschwäche ist eine sorgfältige Überwachung, am besten auf einer Intensivstation, notwendig. Bei Perforation sollte nach neueren Erkenntnissen innerhalb von 2–3 Tagen operiert werden. Der Eingriff besteht in den meisten Fällen aus Verschuß und Drainage der Perforation. Die Letalität dieser Komplikation schwankt zwischen 10–30%. Die Behandlung der Blutungskomplikation folgt den allgemeinen Richtlinien bei intestinalen Blutungen, wobei allerdings konservative Maßnahmen bevorzugt werden sollten.

Prognose. Mit Einführung der Chemotherapie konnte die Prognose des Typhus abdominalis wesentlich verbessert werden. Während die Letalität früher ca. 10% betrug, liegt sie jetzt bei adäquater Antibioticabehandlung zwischen 0,5–1%. Der Ausgang der Erkrankung wird v. a. durch das Auftreten von Komplikationen bestimmt, wobei die Perforation mit der höchsten Letalität verbunden ist.

Prophylaxe. Sie umfaßt die Isolierung der Kranken, sorgfältige Desinfektion aller Ausscheidungen, Eruiierung der Infektionsquelle sowie die gesundheitspolizeiliche Überwachung bzw. Sanierung der Bakterienausscheider. Rekonvaleszenten gelten dann nicht mehr als ansteckungsfähig, wenn 3 bakteriologische Untersuchungen von Stuhl (möglichst auch Duodenalsaft) bzw. von Urin im Abstand einer Woche einen negativen Befund ergeben.

Meldepflicht besteht bereits bei Krankheitsverdacht.

Immunität. Typhus und Paratyphus führen zur Immunität, die jedoch nicht lebenslang anhält. Erneute Erkrankungen können somit vorkommen, verlaufen dann aber in der Regel milder.

Immunprophylaxe. Passive Immunisierung ist nicht möglich. In Betracht kommt z. Z. die i. m. Impfung mit abgetöteten Erregern (TAB-Impfstoff). Es werden 2 Injektionen im Abstand von 14 Tagen gegeben. Die Impfung verleiht nur einen partiellen Impfschutz, nicht höher als 60%. Der Impfschutz hält nicht länger als 12 Monate an. Bei der Impfung kann es zu lokalen und fieberhaften Allgemeinreaktionen kommen (Endotoxine). Ein verlässliches Verfahren zur aktiven Immunisierung gegen Typhus und Paratyphus steht demnach nicht zur Verfügung. Ein Impfstoff auf der Basis attenuierter Mutanten (Defekt im UDP-Galaktose-Epimerase-System) für eine orale Impfung gegen Infektionen mit *S. typhi* ist nicht wirksamer als der TAB-Impfstoff, schützt nicht vor Infektionen mit *S. paratyphi A* und *B*, ist aber verträglicher.

Tabelle 10. Differentialdiagnose des „Status typhosus“

Krankheit	Klinische Charakteristika	Milztumor	Klarung der Diagnose
<i>Typhus abdominalis</i>	In der Regel initial Obstipation, kein Herpes febrilis, Leukopenie, Aneosinophilie	+ +	Bakteriologisch, serologisch
<i>Paratyphus abdominalis</i>	Oft initial Durchfälle, Herpes febrilis häufiger	+ +	Bakteriologisch, serologisch
<i>Miliartuberkulose</i>	Miliare Aussaat im Röntgenbild, Meningitis tuberculosa	(+)	Röntgenbild, Lumbalpunktion, Augenhintergrund (Chorioidealtuberkel, Neuritis n. optici)
<i>Subakute bakterielle Endokarditis</i>	Vitium cordis, Leukocytose, Schüttelfrost, Tachykardie, periphere Mikroembolisationen	+	Blutkultur
<i>Malaria tropica</i>	Schüttelfrost (epidemiologische Indizien)	+	Plasmodiennachweis im Blut
<i>Brucellose</i>	Allmählicher Beginn, respiratorische und gastrointestinale Symptome, Leukopenie, Eosinopenie, wenig gestörtes Allgemeinbefinden	+	Bakteriologisch, serologisch
<i>Appendicitis</i>	Lokalbefund, Leukocytose, Tachykardie	Ø	Klinisch
<i>Maligne Lymphome</i>	Evtl. Fieber	Ø / + +	Klinisch, Histologie
<i>Immunvasculitiden</i>	Evtl. Fieber, hohe BSG, Leukopenie, Leukocytose	Ø / +	Klinisch, Histologie, Immunhistologie
<i>Pneumonien</i>	Fieber (Schüttelfrost, Leukocytose), Dyspnoe, Tachykardie, mitunter Abdominalsymptome	Ø	Röntgenbild, klinisch, virologisch, bakteriologisch, serologisch
<i>Tularämie</i> (typhöser Typ)	Hohes Fieber, kein Lokalbefund, Leukocytose, Exanthem	(+)	Bakteriologisch, serologisch, Intracutanprobe
<i>Virusgrippe (Influenza)</i>	Tracheobronchitis, Epidemiologie	Ø	Klinisch, serologisch (KBR)
<i>Q-Fieber</i>	Kopfschmerz, Conjunctivitis, zu Beginn evtl. Leukopenie, Pneumonie	+	Serologisch
<i>Fleckfieber</i>	Kopfschmerz, Conjunctivitis, Leukocytose, Meningismus, uppigex Exanthem, hohes Fieber (Schüttelfrost)	+ +	Serologisch
<i>Wolhynisches Fieber</i>	Schienbeinschmerz, Kopfschmerz, Conjunctivitis, mäßige Leukocytose, Fieber (5-Tage-Rhythmus)	+	Lausetest
<i>Ornithose (Psittakose)</i>	Pneumonie (Beziehungen zu Vögeln), anfanglich keine Leukocytose	Ø	KBR
<i>Meningitis</i>	Nackensteifigkeit, Fieber (Leukocytose)	Ø	Liquoruntersuchung
<i>Weil-Erkrankung</i>	Wadenschmerzen, Meningismus, Ikterus, Nierenaffektion	+	Serologisch, bakteriologisch
<i>Mononucleose</i>	Lymphknotenschwellung, Blutbild, Angina, Exanthem	+	Serologisch
<i>Trichinellose</i>	Lidodeme, Durchfälle, Muskelschmerzen, hohes Fieber, starke Eosinophilie	(+)	Trichinennachweis, Anstieg von CPK, LDH und Myoglobin, serologisch
<i>Pest</i>	Schwindelerscheinungen, Lymphknotenschwellung, Leukocytose, Epidemiologie	+	Bakteriologisch, serologisch
<i>Sepsis tuberculosa acutissima</i> (<i>Typhobacillose Landouzy</i>)	Schwerstes Krankheitsbild mit raschem letalem Ausgang	+	Ø!

β) *Paratyphus abdominalis*

Klinisches Bild. Die Inkubationszeit ist mit 3–7 (bis zu 14) Tagen kürzer als bei Typhus. Der Paratyphus (B kommt häufiger vor als A, C ist eine Seltenheit) verläuft ebenfalls als cyclische Infektionskrankheit und unterscheidet sich prinzipiell nicht vom Typhus. In der Regel sind die Krankheitsstadien jedoch kürzer und weniger ausgeprägt, die Fieberkurve steigt schneller an und die Continua ist meist auf 1 Woche begrenzt. Roseolen erscheinen nur kurzfristig, sind aber dichter gesät. Die Durchfälle sind heftiger und dünnflüssiger. Sie können bereits in der Initialphase auftreten, so daß zunächst die Symptome eines enteritischen Krankheitsbildes imponieren. Die Komplikationen entsprechen denen bei Typhus, sie sind jedoch wesentlich seltener. Es kommen aber auch schwere Krankheitsverläufe vor, die an Typhus erinnern.

Diagnose und Therapie entsprechen den Angaben bei Typhus abdominalis.

Meldepflicht besteht bereits bei Krankheitsverdacht.

γ) *Gastroenteritis salmonellosa*

Definition. Es handelt sich in der Regel um eine Lokalinfektion des Darmes, die nach kurzer Inkubationszeit unter dem Bild einer akuten Gastroenteritis bzw. Enterocolitis mit Brechdurchfällen verläuft, mitunter aber auch zur septischen Aussaat der Erreger führen kann. Als auslösende Ursache kommen meist Nahrungsmittel in Frage, die mit Salmonellen kontaminiert sind. Prinzipiell kann das Krankheitsbild durch sämtliche Salmonellenspecies hervorgerufen werden.

Epidemiologie. Während Typhus und Paratyphus ausschließlich von Mensch zu Mensch übertragen werden, finden sich die übrigen Salmonellenspecies primär bei Tieren. Menschliche Erkrankungen, bei denen es sich fast immer um „bakterielle Lebensmittelvergiftungen“ handelt, sind in der Regel blind endende Abzweigungen tierischer Infektketten. Als Infektionsquellen kommen Fleisch oder andere Produkte (Enteneier) von infizierten Tieren, aber auch sekundär kontaminierte Nahrungsmittel (z. B. Verseuchung von Fleisch durch infizierte Mäuse oder Ratten) in Frage. Häufig ist das Anfangsglied der Infektionskette nicht im Schlachtvieh bzw. Geflügel, sondern in deren Futtermitteln zu suchen.

Als Erregerquelle fungieren weiterhin Personen, die als Salmonellenausscheider mit der Herstellung oder Aufbereitung von Nahrungsmitteln beschäftigt sind. Salmonellen können jedoch auch durch direkten oder indirekten Kontakt (kontaminierte Gegenstände wie feuchte Handtücher) von Mensch zu Mensch übertragen werden. Dies erklärt Hospitalinfektionen oder sporadische Erkrankungen in Kindergärten.

Kontaminierte Lebensmittel machen sich weder durch Geruch noch Geschmack verdächtig. Sind zentra-

le Nahrungsmittel verseucht, so können Explosivepidemien auftreten. Durch die nach dem 2. Weltkrieg angestiegenen Lebensmittelimporte haben sich in Mitteleuropa zahlreiche, bisher unbekannte Salmonellen eingestellt. Die Zahl der salmonellenbedingten Gastroenteritiden weist eine ständig zunehmende Tendenz auf. Im Jahre 1985 wurden in der Bundesrepublik Deutschland 30552 Fälle registriert, wobei eine Häufung an Erkrankungen v. a. in den Sommermonaten zu beobachten ist.

Pathogenese. Die oral aufgenommenen Salmonellen gelangen in den Darm, wo sie sich weiter vermehren können. Der weitere Verlauf wird vorwiegend durch die Infektionsdosis, den Serotyp und die Invasivität der Keime sowie durch die Resistenzlage des Wirtsorganismus bestimmt. Die Erreger dringen noch während der Inkubationsphase in die Schleimhaut ein. Hier rufen sie v. a. an der Dünndarmwand, in geringerem Ausmaß auch an der Magen- und Dickdarmwand entzündliche Infiltrate hervor. Das Krankheitsbild der Gastroenteritis salmonellosa ist als Folge einer echten Schleimhautinfektion zu verstehen, die Aufnahme selbst großer Zahlen von abgetöteten Erregern führt nicht zur Erkrankung. Die Pathogenese des Durchfalls ist bisher noch ungeklärt. Schwere Infektionen können zu Ulcerationen in Dünn- und Dickdarm sowie zu Durchwanderungsperitonitis führen. Flüchtige Bacteriämien sind häufiger als erwartet, in einigen Fällen verläuft die Erkrankung unter dem Bild einer Sepsis.

Klinisches Bild. Die Inkubationszeit ist kurz und liegt zwischen 6 h und einigen Tagen, im Mittel bei 24 h. Sie wird ganz wesentlich von der Infektionsdosis bestimmt. Das Krankheitsbild ist charakterisiert durch einen abrupten Beginn mit Erbrechen, wäßrigen Durchfällen, Koliken, subfebrilen bis hohen Temperaturen, Myalgien, Kopfschmerzen und Krankheitsgefühl. In manchen Fällen sind die Durchfälle derart vehement und häufig (bis zu 30 pro Tag), daß die Entleerungen reisswasserartig werden und zu hohen Wasser- und Elektrolytverlusten, verbunden mit Exsiccose, Kreislaufschock, extrarenaler Urämie und Wadenkrämpfen führen können. Diese choleraähnliche Form kann bei nicht adäquater Therapie letal verlaufen (Cholera nostras). Die Durchfälle können aber auch schleimig-blutigen Charakter annehmen und mit heftigen Tenesmen einhergehen. In der Regel sistieren die Symptome nach 2–4 Tagen, gelegentlich bestehen sie über 1 Woche und länger, ohne daß extraintestinale bakterielle Komplikationen auftreten. In einigen Fällen führt die Erkrankung jedoch, besonders bei resistenzgeschwächten Personen, zum Bild der gefährlichen Salmonellensepsis mit metastatischen Absiedlungen an Endokard, Pleura, Meningen, Knochen und Gelenken.

Im allgemeinen stellt die Salmonellenenteritis keine gefährliche Erkrankung dar. Doch ist bei Säuglingen und alten Menschen auch heute noch die Letalität hoch. Mehr als die Hälfte der Todesfälle ist auf Infektionen mit *S. typhi* murium und *S. cholerae* suis zurückzuführen.

Diagnose. Die ätiologische Klärung eines akut auftretenden Brechdurchfalls geschieht durch die bakteriologische Untersuchung von Stuhl, Erbrochenem und etwa noch vorhandener Nahrungsmittel.

Differentialdiagnose. Enteritiden durch Viren (Rotaviren, Norwalk-Agens) sowie andere Bakterien (s. „Gesamtüberblick über bakterielle Nahrungsvergiftungen“, S. 115) sind differentialdiagnostisch zu berücksichtigen. Weiterhin ist an nichtinfektiöse Erkrankungen (z. B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, endokrine Krankheiten) zu denken (s. Tabelle 12, S. 117).

Therapie. In der Regel stehen symptomatische Maßnahmen im Vordergrund. Diese umfassen den Ausgleich des Säure-Basen-Haushalts sowie des Wasser- und Elektrolytverlusts bei schweren Verläufen, weiterhin die Einhaltung einer entsprechenden Diät (rohe geriebene Äpfel). Kontraindiziert sind Stopfmittel.

Nur bei schweren Fällen ist eine zusätzliche Chemotherapie indiziert, bei Peritonitis oder Sepsis nicht zu umgehen: Cotrimoxazol (2 × 2 Tabl. täglich oral, je nach Situation auch parenterale Gabe) oder Gyrasehemmer.

Eine Chemotherapie vermag die Ausscheidung der Salmonellen nicht zuverlässig zu beeinflussen; sie dauert in den meisten Fällen länger als bei chemotherapeutisch Nichtbehandelten. Durch Gabe von Lactulose kann sie offenbar abgekürzt werden.

Immunität. Wegen der relativ kurzen Dauer hinterlassen Gastroenteritiden durch Salmonellen in der Regel keine Immunität.

Prophylaxe. Bakteriologische Kontrollen von tierischen Nahrungsmitteln, adäquates Erhitzen von Fleisch sowie persönliche Hygiene (Händewaschen) sind wirkungsvolle Maßnahmen.

Meldepflicht besteht bereits im Verdachtsfall.

δ) Septische Allgemeininfektion durch Salmonellen

Septische Krankheitsbilder nehmen in der Regel vom Darm ihren Ausgang. Nach einer Keiminvasion ins Blut kommt es zur lokalen Absiedlung mit Ausbildung eines zweiten Sepsisherdes. Dabei kann hohes Fieber mit Schüttelfrost bestehen, eine klinische Symptomatik kann sich aber auch erst mit Manifestation des Zweitherdes ausbilden. Je nach Lokalisation der Keimabsiedlung entstehen Appendicitis, Salpingitis, Cholecystitis, Cholangitis, Peritonitis, Osteomyelitis, Pneumonie, Pleuraempyem, Cystopyelitis oder, auf das frühe Säuglingsalter beschränkt, auch Meningitis salmonellosa. Weiterhin können sich umschriebene Abscesse in allen Organen oder Geweben ausbilden.

ε) Salmonellendauerausscheider

Personen, die länger als 10 Wochen nach der Entfieberung noch Keime ausscheiden, werden als Dauerausscheider bezeichnet. Auch bei Keimträgern handelt es

sich grundsätzlich um Dauerausscheider, nur mit dem Unterschied, daß bei ihnen die Infektion unbemerkt abläuft. Die häufige Bakterienausscheidung im Anschluß an eine Gastroenteritis salmonellosa bildet sich meist nach 2–4 Wochen, seltener erst nach Monaten spontan wieder zurück – Dauerausscheider werden nur selten beobachtet. Dagegen sind diese nach Typhus oder Paratyphus häufiger und treten in 2–6% der Fälle auf. Während die Ausscheidung von *Salmonella paratyphi B* oftmals nach 1–2 Jahren spontan aufhört, kann dieser Zustand bei *Salmonella typhi* jahrelang oder während des ganzen Lebens anhalten. Betroffen sind v. a. Frauen (80% der Fälle!). Typhus-Paratyphus-Dauerausscheider geben die Keime in 65% der Fälle aus dem Gallensystem ab, wobei Konkrementen und chronische Infektionen zum Dauerausscheidertum prädisponieren. Bei 30% erfolgt die Ausscheidung aus einer Quelle im Darmtrakt, während lediglich 5% der Fälle den Erreger in den Nieren beherbergen und mit dem Urin ausscheiden. Dauerausscheider sind als potentielle Infektionsquelle ein wichtiges seuchenhygienisches Problem.

Therapie. Bei Vorliegen von Gallensteinen und/oder einer chronischen Cholecystitis empfiehlt sich die Cholecystektomie unter gleichzeitiger Chemotherapie [Amoxycillin 4 (–6) g täglich für 10 Tage oder Cotrimoxazol 2 × 2 Tbl. täglich]. Bei funktionell unauffälliger Gallenblase (oder bei anderen Ausscheidungsquellen) Sanierungsversuch mit Amoxycillin 6 g täglich oral über 28 Tage. Bei niedrigerer Dosierung ist die Sanierungsquote geringer. Bei Magen-Darm-Unverträglichkeit evtl. 2 g Amoxycillin + 1 g Probenecid täglich; ferner Cotrimoxazol 2 × 2 Tabl. täglich, Behandlungsdauer evtl. bis zu 3 Monaten). Von den Gyrasehemmern werden gute Ergebnisse bei der Sanierung von Salmonellendauerausscheidern berichtet. Wegen höherer Gallekonzentrationen ist hier Ciprofloxacin zu bevorzugen.

Eine Bakterienausscheidung nach Gastroenteritis salmonellosa wird heute nicht mehr antibiotisch behandelt; sie kann durch Gaben von Lactulose (z. B. Bifiteral) offenbar verkürzt werden.

Es besteht *Meldepflicht* bei Ausscheidertum.

e) Bakterienruhr (Shigellosen)

Definition. Die bakterielle Ruhr ist eine akute infektiöse Lokalerkrankung des Intestinaltraktes mit vorwiegendem Befall des Dickdarms. Die Erkrankung verläuft in den meisten Fällen unter dem Bild einer unspezifischen Diarrhoe. Bei schwereren Verläufen folgen dieser initialen Phase blutig-schleimig und häufig eitrig durchsetzte durchfällige Stühle, verbunden mit Koliken und heftigen Tenesmen. Erreger sind Bakterien der Gattung *Shigella*.

Epidemiologie. Die Bakterienruhr ist weltweit verbreitet. Keimreservoir sind Ruhrkranke sowie symptomlose passagere Ausscheider der Erreger. Die Keime führen bei Tieren nur selten zu Erkrankungen, weshalb die Krankheit praktisch ausschließlich direkt oder indirekt von Mensch zu Mensch übertragen wird. Dabei sind

Schmierinfektionen und Erregerübertragung durch Fliegen oder auch durch Nahrungsmittel von Bedeutung. Dies zeigt, daß Ruhrerkrankungen v.a. in Ländern mit unhygienischen Zuständen und bei Massenansammlungen von Menschen auftreten. Besonders prädisponiert sind Kinder, wobei Knaben eine höhere Morbiditätsrate als Mädchen aufweisen. Seit dem 2. Weltkrieg ist die gefürchtete Shiga-Ruhr durch *Shigella dysenteriae* aus Mitteleuropa verschwunden. Dagegen sind Erkrankungen durch *Shigella flexneri* und v.a. durch *Shigella sonnei* (sog. E-Ruhr) bei uns noch endemisch.

Pathogenese. Die oral aufgenommenen Erreger passieren während der Inkubationszeit den Dünndarm. Die nachfolgende Penetration der Keime in die Epithelzellen des Colons ist die ausschlaggebende Voraussetzung in der Pathogenese der bakteriellen Ruhr. Intracellulär kommt es zur weiteren Proliferation der Erreger, begleitet von zelliger Infiltration der Lamina propria, wobei faeculente Stühle auftreten. Es folgen Schleimhautnekrosen, Mikroabscesse und Geschwüre, die vielfach von Pseudomembranen bedeckt sind. Die Darmentleerungen enthalten nun Beimengungen von Blut, Schleim, Schleimhautfetzen und gelegentlich auch Eiter. Betroffen sind die oberflächlichen Schleimhautpartien v.a. des Dickdarmes, aber auch benachbarter Darmabschnitte, wobei Darmperforationen und Massenblutungen selten auftreten und Bacteriämien oder Sepsis nur äußerst selten beobachtet werden. Sekundärinfektionen können zu Darmwandphlegmonen und periproktitischen Abscessen führen. Die Veränderungen heilen mitunter narbig aus, wobei die Ausbildung von Darmstenosen möglich ist.

Einige Shigellenstämme (*Shigella dysenteriae* 1, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*) produzieren ein Toxin, welches die biologischen Aktivitäten eines Enterotoxins, Cytotoxins und Neurotoxins (bei *Shigella dysenteriae*) entwickelt. Es wird angenommen, daß während der nichtinvasiven Dünndarmpassage der Erreger die Sekretion von Enterotoxin zur Ausbildung uncharakteristischer wäßriger Durchfälle führt, die häufig vor Ausbruch der eigentlichen Erkrankung auftreten bzw. das Krankheitsbild einer leichten Infektion, die ohne blutige Durchfälle einhergeht, prägen. Erst mit Eindringen der Erreger in die Colonepithelien und Ausbildung einer ulcerösen Colitis (Cytotoxin?) mündet die Infektion in die eigentliche charakteristische Krankheitsphase mit blutigen Durchfällen und Tenesmen ein.

Klinisches Bild. Die Inkubationszeit beträgt wenige Stunden bis zu 5 Tagen. Die Erkrankung zeigt häufig einen biphasischen Verlauf und beginnt akut mit wäßrigen Durchfällen, Bauchkrämpfen, mitunter begleitet von Fieber (bis 40°C) und Myalgien. Während dieser 1–2 Tage andauernden Phase ist der Wasser- und Elektrolytverlust am größten. Bei schweren Infektionen ist nun ein Übergang zum charakteristischen klinischen Bild der bakteriellen Ruhr festzustellen. Die Stühle treten derart gehäuft auf, daß sie bald nur noch aus kleinen Mengen von glasigem Schleim und unterschiedlich

starken Beimengungen von hellrotem Blut bestehen („Ruhrstuhl“). Die für Ruhr charakteristischen quälenden Tenesmen erfahren trotz Defäkation keine Beruhigung und führen zu zahlreichen, bis zu 20–40 Stuhlentleerungen pro Tag. Charakteristisch ist der fade spermaähnliche Geruch des Stuhles, der häufig auch von Eiter und Fibrinflocken sowie kleinen Schleimhautfetzen durchsetzt ist. Die Leibschmerzen steigern sich oft zu heftigen Koliken, wobei der Dickdarm durch die eingezogenen Bauchdecken hindurch als druckdolenter Strang zu tasten ist. Gelegentlich tritt noch ein quälender Singultus hinzu. Die Zunge ist belegt, rissig und erscheint wie auch die Haut infolge des Wasserverlusts trocken. Bei schweren Verläufen mit Shiga-Kruse- oder auch Flexner-Ruhr kann sich ein choleriformes Krankheitsbild entwickeln, welches unter Wasser- und Elektrolytverlust sowie Intoxikation mit Benommenheit und Apathie im Verlauf von 3–4 Tagen zum Tode an peripherem Kreislaufversagen führt.

Das Blutbild zeigt uncharakteristische Veränderungen in Form von Leukocytose mit Linksverschiebung. Elektrolyte, Säure-Basen-Haushalt, Kreatinin und Harnstoff müssen regelmäßig kontrolliert werden. Die Milz ist nicht vergrößert.

Verlauf und Prognose. Unbehandelt besteht dieses akute Bild für etwa 1 Woche, es kann jedoch auch mehrere Wochen andauern. Danach werden die Entleerungen seltener und erreichen nach etwa einer weiteren Woche die Norm. Rezidive sind in der langdauernden Rekonvaleszenzphase möglich. Nach klinischer Heilung hinterbleibt oft eine Durchfallbereitschaft, die sich als Unverträglichkeit gegenüber gewissen Nahrungsmitteln zeigt. Kommt die Infektion nicht zum Erlöschen, so vollzieht sich nicht selten der Übergang zur chronischen Ruhr mit rezidivierender Enterocolitis. Mit Einführen der Chemotherapie ist ein gewaltiger Wandel hinsichtlich des klinischen Verlaufs und der Prognose eingetreten. In normalen Zeiten mit ausreichenden Therapiemöglichkeiten sind Todesfälle selten.

Neben dem geschilderten schweren Verlauf einer Ruhr sind alle Übergänge bis zu leichtesten abortiven Erkrankungsformen möglich. Diese oftmals nicht erkannten Shigellosen besitzen seuchenhygienisch besondere Bedeutung.

Komplikationen. Mischinfektionen können über die geschwürigen Darmveränderungen zu submucösen Darmwandphlegmonen, periproktitischen Abscessen und auch zu lokalen Peritonitiden führen. Perforation und Massenblutung sind äußerst selten, desgleichen chronische Enterocolitiden nach adäquater Behandlung. Exsiccose und Elektrolytmangel können das Krankheitsbild erheblich komplizieren.

Wie nach anderen intestinalen Infektionen (z.B. Yersiniosen, Campylobacteriosen), so können auch im Gefolge einer Shigellose reaktive Arthritiden bzw. ein Reiter-Syndrom auftreten. Prädisponiert sind Personen mit dem Histokompatibilitätsantigen B27.

Diagnose. Bei typischen Fällen kann die Verdachtsdiagnose bereits klinisch und durch den Nachweis von Blut, Eiter und Schleim im Stuhl gestellt werden. Bei leichteren Verläufen zeigt die mikroskopische Stuhluntersuchung massenhaft rote und weiße Blutzellen, ohne daß der Stuhl makroskopisch Blut oder Eiter enthält. Die definitive Diagnose kann jedoch nur bakteriologisch gestellt werden.

Bakteriologisch-serologische Befunde. Bakteriologische Untersuchung des Stuhls. Bakterien der Gattung *Shigella* werden außerhalb des menschlichen Organismus rasch in ihrer Vermehrungsfähigkeit inaktiviert. Der kulturelle Nachweis der Erreger gelingt nur, wenn das Untersuchungsmaterial unverzüglich durch Boten in ein bakteriologisches Laboratorium geschafft wird und durch vorherige telefonische Rücksprache gesichert ist, daß das Material sofort angelegt wird. Zwischen Entnahme und kultureller Verarbeitung sollte nicht mehr als 1 h verstreichen. Die Stuhlproben müssen vor Einleitung einer Chemotherapie entnommen sein. Der Titeranstieg agglutinierender Antikörper kann diagnostisch verwertet werden. Entsprechend sind Blutproben im Abstand von 14 Tagen zu entnehmen.

Differentialdiagnose. Leichtere Shigelleninfektionen können mit Salmonellose, Amöbiasis und zahlreichen anderen Darmerkrankungen verwechselt werden (s. Tabelle 12, S. 117). So können Enteritiden durch invasive *E.-coli*-Stämme mit schweren fieberhaften Durchfällen und Blutbeimengungen einhergehen. Salmonellose zeigen ebenfalls ein fieberhaftes Krankheitsbild mit Durchfällen – Übelkeit und Erbrechen sind jedoch, im Gegensatz zur Ruhr, weitere vorherrschende Symptome. Salmonellose gehen zwar häufig mit wäßrigen Stühlen einher, mitunter sind jedoch auch ruhrähnliche Entleerungen zu beobachten. Die Amöbenruhr beginnt meist langsam, Fieber und Tenesmen fehlen in der Regel, der Stuhl riecht faulig und ist von dunklerer Färbung. Die Cholera führt zu einer raschen Dehydratation, Fieber und Tenesmen fehlen, die wäßrigen Stuhlentleerungen enthalten keinen Eiter. Weiterhin müssen Shigellose gegenüber bakteriellen Nahrungsmittelintoxikationen durch Enterotoxin-produzierende Staphylokokken, *Clostridium perfringens* oder andere Erreger sowie gegenüber Colitis ulcerosa und Morbus Crohn abgegrenzt werden.

Therapie. Die Allgemeinbehandlung umfaßt diätetische sowie symptomatische Maßnahmen zum Ausgleich des Wasser- und Elektrolytverlusts. Bei starken Koliken und Tenesmen empfehlen sich Gaben von Atropin oder Spasmolytika. Zur Bekämpfung der Durchfälle hat sich der Rohapfeltag bewährt.

Bei milden Verlaufsformen kann auf Antibiotica verzichtet werden. Mittel der Wahl waren Sulfonamide. Durch häufige und rasche Resistenzentwicklung ist ihr Wert eingeschränkt. Es sollte Cotrimoxazol eingesetzt werden (Alternative: Aminopenicilline); Therapiedauer ca. 7 Tage. Auch Gyrasehemmer kommen in Betracht.

Immunität. Die Erkrankung ruft oftmals eine serotypenspezifische Immunität von unbekannter Dauer hervor. Möglicherweise tritt sie in Endemiegebieten infolge wiederholter Exposition auf und vermittelt einen gewissen Schutz vor Neuerkrankungen.

Prophylaxe. Die sachgemäße Fäkalienbeseitigung von Kranken und passageren Bakterienausscheidern ist Grundlage aller hygienischer Maßnahmen. Von besonderer Bedeutung ist weiterhin die Fliegenbekämpfung. Krankenisolierung und Desinfektionsmaßnahmen sind gesetzlich vorgeschrieben. Eine Chemoprophylaxe mit Sulfonamiden kann bei besonders Exponierten versucht werden.

Meldepflicht besteht bereits bei Krankheitsverdacht sowie bei Ausscheidertum.

f) Gesamtüberblick über die Ätiologie der bakteriellen Nahrungsmittelvergiftung

Definition. Der Sammelbegriff *Enteritis infectiosa* umfaßt in der Bundesrepublik Deutschland die Enteritiden, die durch Salmonellen und etwa 25 andere Bakterien, Viren (Rotaviren, Norwalk-Agents), Hefen und Amöben verursacht werden. Sie stellt bei uns nach der Gonorrhoe die zweithäufigste meldepflichtige Infektionskrankheit dar, wobei 1985 auf Salmonellen etwa 30 000, auf die übrigen Formen ca. 15 000 Meldungen entfielen. Die Dunkelziffer ist hoch und mit dem 10- bis 25fachen der amtlichen Zahlen zu veranschlagen. In den meisten Ländern wird die Enteritis infectiosa als *durch Lebensmittel übertragbare Krankheit* registriert, in einigen Staaten auch als *Lebensmittelvergiftung*. Die Bezeichnung *Lebensmittelvergiftung* oder *-intoxikation* ist generell für Erkrankungen anzuwenden, die durch Genuß von kontaminierten Lebensmitteln oder Wasser erworben werden. Um auch eine Reihe von organischen oder anorganischen Substanzen sowie Schwermetalle (Arsen, Quecksilber) etc. unterzubringen, die in natürlichen Lebensmitteln vorkommen, hat die WHO in Europa folgende Definition angenommen: „Schädliche Wirkungen als Folge des Genusses von Lebensmitteln, die mit pathogenen Bakterien, toxischen Produkten von Fungi und Bakterien kontaminiert sind, allergische Reaktionen auf gewisse Proteine oder andere Komponenten von Lebensmitteln oder auf chemische Kontaminante.“

Etwa $\frac{2}{3}$ aller Nahrungsmittelvergiftungen sind bakterieller Genese. Als häufigste Erreger (Tabelle 11) werden Salmonellen angezüchtet, gefolgt von *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolica*, Staphylokokken und *Escherichia coli*. Infektionen mit *Campylobacter jejuni* haben in den letzten Jahren an Zahl und Bedeutung sprunghaft zugenommen. Als weitere Erreger sind *Citrobacter*, *Enterobacter*, β -hämolisierende Streptokokken, Enterokokken u.a. zu nennen.

Tabelle 11. Die häufigsten Erreger bakterieller Nahrungsmittelvergiftungen

Erreger	Pathogenese	Inkubationszeit	Krankheitsdauer
<i>Salmonellen</i>	Invasiv, möglicherweise zusätzlich Enterotoxin wirksam	6–48 h (meist 12–24 h)	1–7 Tage
<i>Campylobacter jejuni</i>	Invasiv	3–5 Tage	1 Woche und länger
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Invasiv, Enterotoxin?	3–10 Tage	1–3 Wochen
<i>Staphylococcus aureus</i>	Intoxikation: Enterotoxine (A–E) in kontaminierter Nahrung präformiert	2–6 h	6–24 h
<i>Escherichia coli</i>	Invasiv; Enterotoxin	1–3 Tage	1–3 Tage
<i>Clostridium perfringens</i> Typ A	Enterotoxin	8–22 h	1–2 Tage
<i>Clostridium botulinum</i>	Intoxikation: Toxin in kontaminierter Nahrung präformiert Lokalinfektion (bei Kindern): Toxinproduktion durch intestinal aufgenommene Keime	12–96 h (meist 18–36 h)	Tod nach 1–8 Tagen oder langsame Rekonvaleszenz über Monate
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	Invasiv, zusätzlich Enterotoxin wirksam	2–48 h (meist 12–18 h)	2–5 Tage
<i>Bacillus cereus</i>			
Verläufe mit Erbrechen	Intoxikation: Toxin in kontaminierter Nahrung präformiert	1–5 h	12–24 h
Durchfällen	Enterotoxin	8–20 h	12 h

Klinisches Bild. Nach kurzer Inkubationszeit verlaufen bakterielle Nahrungsmittelvergiftungen in der Regel unter dem Bild eines meist plötzlich beginnenden Brechdurchfalls mit wäßrigen Dünndarmstühlen und Abdominalkrämpfen. Besonders schwere Verläufe können zum Kreislaufversagen führen. Blutig-schleimige Stühle werden beobachtet, sie weisen auf eine Mitbeteiligung des Dickdarms hin (Shigellosen, enteroinvasive *E. coli*, selten *Vibrio parahaemolyticus*). In den meisten Fällen bilden sich die Symptome nach Stunden oder wenigen Tagen spontan wieder zurück.

Laborbefunde. Versuch der Erregerisolierung aus Stuhl oder Nahrungsmitteln. Enterotoxin von *Staphylococcus aureus* kann durch Immundiffusion mit spezifischen Antiseren im Stuhlmaterial und in den Lebensmitteln nachgewiesen werden.

Therapie. Symptomatische Maßnahmen; Antibiotica sind in der Regel nicht erforderlich (nur bei schweren Verläufen; s. entspr. Kapitel).

Meldepflicht besteht bereits bei Verdacht auf mikrobiell bedingte Lebensmittelvergiftung.

g) Gesamtüberblick über die Ätiologie der Durchfallerkrankungen

Der Arzt wird häufig mit dem Syndrom „Durchfall“ oder „Brechdurchfall“ konfrontiert. Im Anschluß an die Abhandlung der durch Enterobakterien ausgelösten Durchfallerkrankungen soll daher in Tabelle 12 ein Überblick über das äußerst vielgestaltige Gesamtspektrum der Durchfallerkrankungen gegeben werden.

h) Pest

Definition. Die Pest ist primär eine Zoonose der Nagetiere. Die menschliche Pest verläuft als akute, oftmals fulminante Infektionskrankheit. Es werden die Bubonen- oder Beulenpest, die seltene Hautpest sowie die Lungenpest und septische Verläufe (Pestsepsis) unterschieden. Erreger ist *Yersinia* (früher: *Pasteurella*) *pestis*.

Bubonen- oder Beulenpest (80% der Verlaufsformen). Nach einer Inkubationszeit von 2–5 (bis zu 10) Tagen beginnt die Erkrankung meist plötzlich mit Fieber, Conjunctivitis, Kopfschmerzen, Erbrechen, Durchfällen, Kreislaufkollaps und zentralnervösen Erscheinungen (Schwindel, Benommenheit, Delirien etc.). Die Milz ist regelmäßig vergrößert. Die Eintrittspforte, der Flohstich, zeigt meist keine Reaktionen; mitunter kommt es jedoch hier zur Ausbildung von Papel, Vesikel, Pustel oder Karbunkel. Die Erreger dringen zu den regionalen Lymphknoten vor und rufen dort eine hämorrhagisch-nekrotische Entzündung nach wenigen Tagen hervor. Das umgebende Bindegewebe zeigt ein entzündliches Ödem. Diese schmerzhaften, bis faustgroßen Lymphknotenschwellungen (Bubonen) finden sich meist in der Inguinalregion, wobei die Veränderungen zu Einschmelzungen und Fisteln führen können. Der entzündliche Prozeß kann in diesem Stadium ohne Therapie ausheilen, in der Regel schreitet er jedoch fort, wobei weitere Lymphknoten erfaßt werden und schließlich ein Erregereintritt in die Blutbahn stattfindet. Im Rahmen dieser sekundären Septicämie zeigen sich infektiöse Herde mit Nekrosen und Hämorrhagien in zahlreichen Organen, einschließlich der Meningen. Ausgedehnte Blutungen sind Folge der Endotoxinwirkung.

Tabelle 12. Differentialdiagnose der „Durchfallkrankheiten“

Krankheit	Klinische Charakteristika	Klärung der Diagnose
1. Infektionskrankheiten mit „obligaten“ Durchfällen		
<i>Gastroenteritis salmonellosa</i>	Akut fieberhafter Beginn, faeculente Stühle, Koliken (Gruppenerkrankungen!)	Bakteriologisch
<i>Bakterielle Ruhr</i> (Shigellose)	Akut fieberhafter Beginn, blutig-schleimige Durchfälle, Tenesmen, Koliken	Bakteriologisch, serologisch, epidemiologisch
<i>Amobenruhr</i>	Subakuter Beginn mit geringem oder fehlendem Fieber, blutig-schleimige Durchfälle, Tenesmen	Amobennachweis, epidemiologisch, serologisch
<i>Cholera</i>	Perakuter Beginn, Untertemperatur, Reiswasserstühle, Exsiccose, keine Koliken, keine Tenesmen	Bakteriologisch, epidemiologisch, serologisch
<i>Bakterielle Nahrungsmittelvergiftung</i> (<i>Clostridium perfringens</i> , Staphylokokken etc.)	Kurze Inkubation, Brechdurchfälle, Koliken mit oder ohne Fieber, meist kurzer Verlauf	Bakteriologisch (Stuhl, Nahrungsmittel), evtl Toxinnachweis
<i>Colenteritis der Säuglinge</i>	Brechdurchfälle bei Säuglingen und Kleinkindern mit wäßrig-schleimigen Durchfällen, Fieber, Exsiccose	Bakteriologisch, serologische Differenzierung der Colistämme
<i>Virusenteritis</i> (Rotaviren, Norwalk-Agens u. a.)	Schleimig-wäßrige Durchfälle, Übelkeit, Erbrechen, Koliken, allgemeines Krankheitsgefühl	Direkter Virusnachweis im Stuhl (Elektronenmikroskopie, serologischer Antigennachweis)
<i>Gonorrhoeische Proktitis</i>	Stuhldrang, blutig-schleimige Stuhlbeimengungen	Bakteriologisch, serologisch
<i>Enteritische Verlaufsform einer Infektion mit Yersinia pseudotuberculosis oder Y. enterocolitica</i>	Durchfälle mit oder ohne Fieber	Bakteriologisch, serologisch
<i>Campylobacter-fetus-Enteritis</i> (<i>C. fetus</i> subspecies jejuni)	Durchfälle, Tenesmen, Blut im Stuhl, Fieber	Bakteriologisch
2. Infektionskrankheiten mit häufigen „Begleitdurchfällen“		
<i>Botulismus</i>		Toxinnachweis
<i>Trichinellose</i>		Klinisch, biotisch, serologisch
<i>Scharlach</i>		Klinisch, bakteriologisch
<i>Masern</i>	Initiale Durchfälle von uncharakteristischer Beschaffenheit, nicht obligat und in der Minderzahl der Fälle	Klinisch, serologisch
<i>Virushepatitis</i>		Klinisch, serologisch
<i>Influenza</i>		Klinisch, serologisch
<i>Malaria tropica</i>		Plasmodiennachweis
<i>Typhus - Paratyphus</i>		Bakteriologisch, serologisch
<i>Brucellose (Morbus Bang)</i>		Serologisch, bakteriologisch
<i>Tularamie</i> (abdominale Form)		Bakteriologisch, serologisch
<i>Morbus Weil</i>		Bakteriologisch, serologisch
<i>Gelbfieber</i>	Während der Erkrankung mehr oder minder regelmäßig auftretende uncharakteristische Durchfälle	Klinisch, Erregernachweis, serologisch, epidemiologisch
<i>Denguefieber</i>		
<i>Pappataci-Fieber</i>		
<i>Bornholmer Krankheit</i>		Klinisch, serologisch
<i>Septische Erkrankungen</i>		Klinisch, Erregernachweis
<i>Darmtuberkulose</i>		Klinisch, Erregernachweis
<i>Infektionen durch Yersinia enterocolitica oder Y. pseudotuberculosis</i>	Durchfälle, Fieber, „Appendicitis“, Sepsis	Bakteriologisch, serologisch
3. Nichtinfektiös bedingte Diarrhöen		
<i>Vergiftungen (exogen)</i> As, Hg, Pilze, Alkohol	Akute Durchfälle (Brechdurchfall), z. T. Gruppenerkrankungen (gemeinsame Mahlzeit)	Giftnachweis
<i>Uramie</i>	Brechdurchfall	Klinisch

Tabelle 12 (Fortsetzung)

Krankheit	Klinische Charakteristika	Klärung der Diagnose
<i>Medikamentös</i> : Eisen, Colchicin, Cytostatica, Biguanide, Ganglienblocker, Abführmittel	Durchfälle (Brechdurchfälle)	Medikamentenanamnese
<i>Allergie</i> (auf Nahrungsmittel)	Profuse schleimige Durchfälle mit Eosinophilie, meist mit allergischen Symptomen an anderen Organen gepaart (Conjunctivitis, Quincke-Ödem, Urticaria)	Klinisch
<i>Funktionelle Diarrhoen</i> (z. B. Colon irritabile, Angst etc.)	Uncharakteristische Durchfälle mit langer Vorgeschichte	Ausschlußdiagnose
<i>Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Proktitis, Darmamyloidose, Carcinome, Sprue, Maldigestions- und Malabsorptionssyndrome</i> etc.	Chronische Durchfälle bei organischer Darm-erkrankung	Klinisch

4. Durchfälle durch Parasiten und Protozoen

<i>Helminthiasis</i>	Gelegentlich Durchfälle bei Ascariasis und Bandwürmern	Parasitennachweis
<i>Balantidiose</i>	Ähnlich der Amöbenruhr	Protozoennachweis
<i>Coccidiosis</i>	Durchfälle, Fieber und Schüttelfrost, Anorexie	Protozoennachweis
<i>Lamblasis</i>	Diarrhoen, evtl. Malabsorptionssyndrom	Protozoennachweis

Gefürchtet ist die sekundäre Lungenpest, die zum Ausgangspunkt einer neuen Infektkette von Mensch zu Mensch durch Tröpfcheninfektion werden kann (Lungenpestepidemien).

Lungenpest. Die hochinfektiöse Lungenpest (5% der Verlaufsformen) kann sekundär als Folge einer Sepsis bei Bubonenpest auftreten. Die primäre (Inkubationszeit wenige Stunden), durch Inhalation der Keime akquirierte Lungenpest zeigt einen fulminanten Verlauf mit Husten und reichlich bakterienhaltigem blutigem Sputum. Die Erkrankung führt unter Dyspnoe, Cyanose, Intoxikation und septischen Erscheinungen fast immer innerhalb von 2–5 Tagen zum Tode.

Primäre Pestsepsis. Sie ist selten und führt foudroyant mit Schüttelfrösten, Erbrechen, blutigen Durchfällen, Haut- und Schleimhautblutungen und Kreislaufkollaps in wenigen Tagen zum Tode, bevor sich lokale Organveränderungen ausbilden können. Häufiger entsteht eine Pestsepsis sekundär als Folge einer Erregeraussaat bei Bubonenpest.

Hautpest. Sie ist ebenfalls selten (2% der Verlaufsformen) und entsteht einmal durch Fortschreiten der Primärläsion, wobei Karbunkel und mitunter mutilierende Hautveränderungen entstehen. Zum anderen kann sie Folge einer hämatogenen Erregeraussaat mit disseminierter Ausbildung von Pusteln (Differentialdiagnose zu Varicellen und Pocken) oder ausgedehnten Hautblutungen (schwarzer Tod) sein.

Neben der beschriebenen schweren Erkrankungsform gibt es alle Übergänge bis zu symptomlosen Infektio-

nen. Eine leichte Bubonenpest wird als *Pestis minor* bezeichnet. Sie tritt häufiger gegen Ende einer Pestepidemie auf.

Bakteriologisch-serologische Befunde. Erregernachweis im mikroskopischen Direktpräparat aus Gewebepunktat, Drüseneiter, excidiertem Gewebe oder Rachenabstrich. Mit Hilfe der Immunfluoreszenz ist eine rasche Identifizierung möglich. Aus dem gleichen Untersuchungsmaterial, ferner aus Blut, Sputum, Stuhl und Urin, müssen außerdem Kultur- und Tierversuche durchgeführt werden. Die Keime wachsen unter aeroben Bedingungen. Versuchstiere sind weiße Ratten oder Meerschweinchen. Äußerste Vorsicht ist bei der Entnahme von Untersuchungsmaterial und bei der diagnostischen Verarbeitung angezeigt. Besteht Verdacht auf chronische Infektion mit *Yersinia pestis*, kann versucht werden, Titeranstiege von Antikörpern gegen *Yersinia pestis* nachzuweisen. Diese Untersuchung ist Speziallaboratorien vorbehalten.

Differentialdiagnose. Tularämie, Lymphogranuloma inguinale, Lues, Milzbrand, pyogene Infektionen und incarcerierte Leistenhernien sind auszuschließen, bei Lungenpest alle anderen Pneumonieförmigen.

Therapie. Entscheidend für die Prognose ist der frühe Einsatz der Therapie. Bei Lungenpest und Pestsepsis galt Streptomycin als Mittel der Wahl, anfangs 2–4 g täglich, später 1 g; Therapiedauer etwa 10 Tage. Es kann vermutet werden, daß andere Aminoglykoside zu gleichen Behandlungsergebnissen führen. Als Reservemittel kommen Chloramphenicol, anfangs 3–4 g täglich, oder Tetracyclin, 2 g täglich oral, in Frage, evtl. Kombination Chloramphenicol + Streptomycin.

Prognose. Vor Einführung der Chemotherapie betrug die Letalität bei Bubonenpest 30–50%, bei Lungenpest praktisch 100%. Seither liegt die Todesrate bei 4–10%.

Prophylaxe. Sorgfältige Isolierung (Quarantäne) und laufende Desinfektion von Sputum, Eiter, Urin und Stuhl. Vor allem bei Lungenpest ist der Schutz des Pflegepersonals durch Gesichtsmasken und besondere Schutzkleidung vorgeschrieben.

Eine Entrattungsaktion sowie die Vernichtung der Überträger durch Insecticide sind weiterhin notwendig.

Immunprophylaxe. Bei Reisen in Endemiegebiete wird eine aktive Immunisierung empfohlen. Die Impfung mit abgetöteten Erregern (Herstellung in England und in den USA; der Impfstoff kann über internationale Apotheken bezogen werden) hat sich im Vietnamkrieg bewährt, jedoch ist der Impfschutz von kurzer Dauer. Kein sicherer Schutz. Durch wiederholte Applikationen des Impfstoffes kann die Schutzwirkung erhöht werden.

Meldepflicht bei Verdacht, Erkrankung und Tod. Weitere Sondervorschriften: Siehe entsprechende Merkblätter.

i) Infektionen durch *Yersinia pseudotuberculosis* und *enterocolitica*

Definition. Infektionen mit *Yersinia pseudotuberculosis* (Pseudotuberkulose) führen zu 3 nicht immer scharf trennbaren Krankheitsverläufen:

- a) der enteralen oder pseudoappendicitischen Verlaufsform, wobei Symptome einer Appendicitis oder mesenterialen Lymphadenitis vorherrschen.
- b) der enteritischen und
- c) der septicämisch-typhösen Verlaufsform.

Die durch *Yersinia enterocolitica* ausgelösten Erkrankungen führen fast zu den gleichen Bildern wie bei Infektionen durch *Y. pseudotuberculosis*.

Epidemiologie. Beide Erreger sind weltweit verbreitet. Erkrankungen werden mit zunehmender Häufigkeit beobachtet, seitdem an die Möglichkeit dieser Infektionen öfter gedacht wird und bakteriologische sowie serologische Untersuchungsmethoden vorliegen.

Yersinia pseudotuberculosis ist in der Tierwelt (Katzen, Hunde, Meerschweinchen, Goldhamster, Vögel, Felsmäuse, Maulwurf etc.) weit verbreitet. Menschliche Erkrankungen entstehen wahrscheinlich durch Kontakt mit gesunden keimausscheidenden oder kranken Tieren, durch Schmierinfektionen oder kontaminierte Lebensmittel. Gruppenerkrankungen werden beschrieben. Die Infektkette dieser Anthroprozoonose ist bisher noch nicht genau bekannt. Krankheitshäufungen treten im Spätherbst und Winter sowie im Frühling auf.

Die Epidemiologie der Erkrankung durch *Yersinia enterocolitica* ist bisher unbekannt. Der Erreger wird bei gesunden Menschen und Tieren (Katzen, Kühen, Hunden, Schweinen etc.) gefunden. Menschliche Erkrankungen sind möglicherweise auf direkten Kontakt mit

Keimausscheidern (Mensch, Tier), auf kontaminierte Nahrungsmittel bzw. auf Kontakt mit bakterienhaltigen Ausscheidungen von Mensch und Tier zurückzuführen. Gruppenerkrankungen wurden beobachtet.

Pathogenese. *Yersinia pseudotuberculosis* ruft bei der enteralen oder pseudoappendicitischen Verlaufsform der Infektion eine Entzündung der Appendix sowie der ileocecalen Lymphknoten mit lokaler Peritonitis hervor, häufig ist gleichzeitig auch das terminale Ileum mit seiner Serosa entzündlich verändert, wobei die Wand verdickt und teigig, die Serosa ödematös und gerötet erscheint.

Infektionen mit *Yersinia enterocolitica* führen häufiger zu enteritischen Verläufen, weiterhin sind pseudoappendicitische oder enterale sowie septische Krankheitsbilder möglich. Die Kenntnisse zur Pathogenese und Histologie sind noch lückenhaft, das Bild einer abscedierenden reticulocytären Lymphadenitis ist bei enteralen oder pseudoappendicitischen Verläufen nicht nachweisbar.

Immunpathologisch bedingte Begleit- oder Folgeerkrankungen (Erythema nodosum, reaktive Arthritiden) werden bei beiden Yersiniosen beobachtet, wobei das Auftreten reaktiver Arthritiden mit dem HLA-Antigen B27 korreliert ist.

Infektionen durch *Yersinia pseudotuberculosis*. Die enterale oder pseudoappendicitische Verlaufsform tritt v.a. bei Kindern und Jugendlichen unter Fieber (38°–40 °C), Leukocytose mit relativer Lymphocytose, BSG-Beschleunigung und Schmerzen im rechten Unterbauch auf, was in der Regel eine Appendektomie zur Folge hat. Makroskopischer Befund sowie Lymphknotenhistologie führen zur Diagnose. Der Verlauf ist in der Regel gutartig und komplikationslos.

Die akute oder subakute enteritische Form einer pseudotuberkulösen Yersiniose ist von Enteritiden anderer Genese nicht zu unterscheiden. Dies gilt im übertragenen Sinn auch für die septicämisch-typhöse Verlaufsform, die unbehandelt zu Ikterus, Leberabscessen, Hepatosplenomegalie sowie Befall weiterer Organe und zum Tode zwischen dem 10. und dem 20. Tag führt.

Reaktive Arthritiden und/oder ein Erythema nodosum können hinzutreten oder der Erkrankung folgen, weiterhin sind auch pseudotuberkulöse Yersiniosen mit ausschließlich extraintestinalen Symptomen, wie Conjunctivitis, Lymphknotenschwellungen oder Purpura rheumatica bekannt geworden.

Infektionen mit *Yersinia enterocolitica*. Unter den Yersiniosen haben Infektionen mit *Y. enterocolitica* ohne Zweifel die größere klinische Bedeutung. Diese führen bei Säuglingen, Kleinstkindern und Erwachsenen am häufigsten zu einer mit oder ohne Fieber einhergehenden akuten Enteritis, wobei Durchfälle und andere Abdominalsymptome bestehen.

Im älteren Kindes- und jugendlichen Alter dominieren pseudoappendicitische oder enterale Formen der

Infektion, wobei bioptisch eine mesenteriale Lymphadenitis oder Ileitis acuta besteht. Septische Krankheitsbilder werden immer häufiger bei Erwachsenen diagnostiziert (Letalität 50%).

Erythema nodosum und reaktive Arthritiden können die verschiedenen Krankheitsbilder begleiten bzw. häufiger ihnen nach Tagen oder Wochen folgen. Augenentzündungen, Reiter-Syndrom oder Karditis können hinzutreten.

Diagnose. Bei appendicitischen Symptomen, Durchfällen und Sepsis sollte immer auch an eine Yersiniainfektion gedacht werden! Dies geschieht noch viel zu wenig, so daß die relativ häufige Erkrankung vielfach verkannt oder übersehen wird.

Bakteriologisch-serologische Befunde. *Yersinia enterocolitica*: Bei akuten abdominalen Symptomen oder Enteritis, Erythema nodosum, Arthritis: Stuhl; bei Lymphknotenbefall, appendicitischen Symptomen oder Septicämie: Blut und Stuhl: Anzüchtung der Erreger. Das Kulturverfahren ist langwierig („Kälteanreicherung“) und zum Zeitpunkt der Erkrankung nicht immer erfolgreich. Serologisch muß versucht werden, Agglutinititeranstieg nachzuweisen (O-Antigene I–V). Kreuzreaktionen mit Brucellen sind möglich. Bei Arthritis durch Yersinien Rheumaserologie meist negativ, häufig HLA B27 vorhanden.

Yersinia pseudotuberculosis: Mesenteriale Lymphknoten, Appendixmaterial, Punktionseiter, resezierte Darmstücke: Kultur und Tierversuch (Meerschweinchen). Stuhl meist negativ. Blutkultur möglich (6 Tage). Agglutinititeranstieg gegen O-Antigene (Serotypen I–V).

Differentialdiagnose. In Abhängigkeit zur klinischen Symptomatik sind akute oder subakute Appendicitis, Morbus Crohn des terminalen Ileums, Katzenkratzkrankheit, Salmonellose, Brucellose, Darmtuberkulose sowie andere enterale oder septische Infektionen bakterieller oder viraler Genese auszuschließen.

Therapie. Yersinien sind resistent gegen Penicilline und Cephalosporine. Von der antibakteriellen Wirksamkeit her kommen Tetracycline und Cotrimoxazol in Betracht. Bei vorwiegend enteritischen Verlaufsformen ist eine antibiotische Therapie eher indiziert als bei der Gastroenteritis salmonellosa, bei septischen Krankheitsbildern in jedem Fall. Tetracycline sollten bevorzugt eingesetzt werden.

j) Cholera asiatica

Definition. Die Cholera ist eine akute Brechdurchfallerkrankung, ausgelöst durch ein Exotoxin von *Vibrio cholerae*. Der das Krankheitsbild prägende exzessive Wasser- und Elektrolytverlust kann innerhalb weniger Stunden zum Tode des Patienten führen, in anderen Fällen treten mittelschwere oder lediglich abortive Verläufe auf.

Epidemiologie. Die Cholera ist in Südostasien und Indien endemisch. Da die Choleravibrionen natürlicherweise nur für den Menschen pathogen sind, so ist auch der Mensch die einzige direkte oder indirekte Infektionsquelle. Die Erreger werden durch faecale Verunreinigung über Wasser und Nahrung meist indirekt übertragen, während direkte Kontaktinfektionen äußerst selten sind. Von den Endemiegebieten Südasiens ausgehend hat die Cholera in einem raschen Seuchenzug 1971, 1973 und 1974 Spanien, Portugal und Italien erreicht. Als Ausbreitungswege kommen Schiffsverkehrsstraßen, Handelswege und der internationale Flugverkehr in Frage.

Pathogenese. Die Erkrankung tritt dann auf, wenn eine sehr große Zahl der säureempfindlichen Erreger oral aufgenommen wird, die Säurebarriere des Magens überwindet, in der Folge den Dünndarm besiedelt und sich dort vermehrt. Dabei dringen die Keime nicht in die Schleimhaut oder Blutbahn ein, sondern wirken über ein Exotoxin (Enterotoxin, Molekulargewicht 84000), das sie bei ihrer raschen Vermehrung freisetzen. Dieses schnell und irreversibel an den Bürstensaum der Enterocyten gebundene Toxin führt zu einer Aktivierung der in der basolateralen Membran lokalisierten Adenylatcyclase. Dadurch kommt es zu einer Anreicherung von cyclischem 3',5'-Adenosinmonophosphat (cAMP) in den Enterocyten, welches einmal den Einstrom von Na^+ und Cl^- in die reifen Enterocyten im Bereich der Zottenspitzen inhibiert und zum anderen die Sekretion von Cl^- sowie möglicherweise auch HCO_3^- aus den Epithelzellen der Krypten stimuliert. Folgen sind hohe Wasser- und Elektrolytverluste in das Darmlumen (isotone Flüssigkeit), verbunden mit profusen Durchfällen, Exsiccose und metabolischer Acidose. Bei verzögert einsetzender Therapie (Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution) treten Schock, Nierenversagen und Hypokaliämie auf. Während der Einwirkung des Enterotoxins bleibt der aktive Glucose- Na^+ -Transport an der Zellmembran der Enterocyten intakt, ein Befund, der therapeutisch zur Reduktion der Wasser- und Elektrolytverluste bei Cholera ausgenutzt wird (orale Gabe einer Glucose-Elektrolyt-Lösung). Licht- und elektronenoptisch finden sich zwar deutliche Veränderungen an der Mucosa des Cholerakranken, die Epithelabdeckung bleibt jedoch erhalten.

Klinisches Bild. Mindestens 90% aller Cholerainfektionen verlaufen symptomlos, bei 5–10% treten mittelschwere Durchfallerkrankungen auf, während lediglich 1% ein hochdramatisches Krankheitsbild zeigen. Dieses entwickelt sich nach einer Inkubationszeit von 1–3 Tagen (Stunden bis 10 Tagen) in der Regel plötzlich mit profusen wäßrigen Stühlen. Im Gegensatz zur Ruhr bestehen keine Tenesmen und krampfartigen Leibschmerzen. Fieber fehlt charakteristischerweise, bzw. es bestehen sogar Untertemperaturen. Die Stühle sind zunächst halbflüssig bis flüssig, schließlich jedoch nur noch flüssig und mit Schleimflocken durchsetzt (reiswasserartig),

wobei der Flüssigkeitsverlust 1–30 l/Tag betragen kann. Dabei enthalten die durchfälligen Stühle durchschnittlich 135 mmol/l Na^+ , 15 mmol/l K^+ , 45 mmol/l Bicarbonat und 100 mmol/l Cl^- /l. Kurz nach Auftreten des Durchfalls setzt auch Erbrechen ein, gleichfalls in Form voluminöser wäßriger Entleerungen. Als Folge des großen Flüssigkeits- und Elektrolytverlusts bestehen Blutverdickung, Durst, heisere Stimme, eingefallene Wangen und Augen, kahnförmig eingezogener Leib und runzelige Hände (Waschfrauenhände). Wegen des verminderten Turgors kann die Haut in Falten abgehoben werden, weiterhin treten Wadenkrämpfe und metabolische Acidose auf. Mit fortschreitender Exsiccose entwickelt sich ein Kreislaufversagen: Hypotonie, Tachykardie, Hypothermie, Tachypnoe und Oligurie bis zur Anurie. Bei ausgeprägtem Schock sistieren die Durchfälle. Komaähnliche Bilder sind Folgen einer stärkeren Acidose. Der Tod kann bereits nach wenigen Stunden eintreten (Cholera siderans), meist erfolgt er bei ungenügender Behandlung am 1. oder 2. Tag nach Beginn des Flüssigkeitsverlusts durch Kreislaufversagen. Patienten, die diese Phase der Erkrankung überstehen, erholen sich relativ rasch, wobei in den Fällen ohne Antibiotikabehandlung die Durchfälle am 5.–7. Tag mit dem Auftreten von zirkulierenden Antikörpern sistieren. Andererseits kann sich jedoch bei einigen dieser Patienten ein postcholerisches Nierenversagen einstellen und in der 2.–3. Woche zum Tode führen. Gefürchtete Komplikationen sind Sekundärinfektionen wie Hauteiterungen, Pneumonien oder Sepsis, die sich mit erhöhten Körpertemperaturen im Reaktionsstadium anzeigen. Auch Mischinfektionen mit Typhus, Paratyphus oder Ruhr können das Krankheitsbild beeinflussen.

Diagnose. Die Verdachtsdiagnose wird in Epidemien leicht gestellt, wenn ein Patient Zeichen der Exsiccose und des Kreislaufversagens, verbunden mit reiswasserartigen Durchfällen, zeigt. Wegen der Gefährlichkeit der Seuche und der damit verbundenen dringlichen Gegenmaßnahmen ist es entscheidend, leichtere Fälle bzw. die ersten Erkrankungen einer beginnenden Epidemie rasch und sicher zu diagnostizieren. Dazu ist der Nachweis des Erregers unerlässlich.

Bakteriologisch-serologische Befunde. Vibrionennachweis im Stuhl, weniger aussichtsreich ist das Erbrochene. Von Leichen wird der Inhalt einer Dünndarmschlinge zur bakteriologischen Untersuchung eingesandt. Das Wachstum von *Vibrio cholerae* ist bei einem pH von ca. 9,0 besonders rasch. Agglutinierende Antikörper gegen *Vibrio cholerae* sind vom Ende der ersten Krankheitswoche ab nachweisbar. Sie haben insbesondere bei sporadisch auftretenden Fällen von Cholera diagnostische Bedeutung.

Differentialdiagnose. Verschiedene andere Enterotoxinproduzierende Erreger, wie bestimmte *E.-coli*-Stämme, können ein der Cholera sehr ähnliches Krankheitsbild auslösen, wobei die durchfälligen Stühle jedoch nur

über einen vergleichsweise kürzeren Zeitraum bestehen. Dagegen treten bei akuter Amöben- oder Bacillenruhr nur selten derart exzessive Durchfälle auf, darüber hinaus gehen diese Erkrankungen mit Fieber, Tenesmen sowie Blut- und Zellbeimengungen zum Stuhl einher. Gelegentlich sind bei akuten Salmonellen reiswasserartige Stuhlentleerungen zu beobachten, weiterhin auch bei Intoxikationen mit Pilzen, Arsen oder Antimon. Nahrungsmittelvergiftungen durch Enterotoxinproduzierende Staphylokokken beginnen, im Gegensatz zur Cholera, meist mit Erbrechen, welches in der Folge als Symptom gegenüber den Durchfällen dominiert. Weiterhin können Malaria tropica (gastrointestinale Form) und Trichinellose choleriform beginnen.

Therapie. Im Vordergrund der Behandlung steht der frühzeitige und rasche Ausgleich des Flüssigkeits- und Elektrolytverlusts sowie der metabolischen Acidose. Die hohe Letalität, auch der letzten Epidemien, geht allein zu Lasten einer insuffizienten Therapie! Nur bei schwerer Dehydratation sollte i.v. behandelt werden; z.B. eine Lösung aus 5 g NaCl, 4 g NaHCO_3 und 1 g KCl auf 1 l Aqua dest., zunächst rasch, dann in gleichen Mengen wie die Ausscheidungen. Eine schnelle Umstellung auf orale Flüssigkeitszufuhr ist anzustreben: Lösung aus 20 g Glucose, 3,5 g NaCl, 2,5 g NaH_2PO_4 , 1,5 g KCl in 1 l Wasser (z.B. Elotrans).

Die Chemotherapie (Tetracycline 2 g täglich oder Cotrimoxazol 2 × 2 Tabl. täglich während 4 Tagen; auch Gyrasehemmer sind wirksam) vermag eine Abkürzung der Erkrankung herbeizuführen, wichtiger aber ist die Allgemeinbehandlung.

Prognose. Unter rechtzeitig und richtig durchgeführter Infusionsbehandlung sind Todesfälle an schwerer Cholera äußerst selten.

Immunität. Der Cholerainfektion folgt eine kurzdauernde Immunität der Darmschleimhaut.

Prophylaxe. Die Patienten sind streng zu isolieren, die Stühle müssen desinfiziert werden. Unter antibiotischer Behandlung werden die Stühle nach ca. 2 Tagen keimfrei. Auch ohne Chemotherapie erscheinen die Erreger nach Krankheitsende in der Regel nur noch wenige Tage im Stuhl. In einigen Fällen besteht jedoch Keimträgerum über mehrere Monate, wobei die Erreger im Stuhl, aber auch in der Galle nachweisbar sind. Unter den hygienischen Maßnahmen ist die Abort- und Trinkwasserhygiene das Entscheidende. Chemoprophylaxe (z.B. mit Tetracyclinen) ist prinzipiell möglich, hat bei langandauernder Massenbehandlung in manchen Gebieten zu starker Resistenzerhöhung geführt, die nach Absetzen der Mittel wieder zurückging.

Immunprophylaxe. Eine passive Immunisierung ist nicht möglich. Impfstoff für die aktive Immunisierung enthält abgetötete Erreger (verschiedene Stämme von *Vibrio cholerae*). Der Impfstoff wird 2mal im Abstand von 14 Tagen s.c. am Oberarm appliziert. Erste Dosis 0,5 ml, zweite Dosis 1,0 ml. Der Impfschutz setzt ca. 1–2 Wochen post vaccinationem ein. Er ist im internationalen Reiseverkehr vom 6. Tag post vaccinationem an gültig. Er muß nach 6 Monaten erneuert werden. Hier genügt 1 Injektion. Nach Applikation des Choleraimpfstoffes sind Lo-

kalreaktionen und fieberhafte Allgemeinreaktionen möglich (Endotoxine). Die aktive Impfung ist bei Reisen nach Asien (Indien und Pakistan), Vorderasien und Mittelfrika indiziert. Bei Ausreise aus Endemiegebieten kann die Behörde des Einreiselandes eine Impfung gegen Cholera verlangen. Die Impfung schützt zu ca. 50% vor Erkrankung, nicht jedoch vor Infektion, d.h. der Impfling kann *Vibrio cholerae* ausscheiden. Die Impfung wird deshalb von der WHO nicht mehr empfohlen. Hoffnungen auf Herstellung eines Impfstoffes auf der Basis eines Cholera-Enterotoxin-Toxoides haben sich bisher nicht erfüllt. Zur Zeit forciert man die Entwicklung von Lebendimpfstoffen auf der Basis attenuierter Mutanten von *Vibrio cholerae*, die oral appliziert werden können und lokale Immunität im Intestinaltrakt bewirken.

Meldepflicht besteht bereits bei Verdacht sowie bei Ausscheidertum.

k) Infektionen durch *Haemophilus*arten

a) Infektionen durch *Haemophilus influenzae*

Der Keim kommt als Saprophyt beim Menschen vor, ist aber auch Erreger schwerster Erkrankungen. Vor allem beim Kleinkind, seltener bei Erwachsenen, können Infektionen mit *Haemophilus influenzae* zu einer schweren eitrigen Meningitis führen, die sehr häufig mit einer Sepsis einhergeht, wobei gelegentlich auch ein Waterhouse-Friderichsen-Syndrom (s. „Meningokokkeninfektionen“, S. 124) auftreten kann.

Bei Kleinkindern ist besonders die durch den Erreger hervorgerufene Epiglottitis gefürchtet, die mit Schockzustand im Rahmen einer Septicämie einhergeht und zu raschem Larynxverschuß durch Schwellung der entzündeten Epiglottis führt.

Haemophilus influenzae tritt weiterhin als Erreger primärer Lobärpneumonien im Rahmen einer cyclischen Infektionskrankheit auf.

Besonders wichtig ist der Keim als Sekundärerreger von chronischen Bronchitiden (insbesondere bei Bronchiektasen), Bronchopneumonien, Otitis media und Sinusitis. Infolge häufiger hämatogener Streuungen bei *Haemophilus-influenzae*-Infektionen können metastatische Herde in verschiedenen Organen und Geweben auftreten und zu Pneumonien mit Pleuraempyemen, Meningitis purulenta, Gehirnabscessen, Osteomyelitis, Arthritis und Pyarthros, bakterieller Endokarditis und Perikarditis führen.

Therapie. Bei lebensbedrohlichen Infektionen (eitrige Meningitis v.a. beim Kleinkind) galt Chloramphenicol als Mittel der Wahl. Gegen Ampicillin häufig Resistenz (25%). Heute wird zumeist Cefotaxim bevorzugt. Bei weniger schweren Infektionen kommen nach wie vor Aminopenicilline in Betracht, ferner Cephalosporine (oral Cefaclor) oder auch Tetracycline.

β) *Ulcus molle* (weicher Schanker)

Definition. Beim *Ulcus molle* handelt es sich um eine Infektion, die meist durch Geschlechtsverkehr übertragen wird. Charakteristisch sind ulceröse Genitalläsio-

nen, die mit einer regionalen Adenopathie verbunden einhergehen können. Erreger ist *Haemophilus ducreyi*. Die Erkrankung kommt bei uns nur selten, am ehesten in Hafenstädten vor.

Klinisches Bild. Nach einer Inkubationszeit von 1–14 Tagen, im Mittel 4–5 Tagen, entwickelt sich an der Inoculationsstelle ein entzündlich geröteter Fleck, der sich rasch in ein Bläschen und in eine Pustel umwandelt. Nach Erosion zeigt sich ein scharf begrenztes, nicht induriertes Ulcus (weicher Schanker). In der Umgebung dieser Läsion können weitere Ulcerationen durch Autoinoculation entstehen, die miteinander gelegentlich zu größeren serpiginösen Läsionen verschmelzen. Diese Veränderungen finden sich in der Regel an der Innenseite des Präputiums, im Sulcus coronarius und am Frenulum, weiterhin an den Labien, der Clitoris und im Bereich des Introitus vaginae. Sekundärinfektionen mit Fusobakterien führen zu ausgeprägten destruktiven Veränderungen im Bereich der Geschlechtsorgane. Etwa 7–10 Tage nach Beginn der primären Läsion tritt bei 25–60% der Patienten eine in der Regel einseitig lokalisierte, schmerzhaftige Schwellung der regionalen Lymphdrüsen mit Rötung der darüberliegenden Haut auf. Es folgen Abscedierung (Fluktuation) und mitunter spontane Entleerung von Eiter aus der befallenen Drüse.

Diagnose. Der Nachweis eines weichen Ulcus verbunden mit einer schmerzhaften unilateralen Lymphknotenschwellung (Bubo) läßt die Diagnose vermuten. Die Diagnose eines Ulcus molle sollte keine Ausschlussdiagnose sein, da auch unspezifische Ulcerationen am Genitale auftreten können. Es ist weiterhin zu bedenken, daß Ulcus molle und Lues bzw. Lymphogranuloma inguinale (venereum) gemeinsam auftreten können.

Bakteriologisch-serologische Befunde. Exsudat aus Ulcusrand (Eiter aus Bubo): Darstellung des Erregers durch Anfärbung oder Dunkelfeldmikroskopie, kulturelle Anzüchtung. Ein Hauttest mit einer vorbehandelten Suspension aus *Haemophilus ducreyi* weist auf Infektion in der Vergangenheit hin (Ducrey-Test).

Therapie. Wirksam sind Tetracyclin, tgl. 1–2 g, oder Minocyclin, tgl. 0,2 g, für 2–4 Wochen, evtl. kombiniert mit einem Sulfonamid. Auch Cephalosporine, Erythromycin, Streptomycin, Cotrimoxazol und Chloramphenicol können erfolgreich sein.

5. Bacteroidaceae und verwandte Bakterien

Bakterien dieser Gruppe sind gramnegative Stäbchen. Sie wachsen nur unter streng anaeroben Bedingungen. Man unterscheidet 3 Genera der Familie der Bacteroidaceae: Bacteroides, Fusobacterium und Leptotrichia. Außerdem werden vorläufig 6 weitere Genera dieser Gruppe zugeordnet, darunter die Gattungen Butyrivibrio und Selenomonas. Es handelt sich insgesamt um Keime der normalen Flora der Mundschleimhaut, des oberen Respirationstraktes, des Intestinaltraktes und des

Urogenitaltraktes. Am häufigsten werden *Bacteroides fragilis* und *Fusobacterium nucleatum* isoliert, daneben *Bacteroides corrodens*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Bacteroides orales*, *Fusobacterium mortiferum*, *Fusobacterium varium*, *Fusobacterium necroforum*, *Leptotrichia buccalis*, *Butyrivibrio fibrisolvens* und *Selenomonas sputigena*.

Anhang: Anaerobe Infektionen

Bei eitrigen Infektionen sollte in jedem Falle die Anzucht von Erregern unter aeroben und gleichzeitig unter anaeroben Bedingungen erfolgen. Insbesondere bei Infektionen im Bereich des Intestinaltraktes, des Genitaltraktes und der Bauchdecken sind anaerob wachsende Bakterien häufig an eitrigen Erkrankungen beteiligt, meist in Form von Mischinfektionen. Klinischer Verdacht besteht, wenn die Prozesse üble Gerüche verbreiten, wenn die Infektion in der Nachbarschaft zu Schleimhäuten lokalisiert ist, wenn nekrotisches, gangränöses Gewebe oder Pseudomembranbildung vorhanden ist, wenn Gasbildung vorkommt, wenn trotz negativer Blutkultur eine Endokarditis besteht und eine Therapie mit Penicillin oder Cephalosporinen in Kombination mit einem Aminoglykosid nicht anspricht, wenn eine Infektion in einem zerfallenen Krebsknoten auftritt, der schlecht durchblutet ist, wenn eine septische Thrombophlebitis oder eine Bißverletzung besteht, wenn man schwarzgefärbte blutige Exsudate oder „Dru-sen“ im Eiter findet, wenn eine typische Gasegangrän oder ein septischer Abort vorliegt, oder wenn ein gastrointestinaler chirurgischer Eingriff vorausgeht.

Das Untersuchungsmaterial muß unter anaeroben Bedingungen entnommen und zum Versand kommen. Am besten Rücksprache mit dem örtlichen Laboratorium: z. B. Materialentnahme in Spritze, Verwurf eines Tropfens, Verschluss der Kanüle durch Einstich in sterilen Gummistopfen, rascher Transport. Es gibt auch Röhrchen, gefüllt mit sauerstofffreiem Gas und einem Redoxindikator, durch deren Stopfen man das entnommene Material injizieren kann. Das Material darf schon bei der Entnahme möglichst nicht mit Sauerstoff in Berührung kommen.

In den meisten Fällen ist eine antibiotische Resistenzbestimmung durchzuführen.

Als Erreger kommen in Betracht:

- Bakterien der Gattung *Clostridium* (s. S. 116, 144).
- Anaerobe Kokken: *Peptostreptococcus*, *Peptococcus* (grampositiv); *Veillonella* (gramnegativ).
- Gramnegative, nicht-sporenbildende anaerobe Stäbchen: (s. Bacteroidaceae und Verwandte, S. 122 f.).
- *Campylobacter* (s. S. 95).
- Grampositive, nicht-sporenbildende, anaerobe Stäbchen: *Actinomyces viscosus*, *Arachnia propionica*, *Bifidobacterium eriksonii*, *Eubacterium alactolyticum*, *Eubacterium lentum*, *Propionibacterium acnes*, *Propionibacterium granulosum*.

Therapie. Bei Verdacht auf eine Anaerobierinfektion kann bis zum Vorliegen des Befundes oder wenn durch ungünstige Be-

dingungen der Materialentnahme und des -transportes eine Anzucht nicht gelingt, Clindamycin (3–4 × 300 mg/Tag per os; 3–4 × 600 mg i.v.) als Mittel der Wahl eingesetzt werden (*Bacteroides fragilis* und andere Anaerobier). Bei Pneumonien durch Anaerobier (*Bacteroides*, *Peptostreptokokken*, *Fusobakterien*) wird eine Kombination Penicillin G + Clindamycin empfohlen. Als Alternativen zu den Lincomycinen kommen v. a. bei Mischinfektionen anderer Lokalisation Cefoxitin, Lammoxactam, Cefotetan, Amoxycillin bzw. Ticarcillin + Clavulansäure, Imipenem und evtl. Chloramphenicol in Betracht.

Das Antitrichomonasmittel *Metronidazol* bzw. andere Nitroimidazole bewährten sich nicht nur gegen Protozoen sondern zeichnen sich auch durch eine bactericide Wirksamkeit bei obligaten Anaerobiern aus. (*Bacteroides*, *Fusobakterien*, *Clostridien*, weniger gegen *Peptostreptokokken*, *Actinomyces* u. a.). Sie können bei anaeroben pleuropulmonalen Infektionen, bei intraabdominellen Infektionen, bei tiefsitzenden anaeroben Infektionen des kleinen Beckens, bei Meningitis durch Anaerobier sowie möglicherweise bei einer durch *Bacteroides fragilis* hervorgerufenen Endokarditis eingesetzt werden. Eine besondere Indikation ist die Prophylaxe postoperativer Infektionen im Abdominalbereich durch fakultativ pathogene, anaerobe Keime. Die Dosierung bei der Therapie von Anaerobierinfektionen beträgt 3–6 × 400 mg täglich oral, 7 Tage oder länger, in Abhängigkeit von der klinischen Situation (bei i.v. Gabe Infusion von 500 mg alle 8 h anfänglich, später evtl. Dosisreduzierung).

6. Neisseriaceae und Veillonellaceae

Mikrobiologische Vorbemerkung. Die Familie der Neisseriaceae umfaßt gramnegative, aerob wachsende Kokken und coccobacilläre Formen. Man unterscheidet 4 Genera: *Neisseria*, *Branhamella*, *Moraxella* und *Acinetobacter*.

***Neisseria*:** *Neisseria meningitidis* ist Erreger von septikämischen Allgemeininfektionen mit Absiedlung in die Meningen und Auslösung einer Meningitis. Die Bakterien können aus dem Nasopharynx gesunder Meningokokkenträger isoliert werden. Man unterscheidet aufgrund von Kapselpolysacchariden 7 Gruppen: A, B, C, D, X, Y und Z. Bei Epidemien werden am häufigsten Bakterien der Gruppen A, B, C und Y nachgewiesen, bei uns vorwiegend Gruppe B.

Neisseria gonorrhoeae ist der Erreger von Entzündungen der Urogenitalschleimhaut bei Mann und Frau (der Gonorrhoe) sowie der Conjunctiva, daneben Erreger von Allgemeininfektionen mit besonderer Beteiligung der Gelenke und der Sehnscheiden.

Man unterscheidet aufgrund der Koloniebildung in Kulturen 4 morphologische Typen, von denen die Typen 1 und 2 virulent sind und Pili besitzen, die sie vor Phagocytose schützen und eine Bindung an das Schleimhautepithel vermitteln. Seit 1976 werden Gonokokken beobachtet, die auf Plasmiden das Gen der β -Lactamaseproduktion tragen (Penicillinresistenz).

Neisseria sicca, *Neisseria subflava*, *Neisseria mucosa*, *Neisseria lactamica*, *Neisseria flavescens* und ***Branhamella catarrhalis*** gehören zur normalen pharyngealen Flora, können jedoch sehr selten Meningitis hervorrufen.

Moraxella: *Moraxella lacunata* wird vorwiegend aus Tränenflüssigkeit isoliert. *Moraxella nonliquefaciens* aus dem Respirationstrakt und dem Nasopharynx, *Moraxella osloensis* und *Moraxella phenylpyruvica* vorwiegend aus Blut, Urin und Liquor. Zahlreiche weitere, bislang nicht klassifizierte *Moraxella*-species wurden aus menschlichem Untersuchungsmaterial verschiedener Art isoliert.

Acinetobacter: Zum Genus *Acinetobacter* gehören Keime, die auch unter der Bezeichnung *Herellea*, *Mima* und *Bacterium anitratum* (jetzt *Acinetobacter calcoaceticus*) bekannt sind. Sie sind bei Sepsisfällen auf Frühgeborenenstationen sowie bei Patienten mit neoplastischen Erkrankungen oder bei immunsuppressiver Therapie isoliert worden.

Die Familie der **Veillonellaceae** umfaßt strikt anaerob wachsende gramnegative Kokken. *Veillonellaceae alcalescens* kommt in der Mundflora des Menschen vor und wird nach operativen Eingriffen aus dem Blut isoliert. *Veillonella parvula* findet man bei Lungengangrän, in Abscessen und bei eitrigen Zahnerkrankungen.

a) Infektionen durch Meningokokken

Definition. Meningokokkeninfektionen können unter dem Bild einer akuten cyclischen Infektionskrankheit ablaufen. Leichteste Manifestationsform der Infektion ist ein uncharakteristischer Rachenkatarrh, dem sich bei Generalisation der Erreger eine akute oder subakute bis chronische Meningokokkensepsis anschließen kann. Das Organstadium ist charakterisiert durch Hautveränderungen, septische Absiedlungen an Gelenken, Endokard oder Knochen bzw. durch das Auftreten einer eitrigen Meningitis (Meningitis cerebrospinalis epidemica).

Epidemiologie. Meningokokken sind weltweit verbreitet. Die Erreger finden sich im Nasopharynx von Kranken, wichtigere Infektionsquelle sind jedoch asymptomatische Meningokokkenträger (ca. 5–10% der Bevölkerung), deren Rate in engen Wohngemeinschaften (Kasernen, Internaten) besonders hoch ist. Obwohl bei epidemischer Häufung von Meningokokkenkrankungen die Keimträgerzahlen bis 90% ansteigen können, besteht doch keine lineare Beziehung zwischen der Anzahl gesunder Meningokokkenträger und der Incidenz von Erkrankungen. Die Ansteckung erfolgt in der Regel durch direkten Kontakt sowie durch Tröpfcheninfektion, wobei jedoch die weitaus meisten Infektionen inapparent verlaufen und die Wahrscheinlichkeit einer manifesten Erkrankung auf 1:1000 geschätzt wird. Infektionen können in jedem Lebensalter auftreten, Kinder und Säuglinge sind jedoch besonders gefährdet (50% der Gesamterkrankungen). Darüber hinaus treten Keimträgereitum und klinische Erkrankungen bevorzugt beim männlichen Geschlecht auf. Erkrankungshäufungen sind im Winter/Frühjahr zu beobachten. Epidemien von Meningokokkenmeningitis sind bei uns nicht mehr

festzustellen. Eine besonders hohe Morbidität besteht dagegen u.a. in der afrikanischen Sahelzone (sog. Meningitisgürtel).

Pathogenese. Ausgangspunkt einer Meningokokkeninfektion ist die Besiedlung der Schleimhäute des Nasopharynx, wo sich die Erreger vermehren und eine katarhalische Entzündung hervorrufen können (Pharyngitis, selten Tracheobronchitis). Nach Ablauf der Inkubationszeit beginnt die hämatogene Generalisation, die zu einer akuten (Waterhouse-Friderichsen-Syndrom) oder subakut bis chronischen Meningokokkensepsis führen kann. Meist verläuft dieses Stadium jedoch abortiv und klinisch unerkannt. Kommt es jedoch zur Manifestation des Organstadiums, so sind Hautveränderungen und Entwicklung einer eitrigen Meningitis charakteristische klinische Bilder einer Meningokokkeninfektion. Dabei sind die basalen Meningen regelmäßig betroffen, häufig jedoch auch zusätzlich die Hirnkonvexität sowie die Rückenmarkshäute. In späteren Stadien finden sich mitunter Veränderungen im Sinne einer bakteriellen Encephalitis. Bei verzögertem Therapiebeginn kommt es zu einer Eindickung des Liquors und damit verbunden zum Auftreten eines Hydrocephalus.

Klinisches Bild. Die Inkubationszeit beträgt 2–10 Tage. Im typischen Fall ist eine Meningokokkeninfektion durch die Sequenz

- a) lokaler Rachenkatarrh,
- b) Generalisation mit Sepsis und
- c) Organstadium mit eitriger Meningitis und/oder anderen Organmanifestationen charakterisiert.

Nasopharyngitis: Diese verläuft als uncharakteristischer oder subklinischer Nasenrachenkatarrh, gelegentlich auch als Tracheobronchitis. Spontane Ausheilung nach wenigen Tagen.

Akute Meningokokkensepsis (Waterhouse-Friderichsen-Syndrom): Bei schwerer Infektion mit massiver Keiminvasion in die Blutbahn kann sich ein perakut verlaufendes septisches Krankheitsbild entwickeln, welches unbehandelt innerhalb von 12–48 h zum Tode führt. Aus voller Gesundheit heraus ist der Beginn meist abrupt und geht mit Schüttelfrost, heftigen Kopfschmerzen, Benommenheit, Schwindel, Kollaps oder Bewußtlosigkeit einher. Neben zunächst petechialen, dann sehr bald generalisierten flächenhaften Hautblutungen finden sich Hämorrhagien in Schleimhäuten, inneren Organen, Muskeln und Nebennieren (70–90% der Fälle). Ursache hierfür sind durch Meningokokkeninvasion bzw. Meningokokkenendotoxin ausgelöste Gefäßläsionen sowie eine ausgeprägte Verbrauchskoagulopathie. In der Folge sinkt die Körpertemperatur auf subnormale bis subfebrile Werte, desgleichen bildet sich innerhalb weniger Stunden ein Kreislaufversagen aus. In der Regel verläuft das septische Krankheitsbild derart foudroyant, daß es nicht mehr zur Ausbildung des Organstadiums (d.h. einer eitrigen Meningitis) kommt. Überwiegend

sind Kinder unter 2 Jahren befallen, jedoch kann dieses fulminante Krankheitsbild auch in jeder anderen Altersgruppe auftreten. Neben Meningokokken (90%) können Pneumokokken, Streptokokken, Staphylokokken und *Haemophilus influenzae* als Ursache in Frage kommen.

Subakute bis chronische Meningokokkensepsis: Mitunter kann die Generalisation der Erreger zu einem eher milden subakuten Krankheitsbild führen, welches mit Fieber, Myalgien und Arthralgien einhergeht und oft spontan, ohne Ausbildung einer Meningitis, ausheilt. Selten sind chronische Meningokokkensepticämien, die sich über Wochen hinziehen können, wobei maculopapulöse, roseolenartige oder petechiale Exantheme sowie septische Metastasen in verschiedenen Organen entstehen (Endokard, Gelenke, Knochen, Gehirnbrunste, Mittelohr, Labyrinth etc.). Die Ausbildung einer eitrigen Meningitis gehört ebenfalls nicht zu dieser Verlaufsform einer Meningokokkeninfektion.

Meningokokkenmeningitis (*Meningitis cerebrospinalis epidemica*): In einigen Fällen geht der Erkrankung ein kurzes Prodromalstadium in Form einer Nasopharyngitis oder Tracheobronchitis voraus. Das Generalisationsstadium manifestiert sich mit heftigen Allgemeinsymptomen, wie Temperaturanstieg, Schüttelfrost, Tachykardie, Erbrechen, Gliederschmerzen und schwerem Krankheitsgefühl. Nur wenige Stunden später lassen sich bereits die typischen Symptome einer Meningitis feststellen. So klagt der Patient über heftigste Kopfschmerzen, die bis in den Rücken ausstrahlen können. Infolge der entzündeten Meningen mit Reizung von sensiblen und motorischen Nervenwurzeln bestehen schmerzhafte Bewegungseinschränkungen bei Beugung und Drehung im Nacken (Nackensteifigkeit) sowie bei Bewegungen im Rücken (Rückensteifigkeit). Die Patienten nehmen mitunter eine Entlastungsstellung ein, wobei Episthotonus (Kissenbohren, Lordosehaltung der Wirbelsäule), Jagdhundlage (Seitenlage mit angezogenen Beinen) und Kahnbauch (eingezogene Bauchdecken) beobachtet werden. Bei passiver Bewegung des Kopfes kommt es zur Beugung der Knie- und Ellenbogengelenke (Brudzinski-Zeichen), während die passive Beugung im Hüftgelenk bei gestreckten Beinen schmerzhaft eingeschränkt ist (Lasègue-Zeichen) bzw. die Kniegelenke bei diesem Manöver spontan gebeugt werden (Kernig-Zeichen). Es können Blasen- und Extremitätenlähmungen in Form monoplegischer, spastischer oder schlaffer Paresen auftreten, die Haut- und Sehnenreflexe sind mitunter erloschen, der Babinski positiv. Infolge einer Reizung der Hinterwurzeln besteht in der Regel eine allgemeine Hyperaesthesie (Druckschmerzhaftigkeit der Wadenmuskulatur). Augenmuskellähmungen, Facialis-paresen sowie Schwerhörigkeit weisen auf eine Beteiligung der Hirnnerven hin. Der erhöhte Hirndruck führt zu Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Pupillenveränderungen, Stauungspapille, irregulärem sowie langsamem Puls und gering erhöhtem Blutdruck. Des weiteren können eine Cheyne-Stokes-Atmung sowie generalisier-

te oder focale Krämpfe auftreten. Als weitere Zeichen für eine cerebrale Schädigung haben Bewußtseinstörungen von leichter Somnolenz bis zur tiefen Bewußtlosigkeit zu gelten.

Nahezu immer tritt eine mitunter ausgeprägte Exacerbation latenter Herpesinfektionen in Form eines Herpes labialis oder facialis ein. Dies gilt auch für andere eitrige Meningitisformen. Charakteristisch sind weiterhin Hautveränderungen wie Masern- und Roseolen-ähnliche Exantheme, Petechien und großflächige Blutungen, die häufig im Rahmen schwerer Meningokokkeninfektionen auftreten.

Die Körpertemperatur ist in der Regel hoch und kann Werte über 40 °C erreichen. In schweren Fällen wird ein Fieberanstieg vermisst. Im Blut besteht eine erhebliche Leukocytose mit Linksverschiebung und Eosinopenie. Die BSG ist stark beschleunigt.

Verlauf und Prognose. Unter adäquater Therapie sinkt die Pleocytose nach spätestens einer Woche unter 1000/3 Zellen, die erhöhte Temperatur normalisiert sich meist nach 7–10 Tagen. Die Letalität beträgt etwa 10%, wobei als Todesursache das Hirnödem vorherrscht.

Komplikationen. Erblindung, Taubheit, Hydrocephalus, Paresen, geistige Retardierung und epileptiforme Anfälle werden heute als Folge einer Meningokokkenmeningitis kaum noch gesehen. Bakterielle Sekundärinfektionen können zu Otitis media oder Pneumonien führen. Selten sind metastatische Komplikationen an Gelenken, Herz oder anderen Organen.

Diagnose. Die Wahrscheinlichkeitsdiagnose einer Meningitis ergibt sich aus der Kombination von septischen und meningealen Symptomen wie Fieber, Nackensteifigkeit, Kopfschmerz und möglicherweise auch Bewußtseinstörung. Die sofortige, vor Einleitung einer Antibiotikatherapie durchgeführte Lumbalpunktion erlaubt die schnelle und sichere Diagnose einer Meningokokkenmeningitis: trüber bis eitrig-er Liquor bei erhöhtem Liquordruck, erhebliche Zellvermehrung (anfänglich 3000–10000, mitunter bis 100000/3 Zellen!) durch vorwiegend neutrophile Granulozyten sowie starke Erhöhung des Gesamteiweißes, Nonne-Apel und Pandy positiv, Liquorzucker extrem erniedrigt.

Bakteriologisch-serologische Befunde. Der direkte Erregernachweis im gefärbten Liquorpräparat mit den typischen, semmelförmigen gramnegativen Diplokokken, die z. T. intracellulär, z. T. extracellulär gelagert sind, ist die wichtigste Untersuchungsmethode. Die Untersuchung muß sofort nach Entnahme des Liquors erfolgen, da *Neisseria meningitidis* sehr schnell lysiert wird und geringe Keimzellen mikroskopisch nicht mehr erkannt werden können. Somit ist auch ein eitrig-er Liquor ohne nachweisbare Bakterien im höchsten Maße auf Meningokokkenmeningitis verdächtig. Es ist Sorge dafür zu tragen, daß der noch körperwarme Liquor so rasch wie möglich kulturell untersucht wird. Die Blutkultur ist zu-

weilen positiv. Ebenso kann der Erregernachweis mit dem Gewebesaft aus Ptechien gelingen. Meist ist bei septischen Erkrankungen durch *Neisseria meningitidis* der Erreger auch im Rachenabstrich nachweisbar, jedoch hat er allein keine ätiologische Bedeutung, da Meningokokkenträger verbreitet sind. Es sollte versucht werden, die isolierten Meningokokken serologisch den 7 Antigengruppen zuzuordnen. In manchen Fällen gelingt es, gelöste Meningokokkenantigene durch Immunodiffusion in Serum oder Liquor nachzuweisen.

Differentialdiagnose. Meningokokkeninfektionen können, v.a. in der frühen Phase, jeder systemischen Infektion mit anderen Erregern (Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken) ähneln, zumal auch bei diesen Erkrankungen initial oftmals katarrhalische Symptome der oberen Luftwege auftreten bzw. schwere Verläufe im Sinne eines Waterhouse-Friderichsen-Syndroms bekannt sind. Die endgültige Diagnose wird durch Isolation des kausalen Erregers gestellt. Bei jedem Fall von Meningismus und Fieber ist durch sofortige Liquorpunktion eine Diagnose herbeizuführen. Lymphocytäre Pleocytose spricht für das Vorliegen einer serösen Meningitis (s.S.64), bleibende granulocytäre Pleocytosen weisen auf eine purulente Meningitis hin.

Therapie. Der unverzügliche Therapiebeginn ist für die Prognose von entscheidender Bedeutung. Zuvor muß jedoch die diagnostische Lumbalpunktion vorgenommen werden; sie ist gleichzeitig die erste therapeutische Maßnahme. Sie muß wiederholt werden, solange erhöhter Liquordruck besteht.

Nur in Ausnahmefällen ist eine sofortige Chemotherapie vor der diagnostischen Lumbalpunktion gerechtfertigt (längerer Transport ins Krankenhaus). Die Antibioticamedikation ist in diesem Falle breitgefächert anzulegen (s.u.).

Die Bakterioskopie gestattet mit hoher Wahrscheinlichkeit die Erregerdiagnose oder eine grobe Einstufung und erleichtert die Antibioticaindikation.

Im Falle von *Neisseria meningitidis* ist Penicillin G Mittel der Wahl in einer Dosierung von 20 Mio. I.E. täglich i.v. (Kurzinfusionen alle 6 h), bei Penicillinallergie Chloramphenicol. Die Gesamtdauer der Chemotherapie richtet sich nach dem klinischen Bild.

Die perakute Meningokokkensepsis mit Waterhouse-Friderichsen-Syndrom kann durch sofortige Kombination hochdosierter Chemotherapie mit Corticosteroiden beherrscht werden.

In der symptomatischen Behandlung spielt die parenterale Flüssigkeits- und Elektrolytzufuhr und Bilanzierung besonders bei bewußtlosen Patienten eine wichtige Rolle. Gegen Unruhezustände und Kopfschmerzen sind Sedativa und Analgetica zu verabfolgen. Sorgfältig ist auf die Zeichen der zentralen Dekompensation (meist durch Hirnödem bedingt) zu achten. Die Behandlung muß dann unter Intensivpflegebedingungen durchgeführt werden, da evtl. rechtzeitig intubiert oder tracheotomiert werden muß mit nachfolgender assistierter Beatmung. Miktion und Defäkation sind zu kontrollieren. Ziel der Behandlung ist – bei Fortführen der Chemotherapie – die Besserung des Hirnödems, Beeinflussung der Hyperthermie und der Krampfbereitschaft.

Immunprophylaxe. Eine passive Immunprophylaxe ist nicht möglich. Aktive Schutzimpfungen können mit Vaccinen durchgeführt werden, die spezifische Polysaccharide der Gruppen A und C enthalten (Gruppe-A-Polysaccharid: Polymer von N-

Acetyl-O-acetylmannosamin-phosphat; Gruppe-C-Polysaccharid: Polymer von N-Acetyl-O-acetylneuraminsäure). Impfungen sind bei Reisen in Endemiegebiete (z.B. Nepal, bestimmte Distrikte von Brasilien) indiziert. Die Impfung schützt vor Infektion mit *Neisseria meningitidis* und damit vor Meningitis. Die Impfung ist verträglich. Gegen die bei uns vorwiegenden Meningokokken der Gruppe B gibt es keinen Impfstoff.

Meldepflicht besteht bei Erkrankung sowie Tod an Meningokokkenmeningitis.

b) Andere eitrige Meningitisformen

Definition. Es handelt sich um eitrige Entzündungen, die sich vorwiegend an der Leptomeninge von Gehirn und Rückenmark abspielen und durch verschiedene bakterielle Erreger hervorgerufen werden.

Ätiologie. Bezüglich des Erregerspektrums ist das Alter des Patienten wichtig. Im Neugeborenenalter wird eine bakterielle Meningitis v.a. durch B-Streptokokken, E.coli und *Listeria monocytogenes* verursacht, die vom weiblichen Genitale auf den Säugling übertragen werden. Nach dem 2. Lebensmonat werden über 80% aller bakteriellen Meningitiden durch 3 Erreger hervorgerufen: *Haemophilus influenzae*, Meningokokken und Pneumokokken. Im Kleinkindesalter (2 Monate bis etwa 6 Jahre) spielt *Haemophilus influenzae* die dominierende Rolle. Danach sind es fast ausschließlich Meningokokken und Pneumokokken. Pneumokokken treten häufig in den extremen Lebensaltern sowie bei chronischen Grunderkrankungen und Alkoholismus auf, während Meningokokken gelegentlich in Form kleinerer oder größerer Epidemien beobachtet werden.

Nach Unfällen oder Schädeloperationen spielen Staphylokokken und Enterobakterien (E.coli, Klebsiellen, *Serratia* u.a.) sowie *Pseudomonas* als Erreger eine Rolle. Bei chronischen Liquorfisteln verursachen häufig Pneumokokken das Bild einer eitrigen Meningitis, ebenso bei akuter Sinusitis oder Otitis media im Erwachsenenalter. Bei immunsupprimierten Patienten treten gramnegative Erreger (Enterobakterien, *Pseudomonas*) und Listerien in den Vordergrund.

Pathogenese. Am häufigsten entsteht eine eitrige Meningitis durch Fortleitung von bakteriellen Infektionen im Kopfbereich, wie Osteomyelitiden des Schädels (Otitis, Mastoiditis, Labyrinthitis) und der Wirbelsäule oder Affektionen der Nasennebenhöhlen, des Gesichtes (Erysipel) und der Kopfhaut. Weiterhin können eitrige Meningitiden im Rahmen von Allgemeininfektionen (Sepsis, bakterielle Endokarditis, Pyelonephritis, Pneumonien etc.) über eine hämatogene Aussaat der Erreger ausgelöst werden bzw. als Organmanifestation einer cyclischen Infektionskrankheit auftreten (Pneumokokken, *Haemophilus influenzae* etc.).

Klinisches Bild. Verläuft die Primärerkrankung klinisch stumm, so unterscheiden sich diese Formen eitriger Meningitiden nicht von der Symptomatik einer Meningokokkenmeningitis. Andererseits können neben das klassische Bild der Primärerkrankung allmählich oder plötzlich Symptome einer Meningitis treten und in der Folge den weiteren Verlauf bestimmen. Nicht selten sind aber dabei die meningealen Zeichen nur gering ausgeprägt, so daß die Entwicklung einer eitrigen Meningitis übersehen wird.

Diagnose. Bereits der geringste klinische Verdacht auf das Vorliegen einer eitrigen Meningitis rechtfertigt die Durchführung einer Lumbalpunktion. Die Konstellation einer polymorphkernigen Pleocytose mit erhöhtem Eiweiß und erniedrigter Glucose (weniger als 60% der gleichzeitig gemessenen Serumglucose) bei trübem bis eitrigem Liquor (Zellzahl über 1000/3) ist typisch für eine bakterielle Meningitis. Nach der mikroskopischen Begutachtung des Grampräparates kann eine Reihe von Meningitisserregern mit großer Wahrscheinlichkeit erkannt und somit bereits eine gezielte antibiotische Therapie eingeleitet werden. So zeigen sich Pneumokokken typischerweise als extracellulär liegende längliche grampositive Diplokokken, die sich mit der Schmalseite berühren und häufig von einer Schleimkapsel umgeben sind. *Haemophilus-influenzae*-Bakterien erscheinen als gramnegative oder gramlabile Stäbchen unterschiedlicher Länge (Pleomorphie). Die übrigen Erreger lassen sich bakterioskopisch nur grob in grampositive Kokken (Streptokokken, Staphylokokken, Enterokokken) oder gramnegative Stäbchen (*E.coli*, *Proteus*, *Pyocyaneus*, Klebsiellen) einteilen. Lactatkonzentration und LDH-Aktivität können zur Differenzierung zwischen bakterieller und aseptischer Meningitis beitragen. Ihre Spezifität ist aber beschränkt. Weiterhin kann der Nachweis von Endotoxin (bei gramnegativer Meningitis) und keimspezifischen Antigenen (Gegenstromoelektrophorese, Latex-Test u.a.) zur raschen Erregeridentifizierung im Liquor verwendet werden. Diese Untersuchungen sind dem Grampräparat an Sensitivität jedoch nicht eindeutig überlegen. In jedem Fall muß der Liquor kulturell weiter untersucht werden, ferner sind Sensibilitätsbestimmungen des isolierten Erregers unerlässlich. Neben der bakteriologischen Diagnostik betreffen weitere Maßnahmen die Suche nach dem Ausgangsherd der bakteriellen Meningitis (z.B. HNO- und Ophthalmologenkonsil).

Differentialdiagnose. Differentialdiagnostische Schwierigkeiten können besonders im Rahmen von Begleitmeningitiden auftreten, wenn diese eine nur mäßige Pleocytose mit polynucleären oder lymphocytären Zellen aufweisen. Begleitmeningitiden entstehen bei eitrigen Prozessen und Tumorzerfall in der unmittelbaren Nachbarschaft der Meningen und müssen differentialdiagnostisch in erster Linie gegenüber der Meningitis tuberculosa sowie Leptospielen- und Virusmeningitiden abgegrenzt werden (Differentialdiagnose der serösen Menin-

gitis s.S.64). Es ist weiterhin zu erwähnen, daß bei zahlreichen Infektionskrankheiten klinische Symptome auftreten, die auf eine Beteiligung der Hirnhäute hinweisen (Meningismus). In diesem Zusammenhang sind v.a. Pneumonien, Virusinfektionen sowie der Typhus abdominalis zu nennen. Im Liquor findet sich dabei eine diskrete lymphocytäre Pleocytose sowie eine geringgradige Eiweißvermehrung.

Therapie. Die Allgemeinbehandlung entspricht der bei Meningokokkenmeningitis. An erster Stelle steht die möglichst sofortige Ausschaltung des etwaigen Ausgangsherdes.

Folgende Chemotherapeutica sind bei den einzelnen Erregern, die auch bakterioskopisch weitgehend identifizierbar sind, indiziert.

Pneumokokken: Penicillin G 20 Mio. I.E. i.v. täglich.

Haemophilus influenzae: Cefotaxim, bisher Chloramphenicol und Aminopenicilline.

Bei gramnegativen Erregern ist die Chemotherapie anfänglich wie bei Sepsis (s.S.256ff.) mit unbekanntem Erreger zu führen und nach Erhalt des kulturellen Befundes mit Antibiotogramm entsprechend umzustellen.

Meldepflicht besteht bei Erkrankung sowie Tod an bakterieller Meningitis.

c) Infektionen durch Gonokokken

Definition. Die Gonorrhoe (Tripper) ist eine durch Gonokokken (*Neisseria gonorrhoeae*) hervorgerufene Infektion der Schleimhäute des Urogenitaltraktes. Durch hämatogene Aussaat des Erregers können in der Folge bakterielle Infektionen wie Arthritis, Meningitis, Endokarditis oder Sepsis auftreten.

Epidemiologie. Die Gonorrhoe ist weltweit verbreitet und wird vorwiegend durch den Geschlechtsverkehr übertragen. Als Keimreservoir ist der Kranke, aber auch asymptomatische chronische Keimträger anzusehen. Seit den 60er Jahren wird in allen Erdteilen ein enormer Anstieg der Gonokokkeninfektionen registriert. Ihre Häufigkeit wird auf 60–65 Mio. Neuinfektionen pro Jahr geschätzt. 1985 wurden in der Bundesrepublik Deutschland 36647 Fälle registriert.

Pathogenese. Gonokokken infizieren in erster Linie Schleimhäute, die aus Zylinderepithel bestehen. So ist beim Mann zunächst die Urethra in Form einer eitrigen Urethritis befallen, es folgen Prostatitis, Epididymitis und Entzündungen der Samenblasen. Die Erkrankung kann unter Ausbildung von Strikturen ausheilen. Dagegen sind die klinischen Zeichen einer Urethritis bei der Frau nur geringgradig ausgebildet. Die Cervix ist immer befallen, weiterhin können die Bartholin-Drüsen erkranken. Die Vagina ist beim Erwachsenen nicht infiziert, dagegen treten Vulvovaginitiden durch Gonokokken in der Präpubertät vorwiegend durch Schmierinfektionen auf. Bei Fortschreiten der Entzündung kommt es zur Entwicklung einer Endometritis, Salpingitis mit Pyosalpinx und tuboovariellen Abscessen, die zu Fibrosen,

Strikturen sowie zur Sterilität führen können. Eine Gonokokkenproktitis kann sowohl beim Mann als auch bei der Frau beobachtet werden. Beim Säugling ist die Gonorrhoe der Conjunctiven infolge einer Infektion durch die Geburtswege zu beachten.

Bei der nicht mehr so seltenen hämatogenen Aussaat von Gonokokken treten v.a. Gelenkentzündungen, aber auch Meningitiden, Endokarditiden und Sepsis auf.

Gonorrhoe. Die Inkubationszeit beträgt 2–8 Tage. Die Symptome beginnen beim Mann plötzlich mit dysurischen Beschwerden sowie Harndrang, verbunden mit zunächst schleimigem und später eitrigem Ausfluß aus der Harnröhre. Fieber besteht nicht, dagegen treten Temperaturerhöhungen im Rahmen einer Prostatitis, Samenblasenentzündung oder Epididymitis auf. Unbehandelt bilden sich die akuten Symptome nach Wochen zurück, ein möglicher schleimiger Ausfluß kann jedoch bestehen bleiben, wobei die Keime in der Prostata persistieren. Als Komplikationen sind Strikturen und Sterilität zu nennen.

Bei der Frau beginnt die Erkrankung ebenfalls häufig mit dysurischen Beschwerden sowie Harndrang, die Urethritis verläuft jedoch nur blande und kurzzeitig bzw. asymptomatisch. Häufig findet sich eine Entzündung der Bartholin-Drüsen mit Abszeßbildung. Die Cervixdrüsen sind immer befallen, wodurch ein schleimig-eitriges Ausfluß entsteht. Im Rahmen einer Gonokokkosalpingitis imponieren, nach plötzlichem Beginn, Temperaturerhöhungen sowie Schmerzen und Abwehrspannung im Unterbauch. Die nachfolgenden Strikturen und Verwachsungen der Eileiter können zur Sterilität führen.

Extragenitale Gonokokkeninfektionen. Eine *Gonokokkenproktitis* tritt bei Homosexuellen (Männern) sowie genitoanalen Schmierinfektionen (Frauen) auf. Hinweisende Symptome sind eitrig-blutige Stühle, Stuhldrang sowie Schmerzen beim Stuhlgang. Auch *Infektionen des Mund- und Rachenraums* (Tonsillitis, Pharyngitis) kommen vor. Eine eitrige *Blepharoconjunctivitis* wird bei Neugeborenen nicht mehr beobachtet (Credé-Prophylaxe), wohl aber bei Kindern und selten bei Erwachsenen (Schmierinfektion).

Fernkomplikationen treten als Folge einer hämatogenen Streuung der Erreger in 1–4% der Fälle auf. *Septicämische Verläufe* gehen mit intermittierenden Fieberschüben, wandernden Gelenkschmerzen sowie charakteristischen Hautveränderungen (schmerzhafte Papeln, Vesikel, hämorrhagische Pusteln) einher. Die *Arthritis gonorrhoeica* tritt in der Regel 3 Wochen nach Beginn der urogenitalen Gonokokkeninfektion auf. Die Symptome beginnen plötzlich mit Fieber und Leukocytose, in der Regel verläuft die Infektion zunächst unter dem Bild einer Polyarthritis der kleinen Gelenke (Hände, Füße), danach als Monoarthritis (Kniegelenk, oberes Sprunggelenk), wobei heftige Schmerzen, Rötung, Schwellung und Erwärmung am befallenen Gelenk auftreten. Blande sowie polyarthritische Verläufe werden ebenfalls be-

obachtet. Die *Perihepatitis acuta gonorrhoeica* ist als fibrinöse Entzündung des subphrenischen Raums charakterisiert und geht mit rechtsseitigen Oberbauchschmerzen sowie einem peritonitischen Lokalbefund einher. Betroffenen sind vorwiegend Frauen.

Differentialdiagnose. Bei Vorliegen einer Urethritis müssen v.a. Infektionen durch *E.coli*, Enterokokken, Staphylokokken und Proteuskeime sowie durch Trichomonaden, *Candida albicans* und Mykoplasmen differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden. Als Reiter-Syndrom wird die Trias Conjunctivitis, Urethritis und Gelenkschwellungen bezeichnet. Ferner sind eitrige Arthritiden durch pyogene Erreger sowie Gelenkaffektionen im Rahmen von Lues, Tuberkulose, Brucellose, Typhus, Ruhr, rheumatischem Fieber, rheumatoider Arthritis und eines akuten Morbus Boeck von einer Gonokokkenarthritis abzugrenzen.

Bakteriologisch-serologische Befunde. In frischen eitrigen Absonderungen aus Urethra, Cervix, Prostata, rectaler Mucosa oder Rachenschleimhaut läßt sich *Neisseria gonorrhoeae* im Direktausstrich nach Anfärbung mit Methylenblau oder durch Immunfluoreszenz leicht nachweisen. Die Präparate zeigen die typischen intracellulär gelagerten Diplokokken. In späteren Stadien oder bei chronischen Formen, ferner bei Generalisationen mit Absonderungen in die Gelenke muß die kulturelle Anzüchtung zu Hilfe genommen werden. Man streicht das Material sofort nach der Entnahme auf spezifischen Gonokokkennährböden aus, die zuvor angefordert werden. Die Kulturen werden 48 h lang in CO₂-Atmosphäre bebrütet. Die Medien enthalten Antibiotica, die unerwünschtes Wachstum von Begleitkeimen hemmen.

Bei Verdacht auf Vorliegen einer chronischen Gonokokkeninfektion und negativen Kulturen kann der Nachweis von Antikörpern in der KBR versucht werden. Die Methoden bedürfen jedoch einiger Verbesserungen. Der Nachweis von Antikörpern gegen die Gonokokkenpili scheint relativ hohe Spezifität und Verlässlichkeit bei der Diagnose asymptomatischer oder kulturell negativer Infektionen zu besitzen. Nur Titeranstiege sind verwertbar.

Therapie. Penicillin G war bei Gonorrhoe bisher Mittel der Wahl. Hochresistente Gonokokkenstämme (β -Lactamasebildner) sind meist auch gegen Tetracycline und Erythromycin resistent.

Dosierung von Penicillin G: 3 Tage hintereinander je 4 Mio. I.E. Penicillin G i.m. oder einzeitig 4 Mio I.E. i.m. plus 1 g Probenecid (3 g Amoxycillin plus 1 g Probenecid sind ebenfalls möglich).

Alternativen bei Penicillinallergie oder -resistenz:

Spectinomycin (bei Männern 2 g i.m., bei Frauen 2 × 2 g i.m.), Tetracyclin 1–2 g/Tag bzw. Doxycyclin 2 × 100 mg täglich für 1 Woche.

Cotrimoxazol: 2 × 2 Tabl., 7 Tage lang.

Weiterhin sind Cephalosporine (einmalige Gabe von z.B. Cefuroxim oder Cefotaxim i.m. bzw. i.v.), auch Erythromycin (3 g für 1 Woche) möglich.

Die Einmalbehandlung mit Gyrasehemmern kann sich sowohl durch die einfache und sichere Art der Anwendung (Tabletteneinnahme evtl. in der Praxis) als auch durch ihre zuverlässige Wirkung zur Therapie der Wahl entwickeln.

Bei komplizierter Gonorrhoe ist eine Anpassung der Behandlung bezüglich Dosis und Therapiedauer an die klinischen Gegebenheiten erforderlich.

Da die Penicillinbehandlung, jedoch auch andere Antibiotika, die Symptome einer gleichzeitig erworbenen Lues abschwächen oder verschleiern können, sind außer Kontrolluntersuchungen nach Ende der Gonorrhoebehandlung serologische Luestests nach 2–3 Monaten sowie 4–6 Monaten erforderlich.

Prognose. Mit Einführen der Antibiotica sind chronische Verläufe beim Mann selten geworden. Bei der Frau wird die Gonorrhoe wegen des blanden Verlaufs jedoch meist erst im chronischen Stadium entdeckt, so daß ascendierende Infektionen mit Komplikationen sowie metastatische Aussaat der Erreger häufiger als beim Mann sind.

Meldepflicht besteht im Krankheitsfall (ohne Namensangabe, jedoch unter Nennung von Alter und Geschlecht). Nur wenn der Kranke sich der Untersuchung/Behandlung entzieht, hat eine namentliche Meldung zu erfolgen.

7. Aerobe und anaerobe grampositive Kokken

(Micrococcaceae, Streptococcaceae, Peptococcaceae)

Mikrobiologische Vorbemerkungen. Aerobe und/oder fakultativ anaerobe grampositive Kokken werden in die beiden Familien der Micrococcaceae (3 Genera: *Micrococcus*, *Staphylococcus*, *Planococcus*) und der Streptococcaceae (5 Genera: *Streptococcus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *Aerococcus*, *Gemella*) eingeteilt, anaerobe Kokken in der Familie der Peptococcaceae.

Die wichtigsten pathogenen Species der Micrococcaceae und Streptococcaceae sind *Staphylococcus aureus* und *Staphylococcus epidermidis*, verschiedene Streptokokkenspecies, sowie *Streptococcus pneumoniae* (früher *Diplococcus pneumoniae*).

Lokale Ausbreitung von Infektionen mit *Staphylococcus aureus* führt zur Abszeßbildung, Generalisation zu schweren Allgemeininfektionen mit Absiedlungen in viele Organe. Toxisches Schocksyndrom. Nahrungsmittelverunreinigung mit *Staphylococcus aureus* kann durch Enterotoxinbildung Brechdurchfall hervorrufen.

Staphylococcus epidermidis kommt saprophytär auf Haut und Schleimhäuten vor. Als Erreger eitriger Infektionen isoliert man diesen Keim bei langwierigen Hirnventrikeldrainagen oder anderen Prozessen des ZNS, die drainiert werden. Auch Venenkatheter oder künstliche Herzklappen aus Plastikmaterial sind häufig mit diesem Erreger infiziert.

Micrococcus luteus und *M. rosea* kontaminieren gelegentlich eitrige Entzündungen, haben aber selbst keine pathogene Bedeutung.

Streptokokken teilt man ein

1. nach ihrem Hämolyseverhalten (komplett = β -Hämolyse; inkomplett = α -Hämolyse, Vergrünung; nichthämolyzierend = γ -Stämme),
2. nach ihrem Stoffwechselverhalten (aerob-anaerob: Peptostreptokokken s.d.),
3. serologisch aufgrund der Existenz von C-Polysacchariden (Gruppen A–Q nach Lancefield) und der M-Proteine (Typen 1–>60) oder fehlender C-Polysaccharidbildung.

Wichtigste Krankheitserreger dieser Gruppe sind die Streptokokken der Gruppe A, *Streptococcus pyogenes*.

Krankheitsbilder: Angina, fortgeleitete Entzündungen wie para- und peritonsilläre Abszesse, Otitis media, Mastoiditis, Hirnvenenentzündung; Nasennebenhöhlenentzündung; Scharlach; Hautinfektionen (Erysipel), Endometritis (Puerperalfieber), Sepsis mit Absiedlung und Ausbreitung in vielen Organen; Folgekrankheiten: rheumatisches Fieber, Nephritis.

Gruppe-B-Streptokokken sind in erster Linie tierpathogen, gehören aber auch zur normalen Flora der Vagina und können als Folge einer Infektion bei Durchtritt durch den Geburtskanal schwere Neugeboreneninfektionen mit Meningitis hervorrufen (*Streptococcus agalactiae*).

Gruppe-C-Streptokokken führen beim Menschen zu respiratorischen Erkrankungen (*S. equisimilis*, *S. zooepidemicus*, *S. equi*).

Gruppe-D-Streptokokken werden auch als Enterokokken bezeichnet. Sie gehören zur normalen Schleimhautflora des Darmes und der Vagina. Erreger von Harnwegsinfektionen und von Endocarditis lenta (u.a. *S. faecalis*, *S. faecium*, *S. durans*, *S. bovis*). Gruppe-G-Streptokokken wurden bei akuter Endocarditis lenta aus dem Blut isoliert.

Die anderen Gruppen kommen z.T. als Saprophyten auf den Schleimhäuten des Menschen vor und sind nur selten an entzündlichen Erkrankungen beteiligt, einige sind ausschließlich tierpathogen.

Streptokokken ohne C-Polysaccharid (*Streptococcus viridans*, *salivarius*, *mutans*, *sanguis* und *thermophilus*) rufen meist α -Hämolyse hervor, gehören zur normalen Flora des Nasen-Rachen-Raumes, des Darmes und des Urogenitaltraktes. Positive Blutkultur insbesondere bei Endocarditis lenta. Beteiligung bei Cariesentstehung.

Anaerobe Streptokokken (s. Peptostreptokokken).

Streptococcus pneumoniae: Mehr als 80 Serotypen aufgrund unterschiedlich endständiger Zuckerkonfigurationen der Polysaccharidkapsel. Bei Pneumonien von Erwachsenen werden in erster Linie Pneumokokken der Typen 1–9 isoliert, bei Kindern häufig Typ 14.

a) Infektionen durch Streptokokken

Definition. Aus der großen Gruppe der Streptokokken sind in erster Linie β -hämolyzierende Streptokokken der serologischen Gruppe A nach Lancefield, seltener auch

der Gruppen B, C und G für den Menschen pathogen. Sie rufen im typischen Fall Infektionen im Pharynx sowie an der Haut hervor: Tonsillitis, Pharyngitis, Scharlach, Erysipel. Darüber hinaus können die Erreger bei Sinusitis, Otitis media, Meningitis, Sepsis, Endokarditis, Pneumonien sowie Osteomyelitis, Wundeiterungen oder Phlegmonen als kausale Erreger isoliert werden.

Pathogenese. Als Virulenzfaktoren der β -hämolisierenden A-Streptokokken gelten Schleimkapseln sowie ein hoher Gehalt an M-Protein in der Zellwand des Erregers. Beide verhindern die Elimination der Keime durch Phagocytose, die jedoch rasch erfolgt, wenn Antikörper gegen M-Protein vorhanden sind. Infektionen hinterlassen eine jahrelang andauernde typenspezifische Immunität gegen M-Protein, von dem bisher mehr als 60 Typen serologisch abgegrenzt werden konnten. Wiederholte Erkrankungen sind somit nur durch Infektionen mit typendifferenten Erregern möglich.

Streptokokken der Gruppe A (C, G) geben verschiedene antigenwirksame Substanzen extracellulär ab: Streptolysin O, Streptokinase (Fibrinolysin), DPNase, DNase (Streptodornase), Proteinase und Hyaluronidase. Diese ermöglichen eine rasche Ausbreitung von Streptokokkeninfektionen im Gewebe (Hyaluronidase) sowie die Bildung von dünnflüssigem „Streptokokken“-Eiter (Streptokinase, Streptodornase). Weiterhin bewirkt die extracelluläre Abgabe von erythrogenem Toxin die Entstehung des Exanthems im Rahmen einer Scharlacherkrankung. Dieses Toxin wird von lysogenen (d.h. Bacteriophagen-infizierten) β -hämolisierenden Streptokokken der Gruppe A (selten auch C und G) gebildet.

Ein besonderes Merkmal von Streptokokkeninfektionen sind Erkrankungen, die ca. 2–3 Wochen nach dem Streptokokkeninfekt auftreten: Glomerulonephritis und akutes rheumatisches Fieber. Diese entstehen auf dem Boden von immunologischen Reaktionen als Antwort auf die initiale Streptokokkeninfektion. In diesem Zusammenhang ist die Beobachtung bemerkenswert, daß Glomerulonephritis und rheumatisches Fieber praktisch nicht gemeinsam bei ein und demselben Patienten auftreten. Dies wird auf das Vorkommen von „nephritogenen“ und „rheumatogenen“ Streptokokkenstämmen zurückgeführt. So wird ein akutes rheumatisches Fieber nahezu ausschließlich nach Streptokokkeninfektionen des Nasopharynx beobachtet, während Glomerulonephritiden in erster Linie als Nachkrankheiten von Hautinfektionen, aber auch von respiratorischen Erkrankungen durch Streptokokken entstehen.

Streptokokkenangina und -pharyngitis, s.S.171.

a) Scharlach

Definition. Scharlach ist eine durch β -hämolisierende Streptokokken der Gruppe A (mitunter auch der Gruppen C und G) und ihr Toxin (erythrogenes Toxin), selten

auch durch hämolysierende Staphylokokken hervorgerufene kontagiöse Infektionskrankheit, die charakteristischerweise mit einer Angina und einem Exanthem einhergeht, welches unter Schuppenbildung abheilt.

Epidemiologie. Die Krankheit tritt v.a. in der kalten Jahreszeit (Dezember bis Mai) auf. Keimreservoir sind klinisch oder subklinisch Erkrankte sowie asymptomatische Keimträger. Die Ansteckung erfolgt vorwiegend durch Tröpfcheninfektion, selten indirekt über Gegenstände oder Speisen (Milch). Besonders empfänglich sind Kinder zwischen 5–15 Jahren (Kontagionsindex 35%), Erkrankungen können aber auch in anderen Altersgruppen auftreten. Der Scharlachpatient ist in den ersten Tagen kaum ansteckend, eine Isolierung ist somit auch nach Ausbruch des Exanthems noch sinnvoll.

Pathogenese. Eintrittspforten sind der Nasenrachenraum, aber auch Wundflächen (Wund- oder Wochenbettscharlach). Das Scharlachexanthem tritt als Folge des von lysogenen Streptokokken abgegebenen erythrogenen Toxins auf, wobei mindestens 5 unterschiedliche, typenspezifische Toxine bekannt sind. Die Erkrankung hinterläßt eine langdauernde Immunität, die gegen das typenspezifische M-Protein des infizierenden Streptokokkenstamms und gegen das jeweilige erythrogene Toxin gerichtet ist. Zweiterkrankungen an Scharlach (1–4% der Fälle) sind nur möglich, wenn eine Infektion mit einem Streptokokkenstamm eintritt, der ein anderes erythrogenes Toxin bildet. Die meisten Stämme produzieren jedoch die beiden häufigsten Toxine A und B, teilweise sogar 3 (A–C). Die Anwesenheit einer antitoxischen Immunität schützt dagegen nicht vor A-Streptokokkeninfektionen ohne Exanthembildung, da die antibakterielle Immunität streng typenspezifisch ist und die Vielzahl der Typen wiederholte Infektionen erlaubt. Auf diese Weise erklärt sich das häufige Vorkommen von Streptokokkenanginen bei Erwachsenen in der Umgebung von scharlachkranken Kindern. Die Empfänglichkeit für Scharlach kann mit Hilfe des *Dick-Tests* geprüft werden: Bei Vorliegen von Antikörpern gegen erythrogenes Toxin ruft eine intradermale Injektion dieses Toxins keine Erythem- oder Ödembildung an der Injektionsstelle hervor (negativer Dick-Test). Weiterhin kann die spezifische Natur des Scharlachexanthems durch das *Schultz-Charlton-Auslöschphänomen* geprüft werden: Injektion spezifischen Antitoxins in eine exanthematische Hautpartie, die abbläßt, wenn das Exanthem durch erythrogenes Toxin der Streptokokken hervorgerufen wurde. Beide Testungen werden jedoch wegen einer zu großen Fehlermöglichkeit (Antigendifferenzen der Toxine) kaum eingesetzt. Ein akutes rheumatisches Fieber, mit oder ohne Karditis, tritt bei unbehandelten Streptokokkeninfektionen in ca. 2–3% der Fälle als allergische Komplikation auf, während Glomerulonephritiden eine Häufigkeit von 0,04–18% nach dem Initialinfekt aufweisen.

Klinisches Bild. Die Inkubationsdauer ist nicht genormt und beträgt im Mittel 3–5 Tage (1–24 Tage). Aus voller

Gesundheit heraus setzt plötzlich das Krankheitsbild mit Fieber (bis 39,5 °C), Kopf-, Hals- und Gliederschmerzen ein, selten mit Übelkeit, Erbrechen sowie Durchfällen. Kinder zeigen häufig cerebrale Störungen mit Delirien und Krampfanfällen. Die Tonsillen erscheinen geschwollen mit den Zeichen einer katarrhalischen, folliculären oder lacunären Angina, wobei die regionalen Lymphdrüsen im Kieferwinkel druckdolent vergrößert sind. Die Rötung der Tonsillen setzt sich diffus oder fleckig bis zum Rachen, zur Uvula oder zum weichen Gaumen fort (Enanthem). Die Zunge ist zunächst weißlich belegt. Am 3.–4. Krankheitstag beginnen sich diese Beläge abzustößen, wobei die Papillen besonders am Zungenrand unter dem weißen Belag rot hervorragen (Erdbeerzunge). Nach völliger Abstoßung imponiert vom 6. Krankheitstag an die charakteristische tiefroter Zunge (Himbeerzunge) mit starker Papillenhypertrophie (Abb. 13).

Abb. 13. Scharlachzunge. (Aus Pädiatrie 1957, S. 466. Vorlage zur Verfügung gestellt von Prof. J. Stroder, Würzburg)

Am 2. Krankheitstag beginnt das typische, nicht juckende *Scharlachexanthem* (Abb. 14). Es ist meist blaßrosa und besteht aus feinen Flecken. Hochrote Exantheme sind heute selten. Die Veränderungen beginnen in der Regel an Hals und Brust und verteilen sich rasch über den Rumpf und die Extremitäten. Sie sind in den Achselhöhlen, dem Unterleib, der Inguinalregion und der seitlichen Lendengegend am deutlichsten ausgebildet, wo es in leichten Fällen allein, neben den Innenseiten an Armen und Beinen, nachweisbar sein kann. Das Gesicht ist gerötet und zeigt die charakteristische circumorale Blässe. Kleinere petechiale Blutungen sind harmlos und können darüber hinaus auch durch mechanische Stauung (Rumpel-Leede-Phänomen) ausgelöst werden. Größere Hämorrhagien weisen auf einen schweren, heute seltenen Verlauf hin (toxischer Scharlach). Auch urticarielle und fleckige, juckende Exantheme (*Scarlatina variegata*) werden bei diesen Verläufen gesehen. Das Exanthem verschwindet meist zwischen dem 6. bis 9. Tag, in leichten Fällen hält es auch nur wenige Stunden an. Damit ist gleichzeitig Wohlbefinden, eine Normalisierung der Körpertemperatur sowie eine Abheilung der Tonsillitis verbunden. Danach setzt eine feine Schuppung im Gesicht und am übrigen Körper ein, die in der 2. Krankheitswoche abgeschlossen ist. Ihr folgt eine großflächige lamellöse Schuppung an den Handinnenflächen und Fußsohlen. Diese Veränderungen sind für Scharlach pathognomonisch und werden auch bei Scharlach ohne Exanthem gesehen. Leber und Milz können in der ersten Krankheitsphase vergrößert sein.

Abb. 14. Scharlachexanthem und Ausloschphänomen an rechter Bauchseite (Kraus-Morawitz Scharlach, Berlin u. Wien Urban & Schwarzenberg 1931)

Das *Blutbild* zeigt eine Leukocytose mit Linksverschiebung sowie toxischen Granulationen und Döhle-Körperchen (basophile Schlieren im Cytoplasma von Neutrophilen). Gelegentlich Auftreten einer Eosinophilie (ab 3.–5. Tag). Die BSG ist stark erhöht. Im *Urin* finden sich Urobilinogenvermehrung, febrile Albuminurie, häufig Aceton und Mikrohämaturie.

Komplikationen. Während der akuten Krankheitsphase (1. Woche) können durch Streptokokken ausgelöste eitrige und septische Komplikationen sowie toxische Schäd-

den an Haut und verschiedenen Organen auftreten. Zu den bakteriell bedingten Komplikationen gehören der Peritonsillarabszeß, die Otitis media, weiterhin Sinusitis, Sinusthrombosen, eitrige Lymphadenitis, eitrige Rhinitis und Bronchopneumonien. Schwere ulceronekrotische Anginen mit schmierigen Belägen (*Scharlachdiphtheroid*) sind heute selten, desgleichen Sepsisfälle. Das gleiche gilt für die eitrige Meningitis, die sich jedoch später sekundär aus einer Otitis media oder Sinusitis entwickeln kann.

Während der 1. Krankheitswoche auftretende leichte, durch Erregertoxin hervorgerufene toxische Schäden an Herz, Nieren und Gelenken sind häufig. Hierbei zeigen sich leichte Myokarditiden, die mit Tachykardie, EKG-Veränderungen sowie einer Herzvergrößerung einhergehen. Die toxischen Nierenveränderungen manifestieren sich als interstitielle Frühnephritis mit guter Prognose, wobei geringe Proteinurie und Mikrohämaturie ohne Bluthochdruck und Ödeme auftreten. Die Toxinwirkung auf die Gelenke hat das sog. *Scharlachrheumatoid* zur Folge. Hierbei handelt es sich um eine Synovitis, die komplikationslos nach 1–2 Wochen abheilt.

Von diesen, in der 1. Krankheitswoche manifesten bakteriellen und toxischen Komplikationen sind Erkrankungen abzugrenzen, die als immunologisch bedingte Reaktionen auf den initialen Streptokokkeninfekt ca. 2–3 Wochen nach Beginn des Scharlachs auftreten: Glomerulonephritis und akutes rheumatisches Fieber. Bei der klassischen *Glomerulonephritis* werden Bluthochdruck, Ödeme, Hämaturie, Albuminurie sowie in schweren Fällen Oligurie bis Anurie beobachtet. Zum Formenkreis des *rheumatischen Fiebers* gehören Chorea minor, rheumatische Endomyoperikarditis sowie akute Polyarthrit (Einzelheiten s. Spezialkapitel). Scharlachpatienten müssen daher über 2–4 Wochen laufend überwacht werden.

Besondere Verlaufsformen. Der Scharlach kann als abortive Erkrankung mit geringer Beeinträchtigung, minimalen Rachenveränderungen und flüchtigen Exanthenen einhergehen. Daneben sind Verläufe mit Scharlachangina und -enanthem, jedoch ohne Exanthem, bekannt, ferner Erkrankungen mit leichten Rachenveränderungen, aber ausgeprägtem Exanthem und umgekehrt mit flüchtigem Exanthem, aber heftiger Tonsillitis. Gefürchtet ist der seltene *toxisch-fulminante Scharlach*, der innerhalb weniger Tage mit hohen Temperaturen, Ikterus, Erbrechen, Durchfällen, hämorrhagischer Diathese unter Ausbildung eines bläulich getönten Ausschlages und einer Cerebralintoxikation (Krämpfe, Koma) zum Tode führen kann.

Nach Abheilung der Primärerkrankung kommt es bei 2% der Fälle innerhalb von 6 Wochen nach Krankheitsbeginn zu einem Scharlachrezidiv, das in der Regel in abgemilderter Form verläuft. Hierbei handelt es sich wahrscheinlich nicht um Rezidive, sondern Neuinfektionen mit typendifferenten Streptokokkenstämmen bei noch nicht genügend ausgebildeter antitoxischer Immunität.

Doppelerkrankungen von Scharlach und Diphtherie oder Kombinationen mit Varicellen, Masern oder Erysi- pel sind keine Seltenheit.

Diagnose. Bei charakteristischem Verlauf ist die Diagnose eines Scharlachs leicht zu stellen. Führende Symptome sind akut fieberhafter Beginn mit Tonsillitis und Enanthem sowie die Ausbreitung und Verteilung des feinfleckigen Exanthems. Mit dem Auftreten der Him-

beerzunge findet sich im Blutbild als weiterer diagnostischer Hinweis eine Eosinophilie. Häufig kann jedoch bei leichten Fällen die endgültige Diagnose erst aufgrund der Hautschuppung bzw. lamellösen Abhebung der Haut an Händen und Füßen gestellt werden.

Bakteriologisch-serologische Befunde (s. S. 136).

Differentialdiagnose. Differentialdiagnostische Probleme können mitunter bei der Abgrenzung gegenüber Arzneimittlexanthemen (juckend!), Röteln und Masern auftreten. Weiterhin ist auch daran zu denken, daß durch Penicillintherapie bei Anginen scharlachähnliche allergische Exantheme auftreten können.

Therapie. Therapeutica der Wahl sind die Penicilline (Penicillin G oder Oral-Penicilline, z. B. Penicillin V). Durch die Penicillinbehandlung werden die Streptokokken innerhalb von 24–48 h aus dem Nasenrachenraum eliminiert. Neben rascher klinischer Besserung und Entfieberung wird prophylaktisch die Häufigkeit von Komplikationen, insbesondere das akute rheumatische Fieber und die Glomerulonephritis, vermindert. Daher ist eine möglichst frühzeitige optimale Penicillinbehandlung anzustreben. Außerdem wird der Seuchenausbreitung entgegengewirkt und die Isolierungsdauer verkürzt.

Da die Komplikationen nach Streptokokkenangina ebenso auftreten wie nach Scharlach, sollen beide Krankheiten mit einem Penicillin behandelt werden. Die Dosierung beträgt bei Erwachsenen durchschnittlich 0,8 Mio. I. E. (–1 Mio. I. E.) Penicillin G i. m. täglich (Verzögerungspenicillin). Oral-Penicilline sind nur indiziert, wenn eine zuverlässige Einnahme garantiert ist (z. B. Penicillin V, 3 Mio. I. E. täglich). Therapiedauer 10 Tage. Bei Kindern ist die Dosis dem Alter entsprechend geringer. Bei Vorliegen eitriger Komplikationen sind höhere Dosierungen erforderlich.

Nur bei Überempfindlichkeit gegenüber Penicillin oder Therapieversagern nach Penicillintherapie (Gegenwart von β -Lactamasepositiven Staphylokokken und/oder Anaerobiern?) kommen Erythromycin, Lincomycine, orale Cephalosporine oder Tetracycline in Frage.

Trotz der Penicillintherapie ist Bettruhe erforderlich; ärztliche Überwachung ist bis zum Ende der 3. Woche anzuraten (Herz- und Urinbefund kontrollieren).

Besteht der Verdacht auf eine Doppelerkrankung von Scharlach und Diphtherie, sollte zusätzlich Diphtherieserum verabfolgt werden. Eine Otitis ist bei Kindern oft latent, weshalb sich in Zweifelsfällen die frühzeitige Zuziehung des Facharztes empfiehlt.

Prophylaxe. Sie umfaßt die Isolierung der Patienten sowie die prophylaktische Gabe von Penicillin bei Kontaktpersonen. Weiterhin laufende und Schlußdesinfektion.

Passive und aktive Immunprophylaxe sind nicht erfolgreich.

Meldepflicht besteht bei Todesfall.

β) Erysipel

Definition. Das Erysipel ist eine akute, durch β -hämolyisierende Streptokokken der Gruppe A (mitunter auch der Gruppe C) oder selten auch durch hämolysierende

Staphylokokken hervorgerufene Entzündung der Haut und Schleimhäute, die durch eine scharf umgrenzte, flächenhafte Rötung gekennzeichnet ist. Mitunter treten rezidivierende und chronische Verläufe auf.

Epidemiologie und Pathogenese. Erysipiele treten v. a. an Gesicht und Kopf, aber auch an allen übrigen Körperteilen auf. Eintrittspforten sind in erster Linie kleinste Hautverletzungen. Die Infektion breitet sich über die Lymphspalten des Coriums der Haut aus. Sie hinterläßt keine Immunität, die Neigung zu wiederholten Rezidiven ist sogar im gewissen Sinn für diese Erkrankung charakteristisch. Krankheitshäufungen sind im Spätsommer und Herbst zu beobachten, wenn die unbedeckte Haut häufiger kleinen Traumen und Insektenstichen ausgesetzt ist. Die Kontagiosität ist nicht groß.

Klinisches Bild. Die Inkubationszeit schwankt zwischen wenigen Stunden und mehreren Tagen. Danach setzt die Erkrankung plötzlich mit Schüttelfrost, Fieber und starker Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens ein. Um die Eintrittspforte bildet sich zunächst eine lokalisierte Hautrötung, die sich innerhalb von Stunden oder wenigen Tagen weiter ausbreitet und in der Regel straffe Hautpartien ausspart oder hier zum Stillstand kommt. Das befallene Areal ist hochrot, heiß und schmerzhaft gespannt, Ödeme treten besonders in Hautpartien mit lockerem Unterhautzellgewebe auf. Charakteristisch ist die scharfe Abgrenzung des Erysipels zur nichtbefallenen Haut, in den Randbezirken fallen weiterhin typische zungenförmige Ausläufer des Exanthems in die gesunde Umgebung auf. Besondere Verlaufsformen sind das Erysipelas vesiculosum, pustulosum, bullosum und gangraenosum. Diagnostische Probleme können sich besonders beim Schleimhauterysipiel ergeben, wobei Erysipiele der Mundschleimhaut zum Glottisödem führen können. Beim sog. Wandererysipiel (Erysipelas migrans) treten, nach Abheilung der befallenen Hautpartien, erneute Erkrankungen an einer anderen Stelle auf, wobei die unmittelbar benachbarten Hautpartien verschont bleiben. Chronisch rezidivierende Erysipiele am Unterschenkel sind oftmals nur schwer von einer Thrombophlebitis zu unterscheiden.

Komplikationen. Hierzu gehören Phlegmonen, Abscesse und septische Verläufe. Gefürchtet sind Sinusthrombosen und Meningitis bei Gesichts- oder Kopferysipiel. Rezidivierende Erkrankungen führen mitunter durch Verödung der Lymphgefäße zur Elephantiasis. Es ist zu bedenken, daß eine Glomerulonephritis als immunologisch bedingte Folgekrankheit ca. 3 Wochen nach der Streptokokkeninfektion auftreten kann.

Diagnose. Diese kann aufgrund der charakteristischen, scharf begrenzten, schmerzhaften, flächenhaften Rötung, verbunden mit Fieber und Anschwellung der regionalen Lymphknoten, leicht gestellt werden.

Bakteriologisch-serologische Befunde (s. S. 136).

Differentialdiagnose. Das Erysipiel ist differentialdiagnostisch gegenüber allergischen Hautreaktionen, Erythema exudativum multiforme, akutem Ekzem, Dermatitis sowie dem Schweinerotlauf (Erysipeloid) abzugrenzen.

Therapie. Penicillin ist auch beim Erysipiel Mittel der Wahl: 1–2 Mio. I.E. Penicillin G täglich i.m. über 5–10 Tage bzw. Oral-Penicilline. Höhere Dosen sind nur bei Sepsis erforderlich; bei Penicillinallergie kommen Erythromycin, Lincomycine oder Tetracycline in Frage. Bei chronisch-rezidivierenden Verlaufsformen muß die Therapie auf 4–6 Monate ausgedehnt werden (evtl. mit Benzathin-Penicillin G).

γ) Weitere Infektionen durch Streptokokken

Streptokokken der Gruppe A können weiterhin Erreger von Phlegmonen, Impetigo contagiosa, Puerperalfieber, Pneumonien, Sepsis, Osteomyelitis (5–10%) und gelegentlich auch von Infektionen der Harn- und Gallenwege sein.

Von besonderer Bedeutung sind vergrünend wachsende Streptokokken (*Streptococcus viridans*) und, weit weniger häufig, auch nichthämolisierende Streptokokken als Erreger einer subakuten bakteriellen Endokarditis. Diese Erkrankung entsteht durch bakterielle Besiedlung v. a. des Klappenendokards, wobei eine Vorschädigung des Gewebes (congenitale oder erworbene Herzfehler) Voraussetzung für das Angehen der Infektion ist. Häufigste Erreger sind vergrünend wachsende Streptokokken und nichthämolisierende Streptokokken (65–85%) sowie Enterokokken (5–15%). Enterokokken (Streptokokken der Gruppe D) können weiterhin bei Pyelonephritiden als kausale Erreger isoliert werden.

Streptokokken der Gruppe B (*Streptococcus agalactiae*) kommen als Ursache bakterieller Infektionen des weiblichen Genitaltrakts in Frage: Kolpitis, Endometritis, Adnexitis und Pelvioperitonitis. Da der Erreger relativ häufig (4–26%) im Genitale schwangerer Frauen isoliert werden kann, sind Infektionen des Neugeborenen möglich. Diese verlaufen entweder in der Frühform (innerhalb der 1. Lebenswoche) als Neugeborenensepsis oder als Spätform (2.–8. Lebenswoche) in Form einer eitrigen Meningitis mit hoher Letalität (10–20%).

Bakteriologisch-serologische Befunde (s. S. 136).

Therapie. Die Basis der antibiotischen Behandlung ist bei allen Streptokokkeninfektionen ein Penicillin je nach Art der Erkrankung evtl. in unterschiedlicher Dosierung oder in Form einer Kombinationstherapie (z. B. bakterielle Endokarditis).

Zur Behandlung der Enterokokkeninfektionen (Streptokokken der Gruppe D) sind Aminopenicilline wirksamer und daher vorzuziehen. Einzelheiten über die Therapie sind bei den entsprechenden Kapiteln nachzulesen.

b) Infektionen durch Pneumokokken (*Streptococcus pneumoniae*)

Pneumokokken kommen als Erreger verschiedener eitriger Erkrankungen in Frage. Hierzu gehören:

Eitrige Sinusitis und Otitis media. Nach aerogener Infektion können Pneumokokken vom Respirationstrakt her Nasennebenhöhlen und Mittelohr befallen und hier eine eitrige Sinusitis bzw. Otitis media hervorrufen. Als Folgekrankheiten entstehen durch Fortleitung der Erreger eitrige Mastoiditiden, Sinusthrombosen sowie eitrige Meningitiden. Bei Pneumokokkenmeningitis muß deswegen stets nach einer Erkrankung im Nasen-Ohren-Bereich gesucht und dieser evtl. saniert werden. Ein wichtiger prädisponierender Faktor zur Entwicklung einer eitrigen Otitis media sind Virusinfektionen des oberen Respirationstraktes, die zur Miterkrankung der Ohrtrompete (Tuba auditiva) führen. Diese lösen eine katarrhalische Entzündung der Ohrtrompete mit daraus resultierender Blockade und Dysfunktion aus, wodurch das Angehen und die Vermehrung pyogener Keime ermöglicht und erleichtert wird. Virale Erreger einer katarrhalischen Tuben- und Mittelohrentzündung sind v.a. das Respiratory-syncytial-(RS-)Virus, weiterhin Parainfluenza-, Adeno-, Rhino- und Coxsackie-Viren. Zu den bakteriellen Ursachen einer eitrigen Otitis media gehören die genannten Pneumokokken (50–80% der Fälle) sowie *Haemophilus influenzae* (15–25%), *Neisseria catarrhalis* (5–10%), Streptokokken (5–10%), *Staphylococcus aureus* (2–5%), *Pseudomonas aeruginosa* (1%) und Mischinfektionen mit verschiedenen Erregern (10%).

Pneumokokkenmeningitis (s.S. 126).

Pneumokokkenperitonitis. Eine primäre Form tritt heute nur noch selten, v.a. bei Mädchen, auf. Die Erkrankung beginnt stürmisch und führt unbehandelt zu Empyemen im Peritonealraum.

Ulcus serpens. Ein Ulcus serpens entwickelt sich aus einer lokalen Pneumokokkeninfektion der Bindehaut oder des Tränensackes. Es kommt zu einer Hornhautinfiltration mit flächenhaften und in die Tiefe fortschreitenden Ulcerationen.

Bakterielle Pneumonien. Pneumokokken sind weiterhin häufige Erreger von bakteriellen Bronchitiden und Pneumonien (17–54% aller bakteriell bedingter Pneumonien). Letztere können unter dem Bild einer lobären (alveolären) Pneumonie oder Bronchopneumonie verlaufen. Zum klinischen Bild der Pneumokokkenpneumonie s.S. 776.

Pneumokokkensepsis. Pneumokokken kommen schließlich als Erreger einer Sepsis in Frage (s.S. 137).

Bakteriologisch-serologische Befunde (s.S. 136).

Therapie. Bei den Pneumokokkeninfektionen sind die Penicilline Antibiotica der Wahl. Ihre Dosierung sowie die Therapie-dauer müssen auf die Schwere und besondere Eigenart der Erkrankung (z.B. Meningitis, Endokarditis) abgestimmt werden (s. entsprechende Kapitel).

Immunprophylaxe. Nach Milzexstirpation ist aktive Immunisierung mit polyvalenter Vaccine aus Pneumokokkenpolysacchariden indiziert (1 Injektion).

c) Infektionen durch Staphylokokken

Definition. Infektionen mit *Staphylococcus aureus* (Coagulase-positiv) rufen eitrige Erkrankungen an der Haut sowie an zahlreichen anderen Organen und Geweben hervor. Dabei können die Infektionsprozesse lokalisiert oder generalisiert (im Rahmen einer Staphylokokkensepsis) auftreten. Besondere Manifestationsformen einer Staphylokokkeninfektion sind Nahrungsmittelvergiftungen durch Enterotoxin-bildende Erregerstämme.

Epidemiologie. Pyogene Staphylokokken kommen ubiquitär bei Menschen auf der Haut, im Respirations- und Gastrointestinaltrakt sowie in der Luft, im Staub und auf Gegenständen vor. Man schätzt, daß ca. 40% der Normalbevölkerung, Krankenhauspersonal sogar zu 70–100%, Keimträger sind, wobei die Erreger vornehmlich den Nasenrachenraum (besonders die Nasenöffnungen), Haut, Damm, Haare und Nägel besiedeln. Keimträger erkranken entweder selbst an einer Staphylokokkeninfektion, besonders bedeutungsvoll sind sie jedoch vielmehr als Quelle für Staphylokokkeninfektionen bei prädisponierten Personen. Dabei werden die Erreger durch Tröpfcheninfektionen über Hände, Kleider, kontaminierte Bettwäsche oder Gegenstände übertragen. Die bisherigen Ausführungen lassen bereits erkennen, daß pyogene Staphylokokken, neben Klebsiellen, *Pseudomonas aeruginosa* und anderen Keimen, eine zentrale Bedeutung im Rahmen des modernen Hospitalismus einnehmen. Das Problem des Hospitalismus – definitionsgemäß handelt es sich hierbei um bakterielle Infektionen, die im Krankenhaus erworben werden – erwächst nicht aus einer allgemeinen Virulenzsteigerung pathogener Erreger durch das Krankenhausmilieu, sondern vielmehr aus einer Verschiebung des Gleichgewichtes zwischen Krankheitserregern und Patientengut, wobei, dank der modernen Medizin, abwehrgeschwächte infektanfällige Patienten einen immer größeren Anteil am Gesamtkrankengut ausmachen (eingreifende Operationen, cytostatische Therapie, Strahlentherapie, chronisch kranke und alte Patienten etc.). In diesem Zusammenhang kommt der antibakteriellen Chemotherapie nur eine sekundäre Bedeutung zu.

Pathogenese. Abszeßbildung resultiert als charakteristisches Bild aus einer Infektion mit *Staphylococcus aureus*. Über die Faktoren, die im einzelnen für die Pathogenität der Staphylokokken verantwortlich sind, ist bisher wenig bekannt. Im allgemeinen wird jedoch eine enge Korrelation zwischen Coagulasebildung sowie Mannitvergärung durch Staphylokokken und ihrer Pathogenität akzeptiert. Stämme mit diesen Eigenschaften werden als *Staphylococcus aureus* bezeichnet, auch wenn sie weißes (albus) Pigment bilden. Wahrscheinlich sind

die folgenden, von Staphylokokken gebildeten extracellulären Substanzen zusammen mit Coagulase für die Pathogenität und das Invasionsvermögen der Erreger verantwortlich zu machen. Hierzu gehören verschiedene Hämolsine, Leukocidin, Hyaluronidase (spreading factor), Staphylokinase (Fibrinolysin), Proteinase, Exfoliativtoxin sowie Lipasen. Enterotoxin-bildende Staphylokokkenstämme führen bei Aufnahme durch die Nahrung zu heftigen Brechdurchfällen (Nahrungsmittelvergiftung).

Unter normalen Umständen ist eine starke natürliche Resistenz, v.a. der Haut und Schleimhäute, gegenüber Staphylokokkeninfektionen beim Menschen festzustellen. Durchdringen die Erreger diese Barrieren, so sind es v.a. phagocytierende Zellen, die die Keime eliminieren und abtöten. Andererseits vermögen gewisse Zellwandbestandteile von *Staphylococcus aureus* diesen Prozeß zu behindern: so hemmen Zellwandmucopptide die im Rahmen des Entzündungsvorgangs sich manifestierende Granulocytenchemotaxis, während Protein A direkt die Phagocytosefähigkeit einschränkt.

Prädisponierende Faktoren für Staphylokokkeninfektionen sind Wundflächen, nekrotisches Gewebe, Verbrennungen, Dermatitis und Fremdkörperpenetrationen. Weiterhin stellen Venenkatheter sowie prothetische Materialien (Kunstklappen, Ventile) ein erhebliches Risiko für das Angehen von Staphylokokkeninfektionen dar. Ferner sind Diabetiker, Carcinomkranke und Patienten mit Urämie oder immunsuppressiver Therapie gefährdet, desgleichen Patienten mit Masern- oder Influenzavirusinfektionen oder Mucoviscidose, die häufig an einer Staphylokokkenpneumonie erkranken. Schließlich neigen besonders Säuglinge und Kinder zu Pneumonien, Mastitis oder Hautinfektionen mit diesem Erreger.

Bei hämatogener Aussaat der Erreger aus lokalisierten Staphylokokkeninfektionen können septische Krankheitsbilder sowie metastatische Infektionen an allen Organen entstehen, wie Osteomyelitiden, Endokarditiden und Meningitiden.

Infektionen durch *Staphylococcus aureus*. Staphylokokkeninfektionen der Haut sind in der Regel lokalisiert und zeigen sich als pustulöse Entzündung der Haarfollikel (*Folliculitis*, *Impetigo follicularis*), aus der, bei Ausbreitung des Prozesses in die umliegende Haut und das Unterhautzellgewebe, Abscesse (Furunkel), bzw. nach Zusammenfließen mehrerer Furunkel, Karbunkel entstehen können. Staphylokokken sind häufige Erreger postoperativer Wundinfektionen, wobei allerdings andere Keime (gramnegative Stäbchen und Anaerobier) an Häufigkeit zunehmen. Weitere Staphylokokkenpyodermien sind das *Pemphigoid* (Impetigo neonatorum) sowie die seltene maligne *Dermatitis exfoliativa neonatorum* (Ritter), die durch das Exfoliativtoxin von *Staphylococcus aureus* ausgelöst wird. Bei Verletzungen können die Erreger, durch Schmierinfektion übertragen, zu einer *Paronychie* (Nagelbettvereiterung) oder einem *Panarium* (eitrige Entzündung auf der Volarseite der Hand) führen. Nabelinfektionen, wie Nabelentzündung (Om-

phalitis), Nabelulcus und Nabelgangrän, sind häufig Folge einer Hospitalinfektion durch *Staphylococcus aureus*. Das gleiche gilt für die Neugeborenenmastitis sowie die Mastitis puerperalis.

Der häufige Gebrauch von Venenkathetern hat das Risiko zur Entstehung einer bakteriell bedingten Venenentzündung und daraus resultierender *Bacteriämien* und *Septicämien* beträchtlich erhöht. Häufigster Erreger ist hierbei *Staphylococcus aureus*, der von der Katheterspitze und aus dem Blut angezüchtet werden kann. Eine Phlebitis ist mitunter aber auch lediglich Folge einer mechanischen (liegender Katheter) oder chemischen Irritation (hochprozentige Infusionslösungen, Medikamente) der Venenwände.

Eine *Parotitis* bei älteren exsiccierten Patienten mit konsumierenden Grunderkrankungen wird praktisch ausschließlich durch Staphylokokken hervorgerufen.

In Ausnahmefällen sind Staphylokokken, die erythrogenes Toxin bilden, Erreger eines Scharlachs, wobei die Hautveränderungen kaum vom Exanthem bei *Streptokokkenscharlach* unterschieden werden können. Enanthem und Himbeerzunge jedoch fehlen.

Neben Pneumokokken (17–54%) ist *Staphylococcus aureus* (5–23%) insgesamt zweithäufigster Erreger *bakterieller Pneumonien*, in deren Verlauf die für Staphylokokkeninfektionen charakteristischen multiplen Lungenabscesse und deren Komplikationen (Pleuraempyem, Pneumothorax, Pneumatocelen) auftreten können. Prädisponiert sind Säuglinge und Kleinkinder, Patienten mit Mucoviscidose, Masern und Influenza sowie Personen mit konsumierenden Grunderkrankungen, immunsuppressiver und antibiotischer Therapie.

80–95% aller Fälle mit *akuter Osteomyelitis* beruhen auf einer Staphylokokkeninfektion. Bevorzugt erkranken Kinder unter 12 Jahren, wobei die Diaphysen langer Röhrenknochen meist befallen sind, im Erwachsenenalter häufiger die Wirbelkörper und Bandscheiben. Differentialdiagnostisch müssen Osteomyelitiden durch Streptokokken (5–10%) und andere Keime (*E.coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, sehr selten) sowie Osteomyelitiden im Rahmen eines Typhus oder Paratyphus und einer Brucellose (bei beiden vorwiegender Befall von Wirbelkörpern), einer Tuberkulose (Wirbelsäule, gelenknahe Partien langer Röhrenknochen), und einer Lues II (Periostitis) und Lues III (Gummenbildung) abgegrenzt werden.

Staphylococcus aureus ist mit 80% häufigster Erreger einer *akuten bakteriellen Endokarditis*, die zunehmend nach Herzoperationen sowie bei Heroinsüchtigen beobachtet wird. Die Infektion führt unbehandelt durch rasche ulceröse Klappendestruktion, bakterielle Myokarditis, bakteriell-metastatische Komplikationen (Hirnabsceß) oder durch Sepsis innerhalb von 2 Wochen zum Tode.

Besondere Manifestationen sind Nahrungsmittelvergiftungen, die durch Enterotoxin-produzierende Staphylokokken ausgelöst werden können (s.S.115).

Staphylococcus aureus kommt auch als Erreger einer Otitis media in Frage (2–5% der Fälle, s.S.134), wobei

fortschreitende Prozesse zur eitrigen Meningitis führen können (s. S. 126).

Weiterhin ist das durch Staphylokokken hervorgerufene Syndrom des toxischen Schocks bekannt. Meist handelt es sich um junge Frauen, bei denen schwere toxische Krankheitserscheinungen mit hohem Fieber, maculösen Exanthenen, Blutdruckabfall, Erbrechen, Durchfall, Muskelschmerzen, Thrombocytopenien und Bewußtseinstörung in Zusammenhang mit der Menstruation, meist bei Gebrauch von Tampons, auftreten. Auslöser sind Staphylokokkenstämme, die ein besonderes Toxin (Enterotoxin F = Toxic-shock-Faktor) produzieren.

Staphylokokken können schließlich Ursache von häufig tödlich endenden Septicopyämien sowie selten Erreger von Rhinitis, Conjunctivitis, Tonsillitis, Pharyngitis und Harnwegsinfektionen sein.

Infektionen durch *Staphylococcus albus* (epidermidis).

Staphylococcus albus (epidermidis), Coagulase-negativ, ist ein in der Regel apathogener Keim, der die menschliche Haut besiedelt. Neuerdings wird er jedoch zunehmend als kausaler Erreger von bakteriellen Endokarditiden, in erster Linie bei Trägern von Kunstklappen, isoliert. Eine Infektion mit *Staphylococcus albus* ist jedoch erst dann bewiesen, wenn der Erreger in Blutkulturen oder Material aus sonst sterilen Gebieten wiederholt angezüchtet wird und somit eine Kontamination ausgeschlossen ist.

Therapie. Solange das Ergebnis der Empfindlichkeitsprüfung nicht vorliegt, sind Staphylokokkeninfektionen (oder solche, bei denen man zumindest Staphylokokken als ursächliche Erreger annehmen kann) mit einem Staphylokokkenpenicillin oder Cephalosporin anzubehandeln. Unter den Staphylokokkenpenicillinen sind Dicloxacillin und v.a. Flucloxacillin als optimale Verbindungen zu bezeichnen.

Im Falle der Empfindlichkeit gegenüber Penicillin G (also bei β -Lactamase-negativen Staphylokokken) ist dieses (oder evtl. ein Oral-Penicillin wie Propicillin oder auch Penicillin V) als antibakteriell wirksamere Verbindung vorzuziehen. Bei Penicillinallergie oder einer Resistenz gegenüber den Staphylokokkenpenicillinen (selten) sind als Alternative die Makrolid-Antibiotica (Erythromycin) oder Lincomycine, evtl. auch Fusidinsäure u. a., indiziert. Bei Infektionen durch z. T. hochresistente *Staphylococcus epidermidis*-Stämme kann Vancomycin Mittel der Wahl sein.

Die Anwendung und Dosierung richtet sich nach dem Krankheitsbild und wird z. T. in den einzelnen Abschnitten (s. d.) besprochen. In vielen Fällen von Staphylokokkeninfektionen sind chirurgische Eingriffe (z. B. Eröffnen und Drainieren von Abszessen) als entscheidende therapeutische Maßnahmen anzusehen.

Bakteriologisch-serologische Diagnostik (der Micrococcaceae, Streptococcaceae und Peptococcaceae). Die Diagnose frischer *Streptokokkeninfektionen* beruht auf der direkten mikroskopischen Untersuchung von Untersuchungsmaterial und auf der Anzüchtung der Erreger mit anschließender Typisierung. Die Art des Untersuchungsmaterials richtet sich nach der Art der Erkrankung. Die ätiologische Diagnose bereitet i. allg. keine

Schwierigkeiten, wenn das Untersuchungsmaterial aus Körperpartien stammt, die normalerweise nicht mit Keimen besiedelt sind (Blut, Eiter u. a.). Zwar findet man bei direkter Untersuchung von Eitermaterial nicht immer die typischen kettenförmig gelagerten Kokken, sondern häufig nur einzelne grampositive Kokken oder Paare solcher Kokken, jedoch liefert die kulturelle Anzüchtung eindeutige Befunde. Unter Verwendung fluoreszenzmarkierter spezifischer, gegen die Gruppe A gerichteter Antikörper kann die Diagnose in der Bouillonkultur innerhalb weniger Stunden gestellt werden, wenn es sich um Gruppe-A-Streptokokken handelt. Da eitrige Infektionen häufig durch Peptostreptokokken hervorgerufen werden, ist stets auch eine anaerobe Kultur anzulegen. Wurden Streptokokken isoliert, die nicht in die Gruppe A der β -hämolisierenden Streptokokken oder in die Gruppe der Viridansstreptokokken einzuordnen sind, sind Antibioticaresistenzbestimmungen erforderlich.

Schwierigkeiten bereitet die Deutung des Streptokokkennachweises im Rachenabstrich bei Angina. Werden im Direktpräparat keine Streptokokken nachgewiesen, so ist eine streptokokkenbedingte Infektion wenig wahrscheinlich, auszuschließen jedoch nur durch negative Kultur. Ein positiver direkter mikroskopischer Befund kann von Streptokokken der normalen Flora der Mundhöhle herrühren (Viridansstreptokokken) oder von Streptokokken der Gruppe A, die zwar in der Rachenschleimhaut persistieren können und deshalb nachweisbar sind, jedoch nicht unbedingt an dem vorliegenden Krankheitsbild (vielleicht eine Adenovirusinfektion) beteiligt sein müssen. Insbesondere ist die Diagnose „Scharlach“ nicht nur durch Nachweis β -hämolisierender A-Streptokokken bei einer Angina zu führen. Man ist diagnostisch i. allg. auf das gleichzeitige Bestehen einer Angina und eines Scharlachexanthems angewiesen.

Bei akuten Streptokokkeninfektionen lassen sich Antikörper gegen verschiedene Streptokokkenantigene im Serum nachweisen und ein Titeranstieg messen. Üblich ist der sog. Antistreptolysintest, der den Anstieg von Antikörpern gegen das Streptolysin der β -hämolisierenden Streptokokken mißt. Titer über 160 E. lassen auf kürzlich durchgemachte oder persistierende Infektion mit β -hämolisierenden Streptokokken rückschließen. Führt man bei akuter streptokokkenbedingter Angina eine frühzeitige adäquate Chemotherapie mit Penicillin durch, kommt es kaum zur Antistreptolysinbildung. Andere diagnostisch verwendete Antikörper sind die Antihyaluronidase (insbesondere bei Hautinfektionen), die Antistreptokinase, die Anti-DNase sowie typenspezifische Anti-M-Antikörper.

Im Rahmen streptokokkenbedingter Infektionen sind Blutkulturen zur Isolierung der Erreger (Sepsis, Endokarditis) von großer Bedeutung. Aber auch bei Verdacht auf Septitiden anderer mikrobieller Genese, insbesondere bei Vorliegen einer Immunsuppression sind sie angezeigt. Die Blutentnahme muß unter streng aseptischen Bedingungen erfolgen. Die Haut über der fixierten Vene sollte zuvor mit Jod und anschließend mit 70%igem Al-

kohol desinfiziert werden. Anschließend darf die Einstichstelle nicht mehr mit den Fingern berührt werden. Es sollten sterilisierte Gummihandschuhe getragen werden. Man entnimmt bei der Venenpunktion ca. 12–15 ml Blut, zweckmäßigerweise in eine Venüle mit Zusätzen, die gerinnungshemmend sind und antikomplementäre Eigenschaften besitzen. Das Material sollte unverzüglich in ein Laboratorium geschafft werden. Hier wird es z.T. direkt bei 37 °C bebrütet, z.T. mit Nährmedium versetzt und sowohl aerob als auch anaerob inkubiert. Die Beimpfung der Nährbouillons kann auch unmittelbar nach der Entnahme durchgeführt werden. Bis zur Übersendung an ein Labor kann vor Ort eine Bebrütung bei 37 °C erfolgen. Alle 2–3 Tage werden Subkulturen angelegt. Die Kulturen werden insgesamt 14 Tage lang beobachtet. Da dennoch Verunreinigungen derartiger Kulturen in Betracht zu ziehen sind, sollte man stets mehrere Blutkulturen vom gleichen Patienten anlegen. Die Ausbeute wird erhöht, wenn das Blut zum Zeitpunkt akuter fieberhafter Schübe entnommen wird. In der Regel spricht die wiederholte Isolierung des gleichen Keimes, daneben aber auch das Wachstum großer Mengen eines bestimmten Keimes für das Vorliegen einer Bacteriämie. Niedrige Keimzahlen gleichzeitig isolierter Keime sprechen für Kontamination, insbesondere dann, wenn Bakterien der normalen Hautflora (*Staphylococcus epidermidis*, diphtheroide Stäbchen) nachweisbar sind.

Sind Hemmstoffe im Serum als Folge einer Antibiotikabehandlung vorhanden, ist die Wahrscheinlichkeit einer Keimisolierung aus dem Blut sehr gering.

Die Diagnose einer Staphylokokkeninfektion oder Pneumokokkeninfektion beruht auf dem Erregernachweis. Die Mikroben sind relativ einfach und schnell aus geeignetem Untersuchungsmaterial anzüchtbar. Bei Staphylokokkennachweis sollte stets eine antibiotische Resistenzbestimmung angefordert werden.

d) Anhang: Bakterielle Septicämien

Definition. Unter Sepsis oder Septicämie wird eine bakterielle Allgemeininfektion verstanden, bei der von einem Sepsisherde aus konstant oder periodisch pathogene Erreger in die Blutbahn gelangen, die subjektive und objektive Krankheitserscheinungen, u. U. Metastasenbildung in inneren Organen, hervorrufen. Der Sepsisherde ist relativ selten identisch mit den Eintrittspforten der Keime in den Körper, kann es jedoch sein. Häufig sind Metastasen, die im Rahmen einer Bacteriämie entstanden sind, Ausgangsherde einer Sepsis. Eine (transitorische) Bacteriämie unterscheidet sich klinisch von einer Sepsis dadurch, daß keine ernstesten Krankheitssymptome durch den Einbruch der Erreger in die Blutbahn ausgelöst werden bzw. die Symptome von seiten des Ausgangsherdes vorherrschen. Die Übergänge sind jedoch fließend. Transitorische Bacteriämien können auch beim Gesunden (z. B. beim Zähneputzen) auftreten, desgleichen bei instrumentellen Eingriffen am Urogenital-

und Gastrointestinaltrakt oder bei Zahnextraktionen und Tonsillektomien. Bacteriämien werden weiter bei Pyelonephritis, Cholangitis, Pneumonien und Meningitis beobachtet, sie sind häufig bei Typhus und Paratyphus abdominalis, Brucellose, Leptospirosen sowie anderen Infektionskrankheiten.

Pathogenese und Ätiologie. Die Einteilung der septischen Erkrankung kann nach der Erregerart und dem Sepsisherde bzw. der Eintrittspforte vorgenommen werden. Bei der kryptogenen Sepsis ist ein Ausgangsherde nicht nachweisbar. In den letzten Jahrzehnten haben Septicämien durch gramnegative Bakterien deutlich zugenommen. Sie sind heute mit 45% gegenüber 43% durch grampositive Keime die häufigsten Formen. Etwa 12% der Sepsisfälle gehen auf Mischinfektionen, v. a. wiederum durch gramnegative, zurück. Häufigste Erreger einer gramnegativen Sepsis sind *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, Klebsiellen, *Enterobacter* spp., *Serratia*, *Proteus* spp., *Bacteroides* spp. und Salmonellen. Bei grampositiven Septicämien werden Staphylokokken, vergürnende Streptokokken, Enterokokken, β -hämolyisierende Streptokokken, Pneumokokken, *Clostridium perfringens*, *Streptococcus bovis* und *Staphylococcus epidermidis* angezüchtet. Prinzipiell ist jedoch jeder bakterielle Erreger in der Lage, eine Septicämie auszulösen. So sollte auch an Gonokokken und Yersinien (*Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia enterocolitica*) sowie Brucellen, *Haemophilus* spp., Corynebakterien, Listerien und andere gedacht werden, desgleichen können Chlamydien, Rickettsien und Mykoplasmen eine Sepsis auslösen.

Pathogenetische Grundlage einer jeden Sepsis ist die Bacteriämie. Das weitere Verhalten der Erreger hängt, außer von ihrer Art, Menge, Pathogenität, Virulenz und Haftfähigkeit, von der Lage der Eintrittspforte bzw. des Sepsissherdes sowie des Infektionsweges ab. Eine besondere Bedeutung besitzt jedoch die humorale und celluläre Abwehrleistung des Individuums, von der es abhängt, ob die Erreger einer Bacteriämie rasch eliminiert werden und somit das Ereignis flüchtig oder asymptomatisch bleibt, oder ob sich daraus eine Sepsis, möglicherweise sogar mit septischen Metastasen, entwickelt. Die Bedeutung immunologischer Reaktionen wird besonders eindrucksvoll an Patienten unter immunsuppressiver Therapie, mit konsumierenden Grunderkrankungen oder malignen Erkrankungen des hämatopoetischen Systems demonstriert, die infolge einer Abwehrschwäche häufiger an einer bakteriellen Infektion und daraus resultierender Sepsis erkranken, wobei letztere sogar sehr oft die alleinige Todesursache darstellt.

Zur erfolgreichen Behandlung einer Sepsis ist die Identifizierung des kausalen Erregers und des Sepsis-herdes gleichermaßen wichtig. Die antibiotische Therapie vermag wohl in vielen Fällen zunächst einmal die „Blutinfektion“ zu beseitigen, sie führt jedoch oftmals nicht gleichzeitig zur Sanierung des Ausgangsherdes (abgekapselter Absceß, Endoplastitis, anatomische Veränderungen etc.), wodurch Rezidive er-

möglichst werden. Die Kenntnis des Erregers erlaubt vielfach Rückschlüsse auf in Frage kommende Sepsis-herde, und umgekehrt gibt ein identifizierter Sepsisherde Hinweise auf das mögliche Erregerspektrum. Die folgenden Ausführungen sollen diese Zusammenhänge verdeutlichen:

Etwa die Hälfte aller Sepsisfälle hat ihren Ursprung im Harnwegsystem, wobei Obstruktionen (Konkremente, Prostatahyperplasie und andere anatomische Veränderungen), diagnostische Eingriffe und Katheterisierung die häufigsten auslösenden Ursachen darstellen. Als kausale Erreger dieser sog. *Urosepsis* kommen *E. coli*, Keime der Klebsiella-Enterobacter-Serratia-Gruppe, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp. und nur selten Enterokokken in Frage. Im *Intestinaltrakt*, einschließlich der Gallenwege, können Diverticulitis, Abscesse (Ileocöcal-, Leber-, subphrenische Abscesse), Obstruktionen (Gallensteine) oder Neoplasien Ausgangsherde für eine Sepsis sein, wobei in erster Linie *E. coli*, Keime der Klebsiella-Enterobacter-Serratia-Gruppe, *Bacteroides* spp., Salmonellen, Enterokokken, Streptokokken (aerob, anaerob) sowie Staphylokokken als Erreger isoliert werden. In der *postpartalen Periode*, nach *Abort* oder *Eingriffen am Uterus* auftretende Septicämien sind häufig Folge einer Infektion mit Streptokokken (aerob, anaerob), *E. coli*, *Bacteroides* spp., Peptokokken, Staphylokokken, Corynebakterien, Clostridien, Klebsiellen, Enterobacter und *Pseudomonas aeruginosa*. Hauptsächliche Erreger der *Neugeborenen-* und *Frühgeborenensepsis* sind *E. coli*, Streptokokken (v.a. der serologischen Gruppe B), Staphylokokken, Klebsiellen, *Pseudomonas aeruginosa*, Enterobacter und *Proteus* spp. Von besonderer Bedeutung sind Septicämien, die von infizierten Fremdkörpern ausgehen, wie künstlichen Herzklappen, ventriculoatrialen Drainagen, Schrittmacherelektroden, Hämodialyseshunt und alloplastischen Gefäßprothesen. Erfahrungsgemäß verhalten sich diese sog. *Endoplastitiden* jeglicher Antibioticatherapie gegenüber als refraktär, so daß sie in der Regel entfernt werden müssen. Das gleiche gilt für *Venenkatheter*, die proportional zu ihrer Liegedauer zunehmend infiziert werden. Häufige Erreger von Endoplastitiden sind *Staphylococcus epidermidis* und *aureus*, seltener *Bacillus* spp., diphtheroide Keime, Klebsiellen, Enterobacter, Enterokokken, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida* und andere Pilze, *Proteus* spp. und Serratia. Es ist weiterhin bekannt, daß *Drogen-süchtige* vermehrt an bakteriellen Infektionen und Septicämien (insbesondere an akuten Endokarditiden) erkranken, wobei Staphylokokken als Erreger an erster Stelle stehen und das weitere Keimspektrum in etwa wie bei Endoplastitiden verteilt ist. Resistenzmindernde Erkrankungen des hämatopoetischen Systems (Leukämien, Lymphome, aplastische Anämien oder Granulocytopenien), Neoplasien, Erkrankungen mit Immundefekten sowie Cytostatica- oder immunsuppressive Therapie stellen prädisponierende Faktoren für bakterielle Infektionen (Abscesse, Pneumonien) und daraus resultierender Septicämien dar. Sehr häufig sterben diese Patienten nicht an ihrer Grundkrankheit, sondern an den

Folgen einer bakteriellen Komplikation. In der Regel stammen die Sepsiserreger dieses Patientengutes aus der endogenen Darmflora oder aus der Lunge, wobei in über der Hälfte der Fälle gramnegative Keime, v.a. *Pseudomonas aeruginosa*, aber auch *E. coli*, Klebsiellen, Enterobacter und *Proteus* spp. aus dem Blut isoliert werden. Von den grampositiven Keimen sind Staphylokokken sehr häufig, weiterhin kommen Pilze als kausale Sepsiserreger in Frage. Weitere, für eine Septicämie prädisponierende Erkrankungen sind u.a. Diabetes mellitus, Verbrennungen, Lebercirrhose, Urämie, Lupus erythematodes und Alkoholismus.

Eine besondere Form der Sepsis stellt die akute oder subakute *bakterielle Endokarditis* dar, die als akute oder protrahiert verlaufende Septicämie häufig zu metastatischen Herden in Gehirn, Milz, Nieren, Haut und anderen Geweben führt. Auf der anderen Seite kann sie jedoch auch als Komplikation einer Sepsis entstehen.

Klinisches Bild. Wenn auch ein mit Schüttelfrost einhergehender hoher *Temperaturanstieg* und der von Schweißausbrüchen begleitete Fieberabfall auf einen erfolgten Erregereinbruch in die Blutbahn hinweisen, so kann dieser brüske Krankheitsbeginn keinesfalls immer erwartet werden. Nicht selten beginnt die Erkrankung schleichend mit allmählichem Fieberanstieg. In der Folge sind intermittierende, mit Schüttelfrösten einhergehende Fieberschübe weitgehend charakteristisch für eine Sepsis, daneben können jedoch auch eine Continua, wellenförmiger oder irregulärer Temperaturverlauf vorkommen. Bei Sepsis mit wenig virulenten Keimen (subakute bakterielle Endokarditis) sowie bei septischen Erkrankungen älterer Patienten werden auch fieberfreie Intervalle beobachtet.

Ein ähnlich vielgestaltiges Bild können die toxisch, allergisch oder metastatisch bedingten *Hauterscheinungen* aufweisen. Außer den toxisch-allergisch bedingten Exanthenen, den Osler-Knötchen bei Endocarditis lenta sowie Erythema-nodosum-ähnlichen Effloreszenzen, können metastatisch-hämorrhagische Formen (purpuraartige Petechien bis ausgedehnte Blutungen), Papeln, Pusteln und roseolenartige Eruptionen beobachtet werden. Hautmetastasen sind am häufigsten bei Sepsis mit Staphylokokken, Meningokokken, *Pseudomonas aeruginosa* (Ecthyma gangraenosum) und Gonokokken, wobei Ulcerationen auftreten können. Mikroembolien (Finger, Fingernägel, Augenhintergrund, Niere) weisen auf eine bakterielle Endokarditis, evtl. auch auf eine Candida-septicämie hin. Mitunter tritt auch eine ikterische Verfärbung der Haut auf.

Ein *septischer Schock* tritt in erster Linie bei Patienten mit gramnegativer Septicämie auf (etwa 25% der Fälle). Er führt in 40–80% zum Tode. Häufigste Erreger sind *E. coli*, Enterobacter, Klebsiellen, *Pseudomonas aeruginosa* und *Proteus* spp. In weniger als 5% sind Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken oder *Clostridium perfringens* die Ursache. Plötzliche Hypotensionen, die 4–8 h nach dem Fieberanstieg auftreten, sind stets verdächtig auf das Vorliegen einer gramnegativen Sep-

sis, wenn kardinale Erkrankungen ausgeschlossen werden können. Eine ähnlich pathognomonische Bedeutung besitzen plötzlich auftretende Oligurien oder Anurien. Die schwere Störung der Hämodynamik führt zu einem progredienten Versagen der Mikrozirkulation. Bewußtseinsstörungen, Akrocyanose, kühle feuchte Haut, große Temperaturdifferenzen zwischen Körperkern (Rectum) und Haut und respiratorische Alkalose (später metabolische Lactatacidose) sind weitere Symptome neben Hypotonie, Tachykardie, Oligurie oder Anurie. Weiterhin findet sich ein vermehrter Umsatz von Gerinnungsfaktoren, wobei Verbrauchskoagulopathien mit daraus resultierenden Blutungen in Haut und inneren Organen in weniger als 5% vorkommen, Thrombocytopenien und Fibrinogenspaltprodukte jedoch wesentlich häufiger nachweisbar sind. Intestinale Blutungen oder respiratorische Insuffizienz als Folge einer Schocklunge (interstitielles Ödem, Mikroatelektasen, Capillarthrombosen) sind häufige Todesursachen dieser schweren septischen Komplikation.

Neben dem septischen Schock stellt die *bakterielle Endokarditis* eine ähnlich gefährliche Komplikation einer Sepsis dar. Dabei können sich schon bei kurzdauernden Bacteriämien Erreger auf Herzklappen ansiedeln und zum Bild einer akuten oder subakuten Endokarditis führen.

Der *Milztumor* („septisch weiche Milz“) stellt v.a. zu Krankheitsbeginn einer Sepsis kein regelmäßiges Symptom dar. Bei längerer Dauer ist er jedoch ein charakteristischer Befund, v.a. als harter Tumor infolge von Embolien bei subakuter bakterieller Endokarditis.

Das *Nervensystem* kann auf verschiedene Weise beteiligt sein. Häufig besteht eine auffallend euphorische Stimmungslage, gelegentlich werden Verwirrheitszustände und Benommenheit beobachtet. Gefährlich sind metastatische oder embolische Komplikationen, die zu apoplektischen Insulten, eitriger Meningitis (Meningokokken, Streptokokken, Pneumokokken, Staphylokokken, *Haemophilus influenzae*) oder Gehirnabscessen (Staphylokokken, Streptokokken) führen können.

Die *Verdauungsorgane* weisen wenig charakteristische Symptome auf: Übelkeit, Appetitlosigkeit, Erbrechen und Durchfälle können auftreten, gelegentlich wird ein Ikterus, verbunden mit einer toxisch (seltener metastatisch) bedingten Leberschwellung, beobachtet.

Die *Nieren* können in Form einer Herdnephritis, diffusen Glomerulonephritis, mit Nierenabscessen oder paranephritischen Abscessen beteiligt sein. Eine febrile Albuminurie tritt als alleiniges Symptom häufig auf.

Septische *Metastasen* können in zahlreichen weiteren als den bereits genannten Organen und Geweben auftreten. Sie werden nicht selten ihrerseits zu Sepsisausgangsherden und bestimmen dadurch den weiteren Krankheitsverlauf. So können Keimabsiedlungen in Lunge (Absceß), Gelenken (Gonokokken), Knochen (Staphylokokken), Leber (Absceß), Weichteilen, Hoden, Prostata, Peritoneum, Pleura etc. auftreten.

Das *Blutbild* ist nicht immer charakteristisch verändert. Je nach Krankheitsverlauf können mäßige bis star-

ke Leukocytosen, die in schweren Fällen aber auch fehlen können (Leukopenie bei Salmonellen- und Pyocyaneusepsis), bei starker Linksverschiebung und toxischer Granulierung auftreten. Häufig werden sog. Infektanämien beobachtet, die teilweise auf Eisenbindung im RHS zurückzuführen sind. Eine Thrombocytopenie tritt bei 80% der gramnegativen und bei 60% der grampositiven Sepsisfälle auf. Die BSG steigt bereits nach 1–2 Tagen auf hohe Werte an.

Diagnose. Sie stützt sich 1. auf die erwähnten klinischen Symptome, 2. auf das Auffinden von Sepsisausgangsherden sowie von septischen Metastasen, die für Prognose und Therapie von entscheidender Bedeutung sind, sowie 3. v.a. auf den Nachweis des Erregers aus venösem Blut, Exsudaten, Sepsisherden oder Metastasen. Oft mißlingt der Erregernachweis, und nur eine Metastase deutet im weiteren Verlauf indirekt auf eine Bakterienaussaat hin.

Sorgfältige Anamnese und subtile Untersuchung der Patienten sind erforderlich, um unauffällige, evtl. abgeheilte Sepsisausgangsherde zu erkennen. Fragen nach früheren Erkrankungen des Urogenitalsystems, des Gastrointestinaltraktes oder der Luftwege, nach kurz zurückliegenden diagnostischen oder therapeutischen Eingriffen, Verletzungen, Injektionen etc. geben häufig wichtige Hinweise auf die Eintrittspforten der Sepsiskeime und somit auch auf das vermutliche Keimspektrum. Weiterhin sind resistenzmindernde Erkrankungen zu berücksichtigen. Die Temperaturen müssen exakt gemessen werden, manchmal deckt erst eine mehrmalige Temperaturmessung täglich (alle 3–4 h) einen charakteristischen Fieberverlauf auf. Bei voll ausgebildetem Krankheitsbild ist die Diagnose einer Sepsis leicht, schwierig kann jedoch die Klärung der Diagnose bei uncharakteristischem Krankheitsverlauf mit unklaren Temperaturen und fehlendem Lokalbefund sein oder wenn das Bild durch eine Anbehandlung mit Antibiotica verschleiert ist.

Bakteriologisch-serologische Befunde. Die Abnahme von 3–5 venösen Blutkulturen stellt, auch bei Verdachtsfällen, die wichtigste diagnostische Maßnahme dar (Vorgehen s. S. 136).

Therapie. Zur Behandlung septischer Erkrankungen sind folgende Möglichkeiten gegeben:

1. Therapie mit Antibiotica,
2. Operative Ausschaltung des Sepsisausgangsherdes und
3. Allgemeinbehandlung.

Es muß mit allem Nachdruck betont werden, daß die *Antibioticatherapie* nur eine Beseitigung des septischen Krankheitsbildes oder eine Abgrenzung der Sepsisherde herbeiführt, womit ein gewebeschonender Eingriff unter günstigen Bedingungen ermöglicht wird. Von entscheidender Bedeutung ist weiterhin eine sorgfältige Allgemeinbehandlung, evtl. unter Intensivpflegebedingungen: Schockbekämpfung, Bluttransfusion, Acidosebehandlung, Flüssigkeitstherapie, Ausgleich von Elektrolystörungen.

Das Prinzip der Chemotherapie ist eine ausreichend lange und genügend hochdosierte Behandlung mit mindestens einem, u. U. zwei bactericiden Mitteln.

Initial kann sie sich z. T. nach Eintrittspforte bzw. Ausgangs-herd richten. Zumeist ist aber mit dem Vorkommen eines der bekannten Hospitalkeime zu rechnen, gelegentlich als Mischinfektion. Die Therapie muß also so breit gefächert sein, daß diese Problemkeime erfaßt werden. Dies ist mit hinreichender Sicherheit nur mit einer Kombinationstherapie (Omnispektrumchemotherapie) zu erreichen. In Frage kommen: Staphylokokken-Penicillin (Oxacillin oder Flucloxacillin) + Mezlocillin, Piperacillin oder Apalcillin + Aminoglykosid-Antibioticum; ein Cephalosporin + ein Aminoglykosid-Antibioticum (auf mögliche additive nephrotoxische Nebenwirkungen achten!); eine Kombination eines Cephalosporins (z. B. Cefotaxim, Cefoperazon, Ceftazidim) + Azlocillin, Piperacillin oder Aztreonam ist ebenfalls denkbar. Diese letztgenannten Therapiemöglichkeiten bieten aber nicht die hohe therapeutische Sicherheit der anderen Kombinationen. Die kombinierte Gabe von β -Lactamantibiotica ist nur von additiver Wirkung. Ein β -Lactamantibioticum allein bietet vielfach keine ausreichende therapeutische Sicherheit (bei ungezieltem Einsatz). Imipenem als Omnispektrumchemotherapeuticum erscheint zwar aussichtsreicher, kann aber dennoch – wenn auch selten – relative Lücken bieten.

Nach Vorliegen des bakteriologischen Befundes wird die initiale durch eine gezielte Chemotherapie ersetzt, z. B.: Staphylokokken: Staphylokokken-Penicilline (bei β -Lactamase-negativen Staphylokokken Penicillin G); Streptokokken, Pneumokokken: Penicillin G; Enterokokken: Aminopenicilline.

E. coli: Aminopenicilline, Aztreonam, Temocillin, Acylureidopenicilline, Cephalosporine u. a.

Proteus spp.: Amino-Penicilline, evtl. Mezlocillin oder Piperacillin, Cephalosporine, evtl. + Aminoglykosid-Antibioticum;

Klebsiella-Enterobacter spp.: Cephalosporine (speziell Cefotaxim) evtl. + Aminoglykosid-Antibioticum; bei einzelnen *Enterobacter*-Spp. ist eine Cephalosporin-Resistenz möglich.

Pseudomonas aeruginosa: Azlocillin, Piperacillin oder Ceftazidim evtl. + Tobramycin. Die Kombination mit einem Aminoglykosid-Antibioticum ist speziell bei Septicämien mit gramnegativen Erregern zu erwägen; durch Synergismus kann eine überlegene antibakterielle Wirksamkeit erwartet werden, die auch bei der bakteriellen Endokarditis je nach Art des Erregers und der Schwere des Krankheitsbildes ausgenutzt wird (s. S. 256 ff.). Bei Septicämien mit anaeroben *Bacteroides*-stämmen können die genannten Kombinationen unwirksam sein (bei Verdacht auf Anaerobierinfektion Mezlocillin, Piperacillin, Cefoxitin, Lamoxactam oder Cefotetan, auch Amoxycillin bzw. Ticarcillin + Clavulansäure bevorzugen. Evtl. Lincomycine oder Metronidazol einsetzen! Bei polymikrobiellen Infektionen mit Anaerobierbeteiligung kann Imipenem indiziert sein.). Differentialdiagnostisch sollte auch an die Möglichkeit einer Pilzsepsis gedacht werden.

Prognose. Die Letalität der grampositiven Sepsis wurde mit Einführen der modernen Antibiotica gesenkt, die der gramnegativen Septicämien ist jedoch angestiegen. Dies weist auf die meist schweren Grundkrankheiten bei dieser Sepsisform hin.

8. Bacillaceae

Mikrobiologische Vorbemerkung. Diese Familie umfaßt die Endosporen-bildenden grampositiven Stäbchen und Kokken. Für die menschliche Pathologie sind wichtig das Genus *Bacillus* (aerob) und das Genus *Clostridium* (anaerob).

***Bacillus*:** Bakterien des Genus *Bacillus* sind saprophytäre Keime im Boden, im Wasser und in der Luft. *Bacillus cereus* und *Bacillus subtilis* findet man auch auf Pflanzen. *Bacillus cereus* kann sich in Nahrungsmitteln vermehren und verursacht durch Enterotoxinbildung Durchfallerkrankungen. *Bacillus anthracis* ist der Erreger des Milzbrandes.

***Clostridium*:** Bakterien des Genus *Clostridium* leben im Boden, sind aber teilweise auch Saprophyten des menschlichen Intestinaltraktes.

Clostridium tetani ist der Erreger des Wundstarrkrampfes. Eine Serotypenunterscheidung ist aufgrund von Flagellenantigenen möglich.

Clostridium botulinum ist der Erreger des Botulismus. Das Bacterium kommt weit verbreitet im Boden vor. Bekannt ist die Kontamination von Konserven und Nahrungsmitteln mit Bildung der Toxine. 6 serologische Typen der Toxine sind bekannt: A, B, C, D, E und F. A, B und E werden am häufigsten bei menschlichen Intoxikationen gefunden, C bei Geflügel, D beim Vieh.

Die Erreger des Gasbrandes sind *Clostridium perfringens*, *novyi A*, *novyi B*, *histolyticum*, *bifermentans*, *septicum*. Daneben werden aus menschlichem Untersuchungsmaterial weitere *Clostridium*species isoliert, deren pathogene Bedeutung für den Menschen jedoch zweifelhaft ist (*C. sporogenes*, *C. ramosum*, *C. sordellii* u. a.). Bei Gasbrandinfektionen ist die Infektionsquelle von besonderen Ausnahmen abgesehen, endogener Herkunft, Clostridien gehören zur normalen intestinalen Flora. Die Erkrankung ist Folge prädisponierender Faktoren (chirurgische Eingriffe, immunsuppressive Therapie, Leukämie, Carcinome). Nach längerer oraler Antibiotica-behandlung kann ein Antibiotica-resistenter Keim, *C. difficile*, selektiert werden, der sich im Colon vermehrt und ein nekrotisierendes Toxin mit der Folge einer pseudomembranösen Colitis produziert. Sofortiges Absetzen der Antibiotica und Applikation von Vancomycin ist indiziert. Einige Clostridien, v. a. *Cl. perfringens*, bilden ein wirksames *Enterotoxin*, das Diarrhoe durch Hypersekretion im Dünndarm bewirkt. *C. welchii* Typ C ruft bei Kindern in Neuguinea eine hochletale nekrotisierende Enteritis hervor.

a) Milzbrand (*Anthrax*)

Definition. Der Milzbrand ist eine akute Zoonose, hervorgerufen durch den *Bacillus anthracis*. In seltenen Fällen wird der Erreger auf den Menschen übertragen, woraus als häufigste primäre Erkrankungsform der Hautmilzbrand resultiert, selten sind primärer Befall der Lungen oder des Intestinaltraktes. Durch hämatogene Aussaat aus den Primärläsionen können sekundär Septicämien und Meningitis ausgelöst werden.

Epidemiologie. Anthrax kommt bei Rindern, Schafen und Ziegen sowie anderen Weidetieren endemisch in

Asien, Südosteuropa, Afrika sowie Südamerika und sporadisch auch in vielen anderen Ländern vor. Die Infektkette wird beim Tier durch die Aufnahme kontaminierter Nahrung oder Erde aufrechterhalten. Die Erreger gelangen v. a. durch Tierkadaver in die Erde, wo sich die Sporen wahrscheinlich über Jahre halten können. Die Häufigkeit von menschlichen Erkrankungen korreliert mit dem Auftreten von Milzbrand beim Tier bzw. mit dem Kontakt kontaminierter tierischer Produkte. Da der Milzbrand in unseren Breiten als Zoonose nicht mehr endemisch auftritt, sind bei uns v. a. Hafenarbeiter, Gerber, Bürstenmacher und verwandte Berufe gefährdet, die mit Sporen-kontaminierten Tierprodukten aus dem Ausland in Berührung kommen. Der Milzbrand ist bei uns daher praktisch ausschließlich eine Berufserkrankung.

Pathogenese. Die durch kleine Hautverletzungen inoculierten Sporen keimen zunächst im Gewebe der Eintrittsstelle aus. Das durch die vegetativen Erreger abgegebene Toxin führt in der Folge zur lokalen Gewebenekrose, verbunden mit einer schweren eitrig-hämorrhagischen Entzündung und starken interstitiellen Ödembildung. Die Coagulationsnekrose kann dabei bis zur Muskulatur fortschreiten.

Die Infektion bei Menschen tritt in ca. 95% der Fälle als Hautmilzbrand, seltener als Lungenmilzbrand oder nur sehr selten als Darmmilzbrand auf.

Hautmilzbrand. Die Inkubationszeit beträgt im Mittel 2–5 Tage (1–7 Tage). Eintrittspforten sind kleinste Verletzungen meist an Hand, Vorderarmen oder Gesicht. Es entwickelt sich zunächst eine schmerzlose Papel auf juckendem gerötetem Grund. Innerhalb der nächsten 1–3 Tage entsteht daraus ein Bläschen oder ein Kranz von Bläschen mit blutig tingiertem serösem Inhalt, die verschmelzen und zentral einsinken können (Milzbrandkarbunkel). Der Prozeß ist von einem Ödem umgeben, welches bei Lokalisation der Erkrankung im Periorbitalbereich besonders stark ausgeprägt ist (Gesicht, Kopf, Schulter bis zum oberen Thorax). Um den 6. Tag platzen die Bläschen, wobei ein mit schwarzem Schorf bedeckter oder sich damit bedeckender ulceröser Krater von 1–3 cm Größe sichtbar wird. Der Prozeß kann lokal begrenzt bleiben, unter Bildung weiterer Blasen aber auch fortschreiten, wobei dann ein massives Ödem zu beobachten ist. Der Schorf vergrößert sich meist noch etwas, trocknet in der Folge aus und wird nach 10–12 Tagen abgestoßen, wobei ein flaches Ulcus zurückbleibt, das schließlich narbig abheilt. Charakteristisch ist die Schmerzlosigkeit des geschilderten Prozesses. Treten Schmerzen auf, so sind sie als Folge des begleitenden Ödems oder einer Sekundärinfektion anzusehen. Gelegentlich entwickeln sich regionale Lymphadenitis und Lymphadenopathie. In der Regel geht die Erkrankung nur mit einer geringen Temperaturerhöhung und Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens einher. Ein ausgehnter Milzbrandkarbunkel mit massivem Ödem führt jedoch zu dem Bild einer allgemeinen Toxinämie. Unbe-

handelt kann der Hautmilzbrand zur Sepsis führen. Dabei treten Schüttelfrost, hohe Temperaturen, Tachykardie mit Toxinämie und schwerer Reduktion des Allgemeinzustandes auf. Mit dieser Komplikation ist Ende der 1. Woche zu rechnen. Ohne Therapie weist der Hautmilzbrand eine Letalität von 10–20% auf, heute werden mit adäquater Behandlung praktisch keine Todesfälle mehr gesehen.

Lungenmilzbrand. Diese Verlaufsform ist selten zu beobachten. Die Inkubationsdauer beträgt 1–5 Tage. Die Erkrankung verläuft biphasisch und zeigt zunächst die Symptome eines leichten Infekts der Luftwege. Nach klinischer Besserung folgt dieser 1. Phase nach 2–4 Tagen eine plötzlich beginnende, schwere und fieberhafte Mediastinitis, verbunden mit Cyanose, Stridor, Dyspnoe, Tachykardie und oftmals blutigem Sputum. Dabei kann sich ein subcutanes Ödem im Bereich der Brustwand und des Halses ausbilden. Röntgenologisch erscheint das Mediastinum verbreitert, die Lunge ist frei. Häufig besteht ein Pleuraerguß. Mitunter entwickelt sich jedoch eine Anthraxpneumonie oder eine Pneumonie durch andere Erreger. Sepsis und Meningitis können auftreten. Der Tod erfolgt unbehandelt in der Regel innerhalb von 24 h nach Beginn der akuten Symptomatik. Unter adäquater Therapie hat sich heute die Prognose dieses schweren Krankheitsbildes ebenfalls gebessert.

Darmmilzbrand. Die Inkubationszeit dieser seltenen Form beträgt 2–5 Tage. Zunächst bestehen lediglich uncharakteristische Symptome, wie Übelkeit, Erbrechen und Meteorismus. Später folgen Bauchschmerzen, Hämatemesis und blutige Stühle. Perforation des Darmgeschwürs führt zur Peritonitis mit Ausbildung eines akuten Abdomens. Auch ohne diese Komplikation kann sich die Erkrankung weiter zu Toxinämie mit Schock entwickeln. Die Letalität beträgt bei Darmmilzbrand etwa 50%.

Milzbrandsepsis und hämorrhagische Meningitis sind Folge einer hämatogenen Aussaat der Erreger im Rahmen der primären Manifestationsformen. Nur selten tritt eine Meningitis ohne sichtbare Primärläsion auf.

Diagnose. Diese stützt sich auf das klinische Bild, das besonders bei Hautmilzbrand in Form des nicht schmerzhaften, mit schwarzem Schorf bedeckten, von einem Ödem umgebenen Karbunkels charakterisiert ist. Bei exponierten Berufsgruppen muß immer bei entsprechenden Hautveränderungen an dieses seltene Krankheitsbild gedacht werden.

Bakteriologisch-serologische Befunde. Der Nachweis der Erreger erfolgt aus den Sekreten des primären Krankheitsherdes, evtl. aus dem Sputum, aus Stuhl, Blut, Urin und Liquor durch mikroskopisches Direktpräparat, zuverlässiger durch Kultur- und Tierversuche. Mit Hilfe von spezifischem Immunsérum lassen sich in Extrakten

aus infizierten Geweben bakterielle Antigene nachweisen. Eine rasche Identifizierung von *Bacillus anthracis* in Ausstrichen von Untersuchungsmaterial ist durch Verwendung fluoresceinmarkierter Antiseren möglich. Im Serum der Patienten findet man ansteigende Titer hämagglutinierender Antikörper gegen Antigene von *Bacillus anthracis*, die zuvor an Erythrocyten adsorbiert wurden.

Therapie. *Hautmilzbrand:* Keine chirurgischen Maßnahmen wegen Streuungsgefahr; lokal nur Wundverband. Antibioticum der Wahl ist Penicillin G, 2–6 Mio I.E. (Alternativen: Tetracycline, Erythromycin, Cephalosporine).

Lungenmilzbrand, Meningitis und Sepsis erfordern hohe Dosen: 20 Mio I.E. Penicillin G.

Prophylaxe. Das Pflegepersonal ist vor Ansteckung durch Schutzbekleidung zu bewahren. Bei Lungenmilzbrand ist weiterhin ein Atemschutz erforderlich. Bei Desinfektionsmaßnahmen müssen die besonders widerstandsfähigen Milzbrandsporen berücksichtigt werden. Die besonderen Vorschriften sind in Merkblättern des Bundesgesundheitsdienstes niedergelegt.

Meldepflicht besteht bereits bei Krankheitsverdacht.

β) Tetanus (Wundstarrkrampf)

Definition. Tetanus ist eine akute, schwere Erkrankung des ZNS, hervorgerufen durch ein Toxin von *Clostridium tetani*. Das klinische Bild wird durch unterschiedlich stark ausgeprägte Muskelrigidität sowie tonisch-klonische Krampfanfälle bestimmt.

Epidemiologie. Die Erkrankung ist weltweit verbreitet. Die Erreger befinden sich im Intestinaltrakt vieler Nutztiere, besonders bei Pferd und Rind, und gelangen über den Kot in die Erde. Der Gehalt an Bazillen und den äußeren Einflüssen gegenüber sehr resistenten Sporen ist somit v.a. in Kulturböden sehr hoch. Mit der Nahrung gelangen die Tetanusbazillen auch in den menschlichen Darm, wo Sporen und Vegetativformen in wechselnder Häufigkeit nachweisbar sind. Infektionsquellen sind in erster Linie Erde oder mit Erde behaftete Gegenstände, darüber hinaus können Tetanussporen auch in Staub, Kleidung, Haaren, Pflaster etc. nachgewiesen werden. Soziale und Umweltfaktoren bestimmen die Häufigkeit der Erkrankung. Aufgrund des engeren Kontaktes mit sporenhaltiger Erde ist die Landbevölkerung im Vergleich zum Städter besonders gefährdet. Die Erkrankung kann in jedem Lebensalter auftreten. Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Im ersten Lebensjahr ist die Erkrankung mit einer hohen Todesrate verbunden. Eintrittspforten sind kleinere oder größere Wunden an Haut oder Schleimhäuten, die durch Verletzungen oder auch Operationen gesetzt werden. Darüber hinaus werden jedoch auch Selbstinfektionen vom erkrankten Darm- oder Respirationstrakt aus beobachtet.

Pathogenese. Tetanusbazillen sind keine invasiven Krankheitserreger. Die Infektion bleibt streng auf das Gebiet mit totem Gewebe (Wunden, Verbrennungen, Nähte, Umbilicalstumpf etc.) beschränkt, in das die Sporen hineingelangt sind. Nach Auskeimen der Sporen erfolgt die Toxinproduktion durch die sich vermehrenden Vegetativformen nur unter anaeroben Bedingungen bzw. nur in Gebieten, die reich an reduzierenden Substanzen sind. Diese Verhältnisse finden sich in nekrotischen, zerfetzten und mischinfizierten Gewebepartien sowie Wundtaschen und Stichkanälen. Die Tetanuserkrankung ist Folge einer Intoxikation mit einem äußerst aktiven neurotoxischen Tetanustoxin (Tetanospasmin), einem Protein. Nach heutiger Ansicht gelangt dieses aus dem Wundgebiet sowohl entlang der motorischen Nervenfasern zentripetal als auch über den Blutstrom ins ZNS, wo es sich mit besonderer Affinität in den ventralen Anteilen des Rückenmarks anreichert. Betroffen sind zunächst die der Wunde zugehörigen Rückenmarksegmente, bei weiterer Ausbreitung des Giftes auch das übrige Rückenmark sowie die Medulla und Pons. Tetanospasmin wird durch Ganglioside spezifisch gebunden und stört die Reizübermittlung im Bereich der Renshaw-Zellen, wahrscheinlich durch Interferenz mit der Freisetzung eines inhibitorisch wirksamen Transmitters. Hierdurch kommt es innerhalb der motorischen Neurone zu überschießender und regelloser Reizausbreitung. Ist das Toxin erst einmal im Nervengewebe spezifisch gebunden, so kann es durch Antitoxin nicht mehr neutralisiert werden. Die Toxinmenge beeinflusst offenbar den Schweregrad der Erkrankung.

Die Inkubationszeit ist abhängig von der Zahl der Keime sowie dem Ausmaß der Toxinproduktion. Sie schwankt zwischen 4 und 28 Tagen. Der Krankheitsverlauf ist deshalb um so schwerer, je kürzer die Inkubationszeit ist. Beträgt diese weniger als 9 Tage, so ist erfahrungsgemäß mit schweren Verläufen zu rechnen. Leichtere oder mittelschwere Erkrankungen folgen längeren Inkubationszeiten. Wichtiger für die Beurteilung der Prognose ist jedoch die sog. Anlaufzeit. Dies ist die Zeitspanne zwischen dem Auftreten der ersten Krankheitssymptome und dem ersten Krampfanfall. Sie beträgt Stunden oder wenige Tage. Bei kurzer Anlaufzeit ist immer mit schwerem Krankheitsverlauf zu rechnen, eine lange Zeitspanne schließt einen schweren Tetanus jedoch nicht aus.

Klinisches Bild. Die Erkrankung beginnt mit uncharakteristischen Allgemeinsymptomen, wie Reizbarkeit, Abgeschlagenheit, innerer Unruhe, Kopf- und Rückenschmerzen, mitunter plötzlichen Schweißausbrüchen und auch Schmerzen in der Muskulatur. Daneben können aber auch charakteristische Prodromi in Form von Ziehen und Steifigkeit in der Wundgegend, epigastrische Schmerzen infolge von Zwerchfellkrampf und oftmals als Halsschmerzen gedeutete Schluckbeschwerden dem Ausbruch der Erkrankung vorausgehen. Diese ist durch dauernde Muskelstarre sowie bei schweren Verläufen durch Hinzutreten von klonisch-tonischen Krampfanfällen charakterisiert.

Ein führendes Symptom ist der durch einen beidseitigen Masseterhypertonus bedingte *Trismus* (Kieferklemme), der das Öffnen des Mundes erschwert und zur Behinderung von Sprache und Nahrungsaufnahme führt. Dabei kann der hart gespannte Massetervorderrand von buccal her getastet werden, was zur differentialdiagnostischen Abgrenzung des Trismus, der auch im Rahmen anderer Erkrankungen auftritt, wichtig ist. Der jeweils mögliche Abstand der beiden Zahnreihen gilt als Maßstab für die Schwere der Tetanuserkrankung. Greift die Starre auch auf die mimische Muskulatur über, so entsteht das pathognomonische Bild des „*Risus sardonicus*“ mit schmerzverzerrtem, weinerlich-grinsendem Gesichtsausdruck, gerunzelter Stirn, breitgezogenem Mund und Speichelfluß. Die Beteiligung weiterer Muskelgruppen führt zur Starre der Nacken- und Rückenmuskulatur, woraus mitunter ein *Opisthotonus* resultiert. Viel häufiger liegt der Patient jedoch infolge eines zusätzlichen Hypertonus der antagonistischen Bauchmuskulatur starr im Bett. Die Beine sind gestreckt, die Zehen bei Spitzfußstellung gespreizt und die Arme krampfhaft gebeugt. Es bestehen Stuhl- und Harnverhaltung. Zu dieser allgemeinen oder lokalen, oft schmerzhaften tonischen Muskelstarre können durch geringste äußere Reize ausgelöste, äußerst schmerzhaft tonisch-klonische Krampfparoxysmen hinzutreten. Sie dauern eine halbe bis zu mehreren Minuten und werden vom hellwachen Patienten mit ganzer Qual erlebt. Die Sensibilität ist ebenso wie das Sensorium intakt, Haut- und Sehnenreflexe sind hochgradig gesteigert, die Schweißsekretion stark vermehrt. Es bestehen subfebrile Temperaturen, bei ungünstigen Verläufen jedoch sehr hohe Werte. Das Blutbild zeigt oft eine Leukocytose.

Entsprechend der geschilderten Symptomatik kann der Tetanus in 3 Schweregrade eingeteilt werden:

- Bei *leichten Verläufen* besteht eine generalisierte oder auch nur lokal ausgeprägte Muskelrigidität, wobei Trismus und Opisthotonus besonders charakteristisch sind. Schluckbeschwerden treten hinzu, tonisch-klonische Krampfparoxysmen werden nicht beobachtet.
- Der *mittelschwere Tetanus* ist durch eine erhebliche generalisierte Muskelstarre charakterisiert. Das Bild des „*Risus sardonicus*“ ist voll ausgebildet, der Mund kann infolge der Masseterenstarre kaum noch geöffnet werden. Oftmals besteht ein Opisthotonus, viel häufiger liegt der Patient infolge einer zusätzlichen Bauchmuskelerkrampfung starr im Bett, die Beine sind gestreckt, die Arme gebeugt. Es besteht Inspirationsstellung der Thoraxmuskulatur, die erhebliche Muskelrigidität führt bis zur Grenze der Ateminsuffizienz. Leichte und nur kurz dauernde Krampfparoxysmen treten hinzu, Schlundkrämpfe gefährden den Patienten durch Aspiration von Sekreten oder Nahrung.
- Das Bild des *schweren Tetanus* ist durch schwere und längerdauernde Krampfparoxysmen geprägt. Diese können zu extremen Opisthotonus und Wirbelfrakturen führen. Nacken- und Rückenmuskeln sind starr, die Bauchdecken bretthart. Lebensbedrohlich sind Krämpfe der Glottis- und Interkostalmuskulatur sowie des

Zwerchfells, die zu extremer Luftnot und Cyanose führen. Zwischen den Anfällen besteht infolge der starken Muskelrigidität eine Ateminsuffizienz. Profuse Schweißneigung kann hinzutreten, desgleichen eine periphere Vasoconstriction, die wahrscheinlich über eine Verminderung der Wärmeabgabe zu den terminal extremen Temperaturerhöhungen führt. Der Sauerstoffbedarf ist erhöht. Es bestehen Sinustachykardie und ventriculäre Extrasystolie; der Blutdruck ist regelmäßig erhöht und kann anfallsweise Spitzen von systolisch 300 und diastolisch 150 mm Hg erreichen.

Verlauf. Die Erkrankung dauert durchschnittlich 6–8 Wochen, sie kann sich aber auch über Monate hinziehen. Entscheidend sind die ersten 5 Tage, danach werden die Heilungsaussichten immer größer. Der Tod erfolgt bei schweren Verläufen durch anoxiebedingten Herzstillstand während eines Anfalls, vielfach durch Kreislaufversagen bei Hyperthermie, bei längerem Tetanus durch Bronchopneumonien oder auch durch Lungenembolien und Spannungspneumothorax. Akute Komplikationen sind Muskelrisse, Luxationen und Knochenfrakturen, bleibende Veränderungen können Muskelverkürzungen, Gelenkversteifungen und Kyphose sein. Zu den krankheitsbedingten müssen heute spezifische intensivmedizinisch bedingte Komplikationen gerechnet werden, die aus der Langzeitintubation und aus den zahlreichen notwendigen Medikamenten erwachsen.

Laborbefunde. Ein Elektromyogramm kann im Verdachtsfall zur Klärung der Diagnose beitragen. Kreatinphosphokinase, Aldolase, Lactatdehydrogenase und Transaminasen sind erhöht. Der Liquordruck ist erhöht, bei normaler Zellzahl besteht oftmals ein Anstieg der Globulinfraction.

Diagnose. Sie wird klinisch gestellt, wenn das Vollbild mit Trismus, Risus sardonicus, Muskelrigidität und Krampfanfällen vorliegt. Im Prodromalstadium kann eine vorausgegangene Verletzung zur Verdachtsdiagnose führen.

Bakteriologisch-serologische Befunde. Therapeutische Maßnahmen dürfen durch den Versuch einer mikrobiologischen Diagnose keine Verzögerung erfahren. Die Anzüchtung von *Clostridium tetani* unter anaeroben Bedingungen aus Wundexcisionsmaterial gelingt nicht regelmäßig. Auch der direkte Toxinnachweis im Blut durch Tierversuch ist nur selten erfolgreich, sollte aber versucht werden.

Differentialdiagnose. Die Kiefersperre bei Tetanus muß differentialdiagnostisch gegenüber dem Trismus bei anderen Erkrankungen, wie Angina, Peritonsillarabsceß, Zahnerkrankungen, Kiefergelenkluxationen und -entzündungen sowie Parotitis abgegrenzt werden. Bei Meningitis besteht kein Trismus, der Liquorbefund ist jedoch, im Gegensatz zu Tetanus, pathologisch verändert.

Verschiedene Erkrankungen des ZNS, wie apoplektischer Insult, Encephalitis, Tumoren oder intrakranielle Blutungen können zu tonischen Muskelkrämpfen führen. Beurteilung der Bewußtseinslage, neurologischer Status, Lumbalpunktion, Hirnscintigramm oder Computertomogramm helfen differentialdiagnostisch weiter. Schwierigkeiten ergeben sich oftmals bei der Abgrenzung einer Tetanie, die ebenfalls zu Trismus führen kann. Schmerzhaftes Muskelspasmen können weiterhin bei Wirbelsäulenerkrankungen, Entzündungen des Bindegewebes, Virusinfektionen und Trichinellose (Eosinophilie!) auftreten. Der Trismus bei Hysterie bildet sich nach längerer Beobachtungszeit spontan zurück. Bei Hundebiß ist die Tollwut durch Fehlen von Trismus und Muskelstarre auszuschließen. Die Inkubationszeit ist wesentlich länger, das Krankheitsbild ist weiterhin durch Halluzinationen, Hydrophobie sowie Larynx- und Pharynxkrämpfe charakterisiert. Schließlich sind die schmerzhaften und brettharten Bauchdecken bei Tetanus gegenüber einem akuten Abdomen abzugrenzen.

Therapie. Jeder Tetanuspatient gehört sofort in die intensivmedizinische Behandlung einer großen Klinik. Wichtig ist eine sorgfältige Wundrevision zur Eliminierung toxinproduzierender Bazillen. Eine Keimreduktion kann möglicherweise weiterhin durch hochdosierte Penicillingaben oder Tetracycline erreicht werden. Durch die sofortige Gabe von Tetanusantitoxin wird möglicherweise noch ungebundenes Tetanustoxin neutralisiert. Dosierung: Anfangs 10000 I.E. i.m., an den folgenden Tagen je 3000–5000 I.E., insgesamt 30000 I.E. oder mehr. Wegen der Gefahr des Spätzereidivs sollen bei der Klinikentlassung eine Aktivimpfung mit 0,5 ml Tetanustoxoid (Tetanol) und 4 Wochen später eine Wiederholungsimpfung mit der gleichen Menge Tetanustoxoid vorgenommen werden.

Die übrigen therapeutischen Maßnahmen sind symptomatisch und entscheiden über den weiteren Krankheitsverlauf: ausreichende Sedierung mit Diazepam oder Barbituraten, die Gabe von Muskelrelaxantia, Tracheotomie und mechanische Beatmung, Absaugen der Atemwege, Flüssigkeits- und Elektrolytbilanzierung, parenterale Ernährung, bei Hyperpyrexie Fiebersenkung (medikamentös und physikalisch).

Allgemeine pflegerische und krankengymnastische Maßnahmen sind zur Vermeidung von Komplikationen von besonderer Wichtigkeit (Augen-, Mundpflege, Lagewechsel, Blasen-, Darmentleerung, Vermeidung von Kontrakturen). Die hyperbare Sauerstofftherapie ist ohne jeglichen therapeutischen Nutzen.

Prognose. Sie korreliert mit der Schwere der Erkrankung sowie mit der Effektivität spezifischer und symptomatischer Therapiemaßnahmen. Die Letalität liegt heute verschiedentlich unter 20%, im Mittel beträgt sie etwa 36% gegenüber mehr als 80% früherer Zeiten. Besonders gefährdet sind Säuglinge und ältere Patienten.

Immunität. Einmalige oder mehrmalige Erkrankung an Tetanus hinterläßt keinen aktiven Schutz. Dieser kann lediglich durch eine aktive Immunisierung mit Tetanustoxoid erlangt werden.

Immunprophylaxe. Im Verletzungsfall wird bei fehlender Grundimmunisierung eine passive Immunisierung mit Tetanushyperimmunglobulin, das von aktiv immunisierten Menschen gewonnen wird, durchgeführt. Eine Dosis enthält 300 I.E. Te-

tanusantitoxin. Die Halbwertszeit ist länger als die des früher verabreichten Hyperimmunglobulins tierischer Herkunft. Außerdem werden allergische Nebenwirkungen vermieden. Die gleichzeitige Verabfolgung von Tetanustoxoid (Tetanustimpfstoff) sollte die aktive Immunisierung einleiten. Sie muß später durch 2 weitere Injektionen im Abstand von je 6 Wochen komplettiert werden. Ausschließliche aktive Immunisierung, auch bei Verwendung hoher und mehrfacher Dosen, führt nicht vor 3 Wochen zu einer ausreichenden Immunität und kommt deshalb als Prophylacticum bei Verletzungen vorher nicht ausreichend aktiv immunisierter Personen nicht in Betracht.

Da die passive Immunisierung nicht sicher wirksam ist, sollte bereits im frühen Kindesalter mit der Einleitung der aktiven Immunisierung begonnen werden. Der Impfstoff, Tetanustoxoid, wird 3mal im Abstand von mindestens 4–6 Wochen i.m. appliziert, nach 1 Jahr erfolgt eine Auffrischimpfung. Die Impfung kann ab dem 2. Lebenshalbjahr durchgeführt werden. Eine Kombination mit Diphtherietoxoid und evtl. Keuchhustensimpfstoff ist möglich. Weitere Auffrischimpfungen sollten alle 10 Jahre durchgeführt werden.

Die Impfung führt zu einem hochwirksamen Schutz vor Intoxikationen mit dem Gift von *Clostridium tetani*. Die Impfung ist verträglich. Nur sehr selten kommt es zu Urticaria und Neuritiden. Besteht bei einem Impfling die Gefahr einer allergischen Reaktion, kann man kleinste Dosen (z.B. 0,1 ml) in wöchentlichen Abständen mehrfach injizieren und eine gute Schutzwirkung erzielen. Schutz vor Intoxikationen mit Tetanustoxin besteht, wenn der Antitoxintiter im Serum mehr als 0,01 I.E./ml beträgt.

Meldepflicht besteht bei Erkrankung und Todesfall.

γ) Botulismus

Definition. Botulismus resultiert aus einer Nahrungsmittelvergiftung durch Botulismustoxine, die durch *Clostridium botulinum* gebildet werden. Das klinische Bild ist charakterisiert durch symmetrisch auftretende Muskellähmungen im Bereich der Gehirn- und selten auch der peripheren Nerven. Charakteristisches und leitendes Symptom ist eine Augenmuskellähmung.

Epidemiologie. Der Keim ist weltweit verbreitet. Man findet ihn in der Erde und gelegentlich auch in tierischen Faeces. Durch Kontamination gelangen die sehr hitzeresistenten Sporen in Nahrungsmittel, wo sie unter nicht strikt anaeroben Bedingungen zu den Vegetativformen auskeimen, die ein hochaktives Exotoxin bilden. Es ist unter allen Bakterientoxinen das stärkste Gift – wahrscheinlich beträgt die letale Dosis für den Menschen weniger als 1 µg.

Botulismus ist somit im strengen Sinne keine Infektionskrankheit, sondern eine Intoxikation, die durch Aufnahme von Nahrungsmitteln, in denen *Clostridium botulinum* gewachsen ist und Toxin produziert hat, hervorgerufen wird. Von amerikanischen Autoren wurde jedoch auch eine Giftbildung im Intestinaltrakt nach Aufnahme der Keime und Vermehrung derselben im Darm beschrieben (Säuglingsbotulismus). Die häufigsten Ursachen für Erkrankungen sind hausgemachte, gewürzte, geräucherte oder eingemachte Nahrungsmittel, in denen durch ungenügende Sterilisation oder Kon-

servierung keine vollständige Abtötung der Sporen erfolgte. Die toxischen Nahrungsmittel können bezüglich Geruch, Geschmack und Aussehen eine völlig normale Beschaffenheit aufweisen, in einigen Fällen entsteht durch Gasbildung in Konserven eine Aufreibung des Verschußdeckels (Bombage). Das gebildete Gift ist thermolabil und kann durch 1- bis 20minütiges Kochen zerstört werden. Während das Toxin in Konserven gleichmäßig verteilt ist und somit nach Genuß bei allen Teilnehmern derselben Mahlzeit zu Erkrankungen führen kann, enthalten bei festen Nahrungsmitteln (Wurst, Schinken, Büchsenfleisch) oft nur isolierte Teile davon das Gift, so daß Nichterkrankungen von Teilnehmern der Mahlzeit möglich sind. Botulismus kann auch als Folge einer Wundinfektion durch den Erreger auftreten.

Pathogenese. Exotoxin der Bazillentypen A, B und E rufen in erster Linie menschliche Erkrankungen hervor. Das Toxin wird vornehmlich im oberen Gastrointestinaltrakt aufgenommen; die Resorption im unteren Dünndarm bzw. Colon erfolgt vergleichsweise verzögert, woraus längere Inkubationszeiten und Erkrankungen resultieren. Das Gift wirkt durch Hemmung der Acetylcholinfreisetzung an den Synapsen der efferenten parasympathischen Fasern und der somatischen motorischen Nerven. Aufgrund dieses Wirkungsmechanismus kann die Botulismusparese durch Cholinesteraseinhibitoren nicht aufgehoben werden.

Klinisches Bild. Dieses schwankt zwischen leichten und uncharakteristischen Verläufen, die unerkannt bleiben bzw. keiner Behandlung bedürfen, und schwersten Krankheitsbildern mit tödlichem Ausgang nach 24 h.

Die Inkubationszeit liegt in der Regel zwischen 12 und 48 h, sie kann aber auch 6 h bis 8 Tage (bis 14 Tage) betragen. Etwa $\frac{1}{3}$ der Fälle zeigen anfänglich gastroenteritische Symptome, wie schwere Durchfälle und Erbrechen, wobei die Lähmungserscheinungen in diesen Fällen schon wenige Stunden nach Giftaufnahme eintreten. Bei den meisten Fällen bestehen die Prodromalerscheinungen aus Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen, wobei keine Durchfälle, sondern eher Verstopfung und Meteorismus auftreten. Fieber wird im Verlauf eines Botulismus nicht beobachtet. Temperaturerhöhungen weisen eher auf bakteriell bedingte Komplikationen hin. Das eigentliche Krankheitsbild wird durch symmetrische Muskelschwächen oder -paresen charakterisiert, die in der Regel zuerst im Bereich der durch Gehirnnerven versorgten Muskulatur auftreten und erst danach in seltenen Fällen auch die Extremitäten- und Rumpfmuskulatur erfassen.

So zeigen sich bereits nach wenigen Stunden oder verzögert nach 12–72 h die nachstehenden Störungen. Infolge der Parasympathicuslähmung versiegt die Tränen- und Speichelsekretion: der Mund ist trocken, die Zunge belegt, weiterhin werden Heiserkeit, zunehmende Obstipation mit Leiserwerden der Darmgeräusche sowie Harnverhaltung beobachtet. Besonders charakteristisch

sind die Symptome seitens der Augen wie Akkomodationsstörungen, Blepharoptose, Mydriasis, Strabismus, Doppelbilder, Pupillenstarre auf Licht, Konvergenz und Augenflimmern. Weiterhin treten Schluckbeschwerden und Störungen der Sprache sowie Lähmungen der Atemmuskulatur auf. Auffallend ist schließlich eine ausgeprägte Schwäche der Nacken- und Armmuskulatur, periphere Lähmungen sind jedoch die Ausnahme. Das Bewußtsein der Patienten erscheint klar, die Sensibilität ist erhalten, Abschwächungen der Sehnenreflexe können auftreten, der Puls ist klein und frequent. Der Tod tritt durch Atemlähmung oder zentral bedingten Herzstillstand in der Regel nach 4–8 Tagen bei schweren Verläufen ein. Sekundärinfektionen durch Aspiration bei Schlucklähmung (Bronchopneumonien) sind weitere Ursachen für Todesfälle. Die Akkomodationslähmung ist vielfach das erste und bleibt auch bei leichter Erkrankung nicht selten das einzige Symptom. Die Kranken wenden sich daher zuerst an den Augenarzt! Die Ausheilung erfolgt meist erst nach Wochen, wobei die zuerst aufgetretenen Lähmungen zuletzt verschwinden.

Diagnose. Bei voller Ausprägung des klinischen Bildes mit Akkomodationslähmung als wichtigstem Leitsymptom und gleichzeitiger Erkrankung mehrerer Personen ergeben sich bei der Diagnose eines Botulismus keine Schwierigkeiten. Der Großteil der nur leicht verlaufenen Erkrankungen dürfte unerkannt bleiben.

Bakteriologisch-serologische Befunde. Bei Intoxikation gelingt der direkte Nachweis von Botulinustoxinen im Serum der Patienten durch Tierversuch häufiger als bei Intoxikation mit dem Gift von *Clostridium tetani*. Das Toxin kann auch in den Nahrungsmitteln nachgewiesen werden, die zur Vergiftung führten. Man muß versuchen, durch Verwendung spezifischer neutralisierender Antisera, den Serotyp des Toxins nachzuweisen. Manchmal gelingt auch die Anzüchtung von *Clostridium botulinum* aus den kontaminierten Nahrungsmitteln.

Differentialdiagnose. Differentialdiagnostische Probleme treten bei Einzelerkrankungen und Lähmungen nur weniger Muskelgruppen auf.

So können Bulbärparalysen Folge einer Encephalitis, Tollwut oder Poliomyelitis sein, ein normaler Liquorbefund und Lähmungen der äußeren und inneren Augenmuskeln sprechen jedoch eher für Botulismus. Weiterhin wird häufig das Guillain-Barré-Syndrom (aufsteigende Lähmungen, Paraesthesien, periphere Neuropathien, erhöhtes Liquoreiweiß) mit Botulismus verwechselt. Die Diagnose einer Lues cerebrospinalis ist durch serologische Untersuchungen von Serum und Liquor abzugrenzen. Die Myasthenia gravis geht nicht mit echten Lähmungen, sondern mit einer belastungsabhängigen, im Ablauf des Tages zunehmenden Erschöpfung der Muskulatur einher. Botulismus kann weiterhin mit Atropinvergiftungen verwechselt werden. Hierbei bestehen jedoch Bewußtseinsstörungen und Delirien ohne

Augenmuskellähmungen. Ferner ist an eine Intoxikation durch Methylalkohol oder Pilze (Fliegenpilz) zu denken. Eine postdiphtherische Lähmung geht nicht mit Trockenheit des Mundes oder Pupillenerweiterung einher.

Nahrungsmittelvergiftungen durch Enterotoxin-produzierende Staphylokokken oder andere Erreger führen, im Gegensatz zum Botulismus, zu Durchfällen und Erbrechen und zeigen keine neurologische Symptomatik.

Therapie. Zur Neutralisation noch nicht gebundenen Toxins sollte heterologes polyvalentes Botulismusantitoxin verabfolgt werden. Man gebe, nach Ausschluß einer Eiweißüberempfindlichkeit durch Hauttestung, etwa 10000 I.E. i.m. alle 24 h. Diese Maßnahme soll auch bei fortgeschrittener Erkrankung angebracht sein, da freizirkulierendes Botulismustoxin noch bis zum 30. Krankheitstag nachgewiesen wurde. Weiterhin sind Maßnahmen zur Giftelimination im Gastrointestinaltrakt und Blut, wie Magenspülungen, Abführen, Einläufe, Gabe von Kohle und forcierte Diurese wichtig. Bei Atemlähmung muß künstlich beatmet werden. Antibiotica sind zwecklos und nur bei bakteriellen Komplikationen indiziert.

Prognose. Sie hängt von der frühzeitigen Erkennung der Erkrankung und ihrer sachgerechten Behandlung ab. Je nach Toxintyp und aufgenommener Toxinmenge schwanken die Todesraten zwischen 10 und 70%.

Prophylaxe. Keine Einnahme fragwürdiger Lebensmittel. Die größte Sicherheit ergibt sich durch ausreichendes Erhitzen aller Konserven.

Meldepflicht besteht bei Verdacht, Krankheit und Todesfall.

δ) Gasbrand

Definition. Der Gasbrand tritt als gefürchtete Infektion von traumatischen oder chirurgischen Wunden auf. Die lokale Infektion führt zur rasch fortschreitenden Gangränisierung verbunden mit Gas- und Ödembildung, wobei die systemische Intoxikation zu schweren Organläsionen führt. Häufigster Erreger ist *Clostridium perfringens*.

Eine Sonderform stellt die bacilläre Lebensmittelvergiftung durch *Clostridium perfringens* Typ A dar.

Epidemiologie. Die resistenten Sporen finden sich weltweit im Erdboden, wobei in den letzten Jahren in Städten ein Rückgang der Durchseuchung beobachtet wird. Die Keime sind normale Saprophyten des menschlichen Darmes, der Vagina, der Haut und auch der Kleidung. Exogene Infektionen entstehen somit durch Kontamination mit Erde (nach Verletzungen), während Darm und Gallenwege die häufigste Erregerquelle bei endogenen Infektionen darstellen (Abdominaleingriffe, Malignome und andere konsumierende Erkrankungen).

Pathogenese. Ein Gasbrand tritt nur dann auf, wenn mit Clostridien kontaminierte Wunden ein erniedrigtes Re-

doxpotential aufweisen. Diese Bedingungen sind bei traumatischen Weichteil-, insbesondere aber bei Muskelzerstörungen, Fremdkörperpenetrationen sowie bei mannigfaltigen lokalen Durchblutungsstörungen (organische Zirkulationsstörungen, Schock, Abbinden einer Extremität etc.) und mischinfizierten Wunden gegeben. Unter diesen Voraussetzungen vermehren sich die Erreger anaerob und produzieren eine Reihe hochpotenter Exotoxine, die für die lokalen und systemischen Krankheitserscheinungen verantwortlich sind. Hierzu gehören Phospholipase C (Nekrosen, Hämolyse), Hämolysin (Nekrose, Hämolyse), Kollagenase (Nekrose) sowie Lecithinase, Hyaluronidase (Ausbreitung des Prozesses), Neuraminidase und DNase. Im Bereich der Wundinfektion rufen die genannten Toxine rasch fortschreitende Muskelnekrosen, Hämolyse und ein sich schnell ausbreitendes Ödem hervor, welches durch Eiweißzersetzung und anaerobe Gärung aus Kohlenhydraten entsteht (Schwefelwasserstoff bzw. Kohlendioxyd). Systemische Wirkungen der resorbierten Toxine führen zu Hämolyse, leichten bis schwersten Leberzell-, Tubulus-, Nebennieren- sowie Myokardnekrosen. Weiterhin ist ein Hirnödem nachweisbar. Die Folgen dieser Veränderungen sind Anämie durch Hämolyse, akutes Nierenversagen, Herzversagen und Lungenödem sowie Leber- und Nebenniereninsuffizienz, Somnolenz und Kreislaufchock.

Eine Sonderform stellt die bacilläre Nahrungsmittelvergiftung durch *Clostridium perfringens* Typ A dar. Hierbei gelangen lebende Keime mit der Nahrung in den Intestinaltrakt. Die Erkrankung wird durch ein spezielles hitzelabiles Enterotoxin hervorgerufen, welches eine ähnliche Wirkung wie das von *Vibrio cholerae* aufweist.

Klinisches Bild. Die Inkubationszeit beträgt 1–5 Tage (2–3 h bis 30 Tage). Im Bereich der Wunde kommt es unter heftigsten Schmerzen zu ödematösen Anschwellungen, Blasenbildung mit serös-hämorrhagischem Inhalt und Ausbildung eines Hautemphysems durch lokale Gasbildung. Dieses zeigt sich palpatorisch durch Knistern und kann röntgenologisch anhand der typischen Muskelfiederung erkannt werden. Die befallenen Muskelpartien erscheinen zunächst dunkelbraun bis dunkelviolet, glasig und später zundrig-zerfallen, wobei der Prozeß rasch fortschreitet. Die lokalen Veränderungen gehen mit Schocksymptomen und hoher Tachykardie sowie Oligurie einher. Die Patienten sind unruhig, später benommen, es bestehen Zeichen der hämolytischen Anämie. Ikterus und Acidose, Herzinsuffizienz und Rhythmusstörungen können hinzutreten. Unbehandelt endet das Krankheitsbild stets tödlich im toxischen Kreislaufversagen.

Lokale Infektionen. Einfache Wundkontaminationen mit Clostridien werden relativ häufig beobachtet. Dies gilt auch für die Isolierung von Clostridien aus eiternden Prozessen (infizierte Wunden, diabetische Ulcerationen, intraabdominelle Abscesse, Peritonitis, pleuro-

pulmonale Infektionen). Gasbildung wird mitunter beobachtet. Da jedoch in der Regel eine aerob-anaerobe Mischinfektion vorliegt und Gasgangrän sowie Zeichen einer Clostridientoxämie fehlen, kann die pathogene Bedeutung der Clostridien in diesen Fällen nur schwer abgeschätzt werden.

Intestinale Infektionen. Da die Erreger zur normalen Darmflora gehören und sich mitunter auch in der Gallenblase finden, kann ein Gasbrand ebenso nach planmäßigen Abdominaleingriffen als Komplikation auftreten. Die Infektion beginnt überwiegend in der Tiefe des Operationsgebietes und führt rasch zur retroperitonealen Clostridienphlegmone. Erste Zeichen sind Unterbauchschmerzen 12–24 h nach dem Eingriff. Es folgen Allgemeinerscheinungen und septischer Schock. Ein Weiterschreiten der Retroperitonealphlegmone kann zum Scrotalödem sowie erysipelartigen Hautveränderungen im Bereich des Unterbauches führen.

Darüber hinaus kann ein Gasbrand auch „spontan“ durch endogene Infektion entstehen. Wichtig ist die Assoziation mit Malignomen, insbesondere Dickdarmcarcinomen, des weiteren mit Leukämien, malignen Lymphomen, intestinalen Durchblutungsstörungen (Enteritis necroticans), schweren Cholecystitiden mit Perforation (Cholecystitis gangraenosa emphysematosa), Ulcusperforationen sowie einer Diverticulitis.

Bacilläre Nahrungsmittelvergiftung. Sie wird durch *Clostridium perfringens* Typ A ausgelöst. Der Erreger gelangt über kontaminierte Nahrungsmittel, v.a. über wiedererwärmtes Fleisch, in den Darm. Nach einer Inkubationszeit von 4–8 h klagen die Patienten über Abdominalkrämpfe und wässrige Durchfälle. Weiterhin können Nausea und Erbrechen auftreten. Kopfschmerzen, Fieber und Schüttelfrost fehlen. Die Symptomatik bildet sich nach 8, spätestens aber 24 h spontan zurück.

Diagnose und bakteriologisch-serologische Befunde. Die Diagnose des Wundgasbrandes erfolgt klinisch. Die Erreger lassen sich mikroskopisch und kulturell in Eiter, Gewebeproben und Wundabstrichen nachweisen. Zur zweifelsfreien bakteriologischen Diagnostik ist jedoch der Erregernachweis in Gewebeexcisionen unentbehrlich, da Wundkontamination mit Clostridien ohne Krankheitswert vorkommt. Im Falle einer enteralen Infektion weisen Keimzahlen über 10^5 /g Stuhl oder Nahrung auf eine bacilläre Nahrungsmittelintoxikation durch *Clostridium perfringens* hin.

Therapie. Chirurgische Maßnahmen stehen im Vordergrund mit weiter Öffnung der Wunde, Excision von Nekrosen, Drainage von Eiter, evtl. Amputation. Der therapeutische Wert einer hyperbaren Oxygenation wird heute kritisch beurteilt. Antibiotica (Penicillin 20–40 Mio. I.E./Tag) sollten in jedem Fall gegeben werden, die prophylaktische oder therapeutische Anwendung von Gasbrandserum ist heute abzulehnen. Daneben sind symptomatische Maßnahmen zur Schockbehandlung durchzuführen. Die bacilläre Lebensmittelvergiftung bedarf in der Regel keiner Therapie.

Prophylaxe. Die beste Prophylaxe ist eine exakte Wundversorgung. Wirksam sind weiterhin hohe Penicillindosen, wenn das Antibioticum bereits intraoperativ oder spätestens 6 h nach der Verletzung verabreicht wird.

Prognose. Die Letalität liegt heute zwischen 27% (Gasbrand nach Unfall) und etwa 60% (Gasbrand nach Operationen, bei Amputation wegen Durchblutungsstörung, Abdominaleingriffen etc.).

Meldepflicht besteht bei Erkrankung sowie Tod.

9. Lactobacillaceae und Verwandte

Mikrobiologische Vorbemerkung. Die Bakterien dieser Gruppe sind grampositive stäbchenförmige Bakterien, die keine Sporen bilden. Neben der Familie der Lactobacillaceae gehören einige noch nicht endgültig zugeordnete Genera in diese Gruppe (*Listeria*, *Erysipelothrix*, *Cariophanon*).

Lactobacillaceae: Bakterien der Familie der Lactobacillaceae (27 Species) gehören zur menschlichen Normalflora des Mundes, des Intestinaltraktes und der Vagina. Die berühmten „Döderlein-Bazillen“ stellen wahrscheinlich eine Mischung von 4 verschiedenen Species der Familie der Lactobacillaceae dar. Alle diese Bakterien haben keine pathogene Bedeutung, sind jedoch u.a. für die Aufrechterhaltung saurer pH-Werte an ihren Siedlungsorten beteiligt.

Listeria monocytogenes ist Erreger der sog. Listeriose, gekennzeichnet in erster Linie durch eine eitrige Meningitis oder Meningoencephalitis sowie Septicämie. Im Vordergrund stehen perinatale Infektionen mit einem influenzaartigen Krankheitsbild bei der Mutter. Abort und Totgeburt kommen vor, das Kind kann nach der Geburt eine Meningitis entwickeln.

Erysipelothrix rhusiopathiae ist der Erreger des Schweineerysipels. Beim Menschen ruft dieser Erreger das Erysipeloid, eine entzündliche Erkrankung der Haut an Händen und Fingern, hervor. Die Infektion wird durch Kontakt mit Fleisch infizierter Tiere übertragen.

a) Listeriose

Definition. Die Listeriose ist eine bei Tier und Mensch auftretende Erkrankung mit ausgesprochen vielgestaltigen Organmanifestationen. Häufige Krankheitsbilder sind Meningitis, Meningoencephalitis, disseminierte Granulome, Lymphadenopathien, respiratorische Symptome und larvierte Sepsisformen. Erreger ist *Listeria monocytogenes*.

Epidemiologie und Pathogenese. Die Listeriose ist weltweit verbreitet. Sie kommt bei uns sporadisch, aber auch

in kleinen Epidemien vor. Zahlreiche Tierarten beherbergen Listerien, die in Stuhl und Milch, im Boden und auch in den Faeces gesunder Menschen, v. a. bei Berufsgruppen mit häufigem Tierkontakt, nachweisbar sind. Übertragung und Eintrittspforten der Erreger sind beim Menschen bisher noch nicht sicher bekannt. Infektionen durch kontaminierte Nahrungsmittel, Inhalation, Kontakt- und Schmierinfektionen werden diskutiert. Eine diaplacentare Übertragung der Keime auf die Frucht ist möglich, ferner werden venerische Infektionen beobachtet. Trotz der zahlreichen Infektionsmöglichkeiten erkranken nur wenige Menschen an einer klinisch manifesten Listeriose (niedriger Kontagionsindex). Besonders empfänglich für eine Listeriose sind Schwangere und Neugeborene sowie ältere Menschen und Patienten mit konsumierenden Grunderkrankungen. Der Nachweis von Listerien ist bei fehlender klinischer Symptomatik nicht mit einer Erkrankung gleichzusetzen (asymptomatische Keimträger).

Charakteristischerweise führt die Infektion zu disseminierten Granulomen (Listeriom), focalen Nekrosen, Abscessen oder Eiterungen in den befallenen Geweben, so z. B. in Leber, Intestinaltrakt, Haut, Schleimhäuten des Respirationstraktes, Lunge, Herz, Milz, Lymphknoten, Placenta und Gehirn. Das Listeriom entsteht aus einem kleinen Nekroseherd, um den sich bei Bestehen einer cellulären Immunität gegenüber Listerien ein Wall aus reticulohistiocytären Zellelementen ausbildet.

Klinisches Bild. Die klinische Symptomatik ist, in Abhängigkeit von der lymphogen oder hämatogen erfolgten Ausbreitung des Erregers in verschiedene Organe, sehr variabel. Am häufigsten werden Meningitiden, sehr selten Meningoencephalitiden im Rahmen einer Listeriose beobachtet. Der Beginn ist akut, die Symptomatik unterscheidet sich nicht von der anderer eitriger Meningitiden. Als Folge der Infektion mit Listerien können Rhinitis, Pharyngitis, Otitis media oder gastrointestinale Symptome die Meningitis begleiten. Der Liquorbefund entspricht in der Regel dem einer eitrigen Hirnhautentzündung, wobei zunächst Granulocyten, später mononucleäre Zellen vorherrschen und sehr hohe Pleocyten vorkommen können. Der Liquorzucker ist erniedrigt, der Eiweißgehalt erhöht. Im Blut besteht eine Leukocytose, wobei in der frühen Phase gelegentlich die Monocyten vermehrt sind. Eine seröse Listerienmeningitis mit bledem Verlauf wird gelegentlich beobachtet.

Selten verläuft die Listeriose unter dem Symptomenkomplex einer fieberhaften Pharyngitis oder Tonsillitis, verbunden mit regional oder generalisierten Lymphknotenschwellungen (sog. *glanduläre Form*). Sie kann dann klinisch nur schwer von einer infektiösen Mononucleose abgegrenzt werden. Meist bestehen weiterhin Hepatosplenomegalie, Hautexantheme, Myalgien und Conjunctivitis. Das Blutbild zeigt eine beträchtliche Lymphomonocytose, die Paul-Bunnell-Reaktion ist jedoch negativ.

Weitere seltene Verläufe sind die *oculoglanduläre Form* (Schmierinfektion), wobei eitrige oder gelegentlich

granulomatöse Conjunctivitis und Lymphknotenschwellungen auftreten, sowie *septische* Krankheitsbilder, die akut, oftmals jedoch larviert ablaufen. Klinische Manifestationsformen der Listeriensepticämie sind akut typhöse Bilder, bzw. bei der subakuten Form larvierte fieberhafte Erkrankungen mit Milz- und Leberbefall, Lymphknotenvergrößerung, Polyserositis sowie subakuter Endokarditis. Auch pneumonische Verläufe werden beobachtet.

Besondere Bedeutung besitzt die *intrauterine Infektion* – hervorgerufen durch eine Listerienbacteriämie der Mutter –, die als septische Granulomatose bei der Frucht zu miliaren Granulomen in allen Organen führen kann (Haut, seröse oder eitrige Meningitis, herdförmige Pneumonie), woraus Fruchttod, Frühgeburt und tödlich verlaufende Neugeborenensepsis (Granulomatosis infantiseptica) resultieren. Die Erkrankung der Mutter verläuft meist subklinisch oder unter den Symptomen eines grippalen Infekts bzw. einer Pyelonephritis. Neugeborenenenerkrankungen, die vorwiegend in der 2. und 3. Lebenswoche auftreten, sind offenbar auf infizierte Geburtswege oder Schmutz- und Schmierinfektionen aus der Umgebung zurückzuführen. Charakteristisch ist eine eitrige Meningitis.

Diagnose. Die Erkrankung zeigt klinisch keine typische Symptomatik. Die Verdachtsdiagnose kann erst durch den kulturellen Erregernachweis zur Gewißheit werden.

Bakteriologisch-serologische Befunde. Bei Verdacht auf Listerienbedingte Meningoencephalitis muß der kulturelle Erregernachweis aus Liquor und Blut versucht werden, bei der Granulomatosis infantiseptica, einer intrauterinen Allgemeininfektion des Fetus, kann der Erreger aus sämtlichen Organen isoliert werden. Die Infektion kann jedoch auch als Meningitis bei Neugeborenen in Erscheinung treten. In diesem Fall ist wiederum Liquor das Untersuchungsmaterial. Die infizierte Mutter scheidet die Erreger mit dem Urin aus.

Differentialdiagnose. Bei Neugeborenen müssen v. a. Atemstörungen verschiedenster Art sowie Septicämien und Meningitiden mit anderen Erregern abgegrenzt werden. Bei Erkrankungen älterer Kinder und Erwachsener stehen in erster Linie die verschiedenen Meningitisformen differentialdiagnostisch zur Diskussion. Bei den seltenen Sonderformen der Listeriose müssen die Mononucleose und glanduläre Erkrankungen berücksichtigt werden.

Therapie. Mittel der Wahl ist Ampicillin, bei der glandulären und lokalen Form in Dosen von 3–6 g täglich, bei Sepsis und zentralnervöser Form 6–12 g täglich i. v. Bei symptomarmer Schwangerenlisteriose zur Therapie der Mutter und zur Prophylaxe des Fetus täglich 2–4 g parenteral (Alternativen: Tetracycline, jedoch nicht bei Schwangeren, Erythromycin. Cephalosporine sind unwirksam). Therapiedauer 2–4 Wochen.

Prognose. Sie ist bei der unbehandelten Listeriose schlecht, so daß unverzüglich, auch bei Verdacht, anti-

biotisch behandelt werden muß. Folgen der unerkannten Listeriose sind Tod (Neugeborenenlisteriose und Meningitis) oder Defektheilungen.

Meldepflicht besteht bei Erkrankung sowie Tod an angeborener Listeriose.

β) Schweinerotlauf (*Erysipeloid*)

Definition und Epidemiologie. Die Erkrankung tritt weltweit bei Tieren, insbesondere bei Schweinen auf. Infektionsquellen für den Menschen sind erkrankte oder keimtragende Tiere (auch Fische, Schalentiere, Geflügel), deren Fleisch oder kontaminierte Abwässer. Die Keime dringen durch kleine Wunden in die Haut ein und führen in der Regel zu einer lokalisierten Hautinfektion. Erreger ist *Erysipelothrix rhusiopathiae*.

Klinisches Bild. Da die Eintrittspforten in der Regel kleine Verletzungen an Händen und Fingern sind, bildet sich hier ein purpurfarbendes Erythem mit scharfem Rand aus, wobei gelegentlich Bläschenbildung hinzutritt. Die befallenen Partien sind geschwollen, jucken und brennen, sind aber im Gegensatz zum Streptokokkenerysipel kaum schmerzhaft. Das Erythem kann, unter zentraler Abblassung, peripherwärts fortschreiten und gelegentlich ein nahes Gelenk befallen. Die Erkrankung heilt meist spontan nach 2–3 Wochen ab. Eine begleitende Lymphangitis weist auf eine Superinfektion mit Staphylokokken oder Streptokokken hin. Der Patient zeigt selten Allgemeinsymptome, wie Fieber, Kopfschmerzen oder Frösteln.

Die *septische Verlaufsform* des Schweinerotlaufs wird kaum beobachtet. Hierbei treten Schüttelfrost und hohe Temperaturen, Gelenkschwellungen, gelegentlich verbunden mit einem generalisierten scharlachähnlichen Exanthem, auf. Fälle mit Endokarditis wurden beschrieben. Enterale Infektionen (infiziertes Fleisch) kommen vor, desgleichen Meningitiden.

Diagnose. Sie ist allein aus dem charakteristischen Hautbefund möglich. Die Erreger lassen sich kulturell oder mikroskopisch in Hautbiopsien vom Randgebiet der Läsionen nachweisen. Bei septischen Verlauf Abnahme von Blutkulturen.

Therapie. Mittel der Wahl ist Penicillin G, bei Hautinfektion als Oral-Penicillin, 1,2 Mio. I.E. für 7–10 Tage, bei systemischer Infektion 5–10–20 Mio. I.E. täglich parenteral für 4–6 Wochen (Reservemittel: Tetracycline, Erythromycin).

10. Actinomycetales und verwandte Bakterien

Mikrobiologische Vorbemerkung. Diese grampositiven stäbchenförmigen Bakterien bilden Mycelien, die durch Verzweigungen und fadenförmiges Wachstum charakterisiert sind. Bei höheren Formen findet man unge-

schlechtliche Sporen. Die Actinomyceten ähneln den Pilzen, eine Verwandtschaft besteht jedoch nicht. Der Zellaufbau der Actinomyceten ist prokaryont, der der Pilze eukaryont.

In der Ordnung der Actinomycetales unterscheidet man 8 Familien, einige enthalten menschenpathogene Species, andere wichtige Antibioticaabföhrer. Den Actinomycetales locker zugeordnet ist die Gruppe der coryneformen Bakterien, deren endgültige Stellung noch nicht feststeht. Ihre Verwandtschaft zu den Actinomycetales ergibt sich aus dem Vorkommen ähnlicher Wachse und Glykolipide wie bei Mykobakterien und vielen Nocardia-Species.

A. Actinomycetales:

I. Actinomycetaceae: 5 Genera, darunter 2 von medizinischer Bedeutung:

Actinomyces: *Actinomyces israelii* (s.u.), Erreger der Actinomykose, eitriger Erkrankungen mit direkter Fortleitung der Infektion und Bildung von Fisteln, meist unter Mitbeteiligung anderer Bakterien, insbesondere der Mundflora. Wachstum anaerob bis mikroaerophil.

Bifidobacterium: *Bifidobacterium bifidum* und 4 weitere Bifido-Species gehören zur Normalflora des menschlichen Intestinaltraktes, des Appendix und der Vagina. Sie sind apathogen. Wachstum vorwiegend anaerob. Bedeutung für pH-Milieu.

II. Mycobacteriaceae: 1. Genus.

Mycobacterium: *Mycobacterium tuberculosis*. Erreger der Tuberkulose, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium avium*, ferner atypische Mykobakterien, z. T. frei lebende Saprophyten, z. T. Erreger von Infektionen bei Mensch und Tier, z. T. Angehörige der normalen Flora der Haut und Schleimhäute (Tabelle 13). *Mycobacterium leprae* (s.u.) ist der Erreger der Lepra.

III. Frankiaceae (1 Genus);

IV. Actinoplanaceae (10 Genera);

V. Dermatophilaceae (2 Genera);

VI. Nocardiaceae: (2 Genera).

Nocardia: *Nocardia asteroides* und *Nocardia brasiliensis* sind die Erreger der Nocardiosen, lokalisierte chronische Lungeninfektionen mit Tendenz zur Generalisation. Wachstum aerob. Viele Nocardia-Species sind säurefest.

VII. Streptomycetaceae: 4 Genera, darunter die antibioticaabföhrer, sporenbildenden Streptomyceten.

VIII. Micromonosporaceae: 6 Genera.

B. Gruppe der coryneformen Bakterien (4 Genera):

Corynebacterium: *Corynebacterium diphtheriae*, Erreger der Diphtherie (s.u.); differentialdiagnostisch wichtig als pathogener Keim ist *C. ulcerans*. Saprophytäre Keime auf den Nasopharynxschleimhäuten sind *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* und *Corynebacterium xerosis*, *Propionibacterium acnes*, deren Lipasen die Entwicklung von Akne begünstigen. *Corynebacterium minu-*

Tabelle 13. Atypische Mykobakterien *M*= *Mycobacterium*

Runyon- sche Gruppe	Species	Krankheitsbild
I	<i>M. kansasii</i>	Lungentuberkulose
II	<i>M. flavescens</i>	Apathogen für den Menschen
III	<i>M. intracellulare</i> (Battey Bacillus)	Lungentuberkulose, ferner Lymphadenitis bei Kindern, Lebergranulome bei immun- suppressiv behandelten Pati- enten
IV	<i>M. phlei</i> <i>M. smegmatis</i> <i>M. fortuitum</i>	Saprophyten Progressive Entzündung der Lunge und des Auges

tissimum ist der Erreger der Erythrasmas, einer oberflächlichen Hautinfektion der Achselhöhlen und der Genitalgegend. *Corynebacterium vaginale* kann nach Sexualkontakt eine Vaginitis hervorrufen (früher als *Haemophilus vaginalis* bezeichnet).

a) Actinomykose (Strahlenpilzerkrankung)

Definition. Es handelt sich um eine chronische, nicht kontagiöse Erkrankung, charakterisiert durch multiple derbe Infiltrate und Knoten, die zu Abszeßbildung und Fistelungen neigen. Betroffen sind charakteristischerweise Gesicht, Hals, Lungen und Abdomen. Die seltene Erkrankung resultiert aus einer Mischinfektion durch *Actinomyces israelii* mit anderen Keimen.

Epidemiologie und Pathogenese. Der Erreger ist weltweit verbreitet. Er findet sich in Humus und als fakultativ pathogener Parasit in der Mundhöhle, im Magen-Darm-Trakt und in chronisch erkrankten Lungenpartien (Bronchiektasen). Der Keim wird nur dann zum Krankheitserreger, wenn er mit Hilfe von Enzymen anderer Keime (*Actinobacillus actinomycetem comitans*, Kokken, Spirillen, gramnegative Erreger etc.) in tiefere Gewebeschichten vordringen kann und dort anaerobe Bedingungen vorfindet. Von hier aus breitet er sich per continuitatem und hämatogen aus. Die typische Läsion besteht aus einem Abszeß, umgeben von Granulationsgewebe und Bindegewebe. Fistelbildungen sind häufig. Der Eiter enthält die charakteristischen stecknadelkopfgroßen, harten Schwefelkörnchen (Drusen), die zentral aus einer Masse fadenförmigen Mycelien bestehen und peripher die keulenförmigen Auftreibungen der Keime erkennen lassen. Die meisten Erkrankungen an Actinomykose resultieren aus einer endogenen Infektion!

Cervicofaciale Form. Sie ist die häufigste Manifestation einer Actinomykose (60–70% aller Erkrankungen). Ausgangspunkt der Infektion sind cariöse Zähne, infizierte Tonsillen oder Traumen. Es kommt zu derben tumorar-

tigen Schwellungen im Mund- und Rachenraum sowie im subcutanen Gewebe des Halses, wobei die äußere Haut gerötet erscheint und einzelne oder multiple Fistelöffnungen zeigt. Osteomyelitis und periostale Reaktionen sind möglich. Schmerzen bestehen in der Regel nicht.

Pulmonale Form. 10–20% aller Actinomykosen verlaufen unter diesem Bild. Der Erreger gelangt durch Inhalation aus dem Mundbereich oder von hier über den Oesophagus und das Mediastinum ins Lungengewebe (primäre Form, selten). Häufiger sind sekundäre Erkrankungen, die per continuitatem oder canaliculär von einem cervicofacialen Prozeß bzw. von einem subdiaphragmalen Herd in die Lunge gelangen. Weitere Möglichkeiten sind hämatogene, lymphogene oder bronchogene Infektionen. Die Erkrankung ist durch eine chronische diffuse Pneumonie charakterisiert, die mit Pleuritis, Abscessen, Fibrose sowie Pleuraempyem einhergeht. Infiltration von Rippen und Thoraxwand mit Fistelbildung ist möglich, desgleichen, allerdings sehr selten, hämatogene Aussaat in andere Organe.

Bauchactinomykose (10–20%). Sie tritt am häufigsten als Folge einer endogenen Infektion bei perforierter Appendicitis, aber auch nach Perforationen in anderen Teilen des Gastrointestinaltraktes (Divertikel, Traumen, Ulcus) auf. Es imponieren intraabdominell palpable Tumoren im Ileocöcalbereich, Sigma oder Rectum mit inneren und äußeren Fisteln. Retroperitoneale und diaphragmale Ausbreitung des Prozesses wird häufig beobachtet.

Seltene Formen (10%). Lokale Infektionen können in allen Regionen der Haut auftreten, so auch im Anorectalbereich. Hämatogene Aussaat der Erreger aus Primärherden können zu Sepsis, Hirnabszeß, Endokarditis sowie zum Befall anderer Organe führen. Die Tendenz zur hämatogenen Ausbreitung einer Actinomykose ist jedoch sehr gering.

Bakteriologisch-serologische Befunde. *Actinomyces israelii* kann in Eiter, Sputum und excidiertem Granulationsgewebe mikroskopisch nachgewiesen werden. Bei der mikroskopischen Untersuchung sind in den gelblich-weißen, stecknadelkopfgroßen, harten Körnchen, den Drusen, die charakteristischen Mycelien zu erkennen. Oft sind diese Drusen nicht vorhanden. Man findet dann nur grampositive verzweigte Stäbchen und Fäden, die keine spezifische Diagnose zulassen. Zur kulturellen Diagnose wird das Untersuchungsmaterial anaerob gezüchtet. Man muß u.U. 2 Wochen warten, bis das Wachstum eine Identifizierung erlaubt. Tierversuche, serologische Untersuchungen und Hauttests liefern keine verwertbaren Ergebnisse. Differentialdiagnostisch kommt *Nocardia asteroides* in Betracht. Im Untersuchungsmaterial findet man grampositive, verzweigte Fäden, die in kleine Stäbchen oder kokkoide Formen zerfallen können. Sie sind oft säurefest. Drusen wie bei der

Actinomykose findet man dagegen nicht. *Nocardia asteroides* läßt sich auf vielen Nährmedien unter aeroben Bedingungen leicht anzüchten und identifizieren.

Differentialdiagnose. Die cervicofaciale Form der Actinomykose ist von einer Angina Ludovici, Tuberkulose, Osteomyelitis und von Malignomen abzugrenzen. Bei der Lungenactinomykose ergeben sich oftmals differentialdiagnostische Schwierigkeiten gegenüber Tuberkulose, Pilzpneumonien und Tumoren. Bei der abdominalen Form muß an Tuberkulose, Malignome und Morbus Crohn gedacht werden.

Therapie. Die Behandlung richtet sich nach Lokalisation und Verlaufsform. Bei lokalisierten Herden chirurgisches Vorgehen und antibiotische Absicherung mit Penicillin. Im allgemeinen werden 10–20 Mio. I.E. Penicillin G i.v. täglich empfohlen (später evtl. i.m. oder Oralpenicilline). Da die wichtigsten Begleitbakterien ebenso wie *Actinomyces israelii* für Aminopenicilline und Tetracycline empfindlich sind, kommen diese bei Versagen der Penicillinbehandlung in Betracht, Tetracycline besonders auch bei Penicillinallergie (Dosierung für Ampicillin: 2–4 g oral täglich, Amoxycillin: 3–4 × 750 mg oral täglich; Tetracycline 2 g oral täglich, bei Anwendung von Doxycyclin entsprechend geringere Dosierung). Bei Anwendung dieser Antibiotica sollte die Empfindlichkeit der Begleitflora ausgetestet werden.

Therapiedauer: meist mehrere Monate.

Prognose. Sie ist bei der cervicofacialen Verlaufsform gut, da die Diagnose relativ rasch gestellt wird. Auch bei den übrigen Manifestationen konnte die Prognose durch die Antibiotictherapie wesentlich gebessert werden. Sie hängt jedoch entscheidend von der rechtzeitigen Erkennung der Infektion ab.

b) Tuberkulose

a) Lungentuberkulose

Definition

Die Tuberkulose ist eine chronisch, subakut oder akut und in Schüben verlaufende Infektionskrankheit, die meist den Respirationstrakt befällt, aber auch zu Krankheiten an verschiedenen anderen Organen und Geweben, wie Lymphknoten, Knochen, Urogenitaltrakt, ZNS oder Gastrointestinaltrakt führen kann. Häufigster Erreger ist *Mycobacterium tuberculosis*, nur noch selten sind *Mycobacterium bovis* oder atypische Mykobakterien Ursache einer Tuberkulose. Charakteristisch für diese Erkrankung sind durch die Erreger hervorgerufene granulomatöse entzündliche Reaktionen sowie verkäsende Gewebenekrosen.

Epidemiologie

Die Tuberkulose ist weltweit verbreitet, sie gehört nach wie vor zu den häufigsten Infektionskrankheiten. Die jährliche Zahl der Erkrankungen wurde 1982 auf 7,7 Mio., die Zahl der jährlichen Sterbefälle auf 3,3 Mio. geschätzt. Betroffen sind v.a. die Entwicklungsländer,

bedingt durch Bevölkerungsexplosion und schlechte sozioökonomische Verhältnisse. Demgegenüber sind Incidenz und Sterblichkeit an Tuberkulose in Mitteleuropa seit Erstellung von Tuberkulosestatistiken kontinuierlich zurückgegangen. Dies beruht in erster Linie auf der Verbesserung der sozioökonomischen und hygienischen Bedingungen, aber auch der medizinischen Betreuung (Diagnostik, Isolierung, Überwachung, Behandlung). In den letzten 25 Jahren hat die Chemotherapie in besonderem Maße dazu beigetragen. In der Bundesrepublik Deutschland betrug 1982 die Zahl der Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner (Incidenz) 30,4 gegenüber 142 im Jahre 1949. Etwa 1/3 der Erkrankten ist ansteckungsfähig. Die größte Erkrankungshäufigkeit besteht bei Gastarbeitern sowie Asylanten. Neben Incidenz, Sterblichkeit und Zahl der bakterienausscheidenden Kranken stellen die *Rate an tuberculinpositiven Gesunden* und das *Infektionsrisiko* weitere wichtige Parameter für die Tuberkulosestatistik dar: Nur noch etwa 35% der Gesamtbevölkerung sind bei uns Tuberculinreagenten, ihre Häufigkeit geht kontinuierlich zurück. Auch das Infektionsrisiko verringert sich jährlich um 10% und ist nur noch sehr klein (von 2500 Tuberculinnegativen wird einer pro Jahr positiv).

Etwa 85% der Tuberkuloseerkrankungen manifestieren sich als Lungentuberkulose. Hauptinfektionsquelle sind Patienten mit färberisch Sputum-positiver offener Lungentuberkulose vor deren Behandlung. Die Übertragung erfolgt in erster Linie durch Anhalten von empfänglichen Personen. Wichtigste Eintrittspforte sind die Atemwege, wobei die Erreger nach Inhalation des Hustenaerosols bis in die Alveolen gelangen. Nach kombinierter Chemotherapie verlieren Patienten mit offener Lungentuberkulose sehr rasch (spätestens nach 4 Wochen) ihre Infektiosität, auch wenn färberisch oder kulturell noch Keime im Sputum nachgewiesen werden. Bei Erkrankten mit mikroskopisch negativem Sputumbefund und bei extrapulmonalen Tuberkulosen ist die Ansteckungsgefahr auch ohne vorangehende Chemotherapie äußerst gering. Andere Übertragungsmöglichkeiten gehören zu den Ausnahmen (bakterienhaltiger Staub, Eindringen der Erreger über Hautverletzungen oder das Genitale). Infektionen durch *Mycobacterium bovis* über den Darmkanal gibt es bei uns nach Sanierung der Rinderbestände nicht mehr.

Die Primärinfektion kann prinzipiell in jedem Lebensalter stattfinden. Sie hat sich jedoch gegenüber früheren Jahren vom Kindesalter in die Altersgruppen der Adoleszenten und jungen Erwachsenen verschoben, was auf verringerte Infektionsmöglichkeiten infolge verbesserter Prophylaxe und Chemotherapie zurückzuführen ist. Klinisch manifeste Erkrankungen haben somit einen Häufigkeitsgipfel bei älteren Personen, wobei Männer häufiger erkranken als Frauen.

Pathogenese

Primärtuberkulose. Gelangen die Erreger beim Erstinfizieren mit dem Luftstrom in einen Bronchiolus oder ei-

ne Alveole, so vermehren sie sich dort und führen zu einer lokalen, zunächst unspezifischen exsudativen Entzündung, die oftmals mit Ausbildung eines erbs- bis walnußgroßen *Primärherdes* einhergeht. Dieser liegt in der Regel ventral und subpleural in den mittleren und unteren Lungenfeldern, da hier die Ventilation am besten ist, was die Ablagerung der inhalierten Keime begünstigt. Von hier aus wandern die Erreger weiter über die entzündlich reagierenden Lymphbahnen zu den regionalen Hiluslymphknoten, wo sie in einem oder mehreren Lymphknoten eine *primäre Lymphadenitis* hervorrufen. Primärherd, Lymphangitis sowie regionale Hiluslymphadenitis stellen den *tuberkulösen Primärkomplex* (Abb. 15) dar, der in 96–98% aller Infektionen narbig abheilt. Nur wenn Gewebenekrosen aufgetreten waren, erfolgt darin innerhalb von Monaten bis Jahren eine Verkalkung, gelegentlich auch Verknöcherung. Vor allem in den Hiluslymphknoten bleiben jedoch in den meisten Fällen lebensfähige Erreger zurück, die noch über Jahrzehnte infektionstüchtig sein können und die im Rahmen der Erstinfektion erworbene spezifische celläre Immunität aufrechterhalten (Abb. 16).

Diese spezifische, gegen Antigene der Tuberkelbakterien gerichtete celläre Immunität tritt etwa 3–6 Wochen nach der Erstinfektion auf, ablesbar am Positivwerden der Tuberculinreaktion (Konversion). Sie ist gekennzeichnet durch *hyperergische entzündliche Reaktionen* an allen Stellen, an denen die Erreger mit den sensibilisierten Immunzellen aufeinandertreffen. Folgen dieser Interaktionen sind mit Verkäsung einhergehende Gewebenekrosen sowie im günstigen Fall die Ausbildung eines besonderen Granulationsgewebes (Tuberkel), welches vorwiegend aus Epitheloidzellen, Riesenzellen (Langhans) und Lymphocyten besteht. Gleichzeitig mit der cellär vermittelten Hyperergie tritt jedoch auch eine *Immunität* auf, die sich primär in einer Vermehrungshemmung der Erreger äußert, der sich ein weitgehendes Abtöten der Tuberkelbakterien anschließt. Trotzdem können einige Keime am Leben bleiben. Nach Etablierung der cellären Immunität reagiert der Organismus somit auf erneutes Eindringen von Tuberkelbakterien von außen (exogene Reinfektion, Superinfektion) oder auf die Ablagerung von Keimen in bisher nicht betroffenen Körperregionen (hämatogene, lymphogene, bronchogene Streuung) relativ schnell mit einer hyperergischen Reaktion, die zugleich mit Fixierung, Vermehrungshemmung und weitgehender Abtötung der an der Eintrittsstelle vorhandenen Keime verbunden ist. Die Herde bleiben daher klein und lokalisiert, darüber hinaus besteht ein sehr weitgehender Schutz vor Superinfektionen.

Heilt der infektiöse Prozeß im pulmonalen Primärherd oder in den Hiluslymphknoten nicht aus (2–4% der Fälle), so kommt es bereits im Primärstadium direkt im Anschluß an die Infektion zu klinisch manifesten Krankheitserscheinungen. So kann die Verkäsung fortschreiten (*lokale Ausbreitung*) und eine käsig Pneumonie, bzw. nach Einschmelzung, eine Primärkaverne herbeiführen. Nach Anschluß an das Bronchialsystem

Abb. 15. Frischer bipolarer Primärkomplex. Pneumonischer Erstherd im Bereich der Lingula links. Deutlich sichtbare Lymphangitis tuberculosa. Knollige Schwellung der bronchopulmonalen Hiluslymphknoten links. Lokalisierte Pleuro-Perikardbeteiligung.

Abb. 16. Deutliche Schwellung der Lymphknoten im Bereich der paratrachealen Lymphknotenkette rechts (tumorartige Vorwölbung des Mediastinums).

kommt es zur *bronchogenen Streuung* der Erreger mit Ausbildung einer Bronchustuberkulose sowie weiterer tuberkulöser Lungenherde (*Primärherdphthise*). Geschwollene Hiluslymphknoten können durch Bronchialkompression zu *Atelektasen* führen („Mittellappensyndrom“), bei Einbruch ins Bronchialsystem (*lymphadenobronchogene Streuung*) schließt sich die weitere bronchogene Ausbreitung an. Bei *lymphogenem Fortschreiten* geht die Infektion auf weitere Lymphstationen und schließlich auf die Blutbahn über. Ebenfalls zur *hämato-genen Ausbreitung* führt der Einbruch eines tuberkulösen Prozesses in die Gefäße. Erfolgt diese unmittelbar nach der Erstinfektion, so spricht man von *Frühgeneralisation*, tritt sie erst nach längerem, oft auch jahrelangem Intervall auf, von einer *Spätgeneralisation*. Dabei kann es im Rahmen einer massiven Erregeraussaat zur Absiedlung in vielen Organen mit Ausbildung einer *Miliartuberkulose* kommen. Findet jedoch nur eine gelegentliche Streuung mit kleinen Keimmengen statt, so resultiert ein schleichendes Bild mit Absiedlungen in Knochen, Leber, Milz, Nieren und Lunge. Klinisch asymptomatische Streuungen über die primäre Lymphknotenstation hinaus finden in der Frühphase der Infektion vor Ausbildung der spezifischen Immunität wahrscheinlich immer statt (stille Generalisation). Sie sind pathogenetisch von besonderer Bedeutung, da die disseminierten metastatischen Herde in einem späteren Zeitraum Ausgangspunkt einer Tuberkulose in den verschiedensten Organen sein können.

Postprimäre Tuberkulosen. Sie entwickeln sich Jahre nach der Primärinfektion durch Exacerbation und Kavernisierung des Primärherdes, viel häufiger ($\frac{2}{3}$ der Fälle) jedoch durch Reaktivierung (endogene Reinfektion) von Herden, die im Rahmen der meist unbemerkt ablaufenden lymphohämatogenen Frühstreuungen in den verschiedensten Organen (Urogenitaltrakt, Nebennieren, Knochen, Gelenke etc.) entstanden sind. In der Lunge lassen sich diese minimalen Veränderungen meist symmetrisch in den apicodorsalen Oberlappensegmenten im verkalkten (Simon-Spitzenherde) oder unverkalkten Zustand nachweisen. Sie gelten heute als häufigster Ausgangspunkt (Initialherd) einer postprimären Lungentuberkulose. Neuansteckungen von außen (exogene Reinfektion) sind nur wenig bedeutsam. Aufgrund der vorbestehenden cellulären Immunität setzt der Organismus sofort eine intensive Lokalreaktion in Gang. Ist der Prozeß reicher an Exsudat und Fibrin, so gilt er als exsudativ, steht jedoch die Tuberkelbildung im Vordergrund, so ist er produktiv. Auch im postprimären Stadium erfolgt die weitere Ausdehnung des Prozesses durch appositionelles Wachstum, Konfluieren von Herden sowie Einschmelzung verkästen Gewebes mit Kavernenbildung, wodurch die bronchogene Ausbreitung der Tuberkulose in craniocaudaler Richtung vorgezeichnet ist. Ein hoher Prozentsatz der postprimären Tuberkulosen wird heute durch die kombinierte Chemotherapie klinisch stabilisiert. Dies erfolgt durch Resorption, Einlagerung von Kalk in käsige Gewebenekrosen sowie de-

ren bindegewebige Abriegelung sowie durch geschlossene oder offene Kavernenheilung. Erfolgt nach unterschiedlicher Latenz ein erneutes Rezidiv, so zeigen sich in den betroffenen Lungenpartien oftmals produktive, exsudative, fibrosierende sowie kavernöse Prozesse nebeneinander.

Krankheitsgestaltende Faktoren. Das Auftreten einer klinisch manifesten Tuberkulose sowie deren weitere Entwicklung wird nicht nur durch die Zahl, Virulenz und den Typ der Erreger bestimmt, von wesentlicher Bedeutung sind insbesondere Resistenzfaktoren des Organismus. So wird die individuell unterschiedliche natürliche Abwehrlage einmal durch erbliche Veranlagung, aber auch durch das Lebensalter beeinflusst. Es ist bekannt, daß die natürliche Resistenz im Säuglings- und Greisenalter schlecht, im Kindes- und Erwachsenenalter besser bzw. gut und bei Adoleszenten geringer ist. Mangelernährung, Alkoholismus, psychische und körperliche Belastungen und Umweltfaktoren, wie schlechte sozioökonomische Verhältnisse, vermindern die natürliche und auch die erworbene spezifische Resistenz gegenüber Tuberkulose, desgleichen verschiedene Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Silikose, Magenresektion, Schilddrüsenerkrankungen, Masern, Keuchhusten und Grippe. Darüber hinaus ist auf die resistenzmindernde Wirkung einer Corticosteroidtherapie hinzuweisen, wodurch eine Tuberkulose reaktiviert werden kann.

Klinisches Bild

Primärtuberkulose. Betroffen sind v.a. Kinder, sie tritt jedoch zunehmend bei Adoleszenten und jüngeren Erwachsenen auf. Die unkomplizierte Primärinfektion verläuft meist unbemerkt und wird dann nur zufällig durch Konversion der Tuberculinprobe oder eine Thoraxaufnahme erkannt. Uncharakteristische Beschwerden wie Unwohlsein, Mattigkeit, Appetitlosigkeit sowie subfebrile und febrile Temperaturen können auftreten. Weitere fakultative Symptome sind Brustschmerzen oder -stiche (durch pleuranahen Herd), Arthralgien, Phlyktäne (Keratoconjunctivitis phlyctaenularis) oder ein Erythema nodosum.

Bei komplizierten Verläufen weisen starker, oft quälender Husten mit reichlich bakterienhaltigem Sputum, Fieber, mitunter Hämoptysen, Nachtschweiß und eine hohe BSG auf die Entwicklung einer Primärherdphthise hin. Auffällig vergrößerte Hiluslymphknoten werden vornehmlich im Kindesalter gesehen. Exspiratorisches Keuchen und ein bitonaler, trockener Husten sind hinweisende Symptome. Hämoptysen treten als Folge einer Lymphknotenperforation auf. Eine Mitbeteiligung der Pleura mit Ergüssen ist häufig (s. nächsten Abschnitt).

Postprimäre Tuberkulosen

Exsudative Pleuritis. Sie ist eine relativ häufige und in einem zeitlich mehr oder minder engen Anschluß an die Erstinfektion früh auftretende Manifestationsform einer postprimären Tuberkulose. Ihr Entstehen wird auf ein

Übergreifen des spezifischen Prozesses von einem pleuranahen Primärherd, von einem Lymphknoten oder auf hämatogene Erregeraussaat zurückgeführt. Fieber, Reizhusten, Reibegeräusche sowie atemabhängige Thoraxschmerzen sind Zeichen der meist nur kurzdauernden trockenen Phase (Pleuritis sicca). Mit zunehmender serofibrinöser Exsudatbildung gehen die Schmerzen zurück, je nach Ausmaß des Ergusses besteht Atemnot. Unbehandelt können spezifische oder mischinfizierte Pleuraempyeme entstehen, nach Abheilung auch ausge dehnte Schwartenbildungen.

Miliartuberkulose. Sie ist die Erscheinungsform einer massiven hämatogenen Erregeraussaat und tritt v.a. im Rahmen einer Frühgeneralisation, aber auch viele Jahre nach der Primärinfektion durch Exacerbation latenter extrapulmonaler Herde oder eines Hiluslymphknotens (Abb. 17). Plötzlicher Fieberbeginn mit hohen Temperaturen, massiver Nachtschweiß, trockener Reizhusten, zunehmende Dyspnoe, Tachykardie, Kopfschmerzen, Meteorismus und Erbrechen prägen das schwere Krankheitsbild, wobei die etwa hirsekorngroßen, disseminierte Herde nicht nur in der Lunge, sondern auch in vielen anderen Organen vorliegen. Nicht selten tritt eine *tuberkulöse Meningitis* hinzu (s. Abschn. „Extrapulmonale Tuberkulosen“). Geringere und protrahiert verlaufende Erregeraussaat führen zum Bild der *chronischen Miliartuberkulose*, wobei die Symptomatik nicht so ausgeprägt ist. Fieber, reduzierter Allgemeinzustand und der jeweils vorherrschende Organbefall bestimmen das klinische Bild. Käsig Pneumonien unterschiedlicher Ausdehnung können auftreten. Dagegen stellt die seltene *Sepsis tuberculosa gravissima* oder *acutissima* die extremste Form einer massiven hämatogenen Erregeraussaat bei völligem Zusammenbruch der Ab-

Abb. 17. Akute allgemeine Miliartuberkulose. Feinherdige Tüpfelung beider Lungen

wehr dar (Tuberculin test oft negativ!). Sie geht mit hohem Fieber, Milztumor, Meteorismus und Kopfschmerzen einher und verläuft sepsis- oder typhusähnlich (Typhobacillöse Landouzy).

Postprimäre Lungentuberkulose. Reaktivierung und Kavernisierung des Primärherdes, v.a. jedoch ein Wiederaufflackern von Lungenherden, die im Rahmen einer hämatogenen Frühstreuung angelegt wurden, sind die Ursachen einer postprimären Lungentuberkulose. Diese Herde liegen vorwiegend in den apicodorsalen Oberlappensegmenten und werden nur röntgenologisch entdeckt: Initialherde von Malmros und Hedvall, Simon-Spitzenherde, infraclaviculäres Assmann-Frühinfiltrat (umschriebener pneumonischer Prozeß) (Abb. 18). Werden sie übersehen, sind appositionelles Wachstum und bronchogene Erregeraussaat in weitere Lungenanteile vorgezeichnet. So entwickeln sich neue tuberkulöse Herde in der unmittelbaren Nachbarschaft, im kontralateralen Spitzengebiet und in apicodorsaler Ausbreitung auch in anderen Lungenabschnitten, wodurch herdförmig disseminierte Bilder entstehen.

Die mit der Reaktivierung verbundenen Symptome sind uncharakteristisch. Meist bestehen lediglich Müdigkeit, Appetitmangel, Nachtschweiß, leichte Gewichtsabnahme und subfebrile Temperaturen, v.a. in den späten Nachmittagsstunden. erst bei ausgedehntem Organbefall stellt sich Husten mit spärlichem Auswurf ein; gastrointestinale Beschwerden sowie vegetative Störungen („Tuberkulosemasken“) können hinzukommen. Die zartwandige Frühkaverne und die starrwandige chronische Kaverne sind für das weitere Fortschreiten der Tuberkulose von besonderer Bedeutung. Sie führen weiterhin häufig zu rezidivierenden Blutungen, die als Hämoptoe oder deren leichtere Form, als Hämoptysse, auftreten. Ein tumorähnlicher *tuberkulöser Rundherd* entsteht, wenn verkäste Infiltrate ohne Einschmelzung von Granulationsgewebe abgegrenzt werden, gelegentlich auch durch Auffüllen einer Kaverne mit Sekret nach Verschuß des Drainagebronchus. Bildet sich eine Bindegewebekapsel aus, so spricht man von einem *Tuberculum*.

Postprimäre Bronchustuberkulose. Sie entsteht am häufigsten im Drainagebronchus einer Kaverne sowie durch Übergreifen eines Parenchymprozesses, gelegentlich auch lymphogen oder hämatogen. Schwere peribronchiale Vernarbungen und narbig ausgeheilte Schleimhautveränderungen mit Stenosierung der Trachea und der Hauptbronchien sind heute äußerst selten. Dagegen wird die *Endobronchitis caseosa* immer noch beobachtet.

Diagnostik der Lungentuberkulose

Anamnese. Es wurde bereits darauf hingewiesen, daß selbst eine aktive Lungentuberkulose praktisch symptomlos verlaufen bzw. mit uncharakteristischen Symptomen einhergehen kann. Viele Fälle werden somit

Abb. 18. Infraclaviculäres Frühinfiltrat rechts BK+ im Nachternmagensekret

Abb. 19. Beiderseitige cirrhotische Tuberkulose mit einschmelzendem Nachschub Beide Oberlappen maximal geschrumpft Hochgezogener Hilus beiderseits und ausgeprägtes Emphysem BK+

rein zufällig im Rahmen einer Routineuntersuchung entdeckt. Unerkannte Erkrankungen stellen nicht nur als Ansteckungsquelle für die Umgebung eine Gefahr dar, sie können auch den Patienten durch Progression des Leidens mit irreparablen Komplikationen belasten. So ist es für den Arzt wichtig, bei uncharakteristischen Beschwerden eines Patienten immer auch eine Tuberkulose mit in die differentialdiagnostischen Erwägungen einzuschließen. Dies betrifft v.a. häufig angegebene Symptome wie Müdigkeit, Arbeitsunlust, vegetative Be-

schwerden wie Nachtschweiß und Herzsensationen sowie klinische Zeichen, die auf eine Hyperthyreose hinweisen, rheumatische Schmerzen, Verdauungsbeschwerden, Oberbauchschmerzen, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust. Länger andauernde subfebrile Temperaturen sollten keineswegs bagatellisiert werden und zur konsequenten Abklärung Anlaß geben. Dies betrifft auch pulmonale Symptome, wie andauernden Husten, Auswurf, Brustschmerzen und Luftnot, die dann, v.a. wenn eine Hämoptoe hinzutritt, zur richtigen Diagnose führen. Es ist verhängnisvoll, einen mehrwöchigen Husten als „Raucherbronchitis“ oder vegetative Symptome als „berufliche Überlastung“ zu mißdeuten.

Bei der Anamneseerhebung ist es wichtig, nach einem früheren Erythema nodosum, nach Phlyktäne oder Pleuritis zu fragen, desgleichen sind Auskünfte über Raucherhusten, häufige Lungenentzündungen, Lungenspitzenkartarrh, Lungenschatten sowie über Ergebnisse früherer Röntgenuntersuchungen des Thorax aufschlußreich. Auch resistenzmindernde Krankheiten, wie Diabetes mellitus, Zustand nach Magenresektion, Silikose, Schizophrenie oder eine Corticosteroidbehandlung, Nicotinabusus, Alkoholismus und Streß sollten berücksichtigt werden. Schließlich muß nach Tuberkulose in der Umgebung des Patienten, in Familie, am Arbeitsplatz, im Freundeskreis, in der Schule oder im Haus gezielt gefragt werden.

Klinische Untersuchung. Hierbei verdienen Allgemeinzustand, Aussehen, Dyspnoe, Thoraxasymmetrie sowie perkutorische oder auskultatorische Befunde an der Lunge Beachtung. Beginnende spezifische Veränderungen in den Lungenspitzen oder auch bereits fortgeschrittene Läsionen wie Kavernen sind jedoch häufig auskultatorisch oder perkussorisch nicht faßbar. Um so mehr müssen daher Dämpfungen, Rasselgeräusche, Bronchialatmen oder Giemen weitere, v.a. röntgenologische Untersuchungen veranlassen.

Röntgenuntersuchungen. Schon bei geringstem Verdacht auf eine Tuberkuloseerkrankung muß unbedingt eine Röntgenuntersuchung veranlaßt werden. Hierbei sind Übersichtsaufnahmen in 2 Ebenen ebenso wichtig wie eine Durchleuchtung, die Bewegungen des Zwerchfells und die Entfaltbarkeit der Komplementäräume (Adhäsionen durch Pleuritis) erfaßt und eine dynamische Beurteilung des Mediastinums erlaubt. Diese Untersuchungen geben Auskunft über Ort und Ausdehnung der Lungenveränderungen, wobei die genaue Segmentzugehörigkeit sowie die Größe der Läsionen (Herde, Kavernen) für spätere Vergleiche in Zentimetern festzulegen sind. Der röntgenologische Verdacht einer Lungentuberkulose kann nur durch Erregernachweis zur sicheren Diagnose werden. Rückschlüsse auf die Aktivität des Prozesses sind kaum aus Einzelaufnahmen, sondern eher durch Serien über Wochen oder Monate zu gewinnen. Schichtaufnahmen in 2 Ebenen sind für die frühe Kavernendiagnostik, für die Diagnostik von Bronchusveränderungen und der Hiluslymphknotentuberkulose

des Erwachsenen von großer Bedeutung. Sie decken weiterhin bereits linsengroße Einschmelzungsherde im Spitzengebiet auf.

Tuberculintestung. Die Tuberculinhauttestung prüft das Vorliegen einer Überempfindlichkeit vom verzögerten Typ (celluläre Immunität) gegenüber Antigenen von *Mycobacterium tuberculosis*. Die Tuberculine werden aus Kulturfiltraten von *Mycobacterium tuberculosis* gewonnen. Alt-Tuberculin (AT) wird gegenüber dem gereinigten Tuberculin (GT) nur noch selten verwendet. Die Dosierung erfolgt nach internationalen Tuberculineinheiten (TE). In Deutschland finden für praktische Zwecke fast nur noch die Stempeltests und der Mendel-Mantoux-Test Verwendung.

Die *Stempeltests* (Tine-Test mit 5 TE AT oder 10 TE GT je Stahlzinke; Tubergen-Test mit 10 TE GT je Kunststoffspitze) haben sich v. a. als Suchtests sowie zur Untersuchung größerer Personenkreise bewährt. Die Ablesung erfolgt nach 3–7 Tagen. Der Test gilt als positiv, wenn sich an mindestens einem der 4 Einstiche eine Papel ausgebildet hat. Beim *Mendel-Mantoux-Test* werden 0,1 ml einer bestimmten Tuberculindosis mit einer Tuberculinspritze an der Beugeseite des Unterarms streng intracutan gespritzt. Man beginnt zweckmäßigerweise mit 2 Stärken gleichzeitig: 0,1 TE (distale Quaddel) und 1 TE (proximale Quaddel). Ablesung nach 48–72 h durch Messung des Durchmessers der entstandenen Induration. Als positiv gilt eine Infiltration von mehr als 10 mm (5–10 mm = fraglich-positiv). Bei negativem Ausfall wird die Testung mit 10, 100 oder gar 1000 TE fortgesetzt. Ist ein vorausgegangener Stempeltest negativ ausgefallen, so wird mit 100 TE nachgetestet.

Eine positive Reaktion zeigt lediglich eine tuberkulöse Infektion an. Sie hilft jedoch im Einzelfall nicht, eine aktuelle klinische Erkrankung von einer lediglich latenten Infektion zu unterscheiden. Bei hoher Tuberculinempfindlichkeit (positive Reaktion bereits mit 0,1 oder 1 TE) bzw. starker Reaktion im Stempeltest sollte jedoch nach einer aktiven Tuberkulose gefahndet werden. In der Regel ist bei negativer Reaktion mit 100 TE weder mit einer abgelaufenen Primärinfektion noch mit einer aktuellen Tuberkuloseerkrankung zu rechnen. Ein Absinken der Tuberculinempfindlichkeit nach Masern, bei Sarkoidose, Miliartuberkulose, Morbus Hodgkin sowie bei immunsuppressiver Therapie ist zu bedenken.

Bakteriologische Untersuchungen. Einen sicheren Beweis auf Vorliegen einer aktiven Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* oder verwandten Erregern (atypische Mykobakterien) liefert allein der Nachweis der Erreger im Untersuchungsmaterial. Es ist deshalb sorgfältig und gründlich nach diesen Erregern zu fahnden. Als Untersuchungsmaterial kommen in Betracht: Sputum, Kehlkopfabstriche, bronchoskopisch durchgeführte Probeexcisionen und Aspiration, Magensaft, Pleuralflüssigkeit, Liquor, Gelenkpunktate, Urin u. a.

Eine rasche Verdachtsdiagnose ist durch den Nachweis säurefester Stäbchen mit Hilfe der Ziehl-Neelsen-

Färbung oder vergleichbarer Verfahren möglich. Anreicherungen erhöhen die Ausbeute. Die Präparate sollten mindestens 15 min lang von einem erfahrenen Untersucher durchmustert werden. Untersuchungsmaterial sollte, wenn möglich, an 3 aufeinanderfolgenden Tagen vor Beginn der Chemotherapie entnommen und untersucht werden. „Sammelsputum“ oder „Sammelurin“ sollten bis zur Verarbeitung (spätestens nach 24 h) gekühlt aufbewahrt werden, um allzu starkes Wachstum von Begleitkeimen zu verhindern.

Einen empfindlicheren, allerdings sehr viel zeitraubenderen Nachweis von *Mycobacterium tuberculosis* erlauben die kulturelle Anzucht und der Tierversuch. Die Ausbeute ist höher, wenn mit beiden Verfahren untersucht wird. Außerdem sollten mehrere Kulturen angelegt und mehrere Versuchstiere (Meerschweinchen) inoculiert werden, da in einem gewissen Prozentsatz damit gerechnet werden muß, daß die Kulturen von Begleitkeimen überwuchert werden bzw. die Versuchstiere interkurrent sterben. Ergebnisse sind frühestens nach 2–3 Wochen, spätestens nach 6–8 Wochen zu erwarten. Kommt es zu einem positiven Erregernachweis, sollte eine Typenbestimmung, auf jeden Fall eine Chemotherapieresistenzbestimmung (INH, Rifampicin, Ethambutol u. a.) erfolgen.

Serologische Untersuchungen führen in der Diagnostik einer aktiven Tuberkuloseinfektion nicht viel weiter.

Spezielle Untersuchungen. Eine *Bronchoskopie* ermöglicht die Diagnose von Schleimhauttuberkulosen, Narbenbildungen, Stenosen, Lymphknotenperforationen im Bronchialbereich sowie die Lokalisation von Blutungsquellen und Eiterungen. Probeexcisionen sind von differentialdiagnostischem Wert zur Abgrenzung von Tumoren. Weiterhin kann durch diese Untersuchung Material zur bakteriologischen Diagnostik gewonnen werden. Durch die *Bronchographie* werden Veränderungen in peripheren Bronchialbereichen erfaßt, die bronchoskopisch nicht erreichbar sind. *Lungenfunktionsprüfungen* geben Aufschluß über die Operationsfähigkeit und die Belastbarkeit eines Patienten. Weitere Untersuchungsmöglichkeiten, wie *Pleura-* und *Lungenbiopsie*, *Mediastinoskopie* und *transbronchiale Lymphknotenbiopsie* sind zur sicheren differentialdiagnostischen Abgrenzung von Lungen-, Pleura- und Hiluslymphknotenprozessen von großer Wichtigkeit.

Beurteilung der Aktivität. Die Beurteilung, ob es sich um einen aktiven, ruhenden oder inaktiven tuberkulösen Prozeß handelt, ist klinisch oftmals schwierig und kann nur unter Berücksichtigung verschiedener Parameter, zu denen klinische Symptome, laborchemische Befunde, Röntgenbild und bakteriologischer Befund gehören, erfolgen. Die BSG ist häufig beschleunigt, wobei ihre Höhe im weiteren Verlauf mit der Krankheitsaktivität korreliert. Sie kann aber auch schon von Beginn an normal sein. Als weitere Aktivitätszeichen haben erhöhte Temperaturen, Leukocytose mit Linksverschiebung und Erhöhung der α_2 -Globuline in der Elektrophorese zu gel-

ten. Mit Besserung des Krankheitsbildes ist ein Rückgang der Leukocytose mit Anstieg der Monocyten und später der Lymphocyten verbunden. Eine anhaltende Lymphopenie gilt als Signum mali ominis. Toxisch-entzündliche Verläufe gehen häufig mit Anämie und erniedrigten Serumeisenwerten einher. Der Erregernachweis im Sputum oder Magennüchternsekret bedeutet immer Aktivität, während ein negativer Befund nicht mit der Inaktivität des Prozesses gleichzusetzen ist. Eine Röntgenuntersuchung allein gestattet in der Regel keine sichere Beurteilung, wenn nicht unscharf gegen die Umgebung abgegrenzte oder wolkige Herde, ein Pleuraerguß bei Pleuritis oder Kavernen mit positivem bakteriologischem Befund eine Aktivität anzeigen. Dagegen erlauben Serienuntersuchungen oftmals, einen Herd als progredient, stationär oder rückläufig einzustufen.

Verlauf und Prognose der Lungentuberkulose. Ohne Behandlung nimmt die Tuberkulose in vielen Fällen einen schubweise progredienten Verlauf. Klinische Heilungen sind zwar möglich, neue Schübe können jedoch nach vielen Jahren scheinbarer Latenz wieder auftreten und zu weiterer Destruktion von Lungengewebe bzw. durch narbige Abheilung zu speziellen Komplikationen führen. Durch jeden Schub wird weiterhin die Rezidivgefahr erhöht und damit die Prognose verschlechtert. Von zentraler Bedeutung sind in diesem Zusammenhang Kavernenbildungen, die einen chronischen Fortgang der Erkrankung unterhalten, wenn ihre geschlossene oder offene Sanierung nicht erreicht werden kann. Durch die moderne tuberculostatische Behandlung hat sich die Prognose der Erkrankung jedoch grundlegend gebessert. Dies betrifft einmal die frühen Veränderungen der Lungentuberkulose, deren rechtzeitige Erkennung und adäquate Behandlung in über 90% der Fälle zur Ausheilung führt, wie auch fortgeschrittene Fälle mit Kavernen und exsudativen oder produktiven Prozessen, die zu einem hohen Prozentsatz saniert werden. Auch käsig Pneumonien, Miliartuberkulosen oder spezifische Meningitiden haben heute eine wesentlich bessere Prognose. Sie wird jedoch eingeschränkt, wenn Alkoholismus oder mangelnde Krankheitseinsicht eine konsequente Therapie unmöglich machen.

Differentialdiagnose. Die Sicherung der Diagnose ist auf jeden Fall durch Nachweis von Mykobakterien anzustreben. Differentialdiagnostisch kommen praktisch alle Lungenerkrankungen in Frage (Tabellen 14 und 15), wobei zu beachten ist, daß weitere, auch pulmonale Erkrankungen vorliegen können, die eine Exacerbation latenter spezifischer Herde erst herbeigeführt haben (Silikose, Morbus Hodgkin, Mykosen, Tumoren etc.).

Therapie der Lungentuberkulose

Allgemeinbehandlung. Jede neu diagnostizierte offene Tuberkulose sollte zunächst stationär behandelt werden. Dies gilt ebenso für bereits vorbehandelte Fälle, die röntgenologisch eine Progredienz zeigen oder wieder

Tabelle 14. Differentialdiagnose der Lungentuberkulose

Erkrankung	Abgrenzung durch
Pneumonien	Bakteriologie, Serologie bei Viruspneumonien, Verlaufsbeobachtung
Sarkoidose	Transbronchiale Lymphknotenbiopsie, Leberbiopsie, Mediastinoskopie, Kveim-Test, neg. Tuberculintest
Bronchialcarcinom	Bronchoskopie, Lungenbiopsie, Cytologie
Lungenabsceß	Bakteriologie, Bronchoskopie
Mykosen	Erregernachweis, KBR, Bronchoskopie
Silikose	Beruf, Lungenpunktion, Mediastinoskopie
Stauungslunge	Linksherzinsuffizienz, Verlaufsbeobachtung unter Therapie
Echinokokken	Bronchographie, Serologie, Intracutantest
Bronchiektasen	Anamnese, Bakteriologie, Bronchographie, Bronchoskopie
Chronische Bronchitis	Bakteriologie, Bronchoskopie
Kollagenosen	Klinik, Serologie, Haut-Muskel-Biopsie
Löffler-Syndrom	Eosinophilie, fluchtige Lungenveränderung, Wurmeier im Stuhl
Exogene allergische Alveolitis	Beruf, Pracipitin-Nachweis, Inhalationstest
Lungencyste	Röntgenbild, Lungenszintigramm, -angiographie

Tabelle 15. Differentialdiagnose der Kaverne bzw. des Tuberculoms

Kaverne	Tuberculom
Emphysemlase	Primäres Malignom
Bronchiektatische Höhlenbildung	Metastasen
Lungencysten	Morbus Hodgkin
Cystenlunge	Lungengumma, Arteriovenoses Aneurysma
Echinokokken	Echinokokken
Kaverne bei Mykose	gutartige Lungentumoren, Aspergillom
Pleuraresthöhle	
Pleuraringschatten (nach fibroser Pleuritis)	
Lungenabsceß	
Zerfallender Tumor	
Zerfallshöhle bei Silikose	
Summation normaler Streifenzeichnung	

Bakterien ausscheiden. Hierdurch wird eine Klärung und Sicherung der Diagnose, eine Isolierung des Patienten während der ansteckenden Krankheitsphase, eine intensive initiale Chemotherapie, die Behandlung von Begleiterkrankungen sowie eine Gewöhnung des Patienten

ten an die geregelte Medikamenteneinnahme erreicht. Bettruhe ist nur so lange angezeigt, wie Intoxikationszeichen bestehen. Die durch die Tuberkulose hervorgerufenen Krankheitszeichen, wie Fieber, Husten, Auswurf, Nachtschweiß und Appetitlosigkeit, verschwinden unter einer adäquaten Chemotherapie relativ rasch (1–3 Wochen). Stärkungsmittel oder Vitamine zur Appetitverbesserung sind überflüssig. Wichtiger ist eine möglichst frühzeitige körperliche und geistige Mobilisierung. Die stationäre Behandlung kann beendet werden, wenn es der Allgemeinzustand des Patienten erlaubt, eine Kultur negativ geworden oder die Keimzahl in der Kultur erheblich zurückgegangen ist, ein radiologisch nachweisbarer Rückgang besteht und eine regelmäßige Medikamenteneinnahme unter ambulanten Bedingungen wahrscheinlich ist. Mit einer hohen Versagerquote belastet sind die Behandlungsergebnisse von nicht kooperativen Patienten, unter denen Alkoholiker und Gastarbeiter eine große Rolle spielen. Sie bedürfen oftmals einer längeren stationären Betreuung. Die stationäre Behandlungsdauer hat sich unter der modernen Chemotherapie laufend verkürzt und liegt in Ländern mit guter Tuberkulosefürsorge meist unter 100 Tagen. Die Leistungsfähigkeit des Patienten wird durch die Chemotherapie nicht beeinträchtigt. Sie hängt von der Ausdehnung des tuberkulösen Prozesses und insbesondere vom Ausmaß pleuraler Veränderungen ab. Dies ist bei der beruflichen und sozialen Rehabilitation zu berücksichtigen, deren Bedeutung deutlich zurückgeht. Die überwiegende Zahl der Patienten kann unter laufender Chemotherapie nach relativ kurzer Zeit wieder in den Beruf zurückkehren.

Corticosteroide sind angezeigt bei lebensbedrohlichen Zuständen mit hohem Fieber und schwerem toxischem Verlauf (z. B. Miliartuberkulose); bei frischer exsudativer Pleuritis, Perikarditis, Peritonitis oder Polyserositis; bei mediastinaler Lymphknotentuberkulose mit erheblicher Vergrößerung der Lymphknoten, v. a. bei Obstruk-

tionserscheinungen (Atelektasen); bei Lymphknotenperforation und Schleimhauttuberkulosen zur Verhinderung einer narbigen Stenose; bei Allergie gegenüber einem zur Behandlung notwendigen, nicht ersetzbaren Medikament.

Chemotherapie. Die *Erstbehandlung* der aktiven progredienten Tuberkulose zielt darauf ab, in möglichst kurzer Zeit durch eine bactericid-sterilisierende Wirksamkeit der eingesetzten Mittel die Vernichtung der Keime in den tuberkulösen Läsionen bei gleichzeitiger Verhinderung der Resistenzentwicklung zu erreichen. Dieses Ziel soll durch die kombinierte Gabe von bestimmten Antituberculotica schon in der Anfangsphase der Behandlung angestrebt werden (Kurzzeitchemotherapie mit einer Behandlungsdauer von 6 Monaten).

Es steht uns heute eine große Zahl antituberkulös wirkender Medikamente zur Verfügung. Tabelle 16 gibt eine gewisse Gliederung in 2 Gruppen nach dem Verhältnis Wirksamkeit/Toxizität. In der Gruppe I ist dieses Verhältnis am besten. Die Medikamente der Gruppe II können Mittel der Gruppe I insbesondere in einer Dreierkombination mit guter Wirksamkeit ersetzen.

Die genaue Dosierung der Medikamente ist wichtig. Grundsätzlich soll nach Kilogramm Körpergewicht dosiert werden. Die Mittel sollen auf einmal (oder in kurzen Intervallen) in voller Dosierung gesamt und wenn möglich unter Überwachung eingenommen werden. Tabelle 16 enthält also auch Angaben über die mittleren Tagesdosen und die Tagesmaximaldosen. Bei intermittierender Verabreichung ist die tägliche Dosis höher. Aufgrund experimenteller und klinischer Prüfungen sind Isoniazid (INH) und Rifampicin (RMP) die Hauptmittel, die auch während der ganzen Behandlungszeit beibehalten werden sollen. In der Anfangsphase wird diese Therapie für 2–3 Monate durch Pyrazinamid ergänzt. In der Kontinuitätsphase ist die intermittierende Gabe von Isoniazid und Rifampicin 2- oder 3mal wöchentlich der täglichen Einnahme der Mittel gleichwertig.

Isoniazid bleibt weiter das Hauptmittel der primären Chemotherapie. Es wirkt bactericid gegen proliferierende Keime und kann bei längerer Einwirkung auch eine sterilisierende Aktivität auf extra- und intracelluläre Erreger mit eingeschränktem Metabolismus erreichen.

Tabelle 16. Antituberkulöse Medikamente

Dosisangaben für intermittierende Verabreichung jeweils in Klammer (Medikamente der Gruppe I)

Generic-name	(Abkürzung)	Mittlere Tagesdosis (mg/kg/KG)	Tagesmaximaldosis	Bekannte Handelsbezeichnungen
<i>Gruppe I.</i>				
Isoniazid	(INH)	5 (15) oral	300–400 (900)	Isozid, Neoteben, Tebesium
Rifampicin	(RMP)	8–12 oral	400–600 (600) mg	Rifa, Rimactan
Pyrazinamid	(PZA)	25–35 (40–60) oral	1,5–2,0–2,5 g (3–3,5 g)	Pyrafat, Pyrazinamid
Ethambutol	(EMB)	20–25 (40–50) oral	2,4 g	Myambutol, EMB-Fatol
Streptomycin ^a	(SM)	15–20 i. m.	0,75–1 g	Streptomycin (Sulfat), Streptothemat
<i>Gruppe II</i>				
Ethionamid	(ETH)	15 oral, auch i. v. als Infusion	1 g	Ektebin, Peteha
Prothionamid	(PTH)		1 g	
Capreomycin	(CM)		1 g	
p-Aminosäure	(PAS)	400 i. v.	24 g	PAS

^a Intermittierend in gleicher Dosis.

Rifampicin ist das führende bactericide Mittel, das möglichst während der gesamten Dauer der Therapie beibehalten werden soll. Herausragend ist die schnelle Wirksamkeit von Rifampicin gegen persistierende, ruhende Keime, die schnell erfaßt und vernichtet werden. In Kombination mit Isoniazid und Pyrazinamid ist diese Eigenschaft von Rifampicin besonders stark ausgeprägt, was zu der Bezeichnung für Rifampicin als „sterilisierendes Schlüsselmittel“ geführt hat. Aus dieser Sonderstellung heraus wird Rifampicin, obwohl es ein Antibioticum mit breiter Wirkungsfläche ist, für die Tuberkulosetherapie reserviert. Ausnahme: Umgebungsprophylaxe bei Auftreten einer Meningokokkenmeningitis.

Pyrazinamid besitzt nur Wirksamkeit gegenüber *M. tuberculosis* und nicht gegenüber bovinen Stämmen. Es zeichnet sich durch eine besonders starke Einwirkung in saurem Milieu auf persistierende und ruhende Keime, sowohl intracellulär als auch extracellulär gelegen, aus.

Diese 3 Mittel wirken also bactericid-sterilisierend auf alle Fraktionen der Bakterienpopulation und werden als Schlüsselmittel der modernen Chemotherapie betrachtet.

Ethambutol bleibt ein wichtiger Partner für die führenden Mittel Isoniazid und Rifampicin in der Vorbeugung einer Resistenzentwicklung bei der 2fach-, 3fach- oder auch 4fachkombination, z. B. bei Verdacht auf Isoniazidresistenz. Die therapeutische Breite von Ethambutol ist jedoch sehr gering.

Streptomycin ist in normalem oder alkalischem Milieu *in vivo* gegen extracellulär liegende proliferierende Keime stark bactericid wirksam. Diese Wirksamkeit ist jedoch bei langsam wachsende Erregern im sauren Milieu käsig-entzündlicher und nekrotischer Herde eingeschränkt. Die Zugabe zur Dreierkombination in der Anfangsphase scheint zu einer gewissen Überlegenheit zu führen, allerdings mit einem erhöhten Nebenwirkungsrisiko.

Protionamid (PTH) hat ebenfalls eine beachtliche antituberkulöse Wirkung und scheint dem chemisch verwandten Ethionamid (ETH) hinsichtlich Verträglichkeit überlegen zu sein. Capreomycin (CM) ist ebenfalls in Kombination gut verwendbar. Indikation nur bei Streptomycinresistenz und nachgewiesener Empfindlichkeit (Kreuzresistenz möglich). PAS sollte parenteral (Infusionen) angewendet werden, da nur dadurch die für einen guten bacteriostatischen Effekt erforderlichen Blutspiegel erreicht werden. Cycloserin (CS), Viomycin, Kanamycin, Thiocarlid und Thioacetazon werden nicht mehr eingesetzt.

Ansteckungsfähige und schwerkranke Patienten sowie Kranke mit komplizierenden Weiterkrankungen müssen stationär behandelt werden. In den meisten Fällen kann die Therapie aber ambulant durchgeführt werden, sofern es sich um eine „geschlossene“ Tuberkulose handelt.

Bei *Rezidivtuberkulosen* ist eine längere Behandlungsdauer anzusetzen. Dies gilt besonders für die Initialphase, da Rezidivkrankungen schwerer beeinflussbar und die Zweitangemittel weniger wirksam sind. Man beginnt bei einem Rezidiv mit einer Dreierkombination, bei der mindestens 2 Mittel früher noch nicht gebraucht wurden. Bei längerdauernder Dreierkombination empfiehlt sich ein Auswechseln der Kombinationspartner von INH in 2- bis 3monatigen Abständen durch andere Mittel der Gruppe I oder auch Gruppe II (Tabelle 16).

Nach Konsolidierung des Befundes (wiederholt negative Sputum- oder Magensaftkulturen) wird in der Stabilisierungsphase in der Regel INH und Rifampicin für ein weiteres Jahr gegeben, je nach Röntgenrückbildung länger, selten kürzer. Eventuell sollte auch hier ein 2monatiger Wechsel INH/Rifampicin und INH/Ethambutol/Pyrazinamid erfolgen, um so mehr, falls Resistenzbefund oder Unverträglichkeit dies nahelegen. Es können auch Ethambutol und Rifampicin kombiniert werden (z. B. bei INH-Resistenz), ferner kann eines der Mittel durch Streptomycin, Capreomycin, Protionamid oder PAS ersetzt werden. Wenn möglich sollten sich diese Behandlungsver-

suche nach der aktuellen Sensibilitätsbestimmung des Patientenstammes orientieren.

Als *Auswahlkriterien* für die antituberkulöse Chemotherapie läßt sich kurz gefaßt festhalten: Die *Initialtherapie* ist eine „blinde“ empirische Chemotherapie in Form einer Dreier- oder Viererkombination mit Isoniazid, Rifampicin und Pyrazinamid und evtl. in der 2monatigen Anfangsphase mit Ethambutol oder Streptomycin (besonders bei Verdacht auf Resistenz), ergänzt (Modifikation evtl. je nach Behandlungsanamnese). Nach Vorliegen des Ergebnisses der Resistenzbestimmung – falls Resistenzen vorliegen – Übergehen auf eine gezielte Therapie.

Stabilisierungsphase: Zweierkombination, INH und Rifampicin. Bei einer erforderlichen Modifikation sollte zumindest ein Mittel bactericid wirken (außer INH, Rifampicin, Streptomycin, Protionamid, Pyrazinamid). Zweites Mittel – sofern möglich – auch aus Gruppe I, evtl. Gruppe II.

Zwischen den Kombinationspartnern darf keine *Kreuzresistenz* bestehen.

Außerdem gilt es, bei der Kombinationstherapie gewisse *Interaktionen* von Antituberculostatica zu berücksichtigen: Bei gleichzeitiger Gabe von PAS und Rifampicin resultieren Serumkonzentrationen von Rifampicin, die nur halb so hoch liegen wie ohne PAS. Bei zeitlich – 12 h – versetzter Gabe beider erfolgt keine Senkung des Rifampicinspiegels. Im Gegensatz dazu liegen INH-Spiegel bei gleichzeitiger Einnahme von PAS bedeutend höher. An Interaktionen von Tuberkulosemitteln mit anderen Medikamenten ist folgendes zu beachten: Rifampicin beschleunigt den Abbau von Anticoagulantia, Digitoxin, Tolbutamid, beeinträchtigt die Wirkung der Ovulationshemmer, senkt den Cortisonspiegel. Isoniazid verlangsamt den Abbau von Phenytoin, steigert die Lebertoxizität von Rifampicin und Protionamid, fördert neurologische und psychische Störungen durch Protionamid, mindert die Alkoholtoleranz.

Als *Kontraindikationen* für die wichtigsten Antituberculostatica (Gruppe I) sind zu berücksichtigen:

INH: Hepatitis, Epilepsie, periphere Neuritis, Psychosen, INH-Allergie.

Rifampicin: Ikterus, Lebercirrhose, Alkoholismus, Rifampicin-Allergie.

Streptomycin: Schäden des N. statoacusticus, schwere Niereninsuffizienz, Streptomycin-Allergie, Gravidität im 1. Trimenon.

Ethambutol: Opticusschäden, Niereninsuffizienz.

Pyrazinamid: schwere Leberfunktionsstörungen.

In bestimmten Fällen kann die tuberkulostatische Therapie mit der Anwendung von *Glucocorticoiden* kombiniert werden. Hiervon wird Gebrauch gemacht, wenn überschießende entzündliche, allergische, proliferative und toxische Prozesse von seiten des Patienten im Vordergrund des Krankheitsbildes stehen, z. B. Pleuritis exsudativa, Meningitis tuberculosa, Miliartuberkulose und tuberkulöse Perikarditis. Allerdings muß unbedingt gleichzeitig eine wirksame tuberkulostatische Behandlung erfolgen.

Die *Bewertung der Wirksamkeit der Chemotherapie* beruht heute mehr auf dem bakteriologischen Status als auf den röntgenologisch sichtbaren Veränderungen: Schnelligkeit der Sputumnegativierung in der Anfangsphase nach 2 (bis 3) Behandlungsmonaten und die sterilisierende (heilende) Wirkung gemessen an der Rezidivrate in der Nachbeobachtungszeit von 2–3 Jahren nach Behandlungsende (ca. 0–3%).

Basisuntersuchungen vor Behandlungsbeginn: Erhebung der Anamnese, wichtig Behandlungsanamnese, klinische Untersuchung, Routinelaboruntersuchungen (Blutbild, BSG, Urinstatus, Leber-, Nierenbefunde). Bei geplantem Einsatz von Ethambutol oder Streptomycin ophthalmologische und otologische Untersuchung. Ferner Röntgenuntersuchung, mehrere bakteriologische Untersuchungen.

Kontrolluntersuchungen: Klinisch, röntgenologisch, bakteriologisch, während der Therapie im Abstand von 1 bis längstens 2 Monaten. Mit jeder positiven Kultur ist eine Resistenzbestimmung durchzuführen, um eine gezielte Behandlung zu ermöglichen. Laboruntersuchungen: Hb, Leukocyten, BSG, Urinstatus, Transaminasen. Nach 4 Monaten gleiche Kontrolle evtl. in 3monatigen Abständen, zusätzliche Kontrollen bei folgenden Medikamenten:

Streptomycin: Vestibularis- und Acusticuskontrolle nach 20 g (Audiogramm, Vestibularisprüfung).

Ethambutol: Visus, Gesichtsfeld nach 2 Monaten, bei geklagten Störungen evtl. früher.

Capreomycin: wie Streptomycin, dazu Harnstoff.

Zur besseren Übersicht der Kontrollen seien die wichtigsten **Nebenwirkungen** zusammengefaßt:

INH: Neuritis, Polyneuritis (bei Verdacht Gabe von 10 mg Pyridoxin pro 100 mg INH). ZNS: Ermüdbarkeit, Stimmungs-labilität, besonders bei Alkoholikern; bei Epileptikern erhöhte Anfallsneigung. Leber: selten allergisch-toxische Reaktion mit intrahepatischer Cholestase. Gefäßsystem: erhöhte Gefäßpermeabilität, Blutungsneigung.

Rifampicin: Magenbeschwerden, Transaminasenerhöhung, Anstieg der alkalischen Phosphatase, Eosinophilie, ZNS-Symptome, Thrombopenie, Leukopenie, Hormonelle Störungen bei contraceptiver Behandlung, u. U. Aufhebung der Wirkung von Contraceptiva.

Pyrazinamid: Leberschäden, Harnsäureerhöhung

Ethambutol: Neuritis n. optici (zentrales Skotom, Rotgrünblindheit, periphere Gesichtsfeldausfälle).

Streptomycin: Toxische Schädigung des VIII. Gehirnnerven; Dihydrostreptomycin hauptsächlich Cochlearisschädigung, Streptomycinsulfat hauptsächlich Vestibularisschädigung, Allergien, Nierenschädigung selten.

Protionamid/Ethionamid: Protionamid etwas weniger Nebenwirkungen als Ethionamid: Magen-Darm-Störungen, vereinzelt Leberfunktionsstörungen.

Capreomycin: Nephrotoxisch, etwas ototoxisch, selten Hypokaliämie.

PAS: Magen-Darm-Störungen, Durchfall, Leberschädigungen, Gerinnungsstörungen, Elektrolytstörungen, Blutdyskrasien, Hämolyse bei Glucose-6-phosphatdehydrogenasemangel.

Die angegebenen Prinzipien der Behandlung gelten für alle klinischen Formen der Tuberkulose. Bei Nierentuberkulose mit Ausscheidungsstörungen können bei relativer Niereninsuffizienz INH und Rifampicin täglich gegeben werden, die anderen Medikamente nur bedingt. Um trotzdem in der Initialphase 3 Medikamente zu verabfolgen, gibt man ein weiteres Mittel in täglichem Wechsel dazu, z. B. Pyrazinamid, Streptomycin bzw. Ethambutol. Bei absoluter Niereninsuffizienz (Retention harnpflichtiger Substanzen im Serum) sollte die Dosierung für eine tägliche kontinuierliche Behandlung durch Messung der Medikamentenkonzentration gesteuert oder eine intermittierende Behandlung jeden 2., später jeden 3. Tag durchgeführt werden.

Eine völlige Sicherheit der Unschädlichkeit während der ersten 12 Schwangerschaftswochen besteht bei keinem Medikament, auch nicht bei den antituberkulösen Mitteln. Die Erfahrungen mit den klassischen Tuberkulosemitteln haben jedoch keinen Hinweis auf teratogene Schäden erbracht. Nach Streptomycinbehandlung der Mutter wurde selten eine Hörstörung des Neugeborenen beobachtet. Anlaß zu einer Schwangerschaftsunterbrechung bei bestehender Tuberkulose ist heute nur noch in Ausnahmefällen gegeben.

Resektionsbehandlung und Kollapstherapie. Der intrapleurale Pneumothorax sowie die zur Komplettierung eines Pneumothorax durchgeführte Thoracokaustik besitzen heute keine therapeutische Bedeutung mehr. Die Ausschaltung des N. phrenicus und das Pneumoperitoneum sind ebenso verlassen wie der Oleothorax, bei dem der Pleuraraum statt mit Luft durch Öl ge-

füllt wurde. Diese Kollapsverfahren dienten früher zur Behandlung der frischen, noch elastischen Oberlappenkaverne (Pneumothorax) bzw. Unterlappenkaverne (Pneumoperitoneum, Ausschaltung des N. phrenicus).

Ist durch die Chemotherapie keine endgültige Sanierung des tuberkulösen Prozesses zu erreichen, so werden heute Resektionsverfahren bevorzugt. Voraussetzung für den operativen Eingriff sind Abklärung des Bronchialsystems sowie Kenntnis der Lungenfunktion. Der Indikationsbereich umfaßt die zerstörte Lunge („destroyed lung“), die therapierefraktäre chronische Kaverne mit positivem Bakteriennachweis, Komplikationen durch Bronchustuberkulose, den ätiologisch unklaren Rundherd, rezidivierende Blutungen sowie die Kavernenperforation. Je nach Ausdehnung des spezifischen Prozesses kommen Segmentresektion, Lobektomie oder Pneumektomie in Frage. Bei inoperablen Fällen (ausgedehnte beidseitige Veränderungen, schlechte Lungenfunktion) ist evtl. die Indikation zum extrapleurale Pneumothorax (Luftfüllung eines künstlichen Hohlraums zwischen Fascia endothoracica und den verklebten Pleurablättern) oder zur Thoracoplastik (Dauerkollaps der Lunge durch umschriebene Rippenresektion) gegeben, womit Kavernenheilung erzielt werden kann. Weiterhin besteht die Möglichkeit der lokalen Kavernenbehandlung durch Kavernostomie, Speleostomie, Kavernensaugdrainage oder Kavernenpunktion. Pleuraresthöhlen können durch Decortikation oder Thoracoplastik beseitigt werden.

Prophylaxe. Bei prophylaktischer Gabe von Antituberculotica werden 2 Formen unterschieden:

Chemoprophylaxe = medikamentöse Verhütung einer Tuberkulose bei Tuberculinnegativen (auch Infektionsprophylaxe oder Primärprophylaxe, z. B. Exponierte in der Umgebung von Infektionsquellen, besonders bei Krankheit; Gabe von INH ca. 3–6 Monate).

Präventive Chemotherapie (= Sekundärprophylaxe) ist eine Rezidiv- oder Exacerbationsprophylaxe bei bereits haftendem Infekt, jedoch ohne sichere Aktivitätszeichen (INH, Dauer ca. 1 Jahr); Beispiel: tuberculinpositive Kinder, besonders unter 4 Jahren, tuberculinpositive Personen unter Immunsuppression, u. ä.

Immunprophylaxe. Eine passive Immunisierung ist nicht möglich.

Die aktive Immunisierung wird mit dem BCG-Impfstoff durchgeführt. Er besteht aus lebenden attenuierten Erregern in bestimmter Dosierung (5 Mio. Keime/ml). Es werden 0,1 ml Impfstoff intracutan injiziert. Die Impfung sollte bald nach der Geburt durchgeführt werden. In diesem Falle ist es nicht erforderlich, wie bei älteren Kindern, vorher eine Tuberculinprobe durchzuführen. Neugeborene von tuberkulösen Müttern sollten so lange von diesen isoliert werden, bis ein Immunschutz eingetreten ist (4 Wochen). Im 12. Lebensjahr ist eine Auffrischungsimpfung sinnvoll. Feldversuche haben bewiesen, daß die BCG-Impfung in der Lage ist, die Morbidität und Mortalität an Tuberkulose zu senken, insbesondere die Häufigkeit von tuberkulöser Meningitis im Kindesalter. Die Nebenwirkungen sind gering. Sie können zudem mühelos durch Chemotherapeutica beherrscht werden. In Betracht kommen Impfulcera, in sehr seltenen Fällen Generalisationen. Dennoch steht diese Impfung im Kreuzfeuer der Kritik. Das Expositionsrisiko ist durch das Absinken der Zahlen offen tuberkulöser Patienten stark gesunken. Die für die Diagnose frischer, nicht offener Tuberkulosen wichtige Tuberculinprobe verliert durch die Impfung ihren diagnostischen Wert. Die Chemotherapie der Tuberkulose leistet Vorzügliches. Allgemeine Hygiene, hoher Lebensstandard und verbesserte soziale Verhältnisse haben das ihre dazu beige-

tragen, die Gefährlichkeit tuberkulöser Erkrankungen zu vermindern. Eine allgemeine Empfehlung zur Impfung von Neugeborenen kann deshalb nicht mehr gegeben werden. Die Impfung ist jedoch nach wie vor in Gebieten erhöhter Exposition indiziert. Auch zur Tuberkuloseprophylaxe in Entwicklungsländern und bei Entwicklungshelfern besitzt sie Wert.

Meldepflicht besteht bei Erkrankung sowie Tod an aktiver Tuberkulose der Atmungsorgane.

β) Extrapulmonale Tuberkulosen

Eine Tuberkulose kann, außer an den Atmungsorganen, praktisch auch an allen anderen Organen oder Geweben auftreten. In diesem Zusammenhang sind die *Meningitis tuberculosa*, Tuberkulosen der Knochen und Gelenke, insbesondere der Wirbelsäule, des Urogenitaltraktes, des Intestinaltraktes, des Peritoneums, der Haut, der Lymphknoten, des Auges sowie Tuberculome des Gehirns zu nennen. Am häufigsten entstehen extrapulmonale tuberkulöse Prozesse durch Exacerbation spezifischer Herde, die im Rahmen einer vom Primärkomplex der Lunge erfolgten hämatogenen Frühstreuung angelegt wurden. Dabei kann das Intervall zwischen Herdbildung und klinischer Manifestation einer extrapulmonalen Tuberkulose Monate, Jahre und Jahrzehnte betragen. Neben der hämatogenen Entstehung kommen auch Primärinfektionen mit Mykobakterien bei einigen Krankheitsformen in Frage. Hierunter fallen Tuberkulosen der Haut, der Conjunctiven, der Tonsillen und des Intestinaltraktes. Weiterhin können durch canaliculäre Ausbreitung der Erreger spezifische Läsionen sekundär ausgelöst werden, so in den ableitenden Harnwegen im Rahmen einer offenen Nierentuberkulose oder an den Schleimhäuten des Intestinaltraktes durch Verschlucken von Keimen, die aus der Lunge stammen. Schließlich werden durch Fortschreiten des lokalen Prozesses weitere, in der Nachbarschaft liegende Organe oder Gewebe miterfaßt, wobei darüber hinaus auch durchsickernder spezifischer Eiter („kalte Abscesse“) zur Ausbreitung einer Tuberkulose beitragen kann („Senkungsabscesse“). Häufigster Erreger extrapulmonaler Tuberkulosen ist *Mycobacterium tuberculosis*, daneben kommen selten auch *Mycobacterium bovis* bzw. in speziellen Fällen auch die sog. atypischen Mykobakterien als Ursache in Frage.

Da die extrapulmonalen Tuberkulosen in den jeweiligen Spezialkapiteln dieses Buches bzw. in Lehrbüchern anderer Fachrichtungen abgehandelt werden, sollen an dieser Stelle, um Wiederholungen zu vermeiden, nur einige besondere Manifestationsformen herausgegriffen werden.

Meningitis tuberculosa. Sie entwickelt sich in etwa 80% der Fälle als Frühgeneralisationserscheinung meist 3 Monate nach den ersten klinischen Zeichen der Erstinfektion. In 25% der Fälle mit massiver hämatogener Erregeraussaat tritt sie als isolierte Ersterkrankung auf, häufiger wird sie jedoch zusammen mit einer Miliartu-

berkulose angetroffen. Nur gelegentlich tritt sie im Rahmen einer Spätgeneralisation auf, wobei die Erreger aus reaktivierten intrapulmonalen Lymphknoten des Primärkomplexes oder extrapulmonalen Herden (Urogenitaltrakt) stammen.

Entfaltet sich der Krankheitsprozeß mehr diffus, was v.a. an der Hirnbasis der Fall ist, so werden bald Lähmungen der basalen Hirnnerven beobachtet. Die Hirnkonvexität ist meist nur umschrieben befallen.

Pathologisch-anatomisch zeigen sich zahlreiche, z. T. zusammenfließende Tuberkelknötchen sowie serofibrinöse Exsudatbildung.

Die Erkrankung beginnt meist schleichend, selten abrupt. Im Frühstadium fallen zunächst lediglich Müdigkeit, Arbeitsunlust, Appetitlosigkeit, geringe Kopfschmerzen, häufiges Aufsetzen, Gähnen, erhöhte Reizbarkeit und Apathie auf. Erst gegen Ende dieser frühen Periode, die 1 Woche und länger andauern kann, steigt die Temperatur auf subfebrile Werte. Dabei werden die Kopfschmerzen stärker, es bestehen Lichtscheu, Erbrechen und hartnäckige Obstipation. Die klinischen Zeichen einer Meningitis, wie Nackensteifigkeit, Opisthotonus, Jagdhundstellung, gesteigerte Reflexe etc. (s.S. 125), sind bald unübersehbar. Es bestehen Druckpuls, unregelmäßige Atmung (Biot- oder Cheyne-Stokes-Atemtyp) und meist auch Lähmungserscheinungen motorischer, sensorischer und sensibler Art. Facialisparesen, Ptoxis, Pupillendifferenzen und Schielstellungen weisen auf den spezifischen Prozeß an der Hirnbasis hin, Paresen der Extremitäten, Krämpfe und schließlich Bewußtlosigkeit treten hinzu. Mittlerweile liegt die Temperatur remittierend oder als Continua bei 39–41 °C.

Bei der *Lumbalpunktion* zeigt sich ein erhöhter Liquordruck. Der Liquor ist meist klar, die Pleocytose schwankt zwischen $50\frac{1}{2}$ Zellen und mehreren Tausend, wobei Lymphocyten dominieren, anfänglich können auch die Granulocyten vermehrt sein. Das Eiweiß ist erhöht, der Liquorzucker erniedrigt. Nach langem Stehenlassen des Liquors bildet sich ein Spinnwebgerinnsel, in dem, wie auch im abzentrifugierten Sediment, häufig Erreger nachgewiesen werden können. Der Liquor muß, auch im Verdachtsfall, kulturell und im Tierversuch untersucht werden. Die Diagnose wird erleichtert, wenn die tuberkulöse Meningitis, wie es häufig der Fall ist, im Rahmen einer Miliartuberkulose auftritt und somit Lungenveränderungen oder Tuberkel in der Aderhaut nachweisbar sind. Auch das Vorliegen einer Neuritis n. optici ist diagnostisch wichtig. Der Tuberculin-test ist meist positiv.

Trotz der kombinierten Tuberculostatica/Corticosteroidtherapie können Defektheilungen auftreten.

Differentialdiagnostisch müssen seröse Meningitiden durch andere Erreger ausgeschlossen werden (s.S. 64).

Oral-intestinale Tuberkulose. Eine primäre Tonsillen- oder Darmtuberkulose, hervorgerufen durch *Mycobacterium bovis*, ist heute nach Sanierung der Tiertuberkulose

selten. Werden Milch oder Milchprodukte verseuchter Kühe aufgenommen, so können exulcerierende Primärherde an den Tonsillen oder im Dünndarm auftreten und zu einer regionalen Halslymphknoten- oder Mesenteriallymphknotentuberkulose führen. Dieses Geschehen ist zu vermuten, falls ein nicht BCG-geimpftes Kind bei gesunder Lunge und deutlichen Abdominalsymptomen eine positive Tuberculinreaktion aufweist. Die primäre Darmtuberkulose liegt bevorzugt im Ileocöcalbereich und bereitet unbestimmte Schmerzen, Spasmen, Obstipation oder Durchfälle. Bei chronischem Verlauf oder narbiger Abheilung sind Stenosen mit Ileuserscheinungen möglich, desgleichen Convolutbildungen durch peritoneale Verwachsungen. Ausheilung mit Kalkeinlagerung in den regionalen Lymphknoten, Fortschreiten der Primärherd- und Lymphknotenkomponente und hämatogene Aussaat der Erreger in andere Organe sind Entwicklungsmöglichkeiten. Die durch canaliculäre Streuung von Erregern aus der Lunge hervorgerufene Darmtuberkulose ist im Zeitalter der Chemotherapie selten geworden.

Hauttuberkulose. Die Tuberkulose der Haut wird gelegentlich als Ersterkrankung bei beruflichem engem Kontakt mit Tuberkulosebakterien bei Pathologen, Laboranten, Metzgern und Melkern etc. beobachtet. Erreger können somit verschiedene Mykobakterien sein. Der Erreger kann nur durch die verletzte Haut eindringen und ruft an der Eintrittspforte zunächst eine kleine Aknepustel oder mehrere dunkelrote Knötchen hervor, die abheilen oder exulcerieren. Die regionalen Lymphknoten sind druckschmerzhaft geschwollen. Sie können verbacken, verkäsen und zu Fistelbildungen führen.

Bei bereits Infizierten führt eine erneute Inoculationsinfektion zur *Tuberculosis verrucosa cutis*, einem münzförmigen warzenähnlichen Gebilde mit Entzündungshof (z. B. Leichentuberkel). Hauttuberkulosen können auch auf hämatogenem Wege entstehen. Weitere Einzelheiten siehe Lehrbücher der Dermatologie.

Lymphknotentuberkulose. Sie entsteht hämatogen und tritt als generalisierte oder meist im Halsbereich lokalisierte Form der spezifischen Lymphadenopathie auf. Darüber hinaus ist eine regionale Lymphknotenbeteiligung im Rahmen einer Primärinfektion (Haut, Tonsillen, Conjunctiven) zu erwähnen. Die Veränderungen neigen zur Kolliquation mit Fistelbildung. Das Behandlungsschema umfaßt in der Regel eine operative Ausräumung nach sorgfältiger mehrmonatiger tuberculostatischer Vorbehandlung der eine mindestens 1jährige chemische Nachbehandlung erfolgt.

Tuberculome des Gehirns. Sie sind Folge einer hämatogenen Streuung und können in verschiedenen Teilen des Gehirnparenchyms auftreten. Dabei werden sowohl Solitär tuberkel als auch in Gruppen stehende und später zum Konglomerattuberkel zusammenfließende Herde beobachtet. Stillstand, Wachstum und zentrale Ein-

schmelzung (Hirnabsceß) sind die Entwicklungsmöglichkeiten. Die Symptomatik entspricht der eines Hirntumors, gelegentlich sind sie Ausgangsherde einer tuberkulösen Meningitis.

Meldepflicht bei extrapulmonalen Tuberkulosen besteht bei Erkrankung und Tod.

γ) Andere Mykobakteriosen

Definition. Atypische Mykobakterien (besser: nichttuberkulöse Mykobakterien) können als Erreger tuberkuloseähnliche Erkrankungen der Lunge, der Lymphknoten und relativ selten auch anderer Organe hervorrufen.

Epidemiologie. Atypische Mykobakterien weisen einen Anteil von etwa 2–15% als Erreger von tuberkulösen Erkrankungen auf, bei der Lungentuberkulose liegt ihre relative Häufigkeit zwischen 1 und 2%. Als Infektionsquellen für *Mycobacterium avium* kommen v.a. Schweine und Geflügel in Frage, für *Mycobacterium kansasii* Fischteiche und Milch. Andere Erreger finden sich im Erdreich oder in Abwässern. Die Übertragung von Mensch zu Mensch ist bisher nicht gesichert, andere Infektionsquellen, wie Erde, Staub, Haustiere, Milch oder Wasser, sind eher wahrscheinlich, wobei die Luftwege, der Intestinaltrakt und die Haut (Schmierinfektion) als Eintrittspforten in Frage kommen. Nicht alle Infektionen führen zu klinisch manifesten Erkrankungen. Häufig treten die Erreger lediglich als Saprophyten in Erscheinung.

Pathogenese und klinisches Bild. Begünstigende Faktoren für das Angehen einer pulmonalen Infektion sind Lungenerkrankungen, wie Silikose, Emphysem, Bronchiektasen und Lungenabscesse. Häufigere Krankheitsfälle werden im mittleren und höheren Lebensalter beobachtet. Klinische Symptomatologie, Histologie und Pathogenese entsprechen weitgehend den Befunden bei einer Infektion durch *Mycobacterium tuberculosis*. So ist bei Lungentuberkulose durch Röntgenuntersuchungen auch keine Abgrenzung der durch *Mycobacterium tuberculosis* oder atypische Mykobakterien (*Mycobacterium avium*, *kansasii*, *intracellulare*, seltener andere atypische Mykobakterien) hervorgerufenen Organveränderungen möglich. Häufig werden die Bronchien befallen, die jedoch nicht exulcerieren oder verkäsen und somit auch keine bronchogenen Streuherde setzen.

Extrapulmonale Erkrankungen treten v.a. bei Kindern an den Halslymphknoten auf, wobei die Tonsillen als Eintrittspforten anzusehen sind. Seltene Manifestationen sind Erkrankungen an der Haut und am Skelett.

Verlauf und Prognose. Unbehandelte Fälle nehmen einen ungünstigen Verlauf mit schlechter Prognose. Grundsätzliche Probleme ergeben sich in erster Linie aus dem relativ schlechten Ansprechen der atypischen Mykobakterien auf Chemotherapeutica.

Diagnose. Ergeben klinische oder röntgenologische Befunde den Verdacht auf Vorliegen einer Tuberkulose, so ist, wie bereits beschrieben, mit allen Mitteln eine Erregerisolierung anzustreben. Dies ist bei Infektionen durch atypische Mykobakterien von besonderer Bedeutung, da primäre Resistenzen gegenüber Tuberculostatica häufig sind. Eine Diagnose ex juvantibus ist hier, ebenso wie bei der „echten“ Tuberkulose, abzulehnen. Infektionen mit atypischen Mykobakterien rufen eine nur schwach ausgeprägte Tuberculinreaktion hervor. Hauttestungen mit Antigenpräparationen aus verschiedenen atypischen Mykobakterienarten sind möglich, beweisen aber lediglich die erfolgte Infektion, nicht jedoch eine manifeste Erkrankung.

Die *bakteriologische Diagnose* ist nur durch Erregernachweis in Kulturen (s.S.156) und im Tierversuch möglich.

Therapie. Bei den tuberkuloseähnlichen Krankheitsbildern gelten die gleichen Behandlungsprinzipien wie bei der Tuberkulose. Die atypischen Mykobakterien besitzen jedoch gegen viele Tuberculostatica und Chemotherapeutica eine natürliche Resistenz. Die Empfindlichkeit der Erreger gegenüber den antituberkulösen Medikamenten ist innerhalb der gleichen Species unterschiedlich, so daß eine gezielte Behandlung erst nach Vorliegen der Resultate einer umfassenden Resistenzbestimmung möglich ist. Bis dahin wird man in Dreierkombination wie bei Tuberkulose behandeln, wobei dem Cycloserin, Rifampicin und Ethambutol die am günstigsten erscheinende Erfolgswahrscheinlichkeit einer ungezielten Initialbehandlung zukommt. *Mycobacterium fortuitum* ist für Tetracycline empfindlich. Gyrasehemmer zeigen günstige Hemmwerte gegenüber atypischen Mykobakterien; über Therapieerfolge in einigen Fällen wurde berichtet.

Generell sprechen die atypischen Mykobakterien schlechter auf die Chemotherapie an als *Mycobacterium tuberculosis*.

Meldepflicht besteht wie bei den übrigen Tuberkuloseerkrankungen.

c) Lepra

Definition. Die Lepra ist eine chronische Infektionskrankheit, hervorgerufen durch *Mycobacterium leprae*. Die Erkrankung führt zu Veränderungen an Haut, Schleimhäuten, peripherem Nervengewebe und auch inneren Organen.

Epidemiologie. Die Lepra ist keine Tropenkrankheit! Mängel der sozialen und hygienischen Verhältnisse in vielen warmen Ländern begünstigen ebenso wie feucht-warmes Klima ihre überwiegende Verbreitung in tropischen und subtropischen Gebieten. Erkrankungen an Lepra kommen v.a. in Afrika, Asien, Süd- und Mittelamerika sowie auf den Inseln der Karibik und im Pazifik vor. Endemische Herde finden sich noch im Mittelmeerraum (Spanien, Portugal, Griechenland, Türkei). Nach Schätzungen der WHO soll es weltweit z.Z. 11 Mio. Leprakranke geben. In Europa leben insgesamt ca. 30000 Leprakranke. Erregerreservoir ist der Mensch.

Die Ansteckung erfolgt in erster Linie durch engen direkten Kontakt (ständige Berührung oder enges Zusammenleben mit Leprakranken) von Mensch zu Mensch, wobei bakterienhaltiger Nasenschleim und Sekret von infektiösen Hautläsionen die wichtigsten Infektionsquellen darstellen. Indirekte Übertragungen durch Insekten oder kontaminierte Gegenstände sind von untergeordneter Bedeutung. Die Gefahr der Ansteckung ist relativ gering, wobei Kinder viel empfänglicher als Erwachsene sind und häufiger erkranken.

Pathogenese und Klassifikation. Seit 1953 wird die Lepra nach klinischen, bakteriologischen, histopathologischen und immunologischen Kriterien in die 4 folgenden Grundformen unterteilt: 1. lepromatöse Lepra, 2. tuberculoide Lepra, 3. uncharakteristische oder indeterminierte Lepra und 4. dimorphe, Borderline- oder bipolare Lepra. Es wird angenommen, daß v.a. celluläre Immunreaktionen gegenüber Antigenen von *Mycobacterium leprae* die Erkrankungsform sowie den weiteren Verlauf der Erkrankung bestimmen.

Als Eingangspforten für die Erreger werden Haut, Schleimhäute und auch die Tonsillen vermutet. Dringen die Keime durch die Haut ein, so werden sie phagocytisiert, können in Histiocyten und Schwann-Zellen praktisch symptomlos liegenbleiben oder vermögen sich in diesen Zellen weiter zu vermehren. Die Überzahl der Infektionen wird jedoch überwunden. Als Frühstadium der Erkrankung (early leprosy) treten uncharakteristische Rundzelleninfiltrate in der Haut, um Gefäße, Nerven, Haarfollikel und Hautdrüsen, auf: uncharakteristische oder indeterminierte Lepra. Diese ersten Veränderungen einer Lepra können sich spontan zurückbilden, in dieser Form verharren oder im weiteren Verlauf in eine dimorphe, tuberculoide oder lepromatöse Krankheitsform übergehen. Letzere stellen die beiden stabilen polaren Typen der Lepra dar. Während die tuberculoide Verlaufsform durch eine ausreichende Abwehr (Hyperergie) charakterisiert ist, geht die lepromatöse Lepra dagegen mit einer ungenügenden Immunität (Anergie) einher. Die lepromatöse Lepra zeigt histologisch diffuse oder herdförmige Infiltrationen (Leprom), wobei dieses Granulationsgewebe Schaumzellen enthält, die sich aus Histiocyten ableiten und intracellulär massenhaft Erreger beherbergen (sog. Virchow-Zellen, Leprazellen). Dieses lepromatöse Granulationsgewebe breitet sich in Haut und Schleimhäuten (v.a. Nase, seltener Pharynx oder Larynx) auch in die Tiefe aus und kann zu Zerstörungen von Muskeln, Sehnen, Knochen und Knorpel führen. Der Befall peripherer Nerven führt erst relativ spät zu sensorischen oder motorischen Ausfällen. Weiterhin sind die Gefäße in Form einer Vasculitis betroffen. In fortgeschrittenen Stadien führt die lymphogene Aussaat der Erreger zur Lymphknotenbeteiligung, die hämatogene Ausbreitung ist mit dem Befall innerer Organe (Leber, Milz, Knochenmark, Hoden) verbunden. Im Gegensatz zur lepromatösen Form ist die tuberculoide Lepra histologisch durch Riesenzellgranulome charakterisiert, die denen einer produktiven Tuberkulose

oder eines Morbus Boeck ähneln und keine oder nur wenige Erreger enthalten. Dieses Granulationsgewebe führt zu scharf begrenzten, fleck- oder herdförmigen Hautveränderungen sowie relativ frühzeitig, durch Befall der Nervenfasern, zu peripheren Nervenläsionen. Die inneren Organe sind in der Regel nicht betroffen. Die Lepra manifestiert sich jedoch nicht nur in diesen beiden stabilen polaren Typen, sondern es zeigen sich relativ häufig auch sog. Übergangsformen, wobei sowohl tuberculoide als auch lepromatöse Veränderungen nebeneinander bestehen und der Bakteriennachweis meist positiv ist: dimorphe, bipolare oder Borderline-Lepra. Die tuberculoide Lepra verbleibt in der Regel als solche über lange Zeit, kann sich in dieser Form weiter ausbreiten und neigt schließlich zur spontanen Rückbildung. Übergänge zur dimorphen und lepromatösen Lepra sind jedoch möglich. Die lepromatöse Verlaufsform ändert selten ihren Typ, sie zeigt unbehandelt einen progredienten Verlauf. Die in ihrer weiteren Entwicklung instabile dimorphe Gruppe neigt meist zu fortschreitendem Verlauf und geht schließlich in den lepromatösen Typ über. Sie kann sich jedoch auch zum tuberculoiden Typ zurückentwickeln.

Das Ausmaß der cellulären Immunität läßt sich bei Leprakranken mit Hilfe des *Lepromintest* prüfen, wobei 0,1 ml Lepromin (hitzebehandelte wäßrige Suspension aus bakterienreichen lepromatösem Gewebe = Mitsuda-Antigen; bzw. Bakterienanreicherung ohne anhaftendes Gewebe = bacillary Lepromin Fernandez-Olmos Castro) intracutan injiziert wird. Dabei unterscheidet man eine nach 24–48 h auftretende unspezifische erythematöse Frühreaktion von der spezifischen Spätreaktion, die sich in Form einer knötchenförmigen Infiltration (bei starker Reaktion Ulceration) 3–4 Wochen post injectionem ausbildet. Der Lepromintest ist stärker positiv bei tuberculoider Lepra (hyperergische Reaktion), positiv oder negativ bei der indeterminierten Form, meist negativ bei der dimorphen Gruppe und stets negativ bei lepromatöser Lepra (anergische Reaktion). Der Test dient somit weniger zur Diagnose als zur Klassifikation und Prognose der Erkrankung sowie zur Erkennung positiver oder negativer „Kontaktfälle“.

Uncharakteristische (indeterminierte) Lepra. Die Inkubationszeit ist unbestimmt (Monate, Jahre, 1–5 Jahre). Es treten ein oder mehrere, meist pigmentarme und scharf umschriebene, oft hypaesthetische Flecken auf (Gesicht, Extremitäten, Rücken, Gesäß).

Tuberculoide Lepra. An der Haut zeigen sich asymmetrisch verteilt scharf begrenzte Efflorescenzen: kleine und große Maculae oder größere erhabene Herde. Frühzeitig bestehen Sensibilitätsstörungen in Form von Hyp- oder Anaesthetie im Herdbereich sowie Hyperaesthetie am Rand der Efflorescenzen. Im weiteren Krankheitsverlauf zeigen sich neben den Hautläsionen Symptome, die durch die starke Beteiligung peripherer Nerven zustandekommen: sichtbare und tastbare Verdickung der befallenen Nervenstränge, konsekutive tro-

phische, sensorische und motorische Störungen mit Versiegen der Tränenflüssigkeit, Augenmuskellähmungen, Gesichtsstarre, Krallenhand und -fuß, Mutilationen an Händen und Füßen (durch trophische Störungen) etc.

Lepromatöse Lepra. Es zeigen sich meist symmetrisch angeordnete, unscharf begrenzte, zunächst weiche und später härtere Efflorescenzen an der Haut, die maculös, knotig und in Form von Plaques auftreten. Sie sind zunächst oft im Gesicht lokalisiert, finden sich am Stamm und an den Extremitäten und können auch den Nasenrachenraum befallen. Später nehmen sie an Zahl und Größe zu. Symptome sind: verdickte Ohrläppchen, Verlust der Augenbrauen, flächige knotige Gesichtsinfiltrate (Facies leonina), akute ödematöse Schwellungen an Unterarm, Händen und Füßen als Folge einer Vasculitis und Panniculitis, Ulcerationen und Mutilationen an Fingern und Zehen durch spezifische Infiltrationen im Knochen, blutig tingierter Schnupfen durch Befall der Nasenschleimhaut, Destruktion des Nasenskeletts, Atrophie der Alveolarfortsätze, Sehstörungen bis Erblindung infolge spezifischer Conjunctivitis, Episkleritis, Keratitis oder Iritis, später Iridocyclitis, Zungenatrophie und Infiltration der Stimmbänder. Strangförmig verdickte periphere Nerven sind wichtige Symptome. Die sensorischen Fasern werden stärker geschädigt als die motorischen Anteile. Daraus resultieren Sensibilitätsstörungen, Paresen, Kontrakturen und trophische Störungen. Die lepromatöse Lepra kann auch von Beginn an diffus und generalisiert verlaufen, was zu allgemeinen ödematösen Schwellungen, v. a. im Gesicht, aber auch am übrigen Körper führt (sog. lazarine Lepra, v. a. in Mexiko). Weiterhin findet sich in fortgeschrittenen Stadien ein Befall der regionalen Lymphknoten, von Leber, Milz, Knochenmark und Testes (Sterilität, Gynäkomastie).

Dimorphe oder Borderline-Lepra. Die Efflorescenzen ähneln denen einer lepromatösen Lepra, sind jedoch asymmetrisch angeordnet.

Lepurareaktion. Hierunter versteht man das wiederholte Auftreten von akuten Phasen im Verlauf der chronischen Erkrankung, die bei allen Formen beobachtet werden können. Ursache sind Erregeraussaat und allergische Prozesse bei lepromatöser Lepra, wobei unter heftigen Allgemeinerscheinungen (Fieber, Schüttelfrost) bereits bestehende Haut-, Schleimhaut- sowie Nervenläsionen exacerbieren und darüber hinaus neue Herde aufschießen. In der Regel geht diese Reaktion mit einer Verschlimmerung des Leidens einher. Häufig wird dabei, insbesondere unter Behandlung, ein Erythema nodosum leprosum beobachtet. Durch sich wiederholende Lepurareaktionen geht die Borderline-Gruppe meistens in die lepromatöse Lepra über. Bei tuberculoider Lepra sind allergische Reaktionen Ursache der Lepurareaktionen, die zu akuten Schüben und tuberculoiden Reaktionen führen.

Diagnose. Hauteffloreszenzen verbunden mit Sensibilitätsstörungen sowie tastbare Stränge peripherer Nerven sind stets lepraverdächtig. Nachweis der Erreger im Gewebesaft lepröser Hautveränderungen. Hautbiopsien aus Läsionen zum Nachweis von Gewebeveränderungen und Erregern. Weiterhin können Störungen der autonomen Nervenfasern im Bereich der Gewebeveränderungen durch den Schwitzttest und Histamintest nachgewiesen werden.

Differentialdiagnose. Lues, Hauttuberkulose, Hautleishmaniose, Frambösie, Mykosen, Morbus Boeck, Syringomyelie, Vitiligo und andere Hauterkrankungen müssen differentialdiagnostisch gegenüber einer Lepra abgegrenzt werden.

Bakteriologisch-serologische Befunde. Säurefeste Stäbchen können mit Hilfe der Ziehl-Neelsen-Färbung im Direktpräparat nachgewiesen werden. Als Untersuchungsmaterial kommen Nasenschleim, Ohrläppchenexcisionen oder Gewebesaft vom Rand der Hautaffektionen in Betracht. Der Erreger, *Mycobacterium leprae*, ist auf unbelebten Nährböden kulturell nicht anzüchtbar. Empfindlich für *Mycobacterium leprae* sind bestimmte Gürteltierarten, die in Tierfarmen gezüchtet werden können. Sie entwickeln eine ausgedehnte lepromatöse Lepra, die auch spontan bei ihnen vorkommt. Serologisch ist es neuerdings möglich, eine aktive (oder ausgeheilte) Infektion mit *M. leprae* viele Monate vor der klinischen Manifestation durch Bestimmung von Antikörpern gegen ein oberflächlich gelegenes Glykolipid (das Epitop enthält Dimethylglucose), das spezifisch für *M. leprae* ist, zu ermitteln. Der Leprominhauttest mit einem Antigen aus lepromatösem Gewebe liefert einen Beitrag zur Unterscheidung der lepromatösen und tuberculoiden Verlaufsform der Lepra: negativer Lepromintest bei der lepromatösen Verlaufsform, positiver Test bei der tuberculoiden Verlaufsform.

Therapie. Mittel der Wahl ist Diamino-diphenyl-sulfon (= DDS = Dapsone). Zur Vermeidung von Leprareaktionen Beginn intermittierend mit kleinen Dosen, z. B. mit oral 2mal wöchentlich 10 mg, ansteigend auf 2mal wöchentlich 100 mg, dann evtl. Übergang auf 25 (-50) mg täglich. Bei auftretenden Leprareaktionen haben Corticosteroide einen günstigen Effekt.

Mögliche *Nebenerscheinungen* sind: hämatologische Störungen, Dermatitis, Hepatitis, psychische Störungen.

Therapiedauer: Bei der tuberculoiden Lepra 2-3 Jahre, Lepra lepromatosa in Frühfällen 2-3 Jahre, in Spätfällen 6-8 Jahre bis zur Inaktivierung (Rückbildung klinischer Symptome, kein Nachweis säurefester Stäbchen an mehreren Nachweisstellen). Meist wird eine Nachbehandlung über mindestens 1-2 Jahre mit etwa 50% der letzten Dosis empfohlen. Mit Chemoresistenz der Erreger ist in 0,1% der Fälle zu rechnen.

Reservemittel:

1. Clofazimin (= B 663), ein Riminophenazin-Farbstoff. Wirksamkeit vergleichbar mit DDS. Dosierung 2mal wöchentlich bis täglich oral 100 mg. Nachteil: Rotbraunfärbung der Haut; Verträglichkeit gut.
2. Thiambutosin, ein Diphenyl-thioharnstoff-Derivat (= DPT), bietet bei Unverträglichkeit von DDS eine Alternative.

3. Thiacetazon hat sich v. a. im 1. Behandlungsjahr bei etwa gleicher Wirksamkeit und wahrscheinlich geringerer Toxizität bei Unverträglichkeit von DDS bewährt. Thiambutosin und Thiacetazon können nach Ablauf von etwa 2 Jahren zu einer Resistenzentwicklung führen.
4. Rifampicin ist das am besten und ein rasch bactericid wirkendes Mittel, aber für einen Großeinsatz zu kostspielig. Dosis: oral täglich 0,3-0,6 g.
5. Ultralangzeitsulfonamide sind teurer, aber nicht wirksamer als Dapsone. Gelegentlich müssen neben der Chemotherapie plastisch-chirurgische Maßnahmen erwogen werden.

Prognose. Der Krankheitsverlauf der Lepra ist unbehandelt meist progressiv, wobei früher Tuberkulose, pyogene Infektionen, Amyloidose und Kachexie häufig Todesursachen waren. Heute entsprechen die Todesursachen eher denen der übrigen Bevölkerung.

Prophylaxe. Die Kontagiosität der Lepra ist nicht sehr hoch. Die Ansteckungsgefahr hängt v. a. von den hygienischen Verhältnissen, dem Alter der Gefährdeten und dem Krankheitstyp ab. Kontagiös sind in erster Linie offene lepromatöse Formen. Besonders gefährdet sind Kinder, weswegen Neugeborene isoliert werden sollten.

Meldepflicht besteht bei Verdacht, Erkrankung und Todesfall.

Immunprophylaxe. Schutzimpfungen mit BCG-Vaccine und Vaccinen aus *M. leprae* sind z. Z. in Erprobung.

d) Nocardiose

Definition. Es handelt sich um eine seltene, akut oder chronisch verlaufende, suppurative Infektionskrankheit, die primär v. a. in der Lunge auftritt und zu hämatogener Ausbreitung neigt, wobei metastatische Herde in allen Organen und Geweben auftreten können. Häufigster Erreger ist *Nocardia asteroides*.

Epidemiologie und Pathogenese. Der Erreger findet sich weltweit in der Erde und in Gewässern. Als Saprophyt kommt er beim Menschen nicht vor. Eintrittspforten sind die Haut und der Respirationstrakt, wobei die Inhalation der Erreger zur Lungennocardiose führen kann. Die typische Läsion besteht aus Granulomen oder eiternden Abscessen mit Fistelbildungen, die den Veränderungen bei Actinomykose ähneln.

Pulmonale Form. Sie ist mit 75% die häufigste Form einer Nocardiose und entsteht durch Inhalation der ubiquitären Luftsporen oder hämatogen. Sie manifestiert sich entweder als Tracheobronchitis mit eitrigem oder blutigem Sputum bzw. als Pneumonie oder Bronchopneumonie mit lokalisierten Rundherden und Infiltraten oder lobärer Ausbreitung. Akute Verläufe sind möglich. Meist entwickelt sich jedoch ein chronisch fortschreitendes, an Tuberkulose erinnerndes Krankheitsbild, wobei

Lungenabszesse, Fibrose, äußere Fisteln und Pleuraempyeme auftreten können.

Generalisierte Form. Im Gegensatz zur Actinomykose neigt die Nocardiose, v. a. ihre pulmonale Form, zur hämatogenen Aussaat. Metastatische Infektionen bilden sich vorwiegend im ZNS als Gehirnabszesse und Meningitis aus, aber auch als Abszesse in Leber, Niere, Milz, Nebenniere, im Auge, Darm oder subcutanen Hautgewebe.

Primäre Hautnocardiose (Madurafuß). Sie ist in tropischen Regionen häufig und führt zu schmerzhaften Schwellungen der Haut, aus denen sich Abszesse und Fisteln entwickeln. Der Prozeß kann auf Weichteile, Muskulatur, Sehnen und Knochen weiter fortschreiten.

Bakteriologisch-serologische Befunde. S. Actinomykose.

Differentialdiagnose. Bei der Lungennocardiose müssen Tuberkulose, Malignome oder andere akute, bakteriell bedingte Pneumonien ausgeschlossen werden. Die generalisierte Form kann mit Malignomen oder eitrigen Infektionen durch andere Erreger verwechselt werden.

Therapie. Am besten eignen sich Sulfonamide, speziell Sulfadiazin in einer Dosierung von 4–6 g täglich, bei schwerwiegenden Befunden evtl. mehr. Ferner kommen Tetracycline (z. B. Minocyclin) oder Cotrimoxazol in Betracht. Je nach klinischem Befund muß ein kombiniertes Vorgehen mit chirurgischen Maßnahmen (Resektion, Drainage) und hochdosierter Chemotherapie gewählt werden. Wie bei der Actinomykose soll die Behandlung über mehrere Monate durchgeführt werden.

Prognose. Mit Einführen der Chemotherapie ist zwar ein Absinken der Letalität der Lungennocardiose und der generalisierten Form eingetreten, jedoch führt die Erkrankung trotzdem noch in vielen Fällen zum Tode (46%).

e) Diphtherie

Definition. Die Diphtherie ist eine akute Lokalinfection der Schleimhäute, v. a. der oberen Atemwege, aber auch der Haut, die durch *Corynebacterium diphtheriae* hervorgerufen wird. Ein vom Erreger produziertes Exotoxin ist für die charakteristischen lokalen Schleimhautnekrosen mit Ausbildung von Pseudomembranen sowie systemischen Organschäden (Herz, Nerven, Niere, Leber) verantwortlich.

Epidemiologie. Keimreservoir ist der obere Respirationstrakt von Kranken und asymptomatischen Keimträgern. Die Übertragung erfolgt in der Regel direkt durch Tröpfcheninfektion, aber auch indirekt über Hände, Handtücher oder Gegenstände, da die Erreger eine relative Resistenz gegenüber Einflüssen von der Außenwelt aufweisen. Die Diphtherie tritt in den gemäßigten Zonen v. a. im Winter auf. In den letzten Jahrzehnten ist

die Zahl der Diphtherieerkrankungen und Sterbefälle weltweit ständig zurückgegangen. Ab Oktober 1975 kam es jedoch wiederholt in einigen Großstädten der Bundesrepublik Deutschland zu lokal begrenzten Epidemien, wobei bis 1984 insgesamt 110 Erkrankungen registriert wurden. Sie zeigten in vielen Fällen einen schweren, toxischen Verlauf mit z. T. hoher Letalität (insgesamt 24 Todesfälle, Letalität = 22%!). Bei den Ausbrüchen handelte es sich durchweg um Infektionen mit *C. diphtheriae* vom Typ mitis mit starker Toxinproduktion. Die Erkrankungen nahmen ihren Ausgang häufig von Schulen oder Kinderheimen, wobei nicht nur Kinder, sondern in hoher Incidenz auch jüngere und ältere Erwachsene betroffen waren. Die bisher vorliegenden Erkenntnisse sprechen für eine Einschleppung der ursächlichen Erreger durch Immigranten und Reisende aus Ländern, in denen die Diphtherie endemisch vorkommt. Die Diphtherie ist somit bei uns keinesfalls ausgerottet, sondern nur unterdrückt und stellt eine schwebende Gefahr dar. Ihr ist nur durch lückenlose aktive Immunisierung im Kindesalter und konsequente Wiederauffrischimpfungen bei Jugendlichen und Erwachsenen zu begegnen. Neuere Untersuchungen zeigen, daß bei uns ein hoher Prozentsatz der Jugendlichen und Erwachsenen entweder überhaupt keinen (48,9% bzw. 35,6%) oder einen nur unzureichenden Immunschutz (30% bzw. 41%) gegenüber Diphtherie besitzt.

Pathogenese. Sämtliche im Rahmen einer Diphtherie auftretenden, lokalen oder systemischen Gewebe- bzw. Organläsionen sind auf ein von Diphtheriebakterien abgegebenes Exotoxin zurückzuführen. Die Toxinproduktion erfolgt jedoch nur bei den Erregerstämmen, die mit einem lysogenen Phagen infiziert sind. Die Virulenz der Keime besteht somit aus ihrer Fähigkeit, eine lokale Infektion auszubilden, sich zu vermehren und ein rasch resorbierbares Toxin zu bilden. Dabei dringen die Keime selbst in der Regel nicht aktiv in tiefere Gewebeabschnitte ein und gelangen deshalb auch nur äußerst selten in die Blutbahn.

Die Lokalentzündung entwickelt sich an der Eintrittsstelle der Erreger, die überwiegend die Nasen-, Rachen- und Kehlkopfschleimhaut darstellt. Selten sind Manifestationen an Conjunctiven, Oesophagus, Mittelohr, Vagina, Penis oder Wunden im Bereich der Haut. Initial führt hier das Exotoxin der Diphtheriebakterien zu einer Zerstörung des Schleimhautepithels mit oberflächlicher Entzündungsreaktion und tiefem Gewebeödem. Das nekrotische Epithel bildet, zusammen mit austretendem Fibrin sowie weißen und roten Blutkörperchen, die charakteristische festsitzende Pseudomembran. Das nekrotische Gewebe bietet einen idealen Nährboden zur Vermehrung der Erreger, die weiterhin Toxin bilden, welches zu peripherem Fortschreiten der lokalen Läsionen und über den Blutweg zu einer Intoxikation des gesamten Organismus führt. Organe mit hohem Proteinumsatz und Energiemetabolismus, wie Herz, zentrales und peripheres Nervensystem sowie Nieren, werden besonders schwer betroffen und zeigen toxisch bedingte

Degeneration und hämorrhagische Nekrosen. Die klinischen Symptome dieser Intoxikation treten in Abhängigkeit zum jeweils betroffenen Organ zeitlich verschieben im Anschluß an die Lokalentzündung auf.

Struktur und Wirkungsweise des Diphtherie-Exotoxins sind weitgehend bekannt. Es ist ein Protein (Molekulargewicht ca. 62000 Dalton) und besteht aus 2 funktionell unterschiedlichen Teilen, den in vitro darstellbaren Fragmenten A und B. Während die Funktion des Fragments B darin besteht, durch seine Anlagerung an spezifische Rezeptoren die Aufnahme des Toxinmoleküls in Zellen zu ermöglichen, wird die toxische Wirkung in der Zelle nur durch Fragment A ausgeübt. Diese besteht in einer enzymatischen Inaktivierung des Elongationsfaktors EF₂, wodurch in den Ribosomen die Aneinanderreihung von Aminosäuren (Elongation) bis zum fertigen Polypeptid unterbunden wird. Diese Wirkung erlangt Fragment A erst nach intracellulär erfolgter Abspaltung von Fragment B, so daß das gesamte Toxinmolekül als Proenzym zu bezeichnen ist. Die Immunantwort des Körpers wird praktisch ausschließlich gegen Fragment B des Gesamt-moleküls ausgebildet, da die meisten Antigene von Fragment A in der Tiefe des Moleküls verborgen liegen. Somit richtet sich auch die „antitoxische“ Immunität (erworben durch passive Immunisierung oder Impfung mit Toxoidvaccine bzw. Überstehen der Erkrankung) nur gegen Fragment B des Toxingestamtmoleküls und verhindert auf diese Weise die Anlagerung des Diphtherietoxins an Zellen und damit auch dessen intracellulären Einstrom.

Lokalisierte und progrediente Diphtherie. Die Inkubationszeit ist kurz und beträgt im Durchschnitt 2–5 Tage (1–10 Tage).

Die *Rachendiphtherie* stellt mit 50% aller Diphtherieerkrankungen die häufigste Form dar. Die Erkrankung beginnt selten plötzlich oder unter den Symptomen einer schweren Intoxikation. Die Temperatur ist zunächst mäßig erhöht, es besteht jedoch ein auffallend stark beeinträchtigtes Allgemeinbefinden mit Kopfschmerzen, Inappetenz und manchmal Erbrechen. Halsschmerzen stellen ein frühes Hinweiszeichen dar, sind aber, wie auch Schluckbeschwerden, nur mäßig ausgeprägt. Bei der Racheninspektion zeigen sich zu diesem Zeitpunkt geschwollene und gerötete Tonsillen (Angina catarrhalis), die auch weißgraue Stippchen aufweisen können (Angina lacunaris). Die charakteristischen grau- oder grünweißen Pseudomembranen bilden sich unter weiterem Temperaturanstieg meist schon am nächsten Tag aus, oft zunächst nur an einer Tonsille. Sie greifen rasch auf die andere Seite über und können, falls die Antitoxinbehandlung zu spät einsetzt, auch die Uvula, den weichen Gaumen und in schweren Fällen die gesamte Mundschleimhaut überziehen (progrediente Form). Streift man die Membranen ab, so wird darunter eine leicht blutende Wundfläche sichtbar, die bald erneut von Pseudomembranen überdeckt wird. In der Umgebung der Pseudomembranen, besonders an der Uvula, findet sich eine ödematöse Schwellung, die sich weiter

zum weichen Gaumen und in tiefere Gewebeschichten ausbreiten kann, so daß dann der Hals verdickt erscheint. Die cervicalen Lymphdrüsen sind schmerzhaft vergrößert. Infolge der mischinfizierten Gewebenekrosen entsteht ein süßlicher Mundgeruch.

Die *nasopharyngeale Diphtherie* entsteht aus der lokalen Rachendiphtherie durch Weiterschreiten des Prozesses über die hintere Rachenwand bis zur Nase, wobei die gesamte Schleimhaut, seltener auch das Mittelohr, befallen sein kann. Aus der Nase entleert sich ein serosanguinolentes Sekret. Infolge des starken entzündlichen Ödems zeigen die Halsweichteile eine eindrucksvolle Schwellung, die durch die vergrößerten Halslymphdrüsen noch verstärkt wird. Diese Form ist von der lokalisierten *Nasendiphtherie* abzugrenzen, bei der zunächst lediglich die vorderen Anteile der Nase befallen sind (v.a. bei Säuglingen). Der Verlauf ist initial leicht, schwere Formen resultieren jedoch aus einem Weiterschreiten des Prozesses, wenn die Primärsymptomatik oft über Wochen fehlgedeutet wird. Bei uni- oder bilateraler Entleerung von serosanguinolentem Nasensekret muß eine Nasendiphtherie stets differentialdiagnostisch berücksichtigt werden.

Die *primäre Larynx-diphtherie* ist die gefährlichste Form der lokalisierten Diphtherie, da sie häufig infolge der fehlenden Rachenveränderungen übersehen wird (primärer Krupp). Kinder zwischen 2–5 Jahren erkranken bevorzugt an dieser Form einer Diphtherie, wobei die pseudomembranösen Auflagerungen in den bei dieser Altersstufe noch relativ engen Atemwegen zu schweren obstruktiven Veränderungen führen. Erste Anzeichen sind trockener und bellender Husten, es folgt zunehmende Heiserkeit, die bis zur Aphonie weiterschreiten kann. Innerhalb von Stunden oder Tagen kommt es zu Einengungen der Luftwege, erkennbar an der erschwerten Atmung mit inspiratorischem Stridor. Glottiskrampf und Verlegung der Glottis durch abgehustete Pseudomembranetzen können zu bedrohlich erscheinenden Erstickungsanfällen führen. Häufiger ist die *sekundäre Larynx-diphtherie*, die durch descendieren des Fortschreitens des Prozesses an Tonsillen, Pharynx oder Nase entsteht (sekundärer Krupp). Weiter absteigend können auch die Bronchien mitbefallen sein. Dabei steigt die Atemfrequenz an, es bestehen Cyanose, hohes Fieber und unverhältnismäßig starke Tachykardie. Komplikationen sind Bronchopneumonien durch unspezifische Infektionen, die häufig zum Tode führen.

Bei der *Conjunctivaldiphtherie* zeigen sich starke Schwellungen der Augenlider, wobei ein blutig-eitriges Sekret abfließt. Die dunkelroten Conjunctiven lassen die typischen Membranen erkennen. Primäre *Vulvovaginaldiphtherie* oder *Oesophagusdiphtherie* sind äußerst seltene Manifestationen. *Wunddiphtherie* trat während des 2. Weltkrieges bei Truppen in den subtropischen und tropischen Klimazonen vermehrt auf. Sie ist charakterisiert durch schmutzige Beläge und Randwulstbildung und einen chronischen Verlauf, wobei nur selten toxische Allgemeinkomplikationen entstehen. Die *Nabeldiphtherie* ist als Spezialfall einer Wunddiphtherie zu bezeichnen.

Der Schweregrad des klinischen Bildes resultiert aus der Menge des gebildeten und vom Organismus resorbierten Toxins. So ist der Allgemeinzustand bei den eng lokalisierten Diphtherieformen (Tonsillen, Nase) infolge einer relativ geringen Gifteinwirkung zunächst nur wenig eingeschränkt. Oft zeigen sich lediglich subfebrile Temperaturen und mäßig ausgeprägte Pulsbeschleunigung. Breitet sich der initial begrenzte Prozeß infolge verspäteter Antitoxingabe jedoch weiter auf benachbarte Schleimhautpartien aus (progrediente Diphtherie), so bedeutet die größere Ausdehnung der bakterienhaltigen Beläge vermehrte Toxinproduktion und -resorption und damit ernstere Krankheitsverläufe, verbunden mit höherem Fieber, zunehmender Tachykardie und schlechterem Allgemeinzustand. Bei leicht verlaufenden lokalisierten Formen sind die Blutbildveränderungen kaum sehr ausgeprägt. In Abhängigkeit zur Schwere des Krankheitsbildes zeigen sich granulocytäre Leukocytose und beschleunigte BSG. Die Milz ist in der Regel mäßig vergrößert.

Primär toxische (maligne) Diphtherie. Nach kurzer Inkubationszeit beginnt diese Form mit hohem Fieber und schwersten Allgemeinerscheinungen: wachsbleiches Gesicht, flacher, rascher und bald auch unregelmäßiger Puls bei niedrigem Blutdruck sind Anzeichen für eine toxische Vasomotorenlähmung. Unruhe und unstillbares Erbrechen, Hyperthermie und Krämpfe weisen trotz erhaltenen Bewußtseins auf eine cerebrale Beteiligung hin, Nasen- und Hautblutungen können als Folge einer toxisch bedingten hämorrhagischen Diathese hinzutreten. Im Rachen finden sich schon in den ersten Tagen, bei nur geringen Halsschmerzen, schwerste Veränderungen mit ausgedehnten, blutig imbibierten Pseudomembranen, die den ganzen Mund miterfassen können oder auf die Nase übergreifen. Die starken ödematösen Schwellungen erstrecken sich auf das gesamte peritonsilläre Gebiet sowie den Rachen. Charakteristisch ist eine hochgradige ödematöse Schwellung an Hals und Nacken (Cäsarenhals), so daß die vergrößerten Halslymphknoten kaum noch palpabel sind. An Leber und Niere treten regelmäßig toxische Schädigungen auf, weiterhin können blutige Durchfälle hinzutreten. Der Tod kann nach wenigen Tagen, bei protrahiertem Verlauf nach 1–2 Wochen, unter den Zeichen einer Vasomotorenlähmung oder einer toxischen Herzmuskelschädigung eintreten.

Im Blutbild bestehen Leukocytose mit starker Linksverschiebung und toxischer Granulation, evtl. relative Monocytose. Die BSG kann stark beschleunigt sein. Erhöhte Transaminasen weisen auf die Leberschädigung hin. Bei starker hämorrhagischer Diathese kann eine Verbrauchskoagulopathie hinzutreten. Weiterhin bestehen starke Proteinurie; Leukocyten, hyaline und granuläre Zylinder, selten Erythrocyten, sind im Urin nachweisbar.

Komplikationen. Diese werden in erster Linie durch das Auftreten eines peripheren Kreislaufversagens, einer

Myokarditis sowie von diphtherischen Lähmungen bestimmt. Ihre Manifestation korreliert in der Regel mit der Schwere der Grunderkrankung. Bereits in den ersten Krankheitstagen kann v.a. ein peripheres Kreislaufversagen und/oder eine schwere toxische Herzmuskelschädigung bei primär toxischer (maligner) Diphtherie zum Tode führen. Die Hauptgefahr droht jedoch erst gegen Ende der 2. und Anfang der 3. Krankheitswoche mit Auftreten einer *Myokarditis*, die bei ca. $\frac{2}{3}$ der Patienten entsteht, jedoch nur in 10% der Fälle klinisch faßbar ist. Sie entwickelt sich schleichend, wobei die lokalen Diphtherieveränderungen zu diesem Zeitpunkt bereits weitgehend abgeheilt sind und es dem Patienten subjektiv wieder besser geht. Sie kann völlig unvermittelt durch Kammerflimmern zum irreversiblen Herz-Kreislauf-Versagen führen. Diese Gefahr besteht in abnehmendem Maße noch bis zur 6.–7. Krankheitswoche. Hinweiszeichen sind Rhythmusstörungen, ST-Streckensenkungen, T-Negativierungen, systolische Geräusche sowie leiser werdende Herztöne. Eine dekompensierte Herzinsuffizienz ist ungewöhnlich. Meist heilt der Herzschaden wieder aus, häufiger als bei jeder anderen Infektionskrankheit hinterbleibt jedoch eine dauernde Herzmuskelschädigung. Im Hinblick auf den heimtückischen Charakter der Herzmuskelkomplikationen sind regelmäßige Untersuchungen des Herzens (EKG, Auskultation, Röntgen) bei Diphtherie als obligat anzusehen.

Unter den *diphtherischen Lähmungen* werden Ausfälle der Hirnnerven etwas früher als Lähmungen der peripheren Nerven beobachtet. Am häufigsten sind unilaterale oder beidseitige Paresen des weichen Gaumens, die in der 1.–2. Krankheitswoche als sog. Früh lähmungen in Erscheinung treten. Sie heilen meist nach wenigen Tagen wieder ab und bleiben häufig einzige Lähmung. In anderen Fällen folgen nach 4–5 Wochen oder längerer Zeit die sog. Spätlähmungen, die alle gemischt-motorischen Hirnnerven, mit Ausnahme der Sinnesnerven, erfassen können. Sie führen zu Akkomodationsstörungen und Strabismus convergens, zu facialem, pharyngealem oder laryngealem Ausfällen. Die Prognose ist gut. Die partiellen oder kompletten Lähmungen der peripheren Nerven treten später, zwischen der 5.–8. Woche, auf. Am häufigsten wird eine Polyneuritis der unteren Extremitäten beobachtet, seltener sind Ausfälle an Armen, Hals oder Rumpf. Sie führen zu Muskelschwäche und auch totalen Lähmungen, verbunden mit Paraesthesien und Störungen der Tiefensensibilität. Die Prognose ist gut, da nur die Nervenscheiden, nicht aber die Achsenzylinder geschädigt sind. In der Regel vergehen jedoch Wochen und Monate bis zur völligen Rückbildung. Diphtherische Lähmungen der Atemmuskulatur können jedoch durch Auftreten von Sekundärkomplikationen (Bronchopneumonie) einen ernsten Verlauf nehmen. Blasen- und Mastdarmlähmungen kommen nicht vor.

Die diphtherische *Nierenerkrankung* verläuft unter dem Bild einer toxischen Nephrose mit großen Eiweißmengen im Urin sowie Zylindern und Leukocyten im Sediment. Sie kann in allen Stadien der Erkrankung auftreten. Die Intensität der Albuminurie ist zu einem

gewissen Grad ein Indikator der Toxinwirkung und somit der Schwere der Diphtherie.

Simultanerkrankungen an Masern, Scharlach oder Keuchhusten sind keine Seltenheit. Sie gelten als gefährliche Komplikationen und führen in einem hohen Prozentsatz der Fälle zum Tode.

Verlauf. Der initialen fieberhaften Lokalerkrankung folgt vielfach ein symptomfreies Intervall der Scheinheilung, da die Komplikationen von seiten des Herzens und des Nervensystems in der Regel erst 1–8 Wochen nach Beginn der Diphtherie auftreten können. Sie bestimmen die Krankheitsdauer, die bei Diphtherie kaum kürzer als 6–8 Wochen ist und bei Myokarditis oder Lähmungen oftmals viele Monate beträgt. Nach Abklingen der klinischen Symptomatik ist monatelanges Keimträgertum in Nase oder Rachen möglich.

Immunität. Überstehen der Erkrankung führt zu einer langanhaltenden Immunität, die allerdings nach Jahren wieder erlöschen kann, so daß Zweiterkrankungen möglich sind. Der Antitoxingehalt im Serum kann mit Hilfe des Schick-Tests geprüft werden: 0,1 ml eines gereinigten Diphtherietoxins ($\frac{1}{50}$ der minimalen letalen Dosis für Meerschweinchen) werden intracutan injiziert. Schick-positive, d.h. empfängliche Personen zeigen nach 2–5 Tagen Rötung und Infiltration, während immune Prüflinge keine Reaktion aufweisen. Trotz vieler Einwände kann die praktisch wichtige Regel gelten, daß ein positiver Schick-Test, v. a. beim Kind, als Zeichen für Diphtherieempfindlichkeit zu werten ist, während eine negative Reaktion weitgehenden Schutz anzeigt. Der Schick-Test besitzt jedoch weit größere Bedeutung bei der Beurteilung des Immunstatus einer größeren Population als bei Anwendung im Individualfall.

Diagnose. Schwierigkeiten bei der Diagnose können v. a. wegen einer gewissen Unerfahrenheit des Untersuchers mit diesem Krankheitsbild entstehen, da die Diphtherie heute selten ist. Bei differentialdiagnostischer Berücksichtigung der Diphtherie sind typische Fälle durch eine Racheninspektion leicht zu erkennen, wenn die charakteristischen Membranen ein- oder beidseitig an den Tonsillen, besonders aber auch über den Tonsillenbereich hinaus am weichen Gaumen, sichtbar sind. Der süßliche Mundgeruch hat als weiteres Verdachtsmoment zu gelten, desgleichen ödematöse Schwellungen in der Umgebung der Tonsillen, am äußeren Hals, hoher Puls bei relativ niedrigem Fieber und auffallende Reduktion des Allgemeinzustandes bei nur geringen Halsschmerzen. Diagnostische Schwierigkeiten können am 1. und 2. Krankheitstag auftreten, wenn lediglich das Bild einer Angina catarrhalis oder lacunaris besteht. Eine erneute Racheninspektion nach Stunden oder am nächsten Tag läßt dann jedoch bereits die Membranbildungen erkennen. Verzögerungen in der Diagnose können bei primärer Nasen- und Larynx-diphtherie eintreten, wenn uni- oder bilaterale Sekretabgänge aus der Nase bzw. Heiserkeit und Übergänge in Aphonie nicht konsequent abgeklärt werden.

Differentialdiagnose. Diese muß alle anderen Formen einer Angina berücksichtigen (s.S.170). Während die Diphtheriemembran zusammenhängend, feststehend und von zäher Konsistenz ist, erscheint der Belag bei einer gewöhnlichen *Streptokokkenangina* schmierig, leicht abstreichbar und kann zwischen 2 Objektträgern leicht zerdrückt werden. Die Patienten haben weiterhin in der Regel hohes Fieber und ausgeprägte Halsschmerzen. Schwierigkeiten können bei der nekrotisierenden Streptokokkenangina entstehen, die oftmals nicht von einer Diphtherie zu unterscheiden ist. Es ist weiterhin zu berücksichtigen, daß gemeinsames Auftreten von Scharlach und Diphtherie möglich ist. Der Tonsillarabsceß tritt einseitig auf und geht mit starker Schmerzhaftigkeit einher. In seltenen Fällen können jedoch auch bei Diphtherie Tonsillarabscesse durch Mischinfektionen entstehen. Die *Angina ulceromembranacea* (Plaut-Vincenti) ist leicht durch ihre unilaterale Lokalisation von der Diphtherie zu unterscheiden. Die graugelben Beläge überschreiten in der Regel nicht die Tonsillen. Das Allgemeinbefinden ist bei normalen oder leicht erhöhten Temperaturen kaum beeinträchtigt. Im weißen Blutbild besteht eine ausgeprägte lymphomonocytaire Reaktion, im Abstrichpräparat finden sich bei dieser Form einer Angina massenhaft Spirochäten und Fusobakterien. Am häufigsten wird eine Angina bei *Mononucleose* als Rachen-diphtherie verkannt. Die allgemeine Lymphknotenschwellung, verbunden mit Hepatosplenomegalie und v. a. das Blutbild erlauben die Diagnose einer *Mononucleosis infectiosa* zu stellen. Auch die *Agranulocytose* kann ein der Diphtherie ähnliches Bild bieten. Das typische Blutbild sichert, wie auch bei der mit Angina einhergehenden akuten Leukämie, die Diagnose. Bei *aphthöser Angina* findet man die typischen Läsionen auch außerhalb der Tonsillen, insbesondere auf Zungenrändern und Gingiva. Die maligne Diphtherie kann, wegen der starken Halsschwellungen, mit einer *Mumps* verwechselt werden. Wegen der Möglichkeit einer Doppelinfektion ist jedes *Masernkind* mit Krupp-artigem Husten diphtherieverdächtig. Die Angina bei *Lues* verläuft protrahiert, verbunden mit schmerzlosen regionalen Lymphknotenschwellungen, Sekundärsymptomen der Lues und positiven serologischen Reaktionen. Bei der Nasendiphtherie kommen zahlreiche andere Infekte (Schnupfen, Lues, Tbc) neben einer Fremdkörperrhinitis in Betracht. Eine Larynx-diphtherie wird vom *Krupp-syndrom* v. a. durch den Verlauf unterschieden: plötzliches, gewöhnlich nächtliches Einsetzen der Luftnot bei Kruppsyndrom, während die Beschwerden bei Diphtherie langsam zunehmen. Bei Masern- und Influenzakupress sind die katarrhalischen Erscheinungen ausgesprochen. Ein Retropharyngealabsceß bewirkt eine Vorwölbung der Rachenwand, wobei Fluktuation palpierbar ist.

Bakteriologisch-serologische Befunde. Bei klinischem Verdacht auf Diphtherie muß sofort nach Gewinnung von Abstrichmaterial mit der Serumtherapie und der Antibioticabehandlung begonnen werden. Die bakterio-

logische Diagnose beruht auf der mikroskopischen Untersuchung eines gefärbten Objektträgerausstriches und auf der kulturellen Untersuchung, deren Ergebnis jedoch erst 24–48 h später zu erwarten ist. Die Identifizierung von *Corynebacterium diphtheriae* durch mikroskopische Untersuchung ist unsicher und selbst erfahrenen Untersuchern nicht immer möglich. Die kulturelle Untersuchung auf tellurithaltigen Nährböden liefert eine eindeutige Speciesdiagnose, muß jedoch durch den Nachweis der Toxinbildung der angezüchteten Bakterien ergänzt werden (Virulenztest: Tierversuch, Immunodiffusion).

Therapie. Diphtherieantitoxin muß so früh wie möglich, noch vor bakteriologischer Bestätigung der Diagnose, gegeben werden, da dieses nur freies und nicht bereits im Gewebe gebundenes Toxin neutralisiert. Je nach Alter des Patienten und Schwere des Falles gebe man: 200–1000 I.E./kg i.m., bei schweren Verläufen die Hälfte davon i.v., evtl. Wiederholung am nächsten Tag. Vorstestungen wegen Allergiegefahr sind zu beachten, evtl. Desensibilisierung. Weiterhin haben sich bei schweren Verläufen und Larynxdiphtherie Corticosteroide bewährt.

Zur *antibiotischen Behandlung* stehen Penicillin G (1,2–4 Mio. I.E. täglich) und Erythromycin (1,5 g täglich) zur Verfügung. Bei Keimträgern hat sich Erythromycin bewährt. Die Antibiotica haben jedoch nur einen geringen Effekt auf die lokalen und keine Wirkung auf die toxischen Veränderungen.

Therapiedauer: 7–10 Tage.

Bei den *allgemeinen Behandlungsmaßnahmen* stehen strikte Bettruhe sowie Überwachung des Kreislaufs und des Herzens im Vordergrund. Die Bettruhe muß bis mindestens 1–2 Wochen nach Entfieberung und Abstoßen der Beläge eingehalten werden. Diese Zeitspanne kann sich auf Monate verlängern, wenn Myokarditis oder Lähmungen das Krankheitsbild komplizieren. Kranke mit Schlucklähmung sollten zur Vermeidung einer Aspirationspneumonie frühzeitig über eine Magensonde ernährt werden. Bei zunehmender Obstruktion der Luftwege ist rechtzeitig vor Auftreten einer Cyanose zu intubieren oder tracheotomieren. Absaugen von lockeren Membranen und Sekret. Corticosteroide haben keinen Einfluß auf die toxischen Veränderungen am Myokard und Nervensystem. Ihr frühzeitiger Einsatz scheint jedoch die Notwendigkeit zur Intubation oder Tracheotomie zu verringern. Die Digitalistherapie wird kontrovers beurteilt. Weitere Maßnahmen sind Elektrolyt- und Wasserbilanzierung, Gabe von vasoconstrictiven Substanzen, Volumenauffüllung sowie die hochcalorische Ernährung (i.v. oder über Magensonde). In der Behandlung von Lähmungen sind physikalische Maßnahmen mit Elektrisierung wichtig.

Prognose. Im Einzelfall hängt das Schicksal des Patienten vom Zeitpunkt der Antitoxingabe, vom Ausmaß der Veränderungen, von Lebensalter und Epidemietyp ab. Häufigste Todesursache ist die Myokarditis. Die Letalität bei primär toxischer und descendierender Diphtherie liegt bei 30–60%.

Prophylaxe. Seuchenpolizeilich sind die laufende und abschließende Desinfektion sowie die Isolierung des Patienten bis zum 3maligen negativen Ergebnis der in 2tägigen Abständen vorgenommenen Rachenabstriche gesetzlich vorgeschrieben. Trotzdem darf die Isolierung, auch im Falle positiver Abstriche, nach 6 Wochen beendet werden.

Keimträger: Man unterscheidet Inkubations-, Rekonvaleszenten- und gesunde Kontaktkeimträger. Sie stellen als Ansteckungsquelle eine Gefahr für die Umgebung dar. Die Keimträgerate liegt bei uns z.Z. weit unter 1%. Sanierungsversuche können mit Erythromycin oder Tetracyclinen unternommen werden; die Erreger können innerhalb weniger Tage aus dem Nasenrachenraum entfernt werden. Der Wert einer chemotherapeutischen Sanierung von Keimträgern ist fragwürdig, da ihr überwiegender Teil auch spontan wieder keimfrei wird.

Immunprophylaxe. Mit passiver Immunisierung kann man unmittelbar gefährdete Personen, z.B. Geschwister oder Heimsassen, sofort auf die Dauer einige Wochen zuverlässig schützen. Man injiziert 500–1000 I.E. Antitoxin. Leider steht nur Hyperimmunglobulin vom Rind oder Hammel zur Verfügung, so daß allergische Reaktionen einkalkuliert werden müssen.

Alle Kinder sollten vom 2. Lebenshalbjahr an aktiv gegen Diphtherie immunisiert werden. Der Impfstoff enthält Diphtherietoxoid. Er wird als Mischimpfstoff zusammen mit Tetanustoxoid und ggf. mit Pertussisvaccine (s.d.) 3mal im Abstand von 4–6 Wochen i.m. appliziert. Die Immunität wird nach 1 Jahr durch eine weitere Injektion aufgefrischt. Bei aktiver Impfung von Erwachsenen (ab 12. Lebensjahr) sollte man mit kleineren Dosen immunisieren, da allergische Reaktionen gegen Leibessubstanzen der Bakterien, die in den Impfstoffen enthalten sind, auftreten können.

Meldepflicht besteht bei Erkrankung und Todesfall.

Bei jeder Art von Halsschmerzen sollte der Arzt immer zunächst einmal an das Vorliegen einer Diphtherie denken und zur Vermeidung schwerwiegender therapeutischer Versäumnisse eine rasche differentialdiagnostische Abklärung des Beschwerdebildes herbeiführen. Aus diesem Grunde sollen im folgenden alle sonstigen Formen einer Angina abgehandelt werden.

f) Formen der Angina (Tonsillitis, Halsentzündung)

Definition. Angina ist die Sammelbezeichnung für meist akut, aber auch chronisch verlaufende entzündliche Erkrankungen des lymphatischen Rachenrings. Ihr gemeinsames Symptom ist die auf entzündlicher Schwellung beruhende Enge (= Angina). Anginen können als eigenständige Erkrankungen auftreten, wobei die Affektion der Tonsillen das Krankheitsbild allein bestimmt, sie können aber auch als Begleitreaktion bei verschiedenen Infektionskrankheiten bzw. als lokale Manifestation einer Bluterkrankung vorkommen.

Die Gaumentonsillen sind am häufigsten erkrankt (Tonsillitis). Erkrankungen anderer Teile des lymphatischen Waldeyer-Rachenringes können jedoch auch mit-erkranken oder selbständiger Sitz der Erkrankung sein: die Rachentonsille (Adenoiditis), Zungentonsillen, Tubentonsille, das lymphatische Gewebe der hinteren Rachenwand (Pharyngitis granulomatosa) oder die Seitenstränge (Plicae salpingopharyngeae). Personen mit vorangegangener Tonsillektomie können somit ebenfalls an einer Angina erkranken.

Ätiologie und Pathogenese. Als Erreger eigenständiger Anginen kommen verschiedene Bakterien, Viren und Mykoplasmen in Frage. Die Ansteckung erfolgt hierbei in der Regel durch Tröpfcheninfektion. Begleitanginen sind meist Folge einer hämatogenen Streuung der Erreger (Typhus abdominalis, tuberkulöse Angina). Die Tonsillen sind Teil des darmassoziierten lymphatischen Gewebes (gut-associated lymphoid tissue), wozu weiterhin die Peyer-Plaques des Dünndarms sowie die Appendix gehören. Sie sind somit wichtige Abwehrorgane, in denen durch die Interaktion von Antigenen und immunkompetenten Zellen die Ausbildung humoraler und zellulärer Immunreaktionen initiiert wird. Es ist somit nicht verwunderlich, daß bei Säuglingen und Kleinkindern oftmals ein akut abdominelles Krankheitsbild vorgetauscht wird, hinter dem die Symptome der Angina zurücktreten.

Epidemiologie. Eigenständige Anginen treten v. a. in den Wintermonaten bei Kindern und Jugendlichen auf. Erkrankungen jenseits des 35. Lebensjahres sind selten.

Allgemeines Krankheitsbild. Führendes und erstes Symptom einer Angina ist der Schluckschmerz. Die Inspektion des Rachens zeigt bei der Angina catarrhalis Schwellung und Rötung der Gaumenmandeln mit entzündlicher Reaktion des weichen Gaumens, der Gaumenbögen und der Rachenmandel. Mitunter imponiert auch nur ein „roter Rachen“ ohne Mandelschwellung. Bei der Angina lacunaris bzw. follicularis zeigen sich Eiterpfropfe in den Tonsillenkrypten bzw. Schwellung und Vereiterung der Lymphfollikel. In beiden Fällen sind die meist stark vergrößerten Tonsillen mit gelblichweißen Stippchen oder abwischbaren Inseln belegt. Der übrige Rachen ist gerötet. Während die Ätiologie der Angina catarrhalis vielfältig ist und mitunter auch ein Durchgangsstadium zur folliculären oder lacunären Tonsillitis darstellt, werden die Angina follicularis und lacunaris praktisch nur durch A-Streptokokken hervorgerufen.

Spezielle klinische Bilder

Streptokokkenangina. β -hämolisierende Streptokokken der Gruppe A sind die häufigsten Erreger einer Angina und Pharyngitis (ca. 30%). Die Erkrankung beginnt meist abrupt mit Fieber bis 39,5°C und ausgeprägten Allgemeinerscheinungen.

Die Inspektion zeigt zunächst das Bild einer katarrhalischen, später jedoch einer folliculären oder lacunären Tonsillitis sowie einen geröteten Rachen (Pharyngitis). Die Kieferwinkeldrüsen sind vergrößert und schmerzhaft. Das Blutbild zeigt Leukocytose mit Linksverschiebung.

Die Streptokokkenangina kann als eigenständiges Krankheitsbild verlaufen, aber auch im Rahmen eines Scharlachs als initiales Symptom auftreten. Komplikationen sind Otitis media und Tonsillarabszeß. Letzterer ist fast immer einseitig ausgebildet und zeigt sich durch

erneut ansteigendes Fieber, Kieferklemme, einseitige Vorwölbung der Tonsille mit Abdrängung der Uvula zur Gegenseite und Fluktuation bei manueller Abtastung. Weitere Komplikationen einer Streptokokkenangina sind Sepsis sowie harmlose, toxisch bedingte Herdnephritis. Spätere (ab 3. Woche), allergisch bedingte Folgen sind das akute rheumatische Fieber mit oder ohne Karditis sowie die akute Glomerulonephritis (s. S. 964ff.).

Anginen durch andere Erreger. Adenoviren sind in 6% der Fälle Erreger einer katarrhalischen Angina und Pharyngitis, die mit oder ohne Conjunctivitis (pharyngoconjunctivales Fieber) epidemisch und sporadisch sowohl bei Kindern als auch Erwachsenen auftreten. Weitere Erreger sind *Mycoplasma pneumoniae* (3%), Influenzaviren (2%), Parainfluenzaviren (2%) und Rhinoviren (1%). In 50% der Fälle mit Angina ist die Ätiologie unbekannt. Die Angina herpetica (4%) ist eine seltene Lokalisationsform der Erkrankung durch das *Herpes-simplex*-Virus, bei der neben der Mund- und Rachenschleimhaut auch die Tonsillen ausnahmsweise einmal betroffen sein können. Hiervon abzugrenzen ist die Herpangina im Rahmen einer Infektion mit *Coxsackie-A*-Viren, wobei sich wenige stecknadelkopfgroße Bläschen am weichen Gaumen, den Gaumenbögen und selten auf den Tonsillen ausbilden.

Diphtherie. Die Diphtherie kann mit dem Bild einer folliculären oder lacunären Tonsillitis beginnen. Differentialdiagnostisch wichtig ist die auffallend starke Prostration bei geringen Halsbeschwerden, relativ raschem Puls bei niedrigem Fieber. Später zeigen sich grauweiße Membranen, unter denen sich eine blutige Wundfläche zeigt.

Angina ulceromembranacea (Angina Plaut-Vincenti). Erreger ist *Borrelia vincenti* zusammen mit *Fusobacterium fusiforme*, beides Keime der normalen Mundflora.

Die Erkrankung beginnt ohne Prodromi und geht mit einer tiefen und scharfrandigen Ulceration meist im Bereich einer Tonsille einher, wobei der Krater mit grauweißen Belägen überdeckt ist. Die Kieferdrüsen sind geschwollen, Schluckbeschwerden bestehen kaum, die Temperatur ist normal oder nur wenig erhöht, allgemeines Krankheitsgefühl kann fehlen. Ausheilung erfolgt nach 1–2 Wochen. Es besteht eine ausgesprochene Altersdisposition für das 2. und 3. Lebensjahrzehnt.

Monocytenangina. Sie ist eine häufige Teilmanifestation bei infektiöser Mononucleose (Begleitangina). Bei der Inspektion zeigen sich alle Übergänge von einer Angina catarrhalis bis zur pseudomembranösen diphtheroiden Form. Die heftigen Lokalsymptome überdecken häufig die eigentliche Grunderkrankung, auf die jedoch generalisierte Lymphknotenschwellungen, Milztumor, Fieber, Leberveränderungen und ein typisches Blutbild hinweisen (s. auch S. 32).

Angina agranulocytica. Zu Beginn einer Agranulocytose kommt es häufig zu nekrotisierender Tonsillitis, die mit ulceronekrotischen Entzündungen der übrigen Mund- und Rachenschleimhaut einhergeht, wobei die Veränderungen an eine Diphtherie erinnern. Die Diagnose erfolgt mit Hilfe des Blutbildes. Das gleiche gilt für die nekrotisierende Angina bei Leukämie.

Angina Ludovici. Sie ist keine primäre Tonsillenerkrankung, sondern eine durch Streptokokken, Anaerobier und seltener durch Staphylokokken hervorgerufene Mundbogenphlegmone.

Begleitanginen. Begleitanginen und -pharyngitiden können bei zahlreichen Infektionskrankheiten obligat oder fakultativ auftreten: Influenza, Masern, Poliomyelitis, Scharlach, Bornholmer Krankheit (gelegentlich Herpangina, oder Rachenrötung), Windpocken (Bläschen), Typhus-Paratyphus abdominalis (Angina catarrhalis und Pharyngitis), Lues II und III, luischer Primäraffekt, primäre und postprimäre Tuberkulose, Mononucleose u. a.

11. Rickettsiales, Chlamydiales

Mikrobiologische Vorbemerkung. Die Ordnung Rickettsiales umfaßt die 3 Familien *Rickettsiaceae*, *Bartonellaceae* und *Anaplasmataceae*, die Ordnung Chlamydiales die Familie der Chlamydiaceae.

Rickettsiaceae: Rickettsien sind gramnegative pleomorphe oder stäbchenförmige, obligat intracelluläre Bakterien. Mit Ausnahme des Erregers des Q-Fiebers werden die Rickettsien durch Arthropoden übertragen.

Man teilt die Rickettsien aufgrund ihres Arthropodenvektors, des natürlichen Erregerreservoirs und ihrer serologischen Eigenschaften (Kreuzverwandtschaft) in 4 Gattungen ein, *Rickettsia*, *Rochalimaea*, *Coxiella* und *Ehrlichia*. Lösliche gruppenspezifische Antigene führen zur Einteilung der Gattung *Rickettsia* in 3 Gruppen: Fleckfiebergruppe, Zeckenbissfiebergruppe („spotted fever group“) und Tsutsugamushfiebergruppe („scrub typhus“). Unlösliche typenspezifische Antigene sind charakteristisch für einzelne Species innerhalb einer Gruppe (s. Tabelle 18, S. 184). *Rochalimaea quintana* ist der Erreger des wolhynischen Fiebers, *Coxiella burnetii* Erreger des Q-Fiebers.

Zur Gattung *Ehrlichia* gehören *E. sennetsu* und *E. canis*, menschenpathogene Rickettsien, die von Zecken übertragen werden und eine *Ehrlichiose* hervorrufen. *E. sennetsu* ist Erreger einer akuten, fieberhaften mononucleoseähnlichen Erkrankung mit Lymphocytose und postauriculärer sowie cervicaler Lymphadenopathie in Japan und Malaysia. *E. canis* ist Erreger einer seit 1986 (46 Fälle) im Südosten und im Süden der USA beschriebenen akut fieberhaften Erkrankung mit Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit und Myalgien, leichten Transaminasenerhöhungen, Leukopenie und Thrombocytopenie und in 20% der Fälle mit Exanthem.

Überträger sind Zecken. Die Rickettsien befallen mononucleäre Zellen, Polymorphkernige Leucocyten und Thrombocyten.

Bartonellaceae* und *Anaplasmataceae: Die menschenpathogene Species der Familie der Bartonellaceae ist *Bartonella bacilliformis*. Tierpathogene Species der Familie der Anaplasmataceae sind *Haemobartonella muris* und *Eperythrozoon coccoides*.

Bartonella bacilliformis ist der Erreger des Oroyafiebers und der Verruca peruana, der Peruwarze. Die Infektion tritt nur in den gebirgigen Gegenden der amerikanischen Anden in Peru, Kolumbien und Ecuador auf. Sie wird durch die Sandmücke *Phlebotomus* übertragen. Das Oroyafieber ist durch eine schwere Anämie, durch Vergrößerung von Milz und Leber sowie Hämorrhagien in die Lymphknoten charakterisiert. Das Cytoplasma der Gefäßendothelien enthält massenhaft Bakterien. Die durch sie bedingte Endothelschwellung führt zu Gefäßverschlüssen und Thrombose. Die Letalität des Oroyafiebers beträgt 40%. Eine Diagnose ist durch direkte Blutuntersuchungen oder Blutkulturen möglich. Die Peruwarze, eine vascularisierte granulomatöse Hauterkrankung, ist gutartig, wenn auch langwierig. Möglicherweise ist es eine Manifestationsform bei partieller Immunität gegenüber *Bartonella bacilliformis*. Eine Behandlung der beiden Erkrankungen ist mit Penicillin, Streptomycin und Chloramphenicol möglich.

Chlamydiaceae: Chlamydien sind gramnegative, obligat intracelluläre Bakterien.

Auf der Basis ihrer Antigenzusammensetzung, der Morphologie und Entwicklung der intracellulären Einschlüsse, der Sulfonamidempfindlichkeit und der Art der Erkrankung, die sie hervorrufen, unterscheidet man die beiden Species *Chlamydia psittaci* und *Chlamydia trachomatis*. *Chlamydia psittaci* ist der Erreger der Ornithose. Bei der Species *Chlamydia trachomatis* unterscheidet man aufgrund der Zusammensetzung der Proteinantigene 15 Serotypen (A, B, Ba, C-K, L1-3). Das endemische Trachom wird in erster Linie durch die Immunotypen A, B und C von *Chlamydia trachomatis* hervorgerufen, die oculogenitalen Infektionen vom Typ der Schwimmbadconjunctivitis, der Neugeborenenconjunctivitis und der nicht durch Gonokokken verursachten Urethritis und Cervicitis durch die Immunotypen D-K und das Lymphogranuloma venereum durch die Immunotypen L1-L3.

a) Infektionen durch Rickettsien

a) Fleckfieber

Definition. Das Fleckfieber (Flecktyphus, klassisches epidemisches Fleckfieber) ist eine bei uns hauptsächlich als Kriegsseuche auftretende, schwere cyclische Infektionskrankheit, die während einer Epidemie durch Klei-

der- oder Kopfläuse von Mensch zu Mensch übertragen wird. Sie ist klinisch charakterisiert durch akuten Beginn, kontinuierlich hohen Fieberverlauf, ein Exanthem sowie encephalitische Erscheinungen. Erreger ist *Rickettsia prowazekii*.

Epidemiologie. Erregerreservoir für *Rickettsia prowazekii* ist allein der Mensch, der die Keime mehr als 20 Jahre, wahrscheinlich lebenslang, in Lymphknoten beherbergen kann, so daß Rückfälle auch in fleckfieberfreien Gebieten möglich sind (Brill-Zinsser-Krankheit). Fleckfieber wird durch Kleider- oder Kopfläuse von Mensch zu Mensch übertragen. Während der fieberhaften Phase der Erkrankung kreist der Erreger im Blut des Patienten und wird von Läusen während einer Blutmahlzeit aufgenommen. *Rickettsia prowazekii* vermehrt sich in der Folge im Darm der Laus und wird nur über ihren Kot ausgeschieden. Eine Übertragung der Rickettsien von einer Läusegeneration auf die nächste findet nicht statt. Die so infizierten Läuse haben die Tendenz, den hochfiebernden Patienten zu verlassen, um einen neuen Wirt zu suchen, auf dessen Haut sie nach jedem Biß infizierten Kot hinterlassen. Die Erkrankung ist heute aus den USA und Europa verschwunden. Herde finden sich allerdings noch in Nordafrika, Asien und Südamerika.

Pathogenese. An den Eintrittspforten der Rickettsien (meist Haut, seltener Respirationstrakt oder Conjunctiven) bilden sich zunächst während der Inkubationszeit lokale entzündliche Infiltrate. Mit Einbruch in die Blutbahn und Ausbildung einer Rickettsämie (Generalisation) beginnt die frühe, über 3–7 Tage anhaltende klinische Phase der Erkrankung mit Ausbildung uncharakteristischer, grippeähnlicher Symptome. Hierbei bilden sich, über das gesamte Gefäßsystem verteilt, infektiöse Herde in den Endothelien, wobei die sich cyclisch vermehrenden Rickettsien zum Untergang dieser Zellen führen. Die klinischen Symptome dieser Phase werden a) auf Substanzen, die bei der Zerstörung von Endothelien freigesetzt werden, b) Erregertoxine und c) auf allergische oder immunologische Reaktionen zurückgeführt.

Klinisches Bild. Die Inkubationszeit beträgt gewöhnlich 8–12 Tage (6–15 Tage). Mit Invasion der Keime in die Blutbahn beginnt die Erkrankung plötzlich unter schweren grippeartigen Allgemeinstörungen, starkem Krankheitsgefühl, sehr heftigen Kopf- und Gliederschmerzen sowie über 2–3 Tage ansteigendem Fieber mit Frösteln und Schüttelfrösten. Das Gesicht ist gerötet und gedunsen (Fleckfiebergesicht), verbunden mit Conjunctivitis und Lichtscheu. Zwei Drittel der Fälle zeigen das Bild einer Laryngotracheobronchitis mit trockenem Husten und Heiserkeit, wodurch eine Grippe vorgetäuscht wird.

Am 4.–7. Tag geht die Erkrankung in die für Fleckfieber pathognomonische Phase über: das charakteristische Exanthem (Abb.20) breitet sich, unter Auslassen von Gesicht und Hals, über den gesamten Körper aus, wobei Fußsohlen und Handflächen nur in schweren

Abb. 20. Fleckfieberexanthem Verschieden große Efflorescenzen von unterschiedlichem Farbton, teilweise hämorrhagisch umgewandelt (Vorlage zur Verfügung gestellt von Prof Aschenbrenner, Hamburg)

Fällen mitbetroffen sind. Es besteht aus kleinen, bräunlichen Flecken von unterschiedlicher Größe und Dichte. Bei leichten Verläufen verschwindet es bereits nach 1–2 Tagen wieder, während es bei mittelschweren Krankheitsbildern über 1–2 Wochen anhält und petechiale Blutungen aufweist. In schweren Fällen zeigen sich zahllose, z. T. konfluierende hämorrhagische Efflorescenzen. In 5–10% der Fälle, v. a. bei leichten Erkrankungen, fehlen die Hautveränderungen. Mit Auftreten des Exanthems beginnen die zentralnervösen Erscheinungen (Encephalitis). Die Patienten zeigen alle Grade der Bewußtseintrübung bis zum Koma, wobei der Stupor oftmals von Phasen mit Unruhe, Bewegungsdrang oder Delirien unterbrochen wird. Bei anderen Patienten überwiegen Störungen des extrapyramidalen Systems mit Bewegungsarmut, Maskengesicht und Rigor. Häufig bestehen Stuhl- und Harninkontinenz, des weiteren können meningeale Erscheinungen mit schweren Kopfschmerzen und periphere Nervenläsionen (Seh- und Hörstörungen, Lähmungen, Sensibilitätsstörungen) auftreten. Der Befall wichtiger Zentren im Zwischenhirn und Rautenhirn führt zu Stoffwechselstörungen, Elektrolytentgleisungen sowie zentraler Vasomotorschädigung.

Der Fieberverlauf ist charakteristisch: nach einem 2-bis 3tägigen Temperaturanstieg (Stadium incrementi) folgt eine 12–14 Tage anhaltende Continua von

39–40 °C, der eine 2–4 Tage dauernde rasche Lyse folgt, wobei der Patient schnell aufklart.

Der Kreislauf ist während des gesamten Krankheitsverlaufs durch Schädigung der peripheren Gefäße (Fleckfieberknötchen), Myokarditis oder durch Störung des Vasomotorenzentrums äußerst gefährdet. Der Puls ist rasch, der Blutdruck erniedrigt, kleinste Belastungen können zum Kollaps führen. Oligurie und Azotämie sind häufig, Nephritis und Hepatitis mit Ikterus können bei schweren Verläufen auftreten.

Im Blut besteht zu Beginn mitunter eine Leukopenie, später wird eine mäßige Leukocytose mit Linksverschiebung, Lymphopenie, Eosinopenie oder Aneosinophilie beobachtet. Die BSG ist stark erhöht, eine Hepatosplenomegalie entwickelt sich meist nach wenigen Tagen.

Verlauf. Mit der Entfieberung beginnt die Rekonvaleszenz, die sich häufig über Wochen und Monate hinzieht und mit nervösen Störungen, Kreislaufunfähigkeit sowie Sekundärinfektionen einhergeht. Die häufigste Todesursache ist das Kreislaufversagen, an zweiter Stelle stehen Todesfälle durch cerebrales Koma. Frührezidive treten nicht selten 1–2 Wochen nach Entfieberung auf. Nach Überstehen des Fleckfiebers können die Erreger jahrelang latent im Körper verbleiben und später, nach Reaktivierung, eine erneute Erkrankung auslösen (Brill-Zinsser-Krankheit).

Komplikationen. Hierzu gehören Thrombosen der großen Arterien und Venen. Thrombotische Verschlüsse der kleinen Hautarterien führen zur Gangränisierung an Fingern, Zehen, Ohren und Nasenspitze sowie zu Hautnekrosen über Knochenvorsprüngen. Pneumonien zu Krankheitsbeginn werden durch Rickettsien hervorgerufen, im späteren Verlauf sind sie Folge bakterieller Superinfektionen. Diese treten v.a. bei unbehandelten Patienten als Bronchopneumonien, Otitis media, Parotitis und Furunkulose auf. Auf die Gefahr eines häufig tödlich endenden Kreislaufversagens wurde bereits hingewiesen.

Diagnose. Sie gründet sich auf die Symptome: heftige Kopfschmerzen, Exanthem, zentralnervöse Erscheinungen und Fieberverlauf. Milztumor, Blutbild sowie epidemisches Auftreten der Erkrankung sind weitere Hilfen. Sporadische Fälle und Abortivformen ohne Exanthem erschweren die Diagnose.

Bakteriologisch-serologische Befunde. Der Versuch eines Nachweises von *Rickettsia prowazekii* ist wegen der Gefährlichkeit und der Schwierigkeit stets einem Speziallaboratorium vorbehalten. Das Untersuchungsmaterial (Blut, Autopsiematerial) muß entweder sofort verimpft werden oder aber bis dahin bei –70 °C eingefroren werden. Plasma und Erythrocyten vorher trennen.

Die Diagnose wird deshalb in der Regel durch Nachweis eines Titeranstieges speziesspezifischer Antikörper im Serum gestellt. 3 Serumproben, sofort, nach 1 Woche und nach 4 Wochen sollten untersucht werden.

Die häufigste Rickettsiose in der Bundesrepublik Deutschland ist z.Z. das Q-Fieber (Verdacht auf Infektion mit *Coxiella burnetii* bei Pneumonie, subakuter Endokarditis, Hepatitis und Placentainfektionen). Diagnose: Titeranstieg in der KBR. Vorkommen: Südwürttemberg u. a.

Im übrigen stehen für die Differenzierung einzelner Rickettsiosen zur Verfügung: Rickettsienagglutinationstests, der Weil-Felix-Test (Ausnutzung der Agglutination von *Proteus* OX-19, *Proteus* OX-2 und *Proteus* OX-K durch spezifische Rickettsienantikörper aufgrund heterogenetischer Beziehungen), Immunfluoreszenz, Toxinneutralisation, Radioimmuntests und Hämagglutinationshemmungstest. Die Interpretation der Ergebnisse muß im Verein mit dem Labor erfolgen.

Differentialdiagnose. In den ersten 3–4 Tagen kann Fleckfieber mit den Initialstadium vieler anderer Infektionskrankheiten verwechselt werden. Hierzu gehören v.a. die Grippe sowie der Typhus-Paratyphus abdominalis (s. Tabelle 10, S. 111). Typhus abdominalis zeigt, im Gegensatz zu Flecktyphus, langsamen Beginn, mäßige Kopfschmerzen, kein gedunsenes oder gerötetes Gesicht, spärliches Exanthem, Bradykardie und Leukopenie. Masern gehen mit einem katarrhalischen Prodromalstadium, Koplik-Flecken und einem Exanthem, welches das Gesicht einschließt, einher. Scharlach zeigt charakteristische Zungen- und Rachenveränderungen, das Exanthem ist kleinfleckig. Bei Meningokokkensepsis mit begleitenden Hautveränderungen (Waterhouse-Friderichsen-Syndrom) können die Erreger im Blut nachgewiesen werden. Weiterhin sind Malaria, Rückfallfieber und andere Rickettsiosen differentialdiagnostisch abzugrenzen.

Therapie der Rickettsiosen. Allgemeinbehandlung: Bei schweren Verläufen, insbesondere bei Fleckfieber, treten relativ häufig Komplikationen auf: Kreislaufkollaps, Koma, Oligurie, Azotämie, Hypoproteinämie, Elektrolytstörungen, Myokarditis und Ödeme. Der schwerkranke Patient ist somit einer engmaschigen Kontrolle von Kreislauf, Herzfunktion, Urinausscheidung und Elektrolythaushalt zu unterziehen. Häufige hochcalorische Mahlzeiten mit hohem Proteinanteil verhindern Hypoproteinämie und Ödembildung. Weiterhin empfehlen sich fiebersenkende Maßnahmen sowie Sedativa zur Beherrschung von Erregerszuständen.

Spezifische Therapie: Die Chemotherapie der Rickettsiosen ist einheitlich, so daß diese gemeinsam besprochen werden kann. Entscheidend für den Therapieerfolg ist ein frühzeitiger Behandlungsbeginn (1. Krankheitswoche). Ein späterer Therapiebeginn bewirkt nur noch die Verhütung von Komplikationen.

Tetracycline wirken spezifisch; es sind hohe Initial- und Erhaltungsdosen erforderlich. Einleitend sollte 1 g Tetracyclin i. v. gegeben werden. Bei oraler Gabe sind initial 2 (–3) g erforderlich, dann 2–3 g täglich, nach Entfieberung 1,5 g täglich, bzw. Doxycyclin, anfangs i. v., später oral (1 × täglich 0,2 g) bis 6 Tage nach Entfieberung. Therapiedauer 10–12 Tage, mindestens 3 Tage nach Entfieberung.

Chloramphenicol kann trotz zuverlässiger Wirkung nur noch als Reservemittel bezeichnet werden.

Prognose. Die Letalität liegt bei unbehandelten Fällen zwischen 10–40%. Sie ist besonders hoch jenseits des 50. Lebensjahres,

während bei Kindern die Erkrankung auffallend mild verläuft. Prognostisch schlechte Zeichen sind Koma, profuse hämorrhagische Exantheme, schwere Hypotension sowie Azotämie. Mit der modernen Antibiotikatherapie konnte eine entscheidende Senkung der Letalität erreicht werden.

Immunität. Überstehen der Erkrankung führt zu einer jahrelang anhaltenden Immunität.

Prophylaxe. Zur Bekämpfung der Läuse haben sich DDT, Lindan, 1% Malathion bzw. 5% Carbaryl bewährt.

Meldepflicht besteht bereits bei Krankheitsverdacht.

Immunprophylaxe der Rickettsiosen. Auf der Basis von formaldehydbehandelter Rickettsiensuspensionen wurden Impfstoffe gegen Infektionen mit *Rickettsia prowazekii*, *Rickettsia rickettsii* und *Coxiella burnetii* hergestellt und mit gutem Erfolg verwendet. Zur Prophylaxe der Infektionen mit *Rickettsia prowazekii* steht auch ein Lebendimpfstoff zur Verfügung. Die Impfstoffe müssen rechtzeitig von ausländischen Herstellern bezogen werden, wenn man eine Reise in eine endemische Zone machen will. In der Bundesrepublik Deutschland wird z.Z. wegen fehlenden Fleckfiebers und wegen der guten chemotherapeutischen Behandlungsmöglichkeiten kein Fleckfieberimpfstoff mehr hergestellt.

β) Brill-Zinsser-Krankheit (Tabelle 17)

Definition. Es handelt sich um einen Wiederausbruch von Fleckfieber in abgeschwächter Form Monate oder Jahre nach der Primärerkrankung. Erreger ist wiederum *Rickettsia prowazekii*.

Epidemiologie und Pathogenese. Trotz bestehender Immunität kann *Rickettsia prowazekii* bis zu 20 Jahre, möglicherweise auch lebenslang nach der ersten Fleckfieberattacke, im Lymphgewebe latent verweilen. Veränderungen im Gleichgewicht zwischen Wirt und Parasiten zugunsten des Erregers führen zur Vermehrung und zum Ausbruch der Erreger in die Blutbahn.

Klinisches Bild. Das Krankheitsbild entspricht dem des Fleckfiebers mit folgenden Besonderheiten: die Krankheitsdauer schwankt zwischen 7–12 Tagen, der Fieberverlauf ist unregelmäßig, das Exanthem fehlt oft, meist milder Verlauf, niedrigere Komplikationsrate und Letalität. Bei Patienten über 60 Jahren kann die Erkrankung jedoch schwer verlaufen und zum Tode führen.

Diagnose. Die Verdachtsdiagnose sollte dann gestellt werden, wenn ein Patient an unklarem Fieber mit starken Kopfschmerzen erkrankt und anamnestisch eine frühere Fleckfiebererkrankung oder ein Aufenthalt in einer Endemiezone eruiert werden kann. Die Diagnose wird serologisch mit Hilfe der Komplementbindungsreaktion gesichert.

Therapie und Prophylaxe entsprechen den bei Fleckfieber niedergelegten Empfehlungen (s.S.174).

γ) Murines Fleckfieber (Tabelle 17)

Definition. Das murine Fleckfieber ist eine akute cyclische Infektionskrankheit, die ein dem Fleckfieber ähnliches Krankheitsbild zeigt, einen jedoch wesentlich leichteren Verlauf nimmt und mit einer niedrigeren Letalität belastet ist. Erreger ist *Rickettsia mooseri*. Erregerreservoir sind Ratten, von denen der Keim durch Rattenflöhe gelegentlich auf den Menschen übertragen wird.

Epidemiologie. Das murine Fleckfieber ist eine in den Tropen während des ganzen Jahres und in subtropischen Ländern v.a. in der warmen Jahreszeit sporadisch vorkommende Erkrankung. Erregerreservoir sind Hausratten, auch andere kleine Nagetiere, bei denen die Infektion inapparent verläuft. Rattenflöhe übertragen die Rickettsien von Ratte zu Ratte und gelegentlich auch auf den Menschen. Die Erkrankung ist nicht von Mensch zu Mensch übertragbar.

Pathogenese und klinisches Bild. Die Inkubationszeit beträgt 6–14 Tage. Das murine Fleckfieber entspricht in Pathogenese und klinischem Bild dem epidemischen Fleckfieber. Die Erkrankung verläuft jedoch vergleichsweise leichter und geht mit einer geringeren Komplikationsrate einher. Die Letalität beträgt bei unbehandelten Fällen 2%.

Immunität. Die Infektion hinterläßt eine Immunität gegenüber *Rickettsia mooseri* und *Rickettsia prowazekii* (und umgekehrt).

Therapie s.S.174.

δ) Q-Fieber (Tabelle 17)

Definition. Das Q-Fieber (Queensland- oder Query-Fieber, Balkangrippe, Siebentagefieber) ist eine cyclische Infektionskrankheit, die meist durch Inhalation kontaminierter Tierausscheidungen erworben wird. Die Infektion kann inapparent verlaufen, aber auch zu einem akuten Krankheitsbild mit hohem Fieber, Schüttelfrost, charakteristischen Stirnkopfschmerzen und Gliederschmerzen führen, wobei häufig eine interstitielle Pneumonie auftritt. Erreger ist *Coxiella (Rickettsia) burnetii*.

Epidemiologie. Das Q-Fieber tritt weltweit, auch bei uns, auf. Ein Erregerreservoir sind Zecken, die den Erreger transovariell auf die nächste Generation übertragen. Ein weit wichtigeres Erregerreservoir stellen jedoch Kühe, Schafe, Ziegen, Hunde, Schweine, Ratten, Vögel (Tauben und Wanderschwalben) sowie andere Tiere dar, die symptomlos erkranken, den Erreger jedoch über Milch, Urin sowie Kot ausscheiden. Rickettsienreich sind weiter ihre Genitalsekrete, Placentaresten, Haut und Felle. Von infizierten Tieren ausgehend gelangt der Erreger in den Boden, wo er im Staub oder auf Stroh monatelang infektiös bleibt. Die tierische Infektionskette wird durch

Tabelle 17. Menschliche Rickettsiosen

Erkrankung (und Erreger)	Erregerreservoir	Übertrager	Mittlere Inkubations- zeit (Tage)	Primärläsion	Klinischer Verlauf	Exanthem	Geographische Verbreitung
Fleckfieber:							
Epidemisches Fleck- fieber (<i>Rickettsia prowazekii</i>)	Mensch	Kleiderlaus, Kopflaus	8–12	Keine	Schwer, Enzephalitis, Kreislaufstörungen	Maculos, beginnt am 4–7. Tag am Rumpf; Gesicht und Hals blei- ben frei, Handflächen und Fußsohlen nur bei schweren Fällen befallen, häufig hämorrhagisch	Weltweit
Brill-Zinsser- Krankheit recrudescierendes epidemisches Fleckfieber (<i>Rickettsia prowazekii</i>)	Mensch	Wiederaufflackern einer latenten Infektion Monate oder Jahre nach Primärerkrankung	-	-	Wie Fleckfieber, jedoch abgeschwächt	Fehlt häufig, sonst wie Fleckfieber	Weltweit
Murnes (endemisches) Fleckfieber (<i>Rickettsia mooseri</i> (typhi))	Besonders Haus- ratten	Rattenfloh	6–14	Keine	Entspricht dem eines leichten und mittel- schweren Fleckfiebers	Wie bei Fleckfieber, jedoch geringere Aus- dehnung, selten hämorrhagisch	Weltweit (Tropen, Subtropen)
Rocky mountain spotted fever (<i>Rickettsia rickettsii</i>)	Schildzecken, wildlebende Nage- tiere	Schildzecken	7–8	Gering ausgeprägt	Schwerer Verlauf, Enzephalitis, Gewebe nekrosen	Beginn 2.–6. Tag an Hand- und Fußgelenken, erfaßt gesamte Haut, oftmals auch Mund- schleimhaut, Maculo- papulös und hämor- rhagisch	USA, Kanada, Mexiko, Südamerika
Mittelmeerfieber, sudafrikanisches Zeckenbissfieber, indischer Zeck- typhus (<i>Rickettsia conorii</i>)	Schildzecken, wildlebende Nage- tiere	Schildzecken	5–7	Ulcus mit schwarzem Schorf, Lymphadenitis	Gutartiger Verlauf	Beginn 3.–5. Tag maculopapulös, Vertei- lung wie bei Rocky mountain spotted fever, selten petechial	Mittelmeer- lander, Kaspisches Meer, Schwarzes Meer, Afrika, Indien,
Nordasiatisches Zeckenbissfieber (<i>Rickettsia sibirica</i>)	Schildzecken, wildlebende Nage- tiere	Schildzecken	5–7	Ulcus mit schwarzem Schorf, Lymphadenitis	Gutartiger Verlauf	Wie bei Mittelmeer- fieber	Sibirien, Zentralasien, Mongolei
Australisches Zeckenbissfieber (<i>Rickettsia australis</i>)	Schildzecken, kleine Beutel- tiere, Nager	Schildzecken	5–7	Ulcus mit schwarzem Schorf, Lymphadenitis	Gutartiger Verlauf	Wie bei Mittelmeer- fieber	Australien

Rickettsienpocken (<i>Rickettsia akari</i>)	Milben, Hausmaus	Milben	9-17?	Papel, später tiefliegendes Bläschen mit schwarzem Schorf, Lymphadenitis	Gutartiger Verlauf	Beginn 3.-4. Tag, maculopapulös, kurz danach Bläschenbildung (ähnelt Windpocken), Handflächen und Fußsohlen meist ausgespart	USA, Rußland, Korea
Tsutsugamushifieber (<i>Rickettsia tsutsugamushi</i>)	Milben, wildlebende Nagetiere	Milbenlarven	10-12	Oftmals Ulcus mit schwarzem Schorf, regionale Lymphknotenschwellung	Schwerer Verlauf, Enzephalitis, Lymphknotenschwellungen	Beginn 5.-8. Tag, zunächst am Rumpf, kann auf Gesicht und Extremitäten übergehen, großfleckig, maculopapulös	Asien, Australien, Inseln des Pazifik
Ehrlichiose (<i>Ehrlichia canis</i> u. <i>E. sennetsu</i>)	?	Zecken	10-14	Keine	Gutartiger Verlauf	20% maculopapulöses Exanthem bei <i>E. canis</i>	<i>E. canis</i> : Sudan und Südosten der USA <i>E. sennetsu</i> : Japan, Malaysia
Q-Fieber (<i>Coxiella burnetii</i>)	Zahlreiche Tiere, wie Kühe, Schafe, Ziegen, Hunde etc. und Zecken	Meist erregertauglicher Staub (aerogene Infektion), orale Infektion, selten Zecken	9-23	Keine	Meist gutartig, meist atypische Pneumonie	Fehlt	Weltweit
Wolhynisches Fieber (<i>Rochalimaea quin-tana</i>)	Mensch	Kleiderlaus	10-30	Keine	Gutartiger Verlauf mit wiederholten Fieberschüben, Schienbeinschmerzen	Selten Roseolen	Kriegsereignisse beider Weltkriege; endemisch; Europa, Afrika, Südamerika

infizierte Zecken und durch infektiösen Staub aufrecht-erhalten. Die menschliche Infektion kommt in erster Linie auf aerogenem Weg durch Inhalation kontaminierter Staubes zustande. Tierkontakt oder Lebensmittelinfektionen (Milch, Fleisch) spielen eine untergeordnete Rolle. In einigen Fällen konnte der Beweis einer Infektion durch Zeckenbiß erbracht werden. Die Übertragung von Mensch zu Mensch ist möglich. In Süddeutschland wurden in den letzten Jahren am Zugweg von Schafherden menschliche Gruppenerkrankungen beobachtet. Ein endemisches Gebiet liegt in der Nähe von Tübingen.

Pathogenese. Nach der Infektion kann der Erreger im Blut, im Liquor, im Sputum und im Urin nachgewiesen werden. Hauptsächlicher Befund ist eine interstitielle Pneumonie mit vorwiegend monocytären Infiltraten. Spärliche Läsionen in Form von Granulomen sind mitunter in Leber, Milz und Knochenmark nachweisbar, weiterhin können Endokard, Nieren, Pankreas und das ZNS in das Krankheitsgeschehen einbezogen werden. Die für andere Rickettsiosen charakteristischen Vasculitiden der kleinen Gefäße fehlen beim Q-Fieber, womit das Ausbleiben eines Exanthems erklärt ist.

Klinisches Bild. Die Inkubationszeit beträgt 9–23 Tage, im Mittel 16 Tage. Danach beginnt die Erkrankung entweder langsam mit Unwohlsein oder plötzlich mit starkem Krankheitsgefühl, heftigen Stirnkopfschmerzen sowie Kreuz- und Gliederschmerzen. Das Fieber steigt hoch an, hält sich in Form einer Continua über 4–7 Tage bei 39–40 °C und fällt dann lytisch ab. Initialer Schüttelfrost ist häufig, weiterhin bestehen relative Bradykardie und starke Schweißneigung. Bei schweren Fällen entwickelt sich ein cerebrales Bild mit Bewußtseins-trübung, Delirien, Unruhe und Halluzinationen.

Wenige Tage nach Krankheitsbeginn stellen sich trockener Husten und Retrosternalschmerzen ein. Das spärliche Sputum erscheint glasig-schleimig und ist nicht selten blutig tingiert. Die auskultatorisch stumme Pneumonie wird in der Regel erst durch die Röntgenuntersuchung entdeckt, wobei sich einzelne oder multiple, homogene, wenig intensive und unscharf begrenzte Verschattungen unterschiedlicher Größe, die denen bei Virus-pneumonie und Ornithose ähneln, zeigen. Die Lungenveränderungen bleiben meist über das fieberhafte Stadium der Erkrankung hinaus bestehen.

Das *Blutbild* zeigt anfänglich Leukopenie mit Linksverschiebung und Eosinopenie oder normale Leukocytenwerte. Die Milz ist oft vergrößert, die BSG stark erhöht.

Seltene *Komplikationen* sind Hepatitis, Myokarditis, Endokarditis, Orchitis, Epididymitis, Nephritis und Pankreatitis. Häufig treten Thrombophlebitiden auf, auch seröse Meningitis oder Encephalitiden werden nicht selten beobachtet, wobei nur geringe Liquorveränderungen nachweisbar sind.

Außer dieser pneumonischen Form kommen auch febril-grippale *oligosymptomatische* Krankheitsverläufe

vor, desgleichen *chronische*, über Monate mit subfebrilen Temperaturen und starken Allgemeinstörungen sich hinziehende Krankheitsbilder (subakute Endokarditis).

Diagnose. Die Verdachtsdiagnose ist zu Beginn schwierig zu stellen. Sie ergibt sich meist erst dann, wenn epidemiologische Hinweise, wie gehäuftes Auftreten oder Tierkontakt, hinzukommen. Nach röntgenologischem Nachweis der Lungenveränderungen ist die Differenzierung innerhalb der Gruppe „atypischer Pneumonien“ unter Hinzuziehung bakteriologischer und serologischer Untersuchungsergebnisse nicht mehr schwierig (s. Tabelle 18, S.184). Dagegen werden nichtpneumonische Erkrankungen nur mit Hilfe bakteriologischer und serologischer Verfahren diagnostiziert.

Bakteriologisch-serologische Befunde

Differentialdiagnose. Es müssen primär atypische Pneumonien, Tuberkulose, evtl. Leptospirosen und grippe-ähnliche Erkrankungen, die mit oder ohne Pneumonie einhergehen, differentialdiagnostisch abgegrenzt werden. Weiterhin sind Typhus-Paratyphus abdominalis auszuschließen (s. Tabelle 10, S.111).

Therapie s.S.174.

Prognose. Die Prognose ist, mit Ausnahme der Q-Fieber-Endokarditis, sehr günstig. Auch vor Anwendung der Antibiotica kamen nur vereinzelt Todesfälle vor.

Immunität. Die Erkrankung hinterläßt eine jahrelang anhaltende Immunität, die vor Reinfektionen schützt.

Prophylaxe. Desinfektion von Sputum und Urin sowie der Umgebung des Patienten. Seuchenpolizeiliche Kontrolle von Tierimporten und importierten Fellen sowie Zeckenbekämpfung. Kontrolle und Sanierung der Haustiere als häufigste Infektionsquelle. Kurze Erhitzung der Milch (einige Sekunden auf mindestens 85 °C).

Meldepflicht besteht bei Erkrankung und Todesfall.

ε) Wolhynisches Fieber (Tabelle 17)

Definition. Das wolhynische Fieber (Fünftagefieber, Schützengrabenfieber) ist eine gutartige, durch Läuse von Mensch zu Mensch übertragene Rickettsiose, die sich durch periodische Fieberschübe und neuralgisch-rheumatische Schmerzen, insbesondere Schienbeinschmerzen, auszeichnet. Erreger ist *Rochalimaea quintana*.

Epidemiologie. Das wolhynische Fieber tritt endemisch bei verlauster Bevölkerung auf, epidemisch wurde es während der beiden Weltkriege beobachtet, als nichtimmune Personen sich in Endemiegebieten aufhielten. Erregerreservoir ist der Mensch, wo *Rochalimaea quintana* nicht nur während der akuten Krankheitsphase, son-

dem auch noch einige Wochen (2–8 Wochen) später im Blut nachweisbar ist. Meist verschwinden die Erreger dann endgültig, sie können aber auch Jahre (2–3 Jahre) im Körper verbleiben und zu seltenen Spätrezidiven führen. Die Infektion wird durch die Kleiderlaus von Mensch zu Mensch übertragen, wobei der Übertragungsmechanismus und die epidemiologischen Faktoren die gleichen wie beim Fleckfieber sind.

Klinisches Bild. Nach einer Inkubationszeit von 10–30 Tagen beginnt die Erkrankung meist plötzlich mit Schüttelfrost, raschem Temperaturanstieg auf 39–40 °C und heftigen Allgemeinerscheinungen, verbunden mit starken Kopf- und Gliederschmerzen, besonders Schienbeinschmerzen (diese können jedoch auch fehlen). Charakteristisch sind 8–48 h dauernde Fieberschübe in Form hoher steiler Fieberzacken, die sich nach 5 (4–6) Tagen (Fünftagefieber) wiederholen. Meistens folgen dem initialen Anfall weitere Fieberattacken (2–6, mitunter auch mehr), so daß sich das Krankheitsbild u. U. über Wochen bei nachlassender Intensität hinziehen kann. Neben diesem charakteristischen Fieverlauf werden aber auch mannigfaltige andere Temperaturbewegungen beobachtet, die nicht die geschilderte Periodizität erkennen lassen. So kann die Erkrankung mit einer 6–8 Tage dauernden Continua (typhoider Fiebertyp) mit morgendlichen Remissionen beginnen, der nach unterschiedlich langem fieberfreiem Intervall weitere kurze Schübe folgen. Auch an Brucellose erinnernde undulierende Fieberbewegungen sowie subfebrile Verläufe kommen vor.

Pathognomonisch sind mit den Fieberattacken einhergehende neuralgisch-rheumatische Symptome, wobei häufig, aber nicht obligat, heftige Schienbeinschmerzen auftreten, weiterhin Reißen in den Gelenken und an Muskelansätzen sowie Rücken- und Stirnkopfschmerzen. Die Schmerzanfälle verschwinden nicht immer mit dem Fieber, sie können sich in späteren Stadien der Erkrankung als sog. Äquivalente auch ohne begleitendes Fieber manifestieren. Bei vielen Patienten finden sich neurologische Symptome als Zeichen einer Mitbeteiligung des Nervensystems (Paraesthesien, Sensibilitätsstörungen). Ein geringer Prozentsatz zeigt ein in Schüben auftretendes roseolenartiges Exanthem.

Das *Blutbild* zeigt während des Fiebers Leukocytose mit Linksverschiebung und Eosinophilie. Die BSG ist mäßig beschleunigt, die Milz oft vergrößert.

Die Erkrankung verläuft stets günstig. Die Rekonvaleszenz kann Wochen und Monate dauern, wobei Kreislaufstörungen und neurasthenische Beschwerden auftreten. Rezidive in Form von Fieberschüben oder Äquivalenten können Monate oder Jahre nach der Primärinfektion auftreten.

Diagnose. Die Erkrankung kann bei Patienten mit periodischem Fieber und Schienbeinschmerzen in Endemiegebieten leicht gestellt werden.

Bakteriologisch-serologische Befunde s. S. 174.

Differentialdiagnose. In erster Linie sind Malaria, Rückfallfieber, Denguefieber, Brucellosen, ferner Grippe, Tularämie, rheumatisches Fieber und andere Rickettsiosen abzugrenzen. Bei Continua ist auch an Typhus-Paratyphus abdominalis zu denken.

Therapie s. S. 174.

Prophylaxe. Hierbei ist die Läusebekämpfung mit Insektiziden von entscheidender Bedeutung.

b) Infektionen durch Chlamydien

a) Ornithose (*Psittakose*)

Definition. Die Ornithose ist eine bei verschiedenen Vogelarten auftretende Infektionskrankheit, die auf den Menschen übertragen unter mannigfaltigen klinischen Bildern mit spezieller Beteiligung der Lunge verlaufen kann. Der Terminus „Psittakose“ bleibt den von Papageienvögeln verursachten menschlichen Krankheitsformen vorbehalten. Erreger ist *Chlamydia psittaci*.

Epidemiologie. Die Ornithose ist weltweit verbreitet. Erregerreservoir sind zahlreiche, auch einheimische Vogelarten, am häufigsten Papageien, Sittiche, Tauben, Enten, Hühner, Gänse etc. $\frac{2}{3}$ der menschlichen Infektionen gehen auf Ziervögel (Papageien, Sittiche) zurück, $\frac{1}{3}$ wird durch anderes Hausgeflügel verursacht. Für die Infektion bei Vögeln ist der chronische und für gewöhnlich subklinische Verlauf charakteristisch. Bei jungen Tieren (Ziervögeln) kann jedoch durch Streß (Verschickung, schlechte Ernährung) eine akute, als Durchfallerkrankung verlaufende Infektion ausgelöst werden, wobei große Mengen des infektiösen Erregers ausgeschieden werden. Dieser findet sich bei subklinisch oder manifest infizierten Tieren in den Nasensekreten, den Faeces, in Leber und Milz, im Blut und auf den Federn. Die Ansteckung des Menschen erfolgt hauptsächlich aerogen durch kontaminierten Staub (eingetrockneter Vogelkot). Weiterhin sind Übertragungen durch Tröpfchen- und Schmierinfektionen möglich. Gefährdet sind somit Menschen, die aus Liebhaberei oder beruflich Kontakt mit Vögeln haben (Berufskrankheit). Die Erkrankung ist von Mensch zu Mensch übertragbar (Pflegepersonal!), wobei schwerere Krankheitsverläufe auftreten. Die Ornithose kommt zu jeder Jahreszeit vor. Betroffen sind alle Altersgruppen, häufiger erkranken Personen zwischen 20 und 50 Jahren.

Pathogenese. Der Erreger der Ornithose/Psittakose dringt in der Regel über die Luftwege rasch ins Blut ein und erreicht von hier aus das RHS von Leber und Milz. Nach Vermehrung gelangen die Keime von hier aus über den Blutstrom zur Lunge, wo sie eine interstitielle Pneumonie hervorrufen. Nach Ausbruch der Erkrankung kann der Erreger für längere Zeit im Blut und in allen anderen Organen sowie im Sputum und Stuhl

nachgewiesen werden. Die schweren Allgemeinsymptome und auch die Organveränderungen sind auf ein hochwirksames Erregertoxin zurückzuführen. Für die Infektion gibt es keine typischen Gewebeveränderungen. Bei Todesfällen werden hämorrhagische Bronchopneumonien, Lobärpneumonien, herdförmige Nekrosen, entzündliche Milzschwellungen, Capillarblutungen und hyaline Thromben in der Endstrombahn nachgewiesen.

Klinisches Bild. Die Inkubationszeit beträgt durchschnittlich 10 Tage (4–15 Tage und mehr). Das Krankheitsbild zeigt unterschiedliche Verläufe. Stumme Infektionen, die nur aufgrund serologischer Untersuchungen erkannt werden, sind ebenso möglich wie leichte grippeartige Infektionen der Atemwege und schwerste, tödlich verlaufende Erkrankungen.

Das typische Krankheitsbild beginnt in der Regel plötzlich mit Kältegefühl, Fieber, Kopfschmerzen, Rücken- und Gliederschmerzen sowie Lichtscheu. Einige Fälle zeigen jedoch einen eher protrahierten Beginn, wobei die Prodromalerscheinungen über 3–4 Tage mit allmählichem Fieberanstieg zunehmen. Mit Eintritt der 1–2 Wochen anhaltenden Continua erreicht das Krankheitsbild mit schweren Kopfschmerzen und Myalgien, begleitet von unproduktivem Husten, seinen Höhepunkt, wobei häufig ein aufgetriebenes Abdomen und schmerzhaftes Bauchdecken sowie ausgeprägte psychische Veränderungen, Unruhe und Schlaflosigkeit, seltener Delirien und Stupor auftreten. Nasenbluten kann bei $\frac{1}{4}$ der Patienten beobachtet werden, weiterhin wird vereinzelt über roseolenähnliche Hautveränderungen oder ein Erythema nodosum berichtet. Schwere *zentralnervöse Verlaufsformen* gehen mit dem Bild einer Meningoencephalitis einher, während *typhöse Verläufe* hohes Fieber, eine ausgeprägte Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens mit Benommenheit und toxischer Kreislaufschädigung zeigen.

Bei unkomplizierter Ornithose wird die pulmonale Beteiligung durch Perkussion und Auskultation meist erst sehr spät oder auch gar nicht erkannt. Das Sputum ist spärlich, mitunter blutig, ein trockener Husten tritt meist früh auf, kann aber auch fehlen. Im Röntgenbild zeigen sich meist fleckige, wenig dichte pulmonale Infiltrate, die sich oftmals in kurzer Zeit verändern. Seltener bestehen diffuse Lobärpneumonien oder miliare Bilder. Charakteristisch ist eine keilförmige Konfiguration der Infiltrate, wobei die Spitze auf den Hilus zeigt. Eine begleitende Pleuritis tritt selten auf. Myokarditiden und Perikarditiden können das Krankheitsbild mitunter komplizieren, EKG-Veränderungen werden relativ häufig beobachtet. Selten sind Fälle mit Hepatitis und Ikterus sowie ausgeprägten Parenchymschädigungen (herdförmige Nekrosen und Lymphocyteninfiltrate). Sie werden in der Regel bei schweren, oftmals tödlich verlaufenden Krankheitsbildern beobachtet.

Das *Blutbild* zeigt zu Beginn normale oder leicht erniedrigte Leukocytenzahlen mit Linksverschiebung und Eosinopenie, später können die Werte ansteigen. Die

BSG ist im fortgeschrittenen Stadium oft stark erhöht und fällt nur sehr langsam wieder ab. Die Milz kann nicht immer getastet werden. Meist besteht eine relative Bradykardie, bei toxischen Verläufen oder Myokarditis wird sie jedoch von einer auffallenden Pulsbeschleunigung mit erniedrigtem Blutdruck abgelöst. Proteinurie und Mikrohämaturie sind häufige Befunde.

Verlauf und Komplikationen. Die Krankheitsdauer beträgt bei leichten Fällen 10–14 Tage, bei mittelschweren Verläufen 3–4 Wochen und bei schweren Krankheitsbildern 12–15 Wochen. Die Rekonvaleszenz ist verzögert mit zumeist lange bestehender Einschränkung der Leistungsfähigkeit bis hin zu postinfektiösen depressiven Verstimmungszuständen. Als Komplikationen sind Rezidive sowie Thrombophlebitiden mit Embolien zu nennen. Durch bakterielle Superinfektion hervorgerufene Pneumonien gehören zu den Seltenheiten. Tödliche Verläufe treten gewöhnlich infolge einer pulmonalen Insuffizienz und einer schweren Toxinämie auf.

Diagnose. Die Diagnose wird häufig verfehlt, da die klinischen Symptome zunächst an eine Grippe, mitunter auch an Typhus abdominalis oder an eine Meningoencephalitis erinnern und physikalische Hinweiszeichen für einen pulmonalen Prozeß zunächst fehlen. Charakteristisch ist die Diskrepanz zwischen den oftmals ausgedehnten pulmonalen Infiltraten und den nur spärlichen auskultatorischen oder perkussorischen Befunden. Die Verdachtsdiagnose einer Ornithose gewinnt an Wahrscheinlichkeit, wenn der röntgenologische Befund einer atypischen Pneumonie erhoben wird und Beziehungen zu Ziervögeln bestehen, ganz besonders dann, wenn sie erkrankt oder verendet sind.

Bakteriologisch-serologische Befunde. Der Erreger kann aus Blut, Sputum und Lungengewebe durch intraperitoneale Verimpfung bei Mäusen oder durch Verimpfung auf den Dottersack embryonierter Hühnereier angezüchtet werden. Die Identifizierung erfolgt serologisch. In der Regel wird die Laboratoriumsdiagnose durch den Nachweis komplementbindender Antikörper in einem Serumpaar, das im Abstand von 14 Tagen entnommen wurde, gestellt. Auch einzelne hohe Titer sind beweisend. Frühzeitige Therapie mit Antibiotica kann die Entwicklung von Antikörpern erheblich verzögern. In der Regel sind sie bereits 10 Tage nach Beginn der Erkrankung nachweisbar.

Differentialdiagnose. Mycoplasmapneumonien, Virus-pneumonien, Q-Fieber, Influenza und mitunter auch Miliartuberkulose sind schwierig von Ornithose zu unterscheiden. Darüber hinaus erinnert das klinische Bild an einen Typhus-Paratyphus abdominalis, eine Brucellose oder Leptospirose.

Therapie. Mittel der Wahl sind die Tetracycline, anfangs 2 g täglich oral, nach Besserung 1–1,5 g täglich bzw. Doxycyclin oral, 0,2 g/Tag. Therapiedauer: 2–3 Wochen. Als Alternative kommt Erythromycin in Betracht.

Chloramphenicol ist lediglich als Reservemittel einzustufen.

Prognose. Mit Einführung der modernen Antibioticatherapie beträgt die Letalität heute weniger als 1 %.

Immunität. Die Infektion hinterläßt einen erhöhten Schutz, der jedoch nur als relativ anzusehen ist, so daß Reinfektionen möglich sind und auch gelegentlich vorkommen. Einige Autoren vermuten, daß der Schutz vor einer erneuten Infektion von der Persistenz der Chlamydien im menschlichen Organismus abhängt.

Prophylaxe. Veterinärpolizeiliche Überwachung des Vogelhandels sowie der Geflügelfarmen. Krankenisolierung, Tragen von Gesichtsmasken, da die Erreger durch Tröpfcheninfektion auf das Pflegepersonal übertragen werden können. Desinfektion von Händen sowie Gegenständen, die mit Sputum der Patienten kontaminiert sind. Ziervogel können prophylaktisch mit Antibiotica behandelt werden.

Meldepflicht besteht bereits bei Krankheitsverdacht.

β) Infektionen mit *Chlamydia trachomatis*

Trachom

Chronische Keratoconjunctivitis, die zu Narbenbildung und Erblindung führt.

Erreger. *C. trachomatis*, Immunotypen A, B, Ba und C.

Ca. 400 000 Mio Menschen sind infiziert, ca. 20 Mio. erblindet. Vorkommen in Afrika, Asien und im Mittelmeerraum unter schlechten hygienischen Verhältnissen.

Therapie und Prophylaxe mit Sulfonamiden, Erythromycin und Tetracyclinen.

Diagnose. Immunfluoreszenzserologischer Antigennachweis in cytoplasmatischen Einschlüssen in conjunctivalen Epithelzellen. Aus Conjunctivaabstrichen Anzuchtung in bebrüteten Hühnereiern möglich.

Einschlußconjunctivitis der Erwachsenen und Neugeborenen. Schwimmbadconjunctivitis. Urethritis und Epididymitis beim Mann, Urethritis, Cervicitis, Salpingitis bei der Frau

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

Manifeste und asymptomatische Infektionen. Übertragbarkeit durch Geschlechtsverkehr häufig. Neugeborene werden bei Durchtritt durch infizierte Vagina infiziert.

Mehr als 50 % aller nicht durch eine Infektion mit *N. gonorrhoeae* hervorgerufenen Urethritiden werden durch *C. trachomatis* hervorgerufen: Dysurie, Eiterbildung, Pollakisurie. Große Bedeutung in Westeuropa und in den USA. Neben Urethritis (nicht-gonorrhöisch und postgonorrhöisch), Epididymitis, Reiter-Syndrom, Proctitis; mucopurulente Cervicitis, Endometritis, Salpingitis, Beckenentzündung.

Diagnose. Anzuchtung der Chlamydien in speziellen Gewebekulturen. Nachweis durch Immunfluoreszenz. Bei Einschlußconjunctivitis direkter immunfluoreszenzserologischer Nachweis. Antikörpertiteranstieg im Serum. Antikörpernachweis in Genitalsekreten.

Infektionen des oberen Respirationstraktes

In Zusammenhang mit Einschlußconjunctivitis, wahrscheinlich über Ductus nasolacrimalis Infektion des oberen Respirationstraktes: Pharyngitis, Entzündung der Nasenschleimhaut, Otitis, Otagien.

Bei Neugeborenen, die durch die Mutter angesteckt wurden, kann sich 2–12 Wochen nach der Geburt eine Pneumonie entwickeln. Hinweis durch vorherige Einschlußconjunctivitis. Tachypnoe, Hustenanfälle, Eosinophilie. Kaum Fieber.

Diagnose. Nachweis von *C. trachomatis* in respiratorischen Sekreten. IgM-anti-*C. trachomatis* D–K positiv.

Therapie. Tetracycline bzw. Erythromycin.

Lymphogranuloma inguinale (venereum)

Definition. Das Lymphogranuloma inguinale ist eine v.a. durch Geschlechtsverkehr übertragene Infektionskrankheit, die im Frühstadium zu einer regionalen Lymphadenopathie, evtl. mit Einschmelzung und Fistelbildung, führt und im Spätstadium, in erster Linie bei Frauen, mit schweren chronisch-entzündlichen Prozessen im genitoanorectalen Bereich einhergehen kann. Erreger ist *Chlamydia trachomatis* (Serotypen L1–L3).

Epidemiologie. Die Erkrankung tritt weltweit endemisch in tropischen und subtropischen Gebieten auf. In Europa kommen heute nur noch sporadische, meist von Seeleuten ausgehende Fälle vor. Die Ansteckung erfolgt fast ausschließlich durch Geschlechtsverkehr.

Klinisches Frühstadium. Die Inkubationszeit beträgt 1–4 Wochen. Danach kann sich an der Eintrittsstelle der Erreger eine flüchtige schmerzlose Primärläsion ausbilden, die häufig übersehen wird. In etwa der Hälfte der Fälle wird sie vermißt. Der Primäraffekt besteht in der Regel aus einer kleinen Erosion oder einem erodierten, mitunter auch zentral exulcerierten Knötchen, wobei sich die Veränderungen nach 5–15 Tagen zurückbilden.

Nach lymphogener Ausbreitung rufen die Erreger etwa 2 Wochen später eine Entzündung der regionalen Lymphknoten hervor. Diese betrifft, meist einseitig, die Inguinallymphknoten, wenn die Eintrittspforte der Erreger im Bereich des Penis, der Clitoris, vorderen Vulva oder im Analring lokalisiert war. Bei rectaler Inoculation erkranken die tiefen iliacalen, perirectalen und hypogastrischen Lymphknoten; liegt die Eintrittspforte in der Vagina oder an der Cervix, so sind die tiefen iliacalen und perirectalen Lymphstationen betroffen. Diese anatomischen Gegebenheiten erklären das häufigere Auftreten von Leistenbubonen bei Männern als bei

Frauen. Dabei zeigen sich die Inguinallymphknoten ziemlich hart, wenig druckschmerzhaft und etwa erbs- bis walnußgroß. Leichte Allgemeinstörungen begleiten diese Phase der Erkrankung. Unter Fieberanstieg und Zunahme der Allgemeinbeschwerden entwickelt sich im Verlauf der nächsten 1–2 Wochen eine Periadentitis, die zu harten, schmerzhaften, verbackenen Lymphknotenpaketen führt, wobei der Prozeß innerhalb der nächsten 3–4 Monate abheilen kann. Meist erfolgt jedoch Absceßbildung und Fistelung nach außen, die sich durch Fluktuation und livide Hautverfärbung im Inguinalbereich ankündigen. Es bestehen eine Fistel oder mehrere, in der Regel erfolgt innerhalb der nächsten 10 Monate, selten später, die Abheilung des Prozesses. Auch die subinguinalen und iliacaalen Lymphknoten können mitbefallen sein, weiterhin werden Polyarthritiden, Erythema nodosum, Conjunctivitis und Episkleritis während dieser Krankheitsphase beobachtet.

Klinisches Spätstadium. Bei etwa 30–50% der Frauen ist mit dem Auftreten von *Spätmanifestationen* im Bereich des Rectum, des Anus und der Genitalien zu rechnen. Diese gehen von erregurbedingten chronischen Entzündungen der perirectalen Lymphknoten aus, die das Lymphabflußgebiet von Vagina und Cervix darstellen. Männer entwickeln aus anatomischen Gründen somit nur selten (1–2%) diese Form der Komplikation, die mit stenosierenden Entzündungen am Rectum, ausgeprägten periproktitischen Infiltraten, Abscessen und Fistelungen, analen Hautwucherungen, chronischen Ulcerationen an der Vulva, genitaler Elephantiasis sowie Destruktionen in diesem Bereich einhergeht (sog. genitoanorectales Syndrom). Dieses Stadium der Erkrankung kann sich über Jahre und Jahrzehnte hinziehen, wobei in einigen Fällen eine chronische Proktitis bestehen bleibt, meist jedoch eine mehr oder weniger ausgeprägte Stenose im Mastdarm relativ frühzeitig auftritt. Mitunter sind auch höhergelegene Darmabschnitte (Sigmoid, Colon descendens) in den chronisch entzündlichen Prozeß einbezogen.

Diagnose und Differentialdiagnose. Der schmerzlose Primäraffekt wird in der Regel kaum bemerkt, so daß die Patienten erst im Stadium der inguinalen Lymphknotenschwellung zum Arzt gehen. Dabei müssen Lymphadenopathien durch pyogene Erreger, Lues, Ulcus molle, Katzenkratzkrankheit, Tularämie sowie maligne Lymphome und incarcerierte Hernien ausgeschlossen werden. Im Spätstadium: Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Mykosen, Tuberkulose und Carcinome.

Bakteriologisch-serologische Befunde. In gefärbten Ausstrichen aus Eiter und Biopsiematerial lassen sich färbend oder immunfluoreszenzserologisch die Chlamydien darstellen. Eine Anzüchtung ist durch Vermehrung im Dottersack embryonierter Hühnereier möglich oder durch Verimpfung auf Gewebekulturen oder intracerebral an Mäuse. In der KBR läßt sich ein Titeranstieg nachweisen. Der Test wird erst 2–3 Wochen nach Be-

ginn der Erkrankung positiv. Nach erfolgreicher Behandlung fällt der Titer wieder ab. Die Antikörper sind nicht LGV-spezifisch. Neuerdings hat man spezifische Proteinantigene (L1–L3) isoliert, gegen die spezifische Antikörper in der Gegenstromelektrophorese nachgewiesen werden können. Die Existenz spezifischer cellullärer Immunreaktionen kann durch eine Hautreaktion vom verzögerten Typ nachgewiesen werden. Ablesung nach 48–96 h. Knotenbildung ist charakteristisch. Kontrollreaktion muß negativ bleiben. Der Test (Frei-Test) ist nur verläßlich, wenn man nicht das für den ursprünglichen Frei-Test verwendete hitzestabile Chlamydiengruppenantigen verwendet, sondern mit verdünnter Säure extrahierte Proteinantigene. Die Reaktion wird 2–4 Wochen nach Erkrankung erstmals positiv. Sie bleibt es lebenslang. Die klinische Diagnose wird deshalb nicht sicher gestützt.

Therapie. In den meisten Fällen heilt die Krankheit unter Tetracyclinbehandlung (Tetracyclin 2 g oder Minocyclin, täglich 0,2 g oral für 3 Wochen) ab.

Auch Sulfonamide und Cotrimoxazol sind wirksam.

12. Mykoplasmen

Mikrobiologische Vorbemerkung. Mykoplasmen können als zellwandfreie Evolutionsformen von Bakterien aufgefaßt werden, die natürlicherweise an ihre Wirtsorganismen, Pflanze, Tier und Mensch, adaptiert sind, sich jedoch in zellfreien künstlichen Züchtungsmedien vermehren lassen.

Man faßt die zellwandlosen Prokaryonten in der Klasse der Mollicutes zusammen und unterscheidet 3 Genera, *Acholeplasma*, *Mycoplasma* (mehr als 40 Species) und *Ureaplasma*. Aus menschlichem Untersuchungsmaterial werden folgende Species isoliert:

Respirationstrakt: *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma orale*, *Mycoplasma salivarius*, *Mycoplasma faucium* und *Mycoplasma buccale*.

Urogenitaltrakt: *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma fermentans*. Bei *Mycoplasma hominis* lassen sich mindestens 7 Serotypen abgrenzen.

Infektionen des Respirationstraktes (Tröpfcheninfektion) werden in erster Linie durch *Mycoplasma pneumoniae* hervorgerufen (leichte und schwere Erkrankungen des oberen Respirationstraktes mit oder ohne Ohrbeteiligung, Otitis media, Myringitis; Bronchopneumonie; primär atypische Pneumonie; klinisch inapparente Infektionen). *Mycoplasma hominis* und *Ureaplasma urealyticum* besiedeln die normalen Schleimhäute des Urogenitaltraktes von Mann und Frau (ca. 60% positiv; sexueller Kontakt erhöht den Befall). Zusätzliche Bedingungen führen zu Erkrankungen. Bei männlicher Urethritis und bei Prostatitis hat man *Mycoplasma hominis* und *Ureaplasma urealyticum* isoliert. Ihre pathogene Bedeutung ist nicht ganz gesichert.

a) Infektionen durch *Mycoplasma pneumoniae*

Definition. *Mycoplasma-pneumoniae*-Infektionen verlaufen als Erkrankungen der oberen und unteren Luftwege mit grippeähnlichen Symptomen, wobei eine Pneumonie hinzutreten kann.

Epidemiologie. Infektionen mit *Mycoplasma pneumoniae* sind weltweit verbreitet. Sie treten sporadisch, endemisch oder seltener in Form von kleinen Epidemien während des ganzen Jahres auf. Die Infektion führt zu Erkrankungen der oberen und unteren Luftwege oder verläuft asymptomatisch, bei etwa 3–10% der Infizierten tritt eine atypische Pneumonie auf.

Etwa $\frac{2}{3}$ aller Infektionen fallen in die Altersgruppe zwischen 10–25 Jahre, der Rest verteilt sich auf Kinder und ältere Erwachsene. Es ist bisher noch ungeklärt, weshalb Pneumonien mit zunehmendem Alter der Infizierten immer häufiger beobachtet werden. Bei Jugendlichen ist *Mycoplasma pneumoniae* überhaupt der häufigste Erreger einer Pneumonie. Die Infektion wird von Mensch zu Mensch übertragen. Als Infektionsquelle kommen in der Regel nur akut Kranke und hustende Personen und nicht asymptomatische Keimträger in Frage. Dabei verläuft die Ausbreitung der Infektion relativ langsam (im Mittel 3 Wochen), womit die Bedeutung eines sehr engen Kontaktes für die Ansteckung umschrieben ist. Diese Voraussetzung ist v.a. in Truppenunterkünften, Internaten und Familien gegeben.

Pathogenese. Die Mykoplasmainfektion der Lungen verläuft unter dem Bild einer Bronchopneumonie, interstitiellen oder lobären Pneumonie. Histologisch werden mononucleäre peribronchiale und peribronchioläre Infiltrate beobachtet, die sich in die benachbarten Alveolarsepten ausbreiten. Die Pathogenese dieser Veränderungen ist bisher noch ungeklärt. Möglicherweise sind immunpathologische Vorgänge von Bedeutung. Diesbezügliche Hinweise ergeben sich aus dem Nachweis von zirkulierenden Immunkomplexen sowie aus vasculären Veränderungen, die mit mannigfaltigen Hautläsionen einhergehen. Weiterhin zeigen Patienten mit Antikörpermangelsyndromen einen besonders schweren und langen Verlauf bei Mykoplasmainfektionen, röntgenologisch werden jedoch nur geringe oder keine Lungenveränderungen beobachtet.

Bei etwa der Hälfte aller Patienten mit Mykoplasmapneumonien können Kälteagglutinine im Serum nachgewiesen werden. Der Titer dieser gegen das I-Antigen von Erythrocyten gerichteten Antikörper der IgM-Klasse korreliert mit der Schwere des Krankheitsbildes, wobei hohe Titer oftmals mit dem Auftreten von Hämolyse assoziiert sind. Es ist anzunehmen, daß diese Autoantikörper als Folge einer Immunisierung mit kreuzreagierenden Antigenen von Mykoplasmen auftreten. Seltener werden sie auch im Verlauf von atypischen Pneumonien, die auf Adenovirusinfektionen beruhen oder bei Influenza, infektiöser Mononucleose, Tumoren und anderen Erkrankungen beobachtet.

Klinisches Bild. Die Inkubationszeit beträgt 10–20 Tage. Meist stellen sich zunächst leichte katarrhalische Prodromi ein, denen ein grippeähnliches Krankheitsbild mit heftigen Kopf- und Gliederschmerzen sowie Reizhusten folgt, wobei ein Schnupfen meist fehlt. Das Fieber zeigt eine hohe Continua von 4–6 Tagen Dauer, um dann lytisch abzufallen. Schüttelfrost tritt nicht auf. Die entzündlichen Erscheinungen der oberen Luftwege (Pharyngitis, Laryngitis, Tracheobronchitis, evtl. Conjunctivitis) sind nicht von denen durch andere Erreger zu unterscheiden. Die Infektion kann unter diesem Symptomenbild ausheilen – in 3–10% der Fälle schließt sich eine Pneumonie an.

Der Husten wird im Verlauf der 1. Woche immer quälender, er tritt meist nachts auf, oft in Form von Paroxysmen. Der Auswurf ist spärlich, selten blutig. Die Pneumonie entwickelt sich innerhalb von 10 Tagen, wobei die Diskrepanz zwischen den fehlenden oder geringen physikalischen Befunden und den oft massiven röntgenologischen Veränderungen besonders charakteristisch ist. Es finden sich homogene, wenig dichte Infiltrate von unterschiedlicher Ausdehnung, die meist einseitig im Unterlappen, aber auch beidseitig lokalisiert sind. Bei zentralem Sitz in Form parahilärer Infiltrate ergeben sich erhebliche differentialdiagnostische Schwierigkeiten gegenüber einem Bronchialcarcinom. Pleuritische Veränderungen fehlen in der Regel. Die Infiltrate persistieren oft bis 3 oder 4 Wochen, der Husten bleibt im Durchschnitt 17 Tage bei Kindern und 27 Tage bei Erwachsenen bestehen.

Die Allgemeinuntersuchung ergibt relative Bradykardie, im Blutbild bestehen normale oder erhöhte Leukozytenzahlen, die Thrombocyten sind mitunter erniedrigt. Die BSG ist stets stark beschleunigt und fällt nur langsam ab. Die Transaminasen sind häufig erhöht.

Komplikationen. Der Krankheitsverlauf ist in der Regel gutartig. Besonders bei Erwachsenen kann der Husten mitunter monatelang anhalten. Hautveränderungen in Form eines maculopapulösen oder urticariellen Exanthems, als Erythema multiforme, Erythema nodosum, selten auch als Stevens-Johnson-Syndrom (Erythema multiforme pluriorificialis), treten bei etwa 17% der Patienten relativ spät im Verlauf der Erkrankung auf und werden auf immunologisch bedingte, vasculitische Reaktionen gegenüber dem Erreger zurückgeführt. Seltene Komplikationen sind Arthritis, Myokarditis, Perikarditis sowie Meningoencephalitis, aseptische Meningitis, Guillain-Barré-Syndrom, akute, autoimmunologisch bedingte hämolytische Anämien und thrombopenische Purpura sowie Stomatitis, Conjunctivitis, Hepatitis und Pankreatitis. Eine Beteiligung des Trommelfells wird bei Kindern häufig beobachtet.

Diagnose. Die Verdachtsdiagnose gewinnt an Wahrscheinlichkeit, wenn bei einem grippeähnlichen Krankheitsbild mit unproduktivem Husten durch die Röntgenuntersuchung Lungeninfiltrate aufgedeckt werden, deren Ausdehnung eine deutliche Diskrepanz zu den

nur geringfügigen physikalischen Befunden zeigt. Darüber hinaus können epidemiologische Charakteristika dieser Erkrankung weiterhelfen: so der hohe Anteil Mykoplasma-bedingter Pneumonien bei Teenagern, Studenten und Soldaten, weiterhin das zeitlich verschobene Auftreten der Erkrankung im Abstand von etwa 3 Wochen bei Familienangehörigen, Internatsschülern etc.

Bakteriologisch-serologische Befunde. Als Untersuchungsmaterial für die Anzüchtung von *Mycoplasma pneumoniae* sind Rachenabstrich und Sputum geeignet. Die Keime sind gegenüber Austrocknung hochsensibel. Das Untersuchungsmaterial sollte deshalb in einem Transportmedium (z.B. Bouillon mit Zusatz von 0,5% Rinderalbumin und Penicillin) zum Versand kommen. Der Kulturversuch auf Spezialnährböden ist nur bei Zusammenarbeit mit einem erfahrenen Labor möglich. Die Diagnose wird in der Regel durch Nachweis des Anstieges der Titer komplementbindender Antikörper gestellt. Einsenden von Serum im Abstand von 8 Tagen.

Therapie. Therapeutisch kommen Tetracycline (1–2 g täglich p.o. bzw. Rolitetracyclin 0,5 g) bzw. Doxycyclin (200 mg täglich) oder Erythromycin (1–2 g täglich) in Betracht. Therapie-dauer 7–10 Tage. Die Tetracycline haben den Vorzug einer Wirkung auch bei Pneumonien durch Chlamydien und Rickettsien. Bei Kindern unter 5 Jahren ist Erythromycin vorzuziehen (Gefahr der Einlagerung von Tetracyclinen in Zähne und Knochensubstanz!).

Trotz adäquater antibiotischer Therapie kann *Mycoplasma pneumoniae* oftmals während und auch über längere Zeit nach Abschluß der Behandlung in Rachenabstrichen nachgewiesen werden. Frührezidive sind selten. Da hämolytische Krisen durch die serologisch nachweisbaren Kälteagglutinine ausgelöst werden können, sollte der Patient allgemein, speziell auch an unbedeckten Körperstellen (Hände, Füße), vor Kälteexposition geschützt werden.

Prognose. Sie ist gut, Komplikationen sind selten, Todesfälle werden nur vereinzelt beobachtet. Eine Immunophylaxe ist in Erprobung.

β) Differentialdiagnose der Pneumonieformen

Der Begriff „primär atypische Pneumonie“ wurde um das Jahr 1940 für verschiedene, klinisch kaum differenzierbare Krankheitsbilder mit nicht bakteriell-bedingten Pneumonien reserviert, deren Erreger, bis auf Influenzaviren und Psittakose, unbekannt waren. Heute werden neben *Mycoplasma pneumoniae*, Chlamydien und Influenzaviren noch weitere Erreger ätiologisch mit dem Auftreten einer atypischen Pneumonie in Verbindung gebracht, wie Tabelle 18 zeigt.

Die Mykoplasmapneumonie kann leicht mit Pneumonien anderer Genese verwechselt werden:

Bakterielle Pneumonien. Die Pneumokokkenpneumonie beginnt charakteristischerweise abrupt, der Verlauf ist schwer, das Sputum rostbraun. Die Infiltrate befallen meist einen ganzen Lappen, die physikalischen Befunde

sind ausgeprägt. Pneumonien durch Staphylokokken und durch gramnegative Erreger zeigen ebenfalls einen schweren Verlauf und gehen, wie auch die Pneumokokkenpneumonie, oft mit Schüttelfrost sowie einer Leukocytose mit Linksverschiebung einher. Häufig können die Erreger aus dem Sputum oder Blut angezüchtet werden.

Viruspneumonien. Das Respiratory-syncytial-(RS-)Virus ist bei Kindern unter 5 Jahren der häufigste Erreger einer Pneumonie, weiterhin kommen Parainfluenza- und Adenoviren als häufige Ursachen in Frage. Pneumonien bei Influenzavirusinfektionen verlaufen oftmals unter

Tabelle 18. Differenzierung der „atypischen Pneumonien“

Erreger	Diagnostik
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	KBR auf Mykoplasmen, bakteriologisch
<i>Chlamydia psittaci</i>	KBR auf Ornithose, Verimpfung des Erregers auf Mäuse und in Dottersack des embryonalen Hühnereies
<i>Rickettsia burnetii</i> (Q-Fieber)	KBR auf <i>Rickettsia burnetii</i>
Influenzaviren, Parainfluenzaviren	Hämagglutinationshemmungstest und KBR, Anzüchtung
Masernvirus	Hämagglutinationshemmungstest
Respiratory-syncytial-(RS-)Virus	Anzüchtung, evtl. Serologie
Adenoviren	Serologie, Virusisolierung
<i>Legionella pneumophila</i>	Serologie, bakteriologisch
<i>Pneumocystis carinii</i>	Parasitennachweis (färberisch), evtl. Serologie (KBR, indirekte Immunofluoreszenz)

Abb. 21. Typischer Röntgenbefund bei Viruspneumonie

dem Bild einer Superinfektion mit Staphylokokken oder Pneumokokken besonders schwer. Das Röntgenbild zeigt bei Viruspneumonien fleckige und streifige Veränderungen, der physikalische Befund ist auffallend gering (Abb. 21). Im Blutbild besteht relative Leukopenie mit Linksverschiebung.

Ornithose (Psittakose). Die Erkrankung beginnt plötzlich mit Fieber, Kopfschmerzen, Rücken- und Gliederschmerzen sowie Lichtscheu. In der Anamnese besteht Kontakt zu Ziervögeln. Die pulmonalen Infiltrate verändern sich oftmals in kurzer Zeit und zeigen häufig eine keilförmige Konfiguration. Die physikalischen Befunde sind gering und erst spät nachweisbar. Das Blutbild zeigt relative Leukopenie mit Linksverschiebung, später können die Werte ansteigen.

Rickettsienpneumonien. Bei Fleckfieber, Rocky mountain spotted fever, Q-Fieber und Tsutsugamushifieber können Pneumonien auftreten, die der Mykoplasmapneumonie ähneln. Dabei ist die Diagnose eines Q-Fiebers besonders schwer zu stellen, da das bei den übrigen

Rickettsiosen zu beobachtende Exanthem fehlt und die Erkrankung primär unter dem Bild einer atypischen Pneumonie verläuft. Im Blutbild besteht relative Leukopenie mit Linksverschiebung.

Pilzpneumonien. Bei Coccidioidomykose können in der ersten Krankheitsphase Lungenveränderungen auftreten, die denen bei Mykoplasmapneumonien ähneln. Auch Lungenbefunde bei Blastomykose und Histoplasmosen zeigen gelegentlich das Bild einer atypischen Pneumonie.

Nicht selten bestehen Ähnlichkeiten zwischen *tuberkulösen Lungeninfiltraten* und Mykoplasmapneumonien. Bei zentraler parahilärer Lokalisation der Mykoplasmapneumonie ist in erster Linie ein Bronchialcarcinom auszuschließen. Schließlich müssen Lungeninfarkte, Atelektasen, Sarkoidose, Pneumokoniose, eosinophile Infiltrate und Berylliumvergiftungen gegenüber einer atypischen Pneumonie durch *Mycoplasma pneumoniae* differentialdiagnostisch abgegrenzt werden.

Die Tabelle 19 gibt einen Gesamtüberblick über die Erreger von Pneumonien.

Tabelle 19. Überblick über die Erreger von Pneumonien

Bakterien	Viren, Chlamydien, Mykoplasmen, Rickettsien, Pilze, Protozoen	Allergisch bedingte Lungeninfiltrate bei Parasitosen
1 <i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 Influenzaviren	1. Eosinophile Lungeninfiltrate durch:
2 <i>Klebsiella pneumoniae</i> (Friedlander)	2 Parainfluenzaviren	- Ascariden
3. <i>Haemophilus influenzae</i>	3. Masernvirus	- Ancylostoma
4 Enterokokken, <i>Streptococcus pyogenes</i>	4 Respiratory-syncytial-(RS-)Virus	- <i>Strongyloides stercoralis</i>
5. Enterobakterien (<i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> spp., <i>Pseudomonas aeruginosa</i> etc.)	5. Adenoviren	- <i>Trichinella spiralis</i>
6. <i>Staphylococcus aureus</i>	6. Cytomegalieviren (häufig Reaktivierung einer persistierenden latenten Infektion bei Immunsuppression)	- <i>Schistosoma haematobium</i> , <i>mansoni</i> , <i>japonicum</i>
7 Bacteroides spp. Anaerobe Streptokokken Clostridien	7. <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	- Filariae
8. <i>Legionella pneumophila</i> (Legionärskrankheit)	8. Q-Fieber (Fleckfieber, Rocky mountain spotted fever, Tsutsugamushi-Fieber)	- <i>Funicula hepatica</i>
9 <i>Actinomyces israelii</i>	9. Ornithose (Psittakose)	- <i>Capillaria hepatica</i>
10 <i>Nocardia asteroides</i>	10 Pilze	- <i>Echinococcus cysticus</i>
11. <i>Pseudomonas pseudomallei</i>	- <i>Histoplasma capsulatum</i>	- <i>Cysticercus cellulosae</i>
12 <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	- <i>Coccidioides immitis</i>	- <i>Clonorchis sinensis</i>
13 Spezifische Begleitpneumonien bei:	- <i>Candida albicans</i> (Soor)	
- Brucellose (Morbus Bang, Maltafieber)	- Blastomyces spp.	
- Tularämie (<i>Francisella tularensis</i>)	- <i>Aspergillus fumigatus</i> und <i>niger</i>	
- Pest (<i>Yersinia pestis</i>)	- Mucormykose (Absidia, Mucor, Rhizopus)	
- Milzbrand (<i>Bacillus anthracis</i>)	11. <i>Toxoplasma gondii</i>	
- Typhus und Paratyphus abdominalis	12 <i>Pneumocystis carinii</i>	
- Keuchhusten		
14. Sekundärpneumonien durch bakterielle Superinfektionen (Pneumokokken, Staphylokokken, Streptokokken, Enterobakterien etc.) bei fast allen Infektionskrankheiten, besonders häufig bei Virusgrippe, Keuchhusten, Masern, Typhus, Rickettsiosen (Fleckfieber) u. a.		

13. Legionella

Mikrobiologische Vorbemerkungen. Die Gattung *Legionella* umfaßt 8 Species, einige mit mehreren Serotypen. Die aeroben, gramnegativen Bakterien wachsen nur auf komplexen Medien. Menschenpathogen ist *L. pneumophila*, Erreger von Pneumonien. Diese eigentümliche Form einer Pneumonie mit hoher Letalität wurde erstmals bei einer Zusammenkunft amerikanischer Kriegsveteranen in Philadelphia im Jahre 1976 beobachtet. Inzwischen sind weitere Ausbrüche, z.T. zurückliegend, bekannt geworden. Auch in Europa sind inzwischen viele Fälle, auch größere Ausbrüche, zuletzt 1986 in England, beschrieben worden. Der aus Lungengewebe tödlich verlaufender Fälle isolierte Erreger, *Legionella pneumophila*, kann in embryonierten Hühnereiern, im Meerschweinchen, ferner auf bakteriologischen Spezialnährböden (L-Cysteinbedarf) vermehrt werden. Er besitzt Eigenschaften von Bakterien (stäbchenförmig; Größe 0,5–0,7 × 2–20 µm; gramnegativ; nicht säurefest, nicht sporenbildend). Es scheint der erste beschriebene Vertreter eines neuen Bakteriengenus zu sein, das durch gaschromatographisch nachweisbare verzweigte Fettsäureketten, die in bestimmten Verhältnissen zu unverzweigten Fettsäuren stehen, charakterisiert ist. Mindestens 4 Serotypen sind unterscheidbar. *L. pneumophila* kann außer der typischen Legionärskrankheit auch das Pontiac-Fieber hervorrufen, eine generalisierte Infektion mit niedrigem Manifestationsindex (1–5%), die gutartig verläuft (Hauptsymptome: hohes Fieber, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen).

Legionärskrankheit

Epidemiologie und Pathogenese. Die Erkrankung tritt saisonal gehäuft in den Spätsommer- und Herbstmonaten auf. Die Übertragung erfolgt mit großer Wahrscheinlichkeit nicht direkt von Mensch zu Mensch. Soweit endgültige Aussagen bisher möglich sind, handelt es sich um eine aerogene Infektion, wobei der normale Standort des Erregers Lebewesen im Boden oder Wasser sein dürften. Wahrscheinlich kommt der Keim weltweit vor, v.a. in der technisch modifizierten Umwelt des Menschen (Klimaanlagen, Kühltürme). Bemerkenswerterweise werden in den USA zahlreiche Ausbrüche in Krankenhäusern beobachtet. Für europäische Verhältnisse ist die Beobachtung bedeutungsvoll, daß das Erkrankungsrisiko während oder nach Reisen in den Mittelmeerraum (Spanien) möglicherweise besonders groß ist.

Die Erkrankung tritt sporadisch oder gehäuft unter dem Bild eines hochfieberhaften Infekts auf, der mit oder ohne Pneumonie einhergehen kann. Der Anteil von pneumonischen Verläufen im Rahmen von Ausbrüchen mit der Legionärskrankheit liegt zwischen 0 und 95%. Nach prospektiven und epidemiologischen Studien sind mindestens 10% aller Pneumoniefälle durch Legionellen bedingt. Damit rangieren Legionellen nach den Pneumokokken an 2.Stelle als Erreger primärer Pneumonien.

Eine klare Altersabhängigkeit scheint für die Legionärskrankheit nicht zu bestehen, wenn auch die meisten Erkrankungen bei Erwachsenen mittleren und höheren Alters beobachtet wurden. Männer erkranken häufiger als Frauen (2,8:1), besonders gefährdet sind abwehrgeschwächte Personen.

Klinisches Bild. Die Inkubationszeit beträgt 2–10 Tage. Der Krankheitsverlauf variiert von relativ milden grippeähnlichen Infektionen bis zur schweren Pneumonie, wobei andere Organe mitbeteiligt sein können. Auch asymptomatische Infektionen kommen vor, wie Seroconversionen bei Personen ohne Hinweis auf eine Erkrankung beweisen.

In typischen Fällen leiten Prodromi in Form von Krankheitsgefühl, Übelkeit, Kopf- und diffusen Muskelschmerzen das Krankheitsbild ein. Schon nach kurzer Zeit steigt das Fieber rasch auf 39–41 °C an, häufig verbunden mit Schüttelfrösten. Ein trockener unproduktiver Husten besteht in der Regel, desgleichen können Hämoptoe, pleuritische Symptome, Dyspnoe, abdominale Schmerzen und Durchfälle auftreten. Röntgenologisch finden sich in der Frühphase nur geringe Lungeninfiltrationen, jedoch können sich unter anhaltend remittierendem Fieber massive ein- oder beidseitige Bronchopneumonien entwickeln, die häufig von einem Pleuraerguß begleitet werden. Dabei können schwere Atemnot, Schock und u.U. Tod eintreten, meist um den 7. Krankheitstag. Die Erkrankung ähnelt dem Bild einer schweren Viruspneumonie. Wird die Infektion überstanden, so tritt nach 3–4 Tagen eine lytische Entfieberung ein, wobei der Husten produktiv wird, jedoch kaum eitrig. Die Lungenveränderungen bilden sich vom 10. Tag an langsam zurück. Bei einigen Patienten stehen die Zeichen einer toxischen Enzephalopathie mit Somnolenz oder Verwirrheitszuständen ganz im Vordergrund. Darüber hinaus gibt es Verläufe mit profusen Durchfällen, wobei die pulmonalen Veränderungen gelegentlich auch ausbleiben können.

In der Regel besteht eine mäßige Leukocytose mit Linksverschiebung, Werte unter 6000 Leukocyten sind äußerst selten, die BSG ist erhöht.

Die Letalität der pneumonischen Verlaufsform liegt zwischen 15%–19%.

Von der typischen Legionärskrankheit ist das sog. *Pontiac-Fieber* als weitere Legionellose abzugrenzen. Es handelt sich um eine leichte Erkrankung, die einer fieberhaften Erkältung entspricht und bisher nur epidemisch beobachtet wurde. Die Symptome klingen ohne Therapie in ungefähr 1 Woche wieder ab. Die Inkubationszeit beträgt 1–2 Tage.

Diagnose und Differentialdiagnose. Eine auf den Erreger bezogene Diagnose ist mit klinischen Mitteln allein nicht möglich. Differentialdiagnostisch müssen alle anderen Pneumonieförmigen, insbesondere Viruspneumonien, bedacht werden (s.S.184). Bei nichtpneumonischen Formen sind alle hochfieberhaften Infekte (Virusinfektionen, evtl. Sepsis) auszuschließen.

Bakteriologisch-serologische Befunde. Blut zur Untersuchung auf Titeranstieg immunfluoreszenzserologisch nachweisbarer Antikörper; direkter Nachweis bakterieller Antigene in Sputum und Urin; Sputum: Kultur, Tierversuch (Meerschweinchen); embryoniertes Hühnerei.

Therapie. Mittel der Wahl ist Erythromycin, initial 500–1000 mg i. v. alle 6 h, später oral. Auch Rifampicin ist sehr gut wirksam, 2- bis 4mal 300 mg oral.

14. Infektionen mit vermuteter bakterieller Ätiologie

Katzenkratzkrankheit

Definition. Die seltene Erkrankung entwickelt sich im Anschluß an einen Primäraffekt an der Haut als uni- oder multilokuläre Lymphadenitis, die meist spontan wieder abheilt. Der kausale Erreger ist mit hoher Wahrscheinlichkeit ein kleines, pleomorphes, gramnegatives Bakterium.

Epidemiologie. Die Katzenkratzkrankheit ist weltweit verbreitet. Bevorzugt sind Kinder und Jugendliche befallen. Vor Ausbruch der Erkrankung wird in 90% der Fälle Kontakt mit Katzen, Kratzen oder Biß durch Katzen angegeben, die selbst gesund sind. Die Erkrankung kann jedoch auch nach Kontakt mit anderen Tieren (Hunde, Affen) oder durch Verletzung mit scharfen Gegenständen (Dornen, Nadeln etc.) auftreten. Infektionen von Mensch zu Mensch sind wahrscheinlich nicht möglich.

Klinisches Bild. Wenige Tage nach dem Kratzer kann am Eintrittsort ein Primäraffekt in Form einer furunkelähnlichen Läsion entstehen, der 5 Tage bis mehr als 2 Monate nach der Verletzung eine meist schmerzhafte Lymphadenitis ohne begleitende Lymphangitis folgt. In der Regel sind lediglich die regionalen Lymphknotengruppen befallen. Histologisch zeigen sich tuberculoide Epitheloidzellgranulome, die später abscedieren und häufig zu Einschmelzungen und Fistelbildungen führen. Krankheitsgefühl und Kopfschmerzen sind häufige Symptome. Temperaturerhöhungen zwischen 38–40 °C können flüchtig oder über viele Wochen bestehen. Mitunter werden ein Erythema nodosum und morbilliforme oder maculopapulöse Exantheme beobachtet. Die Abheilung erfolgt nach wenigen Wochen oder auch erst nach Monaten spontan. Todesfälle sind bisher nicht bekannt geworden.

Komplikationen. Vereinzelt tritt eine Meningoencephalitis mit Krämpfen und Koma auf, die jedoch in der Regel ausheilt. Ebenfalls seltene Komplikationen sind osteolytische Läsionen, Pneumonien, Hepatosplenomegalie und thrombocytopenische Purpura.

Bei 5% der Fälle verläuft die Katzenkratzkrankheit unter dem Bild eines oculoglandulären Symptomenkomplexes mit Conjunctivitis (wahrscheinliche Eintrittspforte der Erreger) und präauriculärer Lymphadenopathie.

Diagnose. Die Verdachtsdiagnose wird gestellt, wenn kurze Zeit nach Katzenkontakt oder nach Verletzung ein furunkelähnlicher Primäraffekt an der Haut mit nachfolgender Adenopathie auftritt. In Gewebeschnitten infizierter Lymphknoten ähnliche Elementarkörper wie bei Psittakose.

Laborbefunde. Der Hauttest wird mit Eitermaterial durchgeführt, das 1:5 verdünnt und anschließend 10 h lang bei 60 °C erhitzt wird. Die Reaktion ist bei Patienten mit typischer Erkrankung in der Rekonvaleszenz positiv (Reaktion vom verzögerten Typ nach 24 h). Nachweis pleomorpher, kleiner gramnegativer Stäbchen mit einer Silberfärbung in den Capillarwänden und Makrophagen in den Keimzentren von Lymphknoten. Erreger? Anzüchtung bislang nicht möglich.

Differentialdiagnose. Infektionen durch Streptokokken oder Staphylokokken sowie Tularämie, Rattenbißfieber, Lues, Milzbrand und Inoculationstuberkulose sind auszuschließen. Weiterhin ist an Lymphogranuloma inguinale, Toxoplasmose, Bubonepest, Brucellose, weichen Schanker, infektiöse Mononucleose, Morbus Boeck (Sarkoidose) sowie Lymphome und Lymphknotenmetastasen zu denken.

Therapie. Die Unkenntnis der Erregernatur läßt keine definitive Aussage über die geeignete Chemotherapie zu. Den bisherigen Vermutungen zufolge würden Tetracycline am ehesten Erfolgsaussichten versprechen. Dies wird unterstrichen durch den Eindruck günstiger Einwirkungen auf den Verlauf der Erkrankung. Wenn überhaupt eine Chemotherapie indiziert ist, sollten Tetracycline gewählt werden. Sonst richtet sich die Therapie nach den Maßnahmen der sog. kleinen Chirurgie.

Prophylaxe. Isolationsmaßnahmen sind nicht notwendig, da eine Übertragung der Erkrankung von Mensch zu Mensch bisher nicht bekannt wurde. Desinfektionsmaßnahmen bei Kontakt mit eiternden Wunden werden empfohlen. Verdächtige Tiere müssen nicht getötet werden.

D. Protozoenbedingte Infektionskrankheiten

R. Eckhardt, R. Thomssen und G. Mössner

Die wichtigsten menschenpathogenen Protozoen sind in Tabelle 20 (s. S. 188) zusammengestellt.

Tabelle 20. Die wichtigsten menschenpathogenen Protozoen

Klasse	Genus und Species	Vorkommen und Nachweis	Erkrankung
Flagellaten	<i>Giardia lamblia</i> (intestinalis)	Duodenalsekret, Stuhl, Dünndarmbiopsie	Lambliasis (Giardiasis)
	<i>Trichomonas vaginalis</i>	Vagina, Urethra, Prostata	Colpitis, Urethritis, Prostatitis
	<i>Leishmania donovani</i>	Blut, Knochenmark, Milz, Lymphknoten	Viscerale Leishmaniose (Kala-Azar)
	<i>Leishmania tropica</i> , <i>Leishmania major</i> , <i>Leishmania aethiopica</i>	Haut- und Schleimhautbiopsien	Cutane (Orientbeule u.a.) und mucocutane (Espundia u.a.) Formen
	<i>Leishmania brasiliensis</i> , <i>Leishmania peruviana</i> , <i>Leishmania mexicana</i>		
	<i>Trypanosoma brucei gambiense</i>	Blut	Schlafkrankheit
	<i>Trypanosoma brucei rhodesiense</i>	Blut	Schlafkrankheit
	<i>Trypanosoma cruzi</i>	Blut	Chagas-Krankheit
Amöben	<i>Entamoeba histolytica</i>	Dickdarm, Caecum, terminales Ileum, extraintestinal (Leber, Pleura, Lunge, Gehirn etc.), Stuhl, Schleimhautabstriche und -biopsien, Aspiration aus Abscessen, Pleurapunktion	Amöbiasis (Amöbenruhr)
	<i>Naegleria gruberi</i>	ZNS, Liquor	Meningoencephalitis
	<i>Naegleria fowleri</i>	ZNS, Liquor	Meningoencephalitis
	<i>Acanthamoeba</i> -Species	ZNS, Liquor	Meningoencephalitis
Sporozoen	<i>Plasmodium vivax</i>	Blut (Erythrocyten), Leber	Malaria tertiana
	<i>Plasmodium ovale</i>	Blut (Erythrocyten), Leber	Malaria tertiana
	<i>Plasmodium malariae</i>	Blut (Erythrocyten), Leber	Malaria quartana
	<i>Plasmodium falciparum</i>	Blut (Erythrocyten), Leber	Malaria tropica
	<i>Plasmodium cynomolgi</i> , <i>brasiliense</i> , <i>eylesi</i> , <i>knowlesi</i> , <i>schwetschi</i> , <i>inui</i> (= Affen-malaria)	Blut (Erythrocyten), Leber	Experimentelle Übertragung durch infizierte Moskitos bzw. Blut von Affen auf Menschen
	<i>Plasmodium knowlesi</i> und <i>simium</i> (= Affenmalaria)	Blut (Erythrocyten), Leber	Natürliche Infektion beim Menschen nachgewiesen
	<i>Isospora belli</i> und <i>Isospora hominis</i>	Dünndarm, Dünndarmbiopsie, Stuhl (Oocysten)	Coccidiose (fiebrhafte Durchfallerkrankung)
	<i>Toxoplasma gondii</i>	Verschiedene innere Organe, Blut, Liquor, Exsudate, Biopsien	Toxoplasmose
	<i>Pneumocystis carinii</i>	Lunge	Interstitielle plasmacelluläre Pneumonie
	<i>Sarcocystis lindemanni</i>	Herz- und Skelettmuskulatur, Zungen- und Larynxmuskulatur autopsisch	Pathogenität für den Menschen zweifelhaft
	<i>Cryptosporidium</i>	Darm, Stuhl	Schwere Diarrhoe bei AIDS
	<i>Babesia divergens</i> <i>Babesia microti</i>	Blut	Babesiose
Ciliophora (Ciliata)	<i>Balantidium coli</i>	Dickdarm, terminales Ileum, Stuhl	Balantidenruhr

I. Flagellaten

1. Leishmaniasen

Definition. Unter Leishmaniasen werden Erkrankungen zusammengefaßt, die durch Protozoen der Gattung *Leishmania* verursacht und durch blutsaugende Mückenarten aus der Familie der Schmetterlingsmücken, die Phlebotomen, in der Alten Welt, durch die *Lutzomyia* in der Neuen Welt auf den Menschen übertragen werden. Man unterscheidet 3 Formen der Erkrankung, von denen der Kala-Azar als generalisierte Infektion (viscerale Leishmaniose) von den lokalen Erkrankungen an Haut und Schleimhäuten zu unterscheiden ist, die als Orientbeule (cutane Leishmaniose), als diffuse cutane Leishmaniose und als amerikanische Haut- und Schleimhautleishmaniose (mucocutane Leishmaniose) bezeichnet werden.

a) Kala-Azar (viscerale Leishmaniose)

Definition. Es handelt sich um eine chronische Infektionskrankheit, die klinisch durch unregelmäßige Fieberschübe, ausgeprägten Milztumor, Lebervergrößerung, Anämie, Leukopenie, Hypergammaglobulinämie und dunkle Hautverfärbung (indisch: Kala-Azar = schwarze Krankheit) charakterisiert ist. Erreger ist *Leishmania donovani*, mit den Subspecies *donovani*, *infantum* und *chagasi*. Sie führt unbehandelt in der Regel zum Tode.

Epidemiologie. Kala-Azar findet sich in Endemieherden in den Anliegerstaaten des Mittelmeers, in Portugal, in den Balkanländern, im südlichen Rußland und in Nordwest- und Nordostchina (1979: 40 Fälle). Unterschiedlich große Herde finden sich weiterhin in Afrika (Ägypten bis Uganda, in Westafrika nur Einzelfälle) und in Mexiko bis Nordargentinien.

Während in den Mittelmeerländern in den letzten Jahren nur kleinere Epidemien bzw. sporadische Fälle aufgetreten sind, werden Krankheitsfälle in Indien sowie im Sudan noch in größerer Zahl beobachtet. In Indien früher große Epidemien. Nach Einsatz von Insektiziden gegen *Anopheles* zur Malariabekämpfung zwischen 1958 und 1964 praktisch verschwunden. Es blieben Reservoir mit Post-Kala-Azar-Hautleishmanien. 1970: Plötzlicher Ausbruch in N-Bihar mit ca. 70000 Fällen. Jetzt wieder Rückgang. 1980 noch 12500 Fälle. Erregerreservoir können der Mensch und verschiedene Tierarten sein (Hund, Fuchs, Schakal, Niederwild), so daß unterschiedliche Infektionsketten auftreten. Als Vektoren dienen in der Alten Welt Phlebotomen, in der Neuen Welt *Lutzomyia*-Arten, die den Erreger bei der Blutmahlzeit aufnehmen. Die Parasiten vermehren und verwandeln sich in der Folge im Magen der Überträgermücke (5–8 Tage) und werden beim erneuten Blutsaugen einem empfänglichen Wirt (Mensch,

Tier) über den Stechrüssel in die Haut inoculiert. Der Stechvorgang findet in der Regel in der Dämmerung oder nachts statt, wobei nur die Weibchen Blut saugen. Die Mücken leben in feuchten Mauerritzen. Sie fehlen in den tropischen Regenwäldern mit mehr als 2000 mm Niederschlag/Jahr.

Pathogenese. Die Promastigote wird durch Sandmückenstich auf den Menschen übertragen. Sie vermehrt sich zunächst an der Eintrittsstelle im Bereich der Haut. Dabei wird sie von Zellen des reticulohistiocytären Systems in die sog. Phagolysosomen des Cytoplasmas aufgenommen, in die mikromastigote Form überführt und durch binäre Teilung vermehrt. Besonders geeignet sind Makrophagen, die jeweils zugrunde gehen, wenn sich 50–200 Erreger durch Vermehrung gebildet haben. Die freigesetzten mikromastigoten Formen infizieren weitere Makrophagen. Kala-Azar stellt die einzige Leishmaniose dar, bei der sich dieser Vermehrungsvorgang schließlich von der Haut über die regionalen Lymphknoten in innere Organe des RHS (Milz, Leber, Knochenmark, auch übrige Lymphknoten) verlagert. Dabei wiederholen sich die beschriebenen Vorgänge der Erregervermehrung in Makrophagen, so daß besonders die Milz, weniger Leber und Lymphknoten durch Aktivierung phagocytierender Zellelemente beträchtlich anschwellen. Werden die Erreger freigesetzt, so resultiert daraus ein Fieberschub. Die mikromastigoten Formen werden von den Sandmücken aufgenommen, im Magen-Darm-Trakt der Mücken zu promastigoten Formen umgewandelt und dann in die „metacyclischen“, infektiösen Stadien differenziert. Alle Formen bilden eine Glykoproteindeckschicht („surface coat“), in den beiden Wirten jedoch von unterschiedlicher Zusammensetzung.

Klinisches Bild. Die Inkubationszeit schwankt zwischen wenigen Tagen und vielen Monaten (am häufigsten 10 Tage–4 Monate) maximal 18 Monate oder sogar Jahre. In einigen Fällen kann offenbar ein Primäraffekt auftreten, ohne daß sich später ein Kala-Azar manifestiert und die Erkrankung somit schon früh ausheilt. Nach dem Stich durch infizierte Phlebotomen kann sich, auf besondere Endemiegebiete beschränkt (Rußland, Kenia, Sudan), zunächst eine juckende Papel mit erythematösem Hof und gelegentlicher zentraler Nekrose entwickeln (Primäraffekt, Leishmaniom), ähnlich dem Trypanosomenschanker oder Chagom. Unwohlsein, Übelkeit und Fieber können dabei auftreten. Der eigentlichen visceralen Erkrankung gehen selten ausgeprägte Prodromi voraus. So wird mitunter über anfallsweise Leibschmerzen, Durchfälle oder Erbrechen geklagt, in anderen Fällen, besonders bei Kindern, bestehen katarrhalische Symptome des Atemtraktes, weiterhin können Fieber, Kopfschmerzen und Mattigkeit auftreten.

Die Erkrankung beginnt oft plötzlich mit schnellem Fieberanstieg auf 40 °C, meist ohne Schüttelfrost. Dabei werden mitunter typhöse Bilder beobachtet. In anderen Fällen, besonders bei Erkrankungen im Mittelmeerraum, steigt das Fieber schleichend an, so daß der

Krankheitsbeginn oftmals nicht zu eruieren ist. Im weiteren Verlauf der Erkrankung werden alle nur möglichen Fiebertypen gesehen. Häufig sind jedoch remittierendes oder intermittierendes Fieber, wobei 2–3 Remissionen täglich charakteristisch sind. Für gewöhnlich hält das Initialfieber 2–6 Wochen, aber auch länger an, wird unregelmäßiger und kann einen undulierenden Charakter annehmen. In der Folge treten weitere Temperaturschübe mit unterschiedlich langen fieberfreien Intervallen auf.

In der ersten Phase der Erkrankung wird das Allgemeinbefinden noch wenig tangiert, mit chronischem Fortschreiten kommt es jedoch unter unregelmäßigen Fieberschüben zu Leistungsschwäche und Gewichtsabnahme bis zur schweren Kachexie.

Dabei wird später die Haut grau und trocken, wobei sich besonders in indischen Endemiegebieten dunkle fleckige Hautpigmentierungen ausbilden (Name!). Auch hirsekorngroße Papeln, Blasen oder Ulcerationen können auftreten, desgleichen wird in der Regel Haarausfall beobachtet.

Ein besonders charakteristisches Symptom ist die Splenomegalie, die bereits früh nachweisbar ist, praktisch nie fehlt und später, besonders bei Kindern, gewaltiges Ausmaß annehmen kann (bis ins kleine Becken!). Anämische Milzinfarkte sind keine Seltenheit, Verwachungen mit benachbarten Organen weisen auf eine Perisplenitis hin.

Die Lebervergrößerung erscheint nicht so ausgeprägt, schwere Parenchymveränderungen mit Ikterus oder Ascites sind selten. Subikterus ist jedoch ein charakteristisches Symptom. Weiterhin besteht eine mäßige generalisierte Lymphknotenschwellung.

Als charakteristische *Blutbefunde* treten ausgeprägte Leukopenien (mitunter weniger als $1000/\text{mm}^3$) und starke Anämie auf. Betroffen sind v.a. die Granulocyten, während Monocyten und Lymphocyten sogar relativ vermehrt sein können. Schwere Verläufe führen zur Pancytopenie. Im Knochenmark zeigt sich eine Hyperplasie der myeloischen und reticulohistiocytären Elemente, verbunden mit Hemmung der Erythropoese.

Die BSG ist stets beschleunigt, die Albumine sind vermindert, die γ -Globuline stark vermehrt.

Häufig stellen sich im weiteren *chronischen Verlauf* Symptome von seiten des Herzens ein, die von reversiblen Repolarisationsstörungen bis zu schweren toxischen Myokardläsionen reichen können, wobei es zur Herzdilatation und Herzinsuffizienz kommen kann. Oft bestehen Bronchitis, Stomatitis, anacide Gastritis und unspezifische ulceröse Enterocolitis mit ruhrartigen Durchfällen und Erbrechen. Direkter Parasitenbefall des intestinalen lymphatischen Gewebes in der Darmwand mit Ausbildung von Ulcerationen tritt selten ein. Gefürchtete Komplikationen sind Bronchopneumonien, Abscesse, Gangräne an Haut und Schleimhäuten (z.B. Noma), Sepsis, Agranulocytose und thrombocytopenische Blutungen an Haut, Schleimhäuten und im Gehirn.

Der Tod tritt bei unbehandelten chronischen Fällen in der Regel spätestens nach 1–3 Jahren ein (75% der Fäl-

le). Leichtere Infektionen können spontan heilen. In Indien rechnet man bei Kala-Azar mit 17% Spontanheilungen. Die akute Form, ca 25% der Fälle, führt in wenigen Monaten zum Tode. Als Spätsymptom tritt bei überlebenden Patienten das sog. Post-Kala-Azar-*Hautleishmanoid* auf, welches v.a. in Indien beobachtet wird. Es bilden sich 1–2 Jahre nach der Erkrankung schließlich über den ganzen Körper verteilt erst weißliche, dann gelbliche, stecknadelkopfgroße Flecken aus, die sich zu Papeln umwandeln und Erreger beherbergen. Diese Veränderungen können Jahrzehnte persistieren.

Risikopersonen: Mittelmeerküste, Südwestasien, China, Lateinamerika, meist 1–4 Jahre alte, in Ostafrika und Indien meist 5–9 Jahre alte Kinder, daneben aber auch 10- bis 20jährige. Bei Jungen doppelt so häufig wie bei Mädchen (Exposition!). In Südamerika Sammler von Holz, Gummi, Palmherzen etc., Berufe, die in Waldgebiete und Halbwüsten führen. Hundebesitzer.

Immunität: Nach Ausheilung der Erkrankung oder nach Abklingen asymptomatischer Infektionen besteht lebenslang Immunität.

Diagnose. Kala-Azar tritt bei Reisenden aus Mittelmeerlandern oder anderen Endemiegebieten auf, wobei die Erkrankung mitunter verkannt wird. Fieberschübe, ein ausgeprägter, später durch Fibrose harter Milztumor, Hepatomegalie, Blutbild und γ -Globulinerhöhung sind Hinweise auf Kala-Azar.

Laborbefunde der Leishmaniasen. Ergiebigstes Untersuchungsmaterial ist bei Verdacht auf Infektion mit *Leishmania donovani* Knochenmarkpunktat. Anfärbung nach Giemsa. Bei Kala-Azar ist auf diese Weise die Diagnose in 54–86% der Fälle möglich. In Betracht kommen ferner, allerdings in geringerer Ausbeute, die Untersuchung von Blutausstrichen auf befallene Monocyten, die Leberpunktion (60–80%) oder als riskanterer Eingriff die Milzpunktion, 98% positiv, ferner die Untersuchung von Lymphknotenpunktaten, 64% positiv. Kulturversuch auf Spezialnährböden ist möglich. Nachweis von Serumantikörpern gegen die Amastigote im ELISA oder in der indirekten Immunfluoreszenz liefert im positiven Fall Verdachtsdiagnose.

Differentialdiagnose. Auszuschließen sind Schlafkrankheit, Bilharziose, Brucellose, Rückfallfieber, Miliartuberkulose, Malaria, Typhus, Sepsis, Fleckfieber, Lupus erythematodes und Lepra lepromatosa. Fehldiagnosen sind bei uns das Felty-Syndrom und Reticulosen bzw. Leukämien (Blutbild, Milztumor)!

Therapie. Bei stationärer Allgemeinbehandlung ist eine eiweiß- und kohlenhydratreiche Kost zu wählen; bei kachektischen und schwer anämischen Patienten ist schnellere Besserung nach Transfusionen zu erwarten.

Als Chemotherapeutica stehen 5wertige Antimonpräparate zur Verfügung, z.B. Natriumstibogluconat (Pentostam) i.v. oder i.m., 20 mg $\text{Sb}^V/\text{kg KG}$ täglich, maximal 850 mg täglich, 20 Tage lang; bei Therapieversagen sind Wiederholungen möglich,

oder Meglumin-Antimonat (Glucantime) 50–100 mg/kg/KG i.m., jeden 2. Tag, 1 Monat lang. Bei Resistenz kann Pentamidin (4 mg/kg KG i.m. 1 × tgl., 10 Tage) eingesetzt werden. Unter Umständen muß bei Vielfachresistenz Amphotericin B eingesetzt werden (1 mg/kg/KG tgl., als Infusion; max. 2 g).

Als Nebenerscheinungen können Kopf-, Gelenk- und Muskelschmerzen, Reizhusten und Erbrechen auftreten; Cave EKG-Veränderungen. Therapieerfolg (Fiebertückgang, Abnahme der Milzgröße, Blutbildungsbesserung u.a.) muß 2 Jahre lang vierteljährlich durch Parasitenfahndung abgesichert werden.

Falls eine Milzexstirpation angezeigt ist, kann diese nur nach mehreren Chemotherapeutikakuren und zusammen mit einer erneuten Kur vorgenommen werden. Prophylaktische Maßnahmen beschränken sich auf die Behandlung der Erkrankten und auf eine Bekämpfung der Überträger in den Endemiegebieten.

b) Cutane Leishmaniose

Epidemiologie und Ätiologie. Das Verbreitungsgebiet der cutanen Leishmaniose entspricht dem des Kala-Azar. Hervorzuheben ist jedoch, daß in einzelnen Gebieten die eine oder die andere der beiden Leishmaniasen vorherrscht oder allein vorkommt, so daß in begrenzten Gebieten oder Orten getrennte Herde nebeneinander auftreten. Erregerreservoir ist der Mensch, daneben kommen Hunde und Nagetiere in Frage. Als Vektor fungieren wiederum Phlebotominen, Erreger in der Alten Welt sind *Leishmania tropica*, *Leishmania major* und *Leishmania aethiopica*, in der Neuen Welt *Leishmania brasiliensis*, *Leishmania mexicana* und *Leishmania peruviana*, jeweils mit Subspecies. Die WHO schätzt die Zahl der manifest Erkrankten auf 12 Millionen.

***Leishmania tropica*:** Städtische Gebiete Mittelost, Mittelmeerküste, UdSSR, Afghanistan, Indien. An der französischen Mittelmeerküste jährlich ca. 100 neue Fälle. Hunde bis zu 50% durchsucht. Zunehmendes Problem. Reservoir: Mensch, Hunde.

***Leishmania major*:** Ländliche Gebiete in Nah- und Mittelost. Süd- und Zentral-UdSSR, Nord- und Westafrika. Reservoir: Hunde, Nagetiere.

***Leishmania aethiopica*:** Hochland von Äthiopien, Kenia, Südjemen. Reservoir: Klippschliefer.

***Leishmania brasiliensis* (und Subspecies):** Amazonasbecken, Ostbrasilien, Panama, Guayana, Nordbrasilien. Reservoir: Nagetiere, Gürteltiere.

***Leishmania peruviana*:** Peru (westliche Anden). Reservoir: Hunde.

***Leishmania mexicana* (mit Subspecies):** Mexiko, Guatemala, Amazonas, Venezuela. Reservoir: Nagetiere.

Auch *Leishmania donovani*-Arten können in den Endemiegebieten der Kala-Azar cutane Leishmaniasen hervorrufen.

Klinisches Bild. Cutane Leishmaniasis der Alten Welt: Mit einer Inkubationszeit von 1–4 (maximal 10) Wochen (sog. rurale feuchte Form, *Leishmania major*) bzw. 3–4 Monaten, maximal 1–2 Jahren (sog. urbane trockene Form, *Leishmania tropica*) entwickelt sich an der Inoculationsstelle der Erreger (meist ungeschützte Hautstellen) zunächst eine juckende Papel, die sich bei der trockenen urbanen Form der cutanen Leishmaniose langsam vergrößert und in einigen Monaten zum Knoten von einem halben bis einigen Zentimetern Durchmesser und etwa 5 mm Höhe wird (klassische *Orientbeule*). Nach einigen Monaten tritt Ulceration und Krustenbildung ein. Allgemeinstörungen bestehen nicht, die Veränderungen heilen nach spätestens 2 Jahren narbig ab. In der Regel ist nur ein einzelner Knoten zu beobachten, mehrere können jedoch durch Autoinoculation (Kratzen), Reinfektion, möglicherweise auch durch lymphogene oder hämatogene Aussaat der Erreger entstehen.

Bei der ländlichen Form entwickelt sich aus der initialen Papel schon nach 1–2 Wochen ein Geschwür (feuchte Form), aus dem durch Disseminierung sehr oft weitere ulceröse Läsionen in der Umgebung entstehen. Diese akutere Verlaufsform heilt rascher als der urbane Typ spontan ab.

Cutane Leishmaniose der Neuen Welt. *Leishmania brasiliensis brasiliensis*: Schlecht abheilende Ulcera. Beteiligung des Lymphsystems. *Leishmania brasiliensis guyanensis*: „Pian bois“, metastatische lymphogene Ausbreitung mit Bildung von Ulcera überall am Körper, ausgehend von schmerzfreier, tumoröser Primärläsion, die lange persistiert. *Leishmania brasiliensis panamensis*: Nicht spontan ausheilende Ulcera mit lymphogener Ausbreitung. *Leishmania mexicana mexicana*: „Chiclero-Geschwüre“ (Chiclegummi = Kaugummi). Zerstörung der Ohrmuschel. Progressive chronische Läsion. *Leishmania mexicana amazonensis*: Einzelne oder multiple, schlecht abheilende Ulcera. *Leishmania mexicana venezuelensis*: Indolente einzelne Knoten. *Leishmania mexicana garnhami*: In wenigen Monaten abheilende einzelne oder multiple Ulcera. *Leishmania peruviana*: Erreger der „Uta“, in den höher gelegenen Gebieten Perus; meist Infektion von Kindern; einzelne und wenig schmerzhaft Ulcera an der Haut, die in 4 Monaten spontan abheilen. Eine weitere Form, die „diffuse cutane Leishmaniose“ (*Leishmaniasis tegumentaria diffusa*), führt nach primärer Knötchenbildung in der Nachbarschaft und weiter entfernt zu Erythemen, die sich langsam über Infiltrate knotig verändern. Progressiv. Lokalisation im Gesicht und an der Außenseite der Extremitäten. Keine Geschwürbildung, keine Schleimhautbeteiligung. Häufig Rückfälle nach Therapie. Spontane Heilung wurde beobachtet, ist aber nicht sicher. Erreger sind *Leishmania mexicana pifanoi*, *Leishmania mexicana amazonensis* und *Leishmania aethiopica*.

Laborbefunde. Mikroskopischer und kultureller Nachweis der Erreger in Exsudatzellen der Hautläsionen

oder Kratzpräparaten. Antikörnernachweis kann bei Verdacht sehr hilfreich sein.

Therapie. Eine Neigung zu Spontanheilung ist bei der Wahl der Therapie zu berücksichtigen; vielfach genügen rein symptomatische Maßnahmen, bei Sekundärinfektionen Antibiotica entsprechend Testergebnis. Bei Neigung zur Ausbreitung oder schweren ausgedehnten Affektionen ist die Chemotherapie mit Swertigen Antimonpräparaten (s. Kala-Azar) angezeigt.

c) Mucocutane Leishmaniose, Espundia, Tapirnae

Epidemiologie und Ätiologie. Die meist schwere Erkrankung tritt von Mexiko bis zum Norden Argentiniens, aber auch in Afrika (Sudan, Äthiopien) auf. Sie wird von Tieren auf den Menschen übertragen, wobei wiederum Phlebotomiden als Vektoren dienen. Erreger in Amerika ist *Leishmania brasiliensis*; *Leishmania donovani* und *Leishmania aethiopica* können ähnliche Erkrankungen in Afrika verursachen.

Klinisches Bild. Nach einer Inkubationszeit von 10–20 Tagen (gelegentlich auch Monate bis zu 1 Jahr) entwickelt sich wie bei der Orientbeule an der Inoculationsstelle eine juckende Papel oder ein Erythem. Entwicklungsmöglichkeiten sind Bildung von Knoten bzw. verrucösen, papillomatösen und frambösiartigen Wucherungen. Ausgedehnte Ulcerationen führen zu Destruktionen. Die Heilungstendenz ist geringer als bei der Orientbeule. Bei einem Teil der Fälle treten noch während des Hautgeschwürs, häufiger jedoch erst nach dessen Abheilung (eine Latenz von 36 Jahren wurde beobachtet), wahrscheinlich durch lymphogene bzw. hämatogene Erregerausbreitung ausgelöst, Schleimhautveränderungen in Nase, Rhinopharynx, Oropharynx oder Mundhöhle auf. Hier finden sich zunächst Schwellung, später Granulationen. Weitere Befunde sind infiltrative, atrophische und polypöse Läsionen. Besonders gefährlich sind Ulcerationen, die zu ausgedehnten Destruktionen von Knorpel und Schleimhäuten führen („Tapirnae“). Schwere Verstümmelungen. In den Niederungen Perus heißt die Erkrankung „Espundia“. Mucocutane Leishmaniose wird mit Bevorzugung des männlichen Geschlechts auch im Sudan beobachtet. Langsame Entwicklung von Geschwüren in der buccalen Mucosa, Erreger ist hier *Leishmania donovani*. In Äthiopien kann *Leishmania aethiopica* primär eine mucocutane Leishmaniose hervorrufen.

Laborbefunde. Mikroskopischer und kultureller Nachweis im Geschwürmaterial.

Therapie. Neben rein symptomatischen Maßnahmen steht die Chemotherapie mit Fuadin, Anfangsdosis 3,5 ml, danach jeden 2. Tag 5 ml bis zu 10 Injektionen, zur Verfügung. Glucantime und Pentamidin können ebenfalls eingesetzt werden. Bei Versagen dieser Mittel Amphotericin B. Nach ausreichender Chemotherapie sind plastische Operationen zu erwägen.

Prophylaxe (a–c). Insecticide. Schutzimpfung: Leishmanisierung mit lebenden *Leishmania major* wegen Ne-

benwirkungen wieder verlassen. Attenuierte, lebende Leishmanien nach chemischer Mutagenese in Erprobung. Abgetötete Leishmanien: γ -bestrahlte Promastigoten nach i.v.-Impfung im Tierversuch hochwirksam. Ultraschallbehandelte Promastigoten haben beim Menschen eine schützende Wirkung. Kriterium: Positiver Hauttest mit Leishmanienantigen. Muß noch abgesichert werden.

2. Trypanosomiasen

a) Schlafkrankheit

Definition. Die Schlafkrankheit (afrikanische Trypanosomiasis) ist eine subakut bzw. subchronisch verlaufende und ausschließlich in Afrika vorkommende Protozoenerkrankung, die durch *Trypanosoma brucei gambiense* und *Trypanosoma brucei rhodesiense* hervorgerufen und durch Tsetsefliegen übertragen wird. *Trypanosoma brucei brucei* ist der Erreger der Naganaseuche bei Equiden, Schweinen, Nagern und Wiederkäuern. Der klinische Verlauf ist durch 2 Krankheitsstadien charakterisiert. Das Primärstadium beginnt mit der Inoculation der Trypanosomen durch die Tsetsefliege und umfaßt die weitere lymphohämatogene Erregerausbreitung, die zur generalisierten Infektion führt, wobei das ZNS noch nicht befallen ist. Das Sekundärstadium beginnt mit dem Durchbruch der Erreger durch die Blut-Liquor-Schranke, woraus sich eine langsam fortschreitende Meningoencephalitis entwickelt, die unbehandelt in der Regel zum Tode führt.

Epidemiologie. Die Schlafkrankheit kommt ausschließlich in Afrika vor. Das Erkrankungsgebiet erstreckt sich beiderseits des Äquators quer durch den Kontinent vom Atlantik bis zum Indischen Ozean. Die nördliche und südliche Begrenzung wird etwa vom 20. Breitengrad markiert. In West- und Zentralafrika herrschen Infektionen durch *Trypanosoma gambiense* vor, wobei die Erkrankung in der Regel subchronisch verläuft. Südlich und östlich des Tanganjikasees, vorwiegend in bewaldeten Gebieten und in der Savanne, ist *Trypanosoma rhodesiense* der fast alleinige Erreger, der zu überwiegend akuten bzw. subakuten Krankheitsverläufen führt. Virulenzunterschiede lokaler Erregerstämme der beiden Trypanosomenarten führen jedoch immer wieder zu Abweichungen des regional vorherrschenden Krankheitstyps, so daß die klinische Differenzierung der beiden Infektionen in Einzelfällen schwierig oder unmöglich ist. Die Erreger werden durch Tsetsefliegen (Glossinen) übertragen. Dabei sind für Gambiense-Infektionen Glossinen der Palpalis-Gruppe die wichtigsten Vektoren, deren bevorzugtes Biotop Regenwaldgebiete und Galeriewälder an den Flußläufen und deren Umgebung darstellen. Die Hauptüberträger der Rhodesiense-Infektion, Glossinen der Morsitans-Gruppe, sind besonders an Savannen der trockenen Sudanzone und Ostafrikas adaptiert.

Erregerreservoir für *Trypanosoma gambiense* ist der infizierte Mensch, während in den ostafrikanischen Verbreitungsgebieten die Schlafkrankheit epidemiologisch als primäre Zoonose aufzufassen ist. Hier beherbergen zahlreiche wildlebende und domestizierte Tiere, u.a. Buschbock, Antilopen, Ratten, *Trypanosoma rhodesiense*, von denen der Erreger durch Tsetsefliegen auf den Menschen und auch auf andere Tiere übertragen wird. Die Glossinen nehmen kurze Zeit nach dem Schlüpfen die gedrungene, trypomastigoten Blutformen der Trypanosomen mit Deckschicht bei einer Blutmahlzeit von Mensch oder Tier auf, wobei sie während ihrer gesamten Lebensdauer (2–3 Monate) infektiös bleiben. Im Kropf der Fliege wandeln sich die Erreger in deckschichtfreie trypomastigote, diese dann in der Cardia und im Mitteldarm der Fliege zu epimastigoten und diese nach vielen Teilungen in die metacyclischen infektiösfähigen trypomastigoten Formen mit Deckschichten um, die über die Speicheldrüse ausgeschieden und beim Stich übertragen werden. In der Blutbahn entwickeln sich die schlanken trypomastigoten Formen, die später auch die Blut-Hirn-Schranke durchbrechen können (neuerdings werden Frühinfektionen der Chorioidea mit Entwicklung a- oder mikromastigoter Formen postuliert). Antikörper sind gegen die Glykoproteine der Deckschicht gerichtet, die einem raschen Wandel in der Nachkommenschaft innerhalb des gleichen Wirtsorganismus unterliegen. Aus einer Zelle können bis zu 100 verschiedene Tochterzellen (nach jeweils binärer Teilung) entstehen, die serologisch in den Glykoproteinantigenen nicht miteinander kreuzverwandt sind. Durch intensive Bekämpfungsmaßnahmen konnte die früher sowohl endemisch als auch epidemisch auftretende Schlafkrankheit zurückgedrängt werden. Sie ist heute auf weit verstreute endemische Herde oder Einzelerkrankungen eingedämmt, kleinere epidemische Ausbrüche sind jedoch in den letzten Jahren vorgekommen. Geringfügige humaninfektiöse Restpotentiale sowie tierische Erregerreservoirs stellen eine ständige Gefahr hinsichtlich einer Neuausbreitung der Erkrankung dar. Von besonderer Bedeutung für unsere Breiten ist die Beobachtung, daß Einzelerkrankungen bei Touristen, insbesondere nach Safarireisen in Endemiegebieten, vorkommen!

Pathogenese. An der Inoculationsstelle kann sich innerhalb weniger Tage eine umschriebene ödematöse Induration als Reaktion auf die lokale Vermehrung der Erreger ausbilden. Die Zeitspanne vom infektiösen Glossinenstich bis zum Auftreten der Parasiten im Blut wird i. allg. als Inkubationszeit bezeichnet.

Sie ist bei Gambiense-Infektionen mit durchschnittlich 2–3 Wochen etwas länger als bei Rhodesiense-Infektionen, wo schon nach wenigen Tagen (durchschnittlich 10 Tage) ein massiver Einbruch der Trypanosomen in den Blutkreislauf eintreten kann. In der Folge verschwinden die Erreger größtenteils durch Einwirkung spezifischer Antikörper zunächst wieder aus dem Blut, brechen jedoch in unregelmäßigen Abständen erneut

und wiederholt in die Zirkulation ein. Diese Rezidive gehen von persistierenden Parasiten aus, die sich infolge raschen Antigenwandels gegenüber dem jeweils temporär vorhandenen Antikörpermosaik resistent verhalten. Mit zunehmender Zahl dieser hämatogenen Schübe nimmt jedoch der Parasitenbefund immer mehr ab. Bei jeder der periodischen trypanolytischen Krisen werden pyrogene Substanzen mit toxinartigem Charakter freigesetzt, die Fieberschübe auslösen, wobei die Toxinwirkung bei Gambiense-Infektionen relativ gering, bei Infektionen mit *Trypanosoma rhodesiense* häufig jedoch sehr stark ist, woraus ein rascher Tod des Patienten resultieren kann.

Gleichzeitig mit dem Blutbefall breiten sich die Erreger auch im Lymphsystem aus und führen zu einer Polyadenitis mit Lymphknotenschwellungen und Splenomegalie, die jedoch bei Gambiense-Infektionen in der Regel wesentlich ausgeprägter sind als bei Rhodesiense-Infektionen. Diese Veränderungen resultieren z. T. aus einer Stimulation des RHS sowie des humoralen Immunsystems, wobei die polyclonale Aktivierung der B-Lymphocyten mit einem starken Anstieg von IgM im Serum einhergeht. Nur ein kleiner Teil dieser Immunglobuline weist Parasitenspezifität auf.

Das Terminalstadium der Erkrankung wird schließlich mit Einbruch der Trypanosomen in das ZNS eingeleitet, wobei diese Krankheitsphase bei Rhodesiense-Infektionen schon nach wenigen Wochen erreicht werden kann, während bei Gambiense-Infektionen die Erreger meist erst nach mehreren Monaten (kaum vor 2–3 Monaten), gelegentlich sogar nach Jahren im Liquor auftreten. Mit dieser Parasiteninvasion ist die Ausbildung einer Meningoencephalitis verbunden, charakterisiert durch lymphoplasmacelluläre Infiltrate der gesamten Leptomeninge von Hirn und Rückenmark, die perivascular ins Parenchym fortschreiten.

Primärstadium (febril-glanduläres Stadium). Nach einer Infektion kann sich an der Inoculationsstelle der Erreger eine etwa kirschengroße ödematöse Induration ausbilden, die sog. Primärläsion (Trypanosomenschanker, Primäraffekt, Graf-Schanker). Sie enthält massenhaft Trypanosomen und entsteht je nach Erregerart etwa 2–20 Tage nach dem Glossinenstich. Die Primärläsion bleibt ca. 2–3 Wochen bestehen und wird häufiger bei Rhodesiense- als bei Gambiense-Infektionen beobachtet, wo sie fehlen kann bzw. häufig übersehen wird.

Mit Einbruch der Erreger in die Blutbahn treten die ersten allgemeinen Symptome mit Krankheitsgefühl, Schlaflosigkeit, Herzklopfen, starken Kopf- und Gliederschmerzen sowie Tachykardie und Fieberanstieg auf 39–40 °C auf. Gambiense-Infektionen können schleichend und uncharakteristisch beginnen, während Rhodesiense-Infektionen in der Regel von vornherein markantere Symptome zeigen (steiler Fieberanstieg, mitunter Schüttelfrost) und zu einem rascheren Krankheitsverlauf mit ausgeprägter Viscerotropie führen. Das initiale Fieber kann bald verschwinden, aber auch 2–3 Wochen und länger mit Unterbrechungen anhalten,

wobei kein charakteristischer Fiebertyp auftritt. Durch wiederholte Parasitenschübe können in der Folge in regellosen Abständen erneute Fieberphasen entstehen. Bei einem Teil der Patienten werden in der Anfangsphase der Erkrankung flüchtige Exantheme (Trypanide) beobachtet, die bei Hellhäutigen besser zu sehen sind. Weiterhin können sich flüchtige lokalisierte Ödeme (periorbital, auch an anderen Körperstellen) nach Abklingen des initialen Fiebers ausbilden, wobei Rhodesiense-Infektionen zu einer stärkeren und ausgedehnteren Ödembildung sowie Ascites, Pleura- und Perikardergüssen neigen. Eine interstitielle Myokarditis ist bei Rhodesiense-Infektionen keine seltene Komplikation, die bei foudroyanten Verläufen unmittelbare Todesursache sein kann.

Charakteristisch für die febril-glanduläre Phase sind indolente festelastische Lymphknotenschwellungen, die später generalisiert auftreten, bei Rhodesiense-Infektionen jedoch weniger ausgeprägt erscheinen und nur in 20% der frischen Fälle Bohnengröße erreichen. In fortgeschrittenen Stadien werden die Lymphknoten durch sklerotische Umwandlung kleiner und härter. Als Leitsymptom haben dabei Drüsenvergrößerungen im seitlichen und hinteren Halsdreieck zu gelten (Winterbottom-Zeichen). Es bestehen Leber- und Milzvergrößerung, anfangs von weicher, später von derber Konsistenz, weiterhin können schon vor Befall des ZNS periphere Neuritiden auftreten. Charakteristisch, jedoch selten, sind tiefe Muskelparaesthesien und Spätschmerz nach Druck auf die großen Röhrenknochen (Kerandel-Zeichen). Häufig bestehen Tachykardie und Hypotonie.

Sekundärstadium. Mit Einbruch der Erreger in das ZNS beginnt das Sekundärstadium der Erkrankung, welches durch eine langsam fortschreitende Meningoencephalitis charakterisiert ist. Bei zunehmenden Kopfschmerzen, psychischen Veränderungen, Paraesthesien, Neuralgien, Paresen, vegetativen Störungen, Elektrolytverschiebungen und rapidem Marasmus können gefährliche Erregungszustände und cerebrale Krämpfe oft unvermutet die Schwere der Erkrankung offenbaren. Intercurrent bakterielle Infektionen gehören zum Spätstadium der unbehandelten Schlafkrankheit. Im weiteren Verlauf kommt es zu völliger Lethargie und Schlafsucht. Bei extremer Kachexie tritt der Tod schließlich im cerebralen Koma ein.

Verlauf und Prognose. Im Einzelfall kann eine Prognose nicht gestellt werden. Besonders in Endemiegebieten von Gambiense-Infektionen können sich die Erkrankungen bis zu 6 Jahre hinziehen. Spontanheilungen sind möglich. Rhodesiense-Infektionen zeigen in der Regel einen akutereren Verlauf mit kürzerer Inkubationszeit, häufigerem Befall von visceralen Organen (Herz, Leber; Ergüsse) sowie rascherem Übergang in das Sekundärstadium. Unbehandelt führt die Erkrankung innerhalb eines Jahres, oder oft schon früher zum Tode, wobei vielfach infolge des schnellen Verlaufs mit ausgeprägter Viscerotropie zentralnervöse Symptome nicht mehr in Erscheinung treten. Keine Immunität.

Diagnose und Differentialdiagnose. Sie ist in Endemiegebieten nicht schwer zu stellen, bedarf jedoch des Trypanosomennachweises. Differentialdiagnostisch ist zuerst eine Malaria auszuschließen, weiterhin müssen Kala-Azar, Lues, Brucellose, Rückfallfieber und septische Erkrankungen abgegrenzt werden.

Laborbefunde. Stark erhöhte BSG, Anämie, uncharakteristisches Differentialblutbild, erhöhtes Gesamteiweiß, erhöhte γ -Globuline, Anstieg der IgM-Fraktion (auch bei anderen Tropenkrankheiten). Im Liquor (meningoencephalitische Phase): Eiweißvermehrung, erhöhtes IgM; beträgt der IgM-Anteil mehr als 10% des Gesamteiweißes, so ist dies als pathognomonisches Zeichen zu werten, Pleocytose (meist unter 1000/3 Zellen).

Mikroskopische Untersuchung frischen, noch warmen Blutes auf aktiv bewegliche Trypanosomen: „Dicker Tropfen“ oder Ausstrich, Giemsa-Färbung. Eventuell Zentrifugation, v. a. bei Liquoruntersuchung.

Bei *Trypanosoma rhodesiense* vorzugsweise Blut und Liquor, bei *Trypanosoma gambiense* Blut, Lymphknotenpunktat; Liquor nur in fortgeschrittenen Fällen.

Die Anzüchtung in der Kultur gelingt nur selten, im Tierversuch (Maus i.p.) häufiger. Die serologische Diagnose ist bislang nicht möglich.

Therapie und Prophylaxe. Die Behandlung der Schlafkrankheit richtet sich nach ihren Stadien:

Primärstadium: Suramin (Germanin) 10%ig langsam i.v.; Testdosis 200 mg; bei Verträglichkeit 1 g tgl. am Tag 1, 3, 7, 14 u. 21 (ad 5 g). Pentamidin (Lomidine) vor allem bei *T. gambiense*, 200 mg tgl. (3–4 mg/kg KG) i.m.; 10 Tage lang.

Sekundärstadium: Melarsoprol (Arsobal, Melarsen, Mel B), Tryparsamid und DL- α Rifluoromethylornithin (DFMO). Eine strikte Indikationsstellung, genaue Dosierungsrichtlinien und Anweisungen zur Therapie sind erforderlich, da unvorhersehbare reaktive und tödliche toxische Nebenwirkungen möglich sind. Melarsoprol 3 Tage lang tgl. 1,8–3,6 mg/kg KG i.v. Nach 1 Woche und 2–3 Wochen Wiederholung der Kur. Das ältere Tryparsamid hat gegenüber Melarsoprol nur Nachteile (Resistenz bei *T. gambiense*; Erblindung als Nebenwirkung. DFMO, ein Ornithindecaboxylaseinhibitor, hat kaum Nebenwirkungen; tgl. 200–400 mg/kg KG, 6 Wochen lang.

Eine *Chemoprophylaxe* gegen *T. gambiense* ist mit Pentamidin (4 mg/kg KG, maximal 200 mg i.m.; prophylaktischer Effekt 4–6 Monate) und gegen *T. rhodesiense* und *T. gambiense* mit Suramin (1 g i.v.; prophylaktische Wirkung 3 Monate) möglich. Bei Kurzbesuch in endemische Gebiete unnötig.

b) Chagas-Krankheit

Definition. Die Chagas-Krankheit (amerikanische Trypanosomiasis) ist eine auf den lateinamerikanischen Subkontinent begrenzte, durch *Trypanosoma cruzi* hervorgerufene Infektionskrankheit. Innerhalb des Gesamtkomplexes der amerikanischen Trypanosomiasis wird die Chagas-Krankheit im engeren Sinn von dem sog. Chagas-Leiden abgegrenzt. Erstere stellt eine durch den Erreger ausgelöste Infektionskrankheit dar, wobei in der

fieberhaften parasitärischen Initialphase akut-entzündliche Gewebeeinfiltrate und im chronischen, meist symptomlosen Stadium chronisch-entzündliche Gewebeveränderungen auftreten. Das Chagas-Leiden ist Folge einer im Rahmen der initialen Chagas-Krankheit erworbenen Ganglienzellzerstörung im peripheren und zentralen Nervensystem.

Epidemiologie. Das an die Vektoren gebundene Ausbreitungsgebiet der Chagas-Krankheit erstreckt sich über den gesamten lateinamerikanischen Subkontinent. Sie stellt die schwerste und häufigste Seuche dieser Region dar. Man schätzt die Gesamtzahl der Erkrankungen heute auf 25 Millionen, wobei die Durchseuchungsrate unterschiedlich ist (in gewissen Endemiegebieten bis 70%). Unter den Haustieren fungieren besonders Hunde und Katzen als Erregerreservoir, außerhalb menschlicher Siedlungen sind es zahlreiche wildlebende Wirbeltiere. Als Überträger der Chagas-Krankheit dienen blutsaugende Wanzen, die den Erreger während der Blutmahlzeit nicht durch den Stich, sondern durch den in der Umgebung der Stichstelle abgesetzten infektiösen Wanzenkot auf den Menschen übertragen. Dabei werden die Parasiten mit dem Kot in die Stichstelle oder in kleine Hautläsionen bzw. in die Schleimhäute (Conjunctiven) eingebracht. In Endemiegebieten sind Ansteckungen durch Bluttransfusionen ein ernstes Problem, weiterhin sind diaplacentare Infektionen des Fetus nicht selten. Die Ansteckung erfolgt in der Mehrzahl der Fälle bereits in den ersten Lebensmonaten und -jahren.

Pathogenese. An der Inoculationsstelle bildet sich nach einer Inkubationszeit von 5–10 Tagen und nach intracellulärer Vermehrung der Erreger eine gering schmerzhaft entzündliche Schwellung aus (Inoculationschagom, Primärläsion), wobei die regionalen Lymphknoten anschwellen. Die Primärläsion heilt in der Regel nach 4–6 Wochen aus. Fast gleichzeitig mit der Bildung des Primärkomplexes erfolgt eine hämatogene Generalisation der Erreger, womit die akute Phase der Chagas-Krankheit einsetzt. Die Parasiten dringen von der Zirkulation aus weiterhin in zahlreiche Organe ein, so in Zellen des RHS, in die quergestreifte Skelett- und Herzmuskulatur, das Gehirn etc., wo sie sich intracellulär vermehren. Dabei ist der Organotropismus sehr unterschiedlich, desgleichen die Verteilung und Menge der Parasiten in den befallenen Geweben, so daß sehr differente klinische Bilder entstehen. Die in die Gewebezellen eingedrungenen metacyclischen, übertragungsfähigen, trypomastigoten Formen aus dem Rectum der Wanze wandeln sich in a- oder mikromastigote Stadien um und teilen sich, bis die Wirtszelle von den Parasiten angefüllt ist. Es können cystenartige Nester entstehen. Nach 5tägigem Vermehrungszyklus verlassen die nunmehr entstandenen trypomastigoten, mit einer äußeren Deckschicht (surface coat) versehenen Formen die Zellen, um in die Blutbahn einzudringen. Durch Stich werden sie aus dem Blut von der Wanze aufgenommen und

wandeln sich im Darm der Wanze erst zu epimastigoten, schließlich im Enddarm zu trypomastigoten Formen um. Nach einem Aufenthalt von wechselnder Dauer im Blut erfolgt wiederum eine Phase der intracellulären Vermehrung, so daß die Infektion unter ständigem Wechsel von Blut- und Gewebefall abläuft. Die Menge der Parasiten im Blut kann sehr gering sein und Schwankungen unterliegen. Im chronischen Stadium der Erkrankung bleiben die Trypanosomen so spärlich, daß sie nicht direkt im Blut, sondern nur durch Tierimpfung oder Xenodiagnose nachweisbar sind.

Für das Verständnis der bisher keinesfalls voll aufgeklärten Pathogenese der Chagas-Krankheit und des sich nach oft jahrelanger Latenz anschließenden Chagas-Leidens sind entzündliche und degenerative Vorgänge, die sich um die infizierten Wirtszellen der befallenen Organe abspielen, von besonderer Bedeutung. So kommt es beim Aufsprengen jeder erregerhaltigen Gewebezelle in deren Umgebung zu entzündlichen Reaktionen, die wahrscheinlich durch aufgelöste, im Gewebe liegende amastigote Formen ausgelöst werden. Diese Entzündung ist in der akuten Phase der Chagas-Krankheit leukocytär, mitunter phlegmonös und im chronischen Stadium lymphomonocytär und schließlich granulomatöser Natur. Gleichzeitig mit diesen entzündlichen Veränderungen kommt es jedoch auch zu degenerativen Zellläsionen, v.a. im Bereich der Ganglienzellen. Diese während der akuten Krankheitsphase erworbene numerische Verminderung von Ganglienzellen in verschiedenen Regionen des zentralen oder peripheren Nervensystems (Denervierungssyndrom) stellt das morphologische Substrat des mitunter im unmittelbaren Anschluß an das akute Krankheitsstadium zu beobachtenden, gewöhnlich jedoch erst nach einer Latenz von mehreren Jahren auftretenden Chagas-Leidens dar. Hierbei kommt es charakteristischerweise zur Ausweitung von verschiedenen muskulären Hohlorganen, so des Herzens (Kardiopathie), des Oesophagus (Megaoesophagus), des Darms (Megajejunum, Megacolon etc.) und anderer Hohlorgane sowie zu neuropathisch bedingten Störungen in zahlreichen Organen (Gehirn, Muskulatur, Gonaden etc.). Inwieweit für den Ganglienzelluntergang jenseits des akuten Krankheitsstadiums noch immunpathologische Vorgänge von Bedeutung sind, ist bisher noch unbekannt. Diese werden von einigen Autoren für die Genese der Kardiopathie im Rahmen des späteren Chagas-Leidens überhaupt verantwortlich gemacht.

Akute Chagas-Krankheit. Nach einer Inkubationszeit von 5–10 Tagen bildet sich an der Eintrittsstelle der Erreger das sog. Inoculationschagom (entzündliche Schwellung) mit Schwellung der regionalen Lymphknoten aus. Betroffen sind v.a. Säuglinge und Kleinkinder. Erfolgt die Keiminoculation im Bereich der Conjunctiven, so sind Conjunctivitis mit Ödemen des Augenlides und oft auch der benachbarten Wangen und Schläfen die Folge (Romaña-Zeichen). Die nachfolgende Gene-

ralisation der Parasiten geht meist mit continuaartigem Fieber (39–40 °C) sowie Allgemeinerscheinungen wie Reizbarkeit, Krankheitsgefühl, Kopfschmerzen, Photophobie und Unruhe einher. Somnolenz, Halluzinationen, Konvulsionen, trockener Husten, Durchfälle, Schluckbeschwerden und Erbrechen sind weitere Symptome bei schweren Verläufen. Darüber hinaus werden stets Tachykardie, Herzvergrößerung, Leber-, Milz- und generalisierte Lymphknotenschwellungen sowie Ödeme der Haut beobachtet, mitunter auch Schwellungen in der Subcutis (metastatische Chagome). Orchitis, Epididymitis, Parotitis sowie Exantheme können hinzutreten. Foudroyante Verläufe (häufiger bei Kleinkindern und abwehrgeschwächten Erwachsenen) führen in der Regel durch Herz- (interstitielle Myokarditis), Kreislaufversagen oder Meningoencephalitis rasch zum Tode. Die Letalität der akuten Chagas-Krankheit beträgt bis zu 10%, sie ist um so höher, je jünger die erkrankten Kinder sind. Die Dauer dieser ersten Krankheitsphase liegt zwischen 6 Wochen und 3 Monaten. In den meisten Fällen geht die Erkrankung jetzt in ein chronisches, scheinbar asymptomatisches Stadium über.

Chronisches Stadium. Dieses erstreckt sich i.allg. über Jahre, wobei sich die Symptome der akuten Phase zurückbilden und die Betroffenen sich in der Regel gesund fühlen. Die Erreger sind in dieser Phase nur selten nachweisbar. Pathologisch-anatomisch liegen jedoch chronisch-entzündliche Gewebeveränderungen mit unterschiedlicher Lokalisation vor.

Chagas-Leiden. Das Chagas-Leiden entwickelt sich bei vielen Patienten, die eine *Trypanosoma-cruzi*-Infektion durchgemacht haben. Die Latenz zwischen akuter Chagas-Krankheit und späterem Chagas-Leiden beträgt meist viele Jahre (7 bis mehr als 20 Jahre). Da die Ansteckung in der Regel im Säuglings- oder Kleinkindesalter erfolgt, sind daher die ersten Symptome des Chagas-Leidens meist erst bei 15- bis 20jährigen festzustellen. Die klinische Symptomatik dieser Erkrankung ist auf ein Denervierungssyndrom zu beziehen, wobei Störungen in einem oder mehreren Organen auftreten. Die häufigste Manifestationsform des Chagas-Leidens stellt die Kardiopathie dar (90% der Fälle), wobei eine Herzvergrößerung bis zur Kardiomegalie zu beobachten ist. Weitere häufige Störungen sind Megaoesophagus, Megacolon, Bronchiektasie. Darüber hinaus können Erweiterungen des Magens, Dünndarms, der Harnblase und Ureteren eintreten. Sialadenopathien, Gonadenstörungen, Encephalopathien (neurologische Ausfälle, Idiotie), Myelopathien und psychische Störungen werden weiterhin beobachtet.

Zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr sterben 60% der Patienten an den Folgen der Kardiopathie (plötzlicher Herzstillstand, Herzinsuffizienz, Embolien aus Herzthromben). Die Letalität anderer Manifestationsformen korreliert mit den daraus resultierenden Komplikationsmöglichkeiten (z. B. Aspirationspneumonie bei Megaoesophagus).

Laborbefunde. Der Erreger der Chagas-Krankheit, *Trypanosoma cruzi*, ist 20 nm lang. Der Kinetoplast ist sehr groß (2 nm) und extrem endständig lokalisiert. Von ihm geht eine frei spielende Geißel aus. Man erkennt keine Teilungsformen im Blut. *Trypanosoma cruzi* läßt sich im Gewebe in einer amastigoten Form nachweisen, in der Kultur als epimastigote Form. Differentialdiagnostisch muß an *Trypanosoma rangeli* gedacht werden, Erreger einer benignen amerikanischen Trypanosomiasis. Die Infektion kommt gleichzeitig mit *Trypanosoma cruzi* vor.

Untersuchungsmaterial und Nachweismethoden: Blut oder Knochenmarkpunktat im febrilen Stadium, ferner Liquor, Lymphknotenpunktate, Milzpunktate („Dicker Tropfen“ oder Ausstrich, Färbung nach Giemsa; Dunkelfeld). Anzüchtung in der Kultur (3–6 Wochen) oder im Tierversuch (Mäuse); Xenodiagnose; KBR oder indirekt. Hämagglutinationstests als richtungsweisende diagnostische Verfahren.

Therapie. Nitrofuranylpräparate und Nitroimidazole können in der akuten Krankheitsphase mit Erfolg verwendet werden. Eine günstige Wirkung auf den Verlauf der chronischen Form ist zu erwarten. Nifurtimox (Lampit), 8–10 mg/kg KG oral über 90 Tage. Benznidazol (Radanil) 5 mg/kg KG 1 × tgl. oral, 60 Tage.

Eine Heilung des Chagas-Leidens gibt es nicht, da der Verlust der Nervenzellen unersetzbar ist. Je nach Störung (Megacolon o. ä.) können chirurgische Maßnahmen indiziert sein, bei Kardiopathien mit schweren Reizleitungsstörungen die Schrittmacherimplantation.

3. Giardiasis (Lambliasis)

Definition. Es handelt sich um eine Infektion des Dünndarms, hervorgerufen durch den Flagellaten *Giardia lamblia* (syn. *Lamblia intestinalis*).

Epidemiologie und Pathogenese. Infektionen kommen weltweit vor, wobei die Befallsquote in den Tropen auf über 50% ansteigen kann. In den gemäßigten Zonen beträgt die Durchseuchungsrate bei Erwachsenen 2–10% und bei Kindern bis zu 25%. Die Ansteckung erfolgt i.allg. durch die im Stuhl vorkommenden Cysten, die über Schmierinfektionen von Mensch zu Mensch oder auch durch Lebensmittel oder Wasser übertragen werden. Kleinerepidemien unter schlechten hygienischen Bedingungen wurden beschrieben. Ansteckung durch Wild- und Haustiere (Zoonose) ist möglich. Die vegetativen Formen der Erreger haften auf den Mikrozotten der Duodenal- und Jejunalschleimhaut und können diese als dichter Rasen bedecken. Folgen sind oberflächliche Entzündungen, die mit Sekretions- und Resorptionsstörungen einhergehen. Kohlenhydratreiche Kost sowie gestörte Magensaft- und Fermentproduktion fördern einen massiven und längerdauernden Befall mit dem Erreger. Auch Gallenwege und Pankreasgänge können gelegentlich besiedelt sein.

Klinisches Bild. Die Inkubationszeit wird mit 6–15 Tagen angegeben. Die Klinik reicht von häufig symptom-

losen Infektionen bis zu schweren Krankheitsformen, wobei Völlegefühl, Inappetenz und Durchfälle, aber auch Malabsorptionssyndrome beobachtet werden. Neben akuten Krankheitsbildern kommen subakute sowie chronische, über Jahre rezidivierende Verläufe vor. Die Prognose ist gut und wird häufiger durch eine andere Grunderkrankung des Intestinaltraktes (z.B. selektiver IgA-Mangel) bestimmt.

Diagnose. Mikroskopischer Nachweis von Cysten und vegetativen Formen in Stuhl und Duodenuminhalt (Aspirate, Kapseltechnik).

Differentialdiagnose. Abzugrenzen sind sämtliche mit Durchfällen einhergehenden Erkrankungen (s. Tabelle 12, S. 117).

Therapie. Metronidazol (Clont, Flagyl u.a.) $2 \times 0,25$ g tgl., 5 Tage. Kinder < 10 J. 3×125 mg, < 5 J. 2×125 mg. Tinidazole (Simplotan u.a.) 1×2 g.

II. Amöben

1. Amöbiasis

Definition. Unter Amöbiasis versteht man den Befall des Menschen mit dem fakultativ pathogenen Protozoon *Entamoeba histolytica*. Die symptomlose Darmlumeninfektion kann in die akute invasive intestinale Amöbiasis, die chronische intestinale Amöbiasis sowie durch embolische Verschleppung der Parasiten in die extraintestinale Form der Amöbiasis übergehen.

Epidemiologie. *Entamoeba histolytica* ist weltweit verbreitet. Dabei kommt jedoch die Amöbiasis als symptomlose Darmlumeninfektion oder akute invasive intestinale Erkrankung (Amöbenruhr) in subtropischen und tropischen Gebieten ungleich häufiger vor als in den gemäßigten Zonen, was weniger auf klimatische Bedingungen als auf die in warmen Ländern vorherrschenden ungünstigen Lebensumstände (Elendsquartiere mit schlechten hygienischen Bedingungen, Unwissenheit, häufige konkomitierende Darminfektionen, Unterernährung etc.) zu beziehen ist. So kann auch in den gemäßigten Zonen der Welt *Entamoeba histolytica* unter unhygienischen Lebensbedingungen verbreitet werden, wenn auch klinisch manifeste Erkrankungen seltener auftreten. In unseren Breiten werden die Parasiten durch Reisende oder Gastarbeiter aus warmen Ländern, auch aus dem Mitteleuropa, eingeschleppt, eine Weiterverbreitung ist jedoch kaum zu befürchten.

Bei *Entamoeba histolytica* wird ein vegetatives Stadium (Trophozoit), das sich durch Pseudopodien fortbewegt, von einem unbeweglichen Dauerstadium (Cyste) unterschieden. Im Gegensatz zu den vegetativen Formen sind die Cysten ungünstigen äußeren Bedingungen

gegenüber auch außerhalb des Darmes sehr widerstandsfähig. Diese Dauerformen stellen den alleinigen Überträger der Infektion dar, wobei die Cysten von symptomlosen Amöbenträgern zeitweise in großen Mengen über den Darm ausgeschieden werden. Bei der akuten Amöbenruhr erfolgt dagegen keine Ausscheidung von Cysten, weswegen Kranke im akuten Stadium als Ansteckungsquelle nicht in Frage kommen. Die Infektion erfolgt in der Regel durch Nahrungsmittel (Trinkwasser, Lebensmittel) sowie verschmutzte Hände, die mit Cysten kontaminiert sind. In diesem Zusammenhang spielen auch Fliegen eine Rolle, die Cysten von menschlichen Exkrementen auf Lebensmittel absetzen können.

Erreger und Pathogenese. Nach oraler Aufnahme der vierkernigen Cysten von *Entamoeba histolytica* entstehen nach Excystierung durch Darmsekrete im Dünndarm kleine einkernige Vegetativformen, die sog. *Minutaformen*, die sich im Colon ansiedeln und dort frei im Darmlumen durch Aufnahme gelöster Nahrungsstoffe leben. Darmbakterien begünstigen das Wachstum der Amöben. Aus dieser kommensalen Form entwickeln sich entweder nach Kernteilung wieder Dauerformen (Cysten) oder unter bestimmten Bedingungen die größere gewebeinvasive einkernige *Magnaform*. Diese Gewebeform läßt häufig eine glasige äußere Zone, das Ektoplasma, und eine feinvacuolierte oder granuliert innere Zone, das Endoplasma, erkennen. Charakteristisch sind durch Phagocytose aufgenommene Erythrocyten, die als Nahrung dienen. Die Aktivierung der Minutaform zur invasiven und gewebezerstörenden Magnaform ist an bestimmte Bedingungen geknüpft, wobei Mangelernährung (insbesondere Eiweißmangel), schlechter allgemeiner Gesundheitszustand, konkomitierende Darminfektionen, Streß und Wechsel der Ernährungsweise als wichtige auslösende Faktoren zu nennen sind.

Pathologisch-anatomisches Substrat der akuten intestinalen Amöbiasis (Amöbenruhr) sind Dickdarmulcera, die auf Schleimhautinvasion durch die Magnaformen zurückzuführen sind. Der molekulare Mechanismus der toxischen Wirkung ist allerdings ebenso wie die Entwicklung der Resistenz gegen den Immunapparat ziemlich wenig erforscht. Die toxische Wirkung könnte indirekt von zerstörten oder aktivierten Leukocyten ausgehen. Initial zeigen sich zunächst kleine oberflächliche Schleimhauterosionen, die über die Muscularis mucosae in die Tiefe fortschreiten können und sich nach lateral ausbreiten, wodurch die charakteristischen unterminierten oder auch konfluerenden Geschwüre entstehen. Eine Arrosion von Gefäßen führt in der Regel zur lokalen Thrombosierung, lebensbedrohliche Blutungen treten nur selten auf. Bei Penetration des Prozesses durch die Muscularis propria und Serosa sind Peritonitis oder freie Perforation gefürchtete Komplikationen. Histologisch zeigen sich vornehmlich nekrotische Veränderungen bei nur mäßiger entzündlicher Reaktion. Die Parasiten liegen größtenteils in den Randgebieten der Darmwandläsionen, deren Prädispositionsstellen das Caecum, die Flexuren sowie das Rectosigmoid sind. In schweren Fällen breitet sich der Prozeß auf den gesamten Dickdarm bis zum Analring aus, wobei auch das terminale Ileum mitbetroffen sein kann. Auch Befall der Ap-

pendix kommt vor. Chronisch-rezidivierende Verlaufsformen führen nicht selten zu ausgeprägten narbigen Veränderungen, entzündlich-tumorösen Gewebeeinfiltraten (Amöbom), Verdickungen und Verwachsungen des Darmrohrs mit der Umgebung, woraus Funktionsstörungen und u. U. maligne Entartung resultieren.

In 5% der Fälle mit invasiver intestinaler Amöbiasis kommt es infolge einer Verschleppung der Parasiten über die Pfortader zur Leberamöbiasis. Hierbei bilden sich Parenchymnekrosen aus, die sich zu unterschiedlich großen solitären oder, etwas seltener, zu multiplen, meist im rechten Leberlappen gelegenen und mit verflüssigtem nekrotischem Lebergewebe gefüllten „Abscessen“ entwickeln können. Unter den von diesen Amöbenabscessen der Leber ausgehenden Komplikationen sind Ruptur (intra- oder retroperitoneal), Ausbreitung in die rechte Pleurahöhle, Absiedlung in Lunge oder Magen sowie Entleerung über die Bauchdecken nach außen zu nennen. Seltene Komplikationen resultieren aus einer weiteren hämatogenen Verschleppung der Parasiten aus der Leber in andere Organe, wobei Gehirnabscesse, Iritis, Iridocyclitis und Hautamöbiasis entstehen können.

Die sog. „Amöbenhepatitis“ stellt einen klinischen Begriff dar und ist i. S. einer toxischen Hepatose bei invasiver intestinaler Amöbiasis zu verstehen. Eine diffuse, durch direkte Amöbeninvasion hervorgerufene Leberentzündung gibt es nicht.

Intestinale Amöbiasis (Amöbenruhr). Eine Inkubationszeit ist nicht exakt anzugeben, sie mag zwischen einigen Tagen und 2–4 Wochen liegen, in vielen Fällen besteht die Amöbenbesiedlung des Darmes jedoch schon lange, und erst resistenzmindernde Faktoren lösen die Erkrankung aus. Im Gegensatz zum stürmischen Einsetzen der Bakterienruhr mit Fieber und heftigen Durchfällen beginnt die Amöbenruhr meist schleichend und ohne Fieber. Frühsymptome sind Appetitlosigkeit, Leibschmerzen, Übelkeit und Stuhldrang. Die Stühle erscheinen anfänglich geformt oder breiig, mit glasigen Schleimhautauflagerungen versehen, die später blutig werden. In der Folgezeit wird die Stuhlkonsistenz dünnbreiiger, wobei die Blut- und Schleimbeimengungen zunehmen und himbeergeleeartig aussehen. Die Stuhlentleerungen, von Tenesmen begleitet, liegen zwischen 5–8 pro Tag, selten über 10, wäßrige Durchfälle stellen die Ausnahme dar. Die befallenen Dickdarmanteile sind druckempfindlich, wobei sich wurstförmige Verdickungen tasten lassen. Die akute Amöbiasis kann unbehandelt ausheilen oder aber einen jahre- oder jahrzehntelangen chronisch-rezidivierenden, von scheinbaren Heilungen unterbrochenen Verlauf nehmen, der schließlich zur Kachexie führt.

Leichte Verläufe mit relativ geringen subjektiven Beschwerden wie Stuhldrang und Leibschmerzen, sind häufig. Hochfieberhafte Krankheitsbilder mit foudroyantem Verlauf beruhen oft auf bakteriellen Superinfektionen, wobei nekrotisierende Darmveränderungen zu Perforationen und Peritonitis mit tödlichem Ausgang führen können.

Die Prognose der unbehandelten Amöbenruhr ist stets ungewiß. Chronische Verläufe können sich ebenso einstellen wie plötzlich auftretende Perforationen oder massive intestinale Blutungen.

Extraintestinale Amöbiasis. Amöbenabscesse der Leber können sich zwar bereits nach Wochen ausbilden, treten aber nicht selten erst Jahre nach der Infektion in Erscheinung. Sie sind bei etwa $\frac{1}{3}$ der Patienten sogar die erste klinisch faßbare Krankheitsmanifestation, wenn die vorangegangene Darminfektion milde oder un bemerkt verlief. Die klinische Symptomatik korreliert mit der Größe der Einschmelzungen, deren Sitz und Zahl. Rechtsseitige Oberbauchschmerzen, Hepatomegalie, lokale peritoneale Reizungen bei subcapsulärer Lage, Schmerzen bei Beklopfen des rechten Rippenbogens und tastbarer Lebertumor weisen auf diese Komplikation hin. Bei pleuranahem Sitz entwickeln sich pleuritische Symptome, die Atemverschieblichkeit des hochstehenden Zwerchfells ist eingeschränkt. Basale Atelektasen und Randwinkelergüsse weisen auf die drohende Lungenbeteiligung hin. Es bestehen hohes Fieber, oft von septischem Charakter, starkes Schwitzen, mitunter Schüttelfröste, hohe Leukocytose und BSG-Beschleunigung. Beginn und Verlauf können akut, subakut oder chronisch sein, monate- und jahrelange Verläufe sind möglich. Die Prognose des Leberabscesses ist unsicher und nur bei frühzeitiger Diagnose als gut zu bezeichnen.

Seltene, durch Aussaat der Amöben auftretende extraintestinale Komplikationen sind Gehirn- und Lungenabscesse, Iritis, Iridocyclitis oder Hautamöbiasis. Demgegenüber können allergische Reaktionen wie Urticaria, *angioneurotische Ödeme* und asthmoide Erscheinungen häufiger gesehen werden.

Diagnose. Für die klinische Verdachtsdiagnose sind allmählicher Beginn, blutig-schleimige Beschaffenheit des Stuhls, eher chronischer Verlauf und Beziehung zu den Tropen die wichtigsten Kriterien. Die Diagnose gewinnt an Wahrscheinlichkeit, wenn endoskopisch unregelmäßig verteilte, z. T. konfluierende und unterminierte Geschwüre gesehen werden, zwischen denen sich normale Schleimhaut befindet. Im chronischen Stadium hat sich der entzündliche Prozeß flächig ausgedehnt, die Schleimhaut blutet bei leisester Berührung, das endoskopische Bild ähnelt dem einer Colitis ulcerosa. Die endgültige Diagnose muß durch den Nachweis der Parasiten im Stuhl, Gewebe (Biopsie, endoskopische Abstrichverfahren) oder im Absceßpunktat gesichert werden.

Laborbefunde. Als Untersuchungsmaterial kommen für den Nachweis der Amöben in Betracht Faeces, durch Sigmoidoskopie gewonnenes biotisches Material, für serologische Untersuchungen Blut. Im Stuhlmaterial aus der akuten Phase der Durchfallerkrankung versucht man den Nachweis der Trophozoiten (Gewebeformen, Magnaformen, 20–30 nm, meist mit phagocytierten Erythrocyten) zu führen, in der Zwischenphase den Nachweis der Cysten (Dauerform, Darmlumenform, 10–16 nm, meist mit 4 Kernen). Die mikroskopischen Untersuchungen sollten möglichst bald nach Entnahme des Materials durchgeführt werden. Ist dies nicht möglich, muß das Material gekühlt an ein Untersuchungs-

bor eingesandt werden. Künstliches Warmhalten der Proben fördert den Zerfall der Amöben. Möglich ist auch die Konservierung mit Polyvinylalkohol oder Merthiolat-Jod-Formaldehydlösungen. Rücksprache mit dem untersuchenden Labor über die anzuwendende Technik ist sinnvoll. Stuhlmaterial darf nicht mit Urin kontaminiert werden, da die Amöben leicht durch Urin zerstört werden. Eine Sigmoidoskopie sollte man sofort nach einer spontanen Darmentleerung durchführen, nach künstlichem Abführen jedoch 2–3 h warten, damit die Schleimhaut sich erholen kann.

In Leberabszeßmaterial findet man die Amöben am besten, wenn man das Material aus den peripheren Zonen des Abscesses entnimmt. Das zuerst bei einer Punktion abgezogene Material ist gewöhnlich hell gefärbt, es stammt aus den zentralen Teilen des Abscesses, das spätere, mehr peripher gelegene Material ist bräunlich-rötlich gefärbt. Als Untersuchungsmethoden kommen in Betracht: Feuchtpräparate (physiologische Kochsalzlösung, Jodlösung), Anreicherungen, Anfärbungen, Eisenhämatoxylin, Trichrom und Züchtungen. Von Bedeutung ist die Differentialdiagnose zwischen *Entamoeba histolytica* und 4 apathogenen intestinalen Amöben, *Entamoeba coli*, *Dientamoeba fragilis*, *Iodamoeba bütschlii*, *Endolimax nana*, um unnötige chemotherapeutische Behandlungen zu vermeiden.

Nachweis von Antikörpern hat Hinweisfunktion. Zur Zeit setzen sich Latex-Agglutination, Immunodiffusionstests und Gegenstromelektrophoresen als diagnostische Verfahren bei negativem Stuhlbefund immer mehr durch. Anzüchtung in Kulturen kann versucht werden.

Differentialdiagnose. Balantidiose, Darmbilharziose, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Tuberkulose, Diverticulose, Appendicitis, Polyposis, Tumoren und auch Bakterienruhr müssen differentialdiagnostisch abgegrenzt werden. Bei Leberamöbiasis sind sämtliche Leber- und Gallenerkrankungen, auch Echinococcose, zu bedenken.

Therapie. Gegen die verschiedenen Formen der Amöbiasis stehen spezifische Chemotherapeutica zur Verfügung. Bei entsprechender Kombination der Präparate läßt sich praktisch jede Form parasitologisch ausheilen.

Die Allgemeinbehandlung geschieht nach den gleichen Gesichtspunkten wie bei der Bakterienruhr. Komplikationen und postinfektiöse Colonirritationen bedürfen gelegentlich operativer oder unspezifischer gastroenterologischer Behandlung.

Folgende Präparate oder -gruppen lassen sich gemäß ihrem Angriffspunkt unterscheiden:

Darmlumenmittel (Kontaktamöbicide): Direkter Kontakt mit den Trophozoiten; gegen Gewebsformen unwirksam. Diloxanidfuroat (Furamid) und Paromomycin (Humatin). Indirekt in Darmlumen und Darmwand auf die bakterielle Begleitinfektion wirkend: z. B. Tetracycline.

Gewebeamöbicide: In Darmwand, Leber oder anderen Geweben wirksam: Emetin, Dehydroemetin (z. B. Mebadin), Ornidazol (Tiberal), Metronidazol (Clont, Flagyl), Niridazol (Ambilhar) und Chloroquin (Resochin).

Chloroquin wirkt im wesentlichen in der Leber, Metronidazol bei höherer Dosierung auch im Darmlumen, Emetin nur gegen Gewebeformen. Die Behandlungsrichtlinien sind daher heute einfacher geworden.

Asymptomatische Cystenträger: Die Cystenträger sind in warmen Zonen die Hauptverbreitungsquelle der Amöbiasis. Da zu jeder Zeit aus einer asymptomatischen Darmlumeninfektion ferner eine invasive Amöbiasis entstehen kann, empfiehlt sich je nach Situation die Behandlung der Cystenträger, z. B. mit Metronidazol, (3×750 mg/Tag per os, 8 Tage) oder Ornidazol (2×10 mg/kg KG und Tag per os, 8 Tage) oder Diloxanidfuroat (3×500 mg/Tag per os, 10 Tage). In der Regel beginnt man eine Kur mit Metronidazol, wiederholt sie bei Versagen oder nimmt dann Diloxanidfuroat.

Akute oder rezidivierende dysenterische oder nichtdysenterische Amöbiasis: Metronidazol 3×750 mg/Tag per os oder Ornidazol 3×500 mg/Tag ergänzt durch Diloxanidfuroat 3×500 mg/Tag per os, 5–10 Tage und Tetracycline, Erythromycin oder Paromomycin, letztere als antibakterielle Zusatztherapie. In schweren Fällen sollte ferner Dihydroemetin 1–1,5 mg/kg KG i. m. pro Tag (max. 90 mg/Tag) 5 Tage lang gegeben werden.

Die schwer verlaufende akute Amöbencolitis bedarf in jedem Fall der antibiotischen Zusatzbehandlung.

Extraintestinale Amöbiasis: Leberabszeß: Metronidazol (s.o.) oder Ornidazol (2×20 mg/kg KG und Tag per os, 8 Tage) + Chloroquin (600 mg/Tag per os, 10 Tage) oder Dehydroemetin (1 mg/kg KG und Tag i. m., 10 Tage).

Prophylaxe. Ausschaltung von Infektionsquellen (Chemotherapie von Cystenträgern), allgemeine Anhebung des hygienischen Standards, Bekämpfung der Fliegenplage, fliegensichere Abortanlagen, Abkochen von Wasser, Schälen von Obst; rohes Gemüse und roher Salat sollten gemieden werden, Überwachung von Lebensmittel- und Küchenbetrieben.

2. Amöbenmeningoencephalitis

Seit ca. 25 Jahren werden in Europa und in den USA freilebende Amöben, sog. „Wasseramöben“, der Gattung *Naegleria* (u. a. *Naegleria fowleri*, *Naegleria australensis*) und *Acanthamoeba* (u. a. *Acanthamoeba castellanii*) als Erreger primärer Encephalomyelitiden des Menschen nachgewiesen. Bei *Naegleria*-Arten findet man einkernige Cysten (Dauerformen) sowie infektiöse, vegetative Formen mit 2 Geißeln. Letztere werden beim Baden in warmen, stark bodenverunreinigten, verseuchten Gewässern über die Nase aufgenommen. Sie wandern über den Bulbus olfactorius in das Gehirn ein und rufen dort eine Meningoencephalitis mit bevorzugter Lokalisation an der Hirn- und Kleinhirnbasis hervor. Bei der Autopsie werden hämorrhagische Nekrosen und Nester von Amöben nachgewiesen. Die Inkubationszeit beträgt 1–9 Tage. Die Amöben sind im Liquor nachweisbar. Hohe Letalität. Der Tod tritt in 1–2 Wochen ein. Therapie mit Amphoterin B kann versucht werden; Erfolg hängt von der raschen Diagnosestellung ab. Es erkranken vorwiegend Jugendliche.

Bei *Acanthamoeba*-Arten (Cysten und vegetative Formen, letztere mit zahlreichen feinen Pseudopodien)

scheint die Infektion über die Atemwege, über die Haut (Schrunden) oder über die Harn- und Geschlechtsorgane zu erfolgen, wobei in erster Linie immungeschwächte Personen erkranken. Symptomatik: Meningoencephalitis, generalisierte Granulome, Enteritis, Keratitis. Inkubationszeit: 10 Tage und länger. Es können sich auch chronische Formen entwickeln. Ebenfalls hohe Letalität.

III. Sporozoen

1. Malaria

Definition. Die Malaria ist eine akute Infektionskrankheit mit chronischem Verlauf, die klinisch durch Fieberanfälle, Milztumor, Anämie und Rezidivneigung charakterisiert ist. Erreger der menschlichen Malaria sind 4 Parasitenarten der Protozoengattung *Plasmodium*, die durch die *Anopheles*-Stechmücke übertragen werden. Sowohl im Menschen als auch in der Stechmücke durchlaufen die Protozoen bestimmte Abschnitte ihres Entwicklungszyklus. Die verschiedenen Malariaparasiten rufen 3 klinisch charakteristische Krankheitsbilder hervor: *Plasmodium vivax* und *Plasmodium ovale* die Malaria tertiana, *Plasmodium malariae* die Malaria quartana und *Plasmodium falciparum* die gefährliche Malaria tropica.

Epidemiologie und Ätiologie. Bis zu Beginn des globalen Bekämpfungsprogramms der Weltgesundheitsorganisation im Jahre 1955 stellte die Malaria eine der gefährlichsten und häufigsten Infektionskrankheiten dar. Inzwischen konnte durch die weltweiten Ausrottungsaktionen eine Senkung der Erkrankungsfälle um mehr als die Hälfte gegenüber dem früheren Vorkommen erreicht werden. 1979 wurden der WHO 7 Mio. Krankheitsfälle mit Erregernachweis außerhalb Afrikas gemeldet, 3,7 Mio. davon in Südostasien, 2,7 Mio. im Westpazifik. Afrika meldete 5,8 Mio. nur klinisch diagnostizierter Fälle. Trotz Einschränkung der Endemiegebiete und völliger Ausrottung in zahlreichen Regionen stellt die Malaria noch für die meisten tropischen und subtropischen Länder, v.a. Afrikas, das wichtigste Problem des Gesundheitswesens dar. 1978 bestand noch für 1,6 Milliarden Menschen in 91 Ländern und Regionen ein mäßiges bis hohes Ansteckungsrisiko.

Erkrankungen in Deutschland sind Folge von Infektionen, die in Endemiegebieten des Auslands erworben wurden. Dabei wird die besonders gefährliche Malaria tropica in unseren Breiten immer häufiger verkannt, womit ein Anstieg vermeidbarer Todesfälle verbunden ist.

Innerhalb der Sporozoenklasse sind die sog. Haemosporidien nicht nur Erreger der menschlichen Malaria, sondern auch ähnlicher Erkrankungen bei Tieren (Aff, Vögel, Rinder etc.). Menschenpathogen sind *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae*

und *Plasmodium falciparum*. Erregerreservoir der Malaria ist der infizierte Mensch. Die Übertragung der Infektion erfolgt durch Stechmücken der Gattung *Anopheles*. Somit ergibt sich die Infektionskette Mensch-*Anopheles*-Mensch. Dabei ist mit dem jeweiligen Wirtswechsel auch ein Generationswechsel der Malariaplasmodien verbunden. Ihr Entwicklungsgang, der für die menschenpathogenen Erregerarten weitgehend identisch ist, verläuft in den Grundzügen wie folgt: Die ungeschlechtliche Vermehrung durch *Schizogonie* führt zur Bildung von Geschlechtsformen (Gameten), nach deren Reifung durch Kopulation die geschlechtliche Generation der *Sporogonie* hervorgeht. Schizogonie und Gametenbildung erfolgen dabei im Körper des Menschen, Ausreifung und Kopulation derselben sowie Sporogonie in der übertragenden weiblichen *Anopheles*-Stechmücke. Letztere ist somit als Endwirt, der Mensch als Zwischenwirt aufzufassen.

Bei der Parasitenentwicklung im Menschen sind 2 Phasen zu unterscheiden, nämlich die exoerythrocytäre Phase (Gewebeinfektion) und die erythrocytäre Phase (Blutinfektion): Die beim Blutsaugen über den Speichel einer infektiösen weiblichen *Anopheles*-Mücke in die menschliche Zirkulation gelangten Sporozoiten (Sichelkeime) befallen zunächst nicht die Erythrocyten, sondern führen vorerst zu einer Gewebeinfektion der Leberparenchymzellen. Hier wachsen die eingedrungenen Sporozoiten durch starke agame Kernteilung über mehrere Generationen schließlich zu den präerythrocytären Gewebesporozonten heran (sog. *präerythrocytäre Schizogonie*). Ein ausgereifter Sporozont enthält bei *Plasmodium falciparum* (Tropica) etwa 40 000, bei *Plasmodium ovale* (Tertiana) bis zu 15 000, bei *Plasmodium vivax* (Tertiana) bis 10 000 und bei *Plasmodium malariae* (Quartana) etwa 2 000 einzelne Parasiten (Kryptomerozoiten). Die befallenen Leberzellen gehen schließlich zugrunde, ohne daß es zu sonstigen Leberveränderungen kommt. Aus den zerfallenen Gewebesporozonten gelangen die Merozoiten in die Zirkulation und dringen in die Erythrocyten ein, womit der erythrocytäre Zyklus beginnt. Die ersten erythrocytären Entwicklungsstadien der Merozoiten stellen sich bei allen Plasmodienarten als siegelringförmige Gebilde (Ringform) mit randständigem Kern und zentraler Vacuole dar, die im Verlauf des weiteren Wachstums aufgefüllt wird. Diese Ringformen beginnen zu wachsen und werden dann als Amöboidformen (Trophozoiten) bezeichnet. Dabei wird die Gestalt dieser amöboid beweglichen Trophozoiten immer größer und unregelmäßiger, bis sie schließlich die anfängliche Ringform verloren haben. In der Phase des Wachstums zehren die Amöboidformen den Proteinanteil des Hämoglobins auf, während sie mehr und mehr dunkles Hämatinpigment zurücklassen. Mit Einsetzen der Kernteilung werden die erythrocytären Parasiten als Sporozonten bezeichnet. Nach wiederholter agamer Kernteilung füllen diese den befallenen Erythrocyten nahezu oder völlig aus. Die durchschnittliche Kernzahl der reifen Parasitenformen differiert bei den einzelnen Plasmodienarten und beträgt bei den reifen *Plasmodium-falciparum*-

und *Plasmodium-vivax*-Schizonten 16 und bei den *Plasmodium malariae* sowie meist auch bei *Plasmodium ovale* 8; ihre Anzahl in den erythrocytären Schizonten ist somit wesentlich niedriger als die in den reifen Gewebeschnizonten der Leber nachweisbaren Kryptomerozoiten. Die Dauer dieses agamen Entwicklungszyklus zum ausgereiften erythrocytären Schizonten ist bei den jeweiligen Plasmodienarten meist sehr konstant und beträgt bei Malaria tertiana 48 und bei der Quartana 72 h, während sie bei der Tropica schwankt (36–48 h oder kürzer). Mit Ausnahme der frühen Ringformen weisen die Parasitenformen der späteren erythrocytären Wachstums- und Teilungsphase morphologische Unterschiede auf, die eine Speciesdiagnose erlauben (Tabelle 21)

(Abb. 24 a–e, 25, 26 a–d, 27 a–e). Die ausgereiften Schizonten zerfallen nun, wobei die aus den rupturierten Erythrocyten freigesetzten Merozoiten in neue Blutkörperchen eindringen, wo sich die beschriebene agame Vermehrung (Schizogonie) wiederholt.

Die ersten erythrocytären Phasen der Parasitenentwicklung verlaufen noch regellos nebeneinander her. Nach wenigen Tagen kommt es jedoch unter dem Einfluß von Immunreaktionen des Wirtsorganismus bei der Tertiana und der Quartana meist zu einer Synchronisierung der Schizontenreifung im Blut, so daß sich alle Parasiten zu jedem Zeitpunkt im gleichen Entwicklungsstadium befinden. Zuweilen kommt es jedoch zu einer Dissoziation, so daß 2 bzw. 3 Plasmodiengenerationen

Tabelle 21. Unterscheidungsmerkmale der Malariaplasmodien

Plasmodienart	Schizonten				Erythrocyten-Beschaffenheit	Gameten-eigenschaften
	Ringform	Amoboidform (Trophozoit)	Teilungsform	Pigment		
Tertiana <i>Plasmodium vivax</i>	Große Ringe ($\frac{1}{2}$ Erythrocytengroße), „Siegelringe“, meist nur 1 Ring	Unregelmäßige Form, im Nativpräparat stark beweglich, Vacuole	Maulbeerform, durchschnittlich 16 (8–24) Merozoiten	Reichlich (braungelb), feinkörnig, später vorwiegend im Zentrum	Vergrößert und Hb-arm (abgeblaßt), „Schuffnersche Tupfelung“	Pigment feinkörnig, diffus, ♀ größer als normaler Erythrocyt, rundovale protoplasmareiche Scheibe mit randständigem Kern, ♂ Erythrocytengroße, größerer, eher bandförmiger Kern, mehr zentral legend
<i>Plasmodium ovale</i>	Große Ringe ($\frac{1}{2}$ Erythrocytengroße), „Siegelringe“, meist nur 1 Ring	Kompaktes Protoplasma ohne Vacuole und Pseudopodien	Maulbeerform, durchschnittlich 8 (6–12) Merozoiten	Relativ wenig, fein verteilt, erst später kleine Gruppen bildend, schwarz-grün	Gering vergrößert, abgeblaßt, meist ovale Form (Name!), starke „Schuffnersche Tupfelung“	Pigment kompakter, ♀ oft kleiner als normaler Erythrocyt, randständiger Kern, ♂ wie ♀, etwas größer, mehr zentral liegender Kern
Quartana <i>Plasmodium malariae</i>	Kleinere Ringe ($\frac{1}{4}$ Erythrocytengroße), meist nur 1 Ring	Ähnlich wie <i>P. ovale</i> , jedoch noch kompakter, oft bandförmig	Maulbeerform, durchschnittlich 8 (6–12) Merozoiten	Intensive schwarz-grüne klumpige Pigmentation, später zentral	Große und Farbe normal, keine Tupfelung	♀ kleiner als normaler Erythrocyt, Kern und Pigment ähnlich wie bei <i>P. ovale</i> , ♂ kleiner als ♀, Struktur wie ♀, Kern größer
Tropika <i>Plasmodium falciparum</i>	Kleinste Ringe ($\frac{1}{2}$ Erythrocytengroße), gelegentlich 2–3 Ringe in einem Erythrocyten	Großere Ringe, oft mit 2 Kernen	Maulbeerform, durchschnittlich 16 (8–26) Merozoiten	Gelbgrünes Pigment, schon frühzeitig zu kleinen Haufen verschmolzen	Nicht vergrößert, keine Tupfelung, bei intensiver Anfärbung „Maurersche Fleckung“	Bohnen- oder sichelförmig (falciparum!), sog. Halbmonde, größer als Erythrocyten, deshalb Langstreckung des Erythrocyten und danach Zerstörung, Halbmonde dann frei im Blutplasma

verschiedener Entwicklungsstufen angetroffen werden. Klinisch entstehen dabei die Bilder der Malaria duplicata, quotidiana bzw. triplicata, die entgegen früherer Ansicht keine Doppelinfektionen zu sein brauchen. Der erythrocytäre Entwicklungszyklus der Tropica-Erreger verläuft meist nicht synchron.

Neben diesen erythrocytären Schizogonieförmungen entwickeln sich bereits in den ersten Tagen in den Erythrocyten geschlechtlich differenzierte Gameten. Es bestehen morphologische Verschiedenheiten zwischen den größeren weiblichen Makrogameten und den kleineren männlichen Mikrogametocyten. Von den erythrocytären Schizonten unterscheiden sie sich durch das Fehlen einer Vacuole, durch großen Kern, Protoplasmareichtum und durch besondere Formen. Sie sind im Menschen nicht vermehrungsfähig. Dabei spielen sie epidemiologisch die Hauptrolle. Nur sie können sich in der blutsaugenden Anopheles-Stechmücke weiterentwickeln und dort den Generationswechsel vollziehen und sind daher allein für die Krankheitsübertragung von Mensch zu Mensch und die Seuchenausbreitung verantwortlich. Die Vereinigung der beiden Gameten im Mückenmagen ist ein geschlechtlicher Befruchtungsvorgang, an den sich die Entwicklung der Sichelkeime (Sporogonie) anschließt. Aus den in Epithelzellen des Mückenmagens gereiften Oocysten wandern die infektionstüchtigen Sporozoiten in die Speicheldrüsen um von hier aus mit der nächsten Blutmahlzeit auf den Menschen übertragen zu werden. Damit ist der Zyklus geschlossen.

Malaria tertiana und quartana besitzen, im Gegensatz zur Malaria tropica, eine ausgeprägte Neigung zu Spätrezidiven, die mehrere Monate und auch Jahre nach der Erstinfektion, auch wiederholt auftreten können. Dies ist nach den bisher vorliegenden Befunden darauf zurückzuführen, daß besondere Sporozoiten schon bei der Infektion der Leberzellen persistierende Parasitenformen (Hypnozoiten) ausbilden, die nach unterschiedlicher Latenz wieder aktiv werden können. Bei *Plasmodium falciparum* erlischt dagegen die exoerythrocytäre Phase mit Abschluß der präerythrocytären Schizogonie, so daß bei der Tropica keine Spätrezidive, sondern lediglich sog. Frührezidive vorkommen, die bei allen Plasmodienarten allein von persistierenden erythrocytären Schizogoniestadien ausgehen. Der Bestand an Gewebeformen kann jedoch bei der Tertiana und Quartana auch rasch erschöpft sein, wenn die Zahl der inoculierten Sporozoiten nur gering war. Somit kommt es bei diesen Malariaformen nicht unbedingt zu Rückfällen.

Die Entwicklungsdauer der Parasiten in der Mücke (Sporogonie) ist von der Plasmodienart und der Lufttemperatur abhängig. Sie beträgt für *Plasmodium vivax* mindestens 8 Tage, für den Erreger der Quartana mindestens 15 Tage und für *Plasmodium falciparum* mindestens 14 Tage. Bei niedrigen Temperaturen kann sie sich auf viele Wochen verlängern oder ganz unterbleiben. Diese Temperaturabhängigkeit der geschlechtlichen Parasitenentwicklung in der Mücke erklärt die geographisch-klimatische Gebundenheit des Malariavorkommens, v. a. die Begrenzung der „tropischen“ Malaria auf

Länder mit heißem Klima. Für den sich rascher vermehrenden Erreger der Tertiana (*Plasmodium vivax*) sind auch in unseren Breiten im Sommer alle Voraussetzungen gegeben, was frühere Endemieherde im Emsland beweisen. Die Blutmahlzeit der weiblichen Anophelinen erfolgt in der Regel im Dunkeln, also abends oder nachts. Ihr Anflug erfolgt leise, der Stich verursacht keinen nennenswerten Schmerz oder Juckreiz, so daß sie die Blutmahlzeit in der Regel ungestört durchführen und beenden können.

Der Verseuchungsgrad einer Bevölkerungsgruppe läßt sich u. a. anhand der prozentualen Häufigkeit von Parasitenbefunden im Blut (Parasitenindex) und des Prozentsatzes von Splenomegalien, die als Folge einer Malariainfektion auftreten (Milzindex), feststellen. Nach dem Milzindex von 2–9 Jahren alten Kindern lassen sich Malariagebiete wie folgt einteilen: hypoendemische (Milzindex unter 10%), mesoendemische (Milzindex 11–50%), hyperendemische (Milzindex ständig 51–75%) und holoendemische Gebiete (Milzindex dauernd über 75%).

Pathogenese. Die exoerythrocytären Entwicklungsstadien der Malariaparasiten im Leberparenchym führen zwar zur Nekrose der wenigen befallenen Zellen, rufen jedoch keine klinischen Symptome hervor. Die pathogene Wirkung der Infektion geht vielmehr von den erythrocytären Entwicklungsstadien der Parasiten aus. Mit Zerstörung der Erythrocyten und dem Zerfall der ausgereiften Schizonten gelangen bisher noch nicht genauer definierte pyrogene Substanzen in die Zirkulation, die zum Auftreten der charakteristischen Malariaanfalle mit Schüttelfrost und Fieber führen. Dabei ist die Höhe des Fiebers von der freigesetzten Menge dieser Stoffe abhängig. Mit Befall und Zerstörung immer neuer Erythrocyten kann sich bereits nach wenigen Tagen eine bedrohliche Anämie, die v. a. hämolytischen Charakter hat, entwickeln. Dabei ist das Ausmaß der Anämie zunächst einmal von der Parasitenmenge und -art abhängig. So werden die schwersten Anämien bei Infektionen mit *Plasmodium falciparum* (Tropica) beobachtet, da diese Erreger alle Erythrocytenstadien befallen und sich somit rasch vermehren (Befallsrate der Erythrocyten in schweren Fällen 20–30%!). Die Parasiten der Tertiana dringen dagegen nur in Reticulocyten ein, so daß die Infektionsrate der Erythrocyten lediglich 2% erreicht, die der Quartana befallen vorwiegend alte Erythrocyten mit einer Rate von 1%. Der Vermehrung von *Plasmodium vivax*, *ovale* und *malariae* sind somit Grenzen gesetzt, die Anämie ist nicht so stark wie bei der Tropica ausgeprägt. Während der gesamten Dauer der Blutinfektion besteht neben der hämolytischen Anämie aber auch eine starke Hemmung der Erythrocytenneubildung. Reticulocytenkrisen werden erst mit spontan erfolgter oder medikamentös induzierter Elimination der Erreger aus dem Blut beobachtet. Somit ist der Grad der Anämie nicht nur von der Befallsrate der Erythrocyten mit den Parasiten, sondern auch von der Dauer der Infektion abhängig, da während der Erkrankung eine nur relativ

geringe Blutneubildung stattfindet. Neben den befallenen Erythrocyten werden schließlich ebenso nichtinfizierte Blutkörperchen geschädigt und verfallen der Auflösung oder der gesteigerten Phagocytose in der Milz. Die Pathogenese der Anämie bei Malaria ist somit vielschichtig.

Eine wesentliche Rolle bei der Entstehung pathologischer Organveränderungen spielen lokalisierte Durchblutungsstörungen. Diese werden durch gefäßaktive Polypeptide (Kinine) ausgelöst. Bei der Tropica ist jedoch darüber hinaus noch eine mechanische Behinderung der Zirkulation im Bereich der Capillaren pathogenetisch bedeutsam für die Ausbildung hypoxämisch bedingter degenerativer Veränderungen an parenchymatösen Organen. Diese Erreger vollziehen ihre Teilungsvorgänge vornehmlich im Capillarbereich innerer Organe. Infolge einer erhöhten Klebrigkeit bleiben die parasitierten Erythrocyten an Endothelien haften, was schließlich zu Erythrocytenaggregaten und daraus resultierender Verstopfung von Endstrombahnen führt. Folgen sind degenerative Organveränderungen in Gehirn, Leber, Herz und Nebennieren sowie Diapedese gelöster oder geformter Blutbestandteile durch die Capillarwand. Schließlich besitzen noch nicht näher definierte Lipide bei Malariaerkrankungen pathogenetische Bedeutung. Sie führen zu Störungen der oxidativen Phosphorylierung in den Mitochondrien.

Die bei der Schizogonie freigesetzten Erythrocyten-Trümmer, Restkörper von Schizonten sowie Pigmente (Hämatin) werden von Zellen des reticulohistiocytären Systems phagocytiert. Diese Aktivierung und Vermehrung der phagocytierenden Zellen ist Ursache der Organvergrößerung, die v.a. an der Milz und weniger ausgeprägt an der Leber sichtbar wird. Infolge der Pigmentablagerungen erscheinen die Organe schokoladenbraun verfärbt, besonders intensiv ist dies im Knochenmark sichtbar.

Als Besonderheit der Quartana können Nierenveränderungen in Form eines nephrotischen Syndroms auftreten. Ursache sind vorwiegend extramembranöse glomerulonephritische Läsionen, die durch immunpathologische Reaktionen (Immunkomplexe oder Autoantikörper gegen Basalmembranen) ausgelöst werden. An Nierenbiopsien lassen sich dabei Immunglobuline, v.a. IgM, Malariaantigene sowie Komplement entlang der Glomerulummembran nachweisen. Betroffen sind nahezu ausschließlich Kinder (Häufigkeit bis 2,9% in hyperendemischen Malariagebieten). Tubuläre Schäden (Vacuolisierung bis Nekrose) können bei schweren Verläufen einer Tropica auftreten.

Eine genetisch determinierte Immunität gegen *Plasmodium falciparum* liegt vor bei Personen mit Sichelzellanämie, Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel, Thalassämie. Personen ohne Duffy-Antigen auf den Erythrocyten sind vollständig resistent gegen Infektionen mit *Plasmodium vivax*, da diese Plasmodien das Duffy-Antigen als Rezeptor benutzen.

Eine erworbene stammspezifische Immunität scheint von der Präsenz von Plasmodien im Blut abzuhängen.

Exoerythrocytäre Formen unterhalten diese Immunität („Premunität“) nicht.

Zwischen den einzelnen Malariaformen bestehen zwar Gemeinsamkeiten, sie unterscheiden sich jedoch nach Dauer und Schwere der Erkrankung, so daß eine getrennte Abhandlung erforderlich ist.

a) *Malaria tertiana*

Klinisches Bild. Erreger sind *Plasmodium vivax* oder *Plasmodium ovale*. Die Inkubationszeit schwankt zwischen 8 und 20 Tagen. Neben dieser normalen oder kurzen Inkubation gibt es jedoch noch eine lange Inkubationszeit (sog. „primär lange Latenz“), die Monate und bis zu einem ¼ Jahr betragen kann. Möglicherweise verläuft hier die erste Blutinfektion so abgeschwächt, daß sie nicht registriert und erst das erste Rezidiv als „Krankheitsbeginn“ diagnostiziert wird.

Die Erkrankung beginnt bei *Erstinfizierten* mit einem mehrtägigen Prodromalstadium in Form von Mattigkeit, Kopf-, Glieder- und Muskelschmerzen, Appetitlosigkeit und manchmal Übelkeit. Diese uncharakteristischen Prodromalerscheinungen sind mehr oder minder stark ausgeprägt und können zunächst auch fehlen. Es folgt die 2. Phase mit dem sog. Anfangsfieber (Initialfieber), das mit einer Zunahme der erwähnten Allgemeinsymptome einhergeht. In einigen Fällen können in diesem Stadium Übelkeit, Erbrechen, Leibschmerzen und Durchfälle das klinische Bild beherrschen und die Diagnose zunächst einmal in eine falsche Richtung lenken. Das Initialfieber setzt ohne Schüttelfröste ein, erreicht vielfach nur 38,5 °C, erscheint uncharakteristisch, manchmal continuaähnlich und hält etwa 1 Woche an. Sein Auftreten ist bei Erstinfizierten obligat, wobei die indifferente Temperatursteigerung auf die unregelmäßig ablaufende Entwicklung der anfänglich nur spärlich in den Erythrocyten vorhandenen Parasiten zurückzuführen ist.

Nimmt die Zahl der Parasiten im peripheren Blut zu und tritt durch immunologische Vorgänge eine Synchronisierung ihres Cyclus ein, so tritt die Erkrankung in die 3. Phase, dem von heftigen Schüttelfrösten begleiteten *Rhythmusfieber* mit seinen konstanten Intervallen ein (Abb. 22). Nun ist auch der Milztumor nachweisbar und der Plasmodiennachweis gelingt dem Geübten ohne Schwierigkeiten. In typischen Fällen wiederholen sich die v.a. in den Nachmittags- und Abendstunden auftretenden Fieberattacken bei der Tertiana jeden 3. Tag, wobei vorausgegangener und nachfolgender Fiebertag mitgerechnet werden. Charakteristischerweise geht jedem Fieberanfall ein heftiger Schüttelfrost voraus, der anfangs 1–3 h dauert, bei den folgenden Attacken jedoch kürzer (weniger als 1 h) und milder wird. Der zähneklappernde, durch nichts zu erwärmende Patient zeigt blasse „Gänsehaut“ mit lividen Lippen, infolge Gefäßkontraktion erhöhten Blutdruck und ist durch Kopf- und Muskelschmerzen, oft auch Brechreiz schwer beeinträchtigt. Dem Schüttelfrost folgt, nach raschem Fieber-

Abb. 22. Malaria tertiana. Dreitagerrhythmus des Fiebers in seiner Abhängigkeit von der Schizontenentwicklung [Hegler-Nauck. Hdb inn Med., 3 Aufl, Bd I]

anstieg, das mehrstündige (3–8 h) Hitzestadium mit Temperaturen um 40–41 °C, geröteter, heißer und trockener Haut, abgesunkenem Blutdruck, Tachykardie, Unruhe, starken Kopfschmerzen, Nausea und Erbrechen, Kurzatmigkeit und mitunter Fieberdelirien. Das Hitzegefühl ist extrem und nur schwer zu ertragen. Der Fieberabfall vollzieht sich unter starkem Schweißausbruch (Schweißstadium) über 2–3 h, worauf sich der Patient matt, aber wieder wohl fühlt und in einen tiefen Schlaf versinkt. Die Gesamtdauer eines Anfalls erstreckt sich über 6–12 h. Dieser geschilderte Vorgang wiederholt sich ziemlich exakt nach 48 h.

Weitere klinische Befunde. Der Milztumor ist bei allen Malariaarten eine charakteristische und obligate Erscheinung. Die Milz schwillt schon beim ersten Anfall etwas an, wird aber in der Regel erst 1–2 Wochen nach Erkrankungsbeginn druckdolent palpabel. Sie ist zunächst weich (Cave: traumatische Milzruptur, selten spontan) und wird mit zunehmender Krankheitsdauer größer und härter (fibröse Induration), wobei sie auch in der Latenzperiode oft noch palpabel ist, mit Auslösen der Infektion jedoch wieder unter dem Rippenbogen verschwindet. Milzschmerzen werden im Fieberanfall häufig angegeben. Die Leber ist ebenfalls vergrößert, jedoch nicht so stark wie die Milz. Die Anämie ist um so ausgeprägter, je zahlreicher die Fieberanfälle und Rezidive sind. Im Blutaussstrich bestehen häufig Anisocytose, Poikilocytose und Polychromasie. Im weißen Blutbild findet sich bei unkomplizierten Fällen eine Leukopenie, häufig mit Monocytose und später einer Lymphocytose. Eine vorübergehende Leukocytose mit Linksverschiebung tritt nur im Anfangsstadium oder bei Komplikationen auf. Die BSG ist oft erheblich beschleunigt, wobei die BSG mit dem Grad der Anämie korreliert. Das Serumbilirubin kann vermehrt sein, Herpes labialis kommt bei allen Malariaformen häufig vor.

Verlauf. Nach mehreren Fieberanfällen sinkt die Zahl der Plasmodien im peripheren Blut, die Attacken nehmen an Heftigkeit und Dauer ab und schließlich kommt es auch ohne Therapie zum klinischen Erlöschen der Blutinfektion. Durchschnittlich treten in der Phase dieses Erstlingsfiebers insgesamt 10–12 (selten bis zu 20) solcher Anfälle auf.

Das klinische Erlöschen der Fieberattacken ist jedoch nur bei einem Teil der Fälle mit einer endgültigen Heilung verbunden. In der Mehrzahl bleibt die Infektion bestehen und führt zu Rückfällen. Aus pathogenetischen Gründen ist bei diesen Rückfällen zwischen Früh- und Spätrezidiven zu unterscheiden, je nachdem, ob sie innerhalb der nächsten 2 Monate oder wesentlich später eintreten. Alle Rezidive beginnen ohne Prodromi und Anfangsfieber plötzlich mit Schüttelfrost und bestehen aus dem Rhythmusfieber mit 1–3 meist kürzeren und leichteren Fieberanfällen. Die *Frührezidive* entstehen aus überlebenden erythrocytären Schizonten und können bereits nach einer klinischen Latenzperiode von 3–4 Wochen im Anschluß an das Erstlingsfieber beobachtet werden und in der Folge in Abständen von 2–4 Wochen mehrmals auftreten. Dagegen entstehen die *Spätrezidive* durch Reaktivierung persistierender Leberformen und manifestieren sich erst mehrere Monate nach dem Erstlingsfieber bzw. nach den Frührezidiven. Das erste *Spätrezidiv* besteht aus einer größeren Serie heftiger Fieberanfälle; die auch hier in Abständen von 2–4 Wochen auftretenden weiteren Rückfälle werden zunehmend kürzer und milder. Spätrezidive sind bei *Plasmodium-vivax*-Infektionen noch bis zu 2½ (maximal 3) Jahren, bei *Plasmodium-ovale*-Infektionen bis zu 3½ Jahren nach der Erstinfektion möglich. Spätestens zu diesem Zeitpunkt, i. allg. jedoch wesentlich früher (nach 1–2 Jahren), tritt die endgültige klinische und parasitologische Heilung ein. Rezidive nach 3 Jahren sind bereits verdächtig auf Vorliegen einer Super- bzw. Reinfektion (Beurteilung von Rentenansprüchen!).

Abb. 24. Malaria tropica. Tropic-Fieberverlauf in seiner Beziehung zur Schizogonie des *Plasmodium falciparum*. [Hegler-Nauck. Hdb. inn. Med., 3. Aufl, Bd I]

Gewöhnliche Verlaufsform. Die Prodromalsymptome sind ausgeprägter als bei der Tertiana oder Quartana (Abb. 24). Der initiale Fieberanstieg ist uncharakteristisch. Auch in der Folge läßt das Fieber keinen eindeutigen Rhythmus erkennen. Es kann alle 36–48 h auftreten und damit Tertiana-artigen Charakter annehmen (Tertiana maligna), es kann aber auch zu täglichen Fieberschüben kommen. Neben remittierenden Fiebertypen mit Spitzen bis über 40 °C werden solche mit Continuacharakter um 38–39 °C von 20–24 h Dauer beobachtet. Im allgemeinen liegt die Dauer der Fieberanfälle zwischen 8 und 12 h; auch zweipfelige Temperaturverläufe innerhalb eines Tages mit tiefer Sattelbildung treten auf. Dabei geht dem Fieberanstieg nur selten Schüttelfrost voraus, auch die Schweißausbrüche am Ende einer Attacke sind nicht so ausgeprägt wie bei den anderen beiden Malariaverläufen. Die Fieberhöhe korreliert nicht immer mit dem Schweregrad der Erkrankung, schwere und letale Verläufe zeigen nicht selten Temperaturen mittlerer Höhe oder subfebrile Werte. Die Allgemeinstörungen sind auch bei komplikationslosem Verlauf quälender, v.a. im protrahierten Hitzestadium, und das Krankheitsbild erscheint schwerer als bei der Tertiana oder Quartana. Initiale Bronchitis oder Bronchopneumonie sind häufig. Durchfälle können hinzutreten, die Kreislaufstabilität ist ausgeprägt. Eine Leberschädigung mit Ikterus stellt sich sehr häufig ein, Hautblutungen sind weitere Zeichen des schweren Krankheitsbildes. Es besteht eine Hepatosplenomegalie, wobei der Milztumor sehr weich und deshalb von Ungeübten nur schwer zu erfassen ist. Im Verlauf der Erkrankung kann sich sehr rasch eine schwere Anämie ausbilden.

Der weitere Verlauf ist unberechenbar. Unbehandelt führt die Tropic oft innerhalb von wenigen Tagen zum Tode, oder sie klingt nach 2–3 Wochen spontan ab. Dem Erstlingsfieber folgen in der Mehrzahl der Fälle relativ rasch in den nächsten Wochen Frührezidive, die den gleichen schweren Verlauf nehmen können. Spätrezidive treten bei der Tropic nicht auf. Die Tropic-In-

fektion hat von allen Malariaformen die kürzeste Dauer, sie erlischt in der Regel nach 6–12 Monaten, gelegentlich nach 15 Monaten, nur ganz selten später.

Perniciöse Malaria tropica. Bei der besonders gefährlichen Verlaufsform lassen sich nach den klinisch jeweils vorherrschenden Symptomen folgende Sonderformen abgrenzen, wobei unter Berücksichtigung der Pathogenese (Capillarverstopfung durch aggregierte Erythrocyten, Toxineinwirkung) naturgemäß Übergänge und verschiedene Kombinationen vorkommen können.

- **Cerebrale Form:** Die Symptome reichen von psychotischen Wesensveränderungen mit Erregungszuständen über neurologische Herdbefunde verschiedenster Art, epileptiforme Krampfanfälle bis hin zu diffusen meningoencephalitischen Verläufen mit Somnolenz und Übergang in ein Koma. Histopathologisch finden sich herdförmige Blutungen und Parenchymnekrosen, perivaskuläre Zellknötchen (Dürck-Malariagranulome), mit parasitenhaltigen Erythrocyten vollgestopfte Capillaren sowie eine lymphocytäre Meningitis.

- **Kardiale Form:** Hierbei bestimmen schon zu Beginn der Erkrankung die Symptome einer Myokarditis das Bild.

- **Algide Form:** Hierbei steigt die Kerntemperatur an (hohe rectale Werte), während die Haut infolge eines bedrohlichen Kreislaufversagens kühl, cyanotisch und mit klebrigem Schweiß bedeckt ist (niedrige axilläre Temperaturen).

- **Hyperpyretische Form:** Infolge massiver Parasitämie besteht sehr hohes Fieber, welches präagonal 41–42 °C übersteigen kann. Dabei kann auch die Kerntemperatur bei mangelnder Schweißsekretion gefährlich ansteigen. Es bestehen Delirien, schließlich Koma. Differentialdiagnose zum „Hitzschlag“ bedenken.

– **Gastrointestinale Form:** Im Vordergrund stehen Erbrechen sowie choleraähnliche oder ruhrähnliche, wäßrige, dünnflüssige, gelegentlich schleimige oder blutige Durchfälle infolge von Capillarobliteration. Als „Malaria typhoid“ bezeichnet man enteritische Verläufe mit Somnolenz und Continua.

– **Remittierendes biliöses Fieber:** Es stellt eine Sonderform der gastrointestinalen Tropica dar. Neben Durchfällen bestehen galliges Erbrechen, starker Ikterus und Transaminasenerhöhung. Schwere Formen können zum Coma hepaticum und Kreislaufversagen führen.

– **Renale Form:** Zeichen des zunehmenden Nierenversagens infolge von Tubulusnekrosen.

Prognose. Die Prognose der Tropica ist bei Verzögerung der Diagnose sehr ungünstig. Auch bei vorher Gesunden kann der Tod innerhalb weniger Tage eintreten (Letalität der unbehandelten Tropica etwa 30%). Bei rechtzeitig eingeleiteter Therapie hat auch diese lebensbedrohliche Malariaform eine gute Prognose!

Komplikationen der Malaria. Irreparable Organ- und Funktionsschäden sind nach ausgeheilter Malaria sehr selten. Das Vorkommen eines nephrotischen Syndroms bei der Quartana wurde bereits erwähnt. Bei Tropica wurde wiederholt plötzliches Nebennierenversagen gesehen. Weiterhin können als Spätschäden einer cerebralen Malaria tropica vereinzelt Jackson-Epilepsien sowie verschiedene andere neurologische Störungen auftreten. Die kardiale Form der Tropica hinterläßt mitunter bleibende Myokardläsionen, die zu Rhythmusstörungen und Herzinsuffizienz führen.

Große Milztumoren haben manchmal zu Ruptur und Stieldrehung geführt, auch Milzvenen- oder Pfortaderthrombosen wurden beobachtet. Eine Lebercirrhose tritt als Folge einer Malaria nicht auf. Polyneuritis kommt bei chronischer Malaria vor. Simultanerkrankungen mit bakteriellen Infektionen (Ruhr, Typhus etc.) sind in warmen Ländern häufig.

Unter den Komplikationen hat das *Schwarzwasserfieber* eine Sonderstellung. Es tritt praktisch ausschließlich bei der Tropica auf und stellt eine der gefährlichsten und lebensbedrohlichsten Komplikationen dieser Malariaform dar.

Das Schwarzwasserfieber wird fast ausschließlich in hyperendemischen afrikanischen oder südostasiatischen Tropica-Gebieten beobachtet, insbesondere bei Personen, die mehrere Malariaattacken hatten und wiederholt, jedoch unzureichend, einer Suppressivbehandlung (besonders mit Chinin) unterzogen wurden. Inwieweit ätiologisch die inadäquate Chininbehandlung oder immunologische Reaktionen und Streß von Bedeutung sind, ist bisher unklar. In den meisten Fällen tritt diese Komplikation nach Verabreichung bereits kleinster Dosen eines Malariamittels, meist von Chinin, auf. Seitdem dieses Medikament kaum noch verwendet wird, wird

das Schwarzwasserfieber nur noch selten gesehen. Aber bei der Renaissance der Therapie mit Chinin (s. d.) wird man wieder mehr auf diese Komplikation zu achten haben.

Klinisch ist das bedrohliche Krankheitsbild (Letalität 25%) durch eine plötzlich, aus völligem Wohlbefinden heraus auftretende, massive intravasale Hämolyse charakterisiert, die mit initialem Schüttelfrost und hohem Fieber, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Lumbalgien einhergeht und zu Anämie, Hämoglobinämie, Hämoglobinurie („Schwarzwasserfieber“), anoxämisch bedingter Niereninsuffizienz bis zur Anurie sowie zu Leberfunktionsstörungen führt. Es gibt alle Übergangsformen zwischen dem geschilderten Vollbild sowie leichten Verläufen. Die Therapie entspricht der eines akuten hämolytischen Transfusionszwischenfalls.

Besonderheiten der Malaria. Die *chronische Malaria* beruht auf wiederholten Neu- oder Superinfektionen bei ungenügender Behandlung. Mit großer, harter Milz sowie Lebervergrößerung führt sie unter ausgeprägter Anämie zur sog. Malariakachexie. Oft bestehen Achylie, Appetitlosigkeit und Magendruck. Chronische Malaria ist nicht identisch mit Latenz oder Rezidiven.

Mischinfektionen durch gleichzeitige Ansteckung oder auch durch Superinfektion mit mehreren Plasmodienarten werden auf etwa 4% aller Erkrankungsfälle geschätzt. Am häufigsten sind Doppelinfektionen mit *Plasmodium falciparum* und *Plasmodium vivax* (79% der Mischinfektionen), seltener sind Doppelinfektionen mit *Plasmodium malariae* und *Plasmodium vivax* (9%), *Plasmodium falciparum* und *Plasmodium malariae* (10%) bzw. Dreifachinfektionen (1,5% der Mehrfachinfektionen). Klinisch und parasitologisch beherrscht meist eine Plasmodienart zunächst das klinische Bild. Nach Rückgang der einen Infektion (z. B. Infektionen durch *Plasmodium falciparum*) wird anschließend oder später klinisch die andere Infektion manifest (z. B. Rezidive einer zusätzlichen *Plasmodium-vivax*-Infektion). Mehrfachinfektionen mit der gleichen Plasmodienart sind selbstverständlich häufig. Sie führen bei Tertiana oder Quartana entsprechend dem Vorhandensein mehrerer Plasmodien-generationen mit unterschiedlichen Entwicklungsstadien zu schneller aufeinanderfolgenden Fieberschüben. Abweichungen dieser Art vom normalen Fiebertyp einer Tertiana oder Quartana kommen auch nach einmaliger Infektion durch Dissoziation der erythrocytären Entwicklungsstadien vor. Lassen sich bei der Tertiana im Blut 2 Parasitenpopulationen unterscheiden, von der die eine der anderen um 24 h in der Entwicklung voraus ist, so tritt täglich ein Fieberanfall auf (Tertiana duplicata oder quotidiana). Analog hierzu liegen bei der Quartana duplicata 2 Populationen mit unterschiedlichen Reifezeiten vor, wobei nach einem fieberfreien Tag 2 Fiebertage folgen, während die Quartana triplicata durch 3 zeitlich in der Ausreifung verschobene Erregerpopulationen unterhalten wird und mit täglichen Fieberschüben einhergeht.

Es sei schließlich noch betont, daß Infektionen (v. a. mit *Plasmodium falciparum*) im 1. und 2. Trimenon einer Schwangerschaft häufig Fehlgeburten und im letzten Trimenon Frühgeburten mit nicht lebensfähigen Früchten zur Folge haben. Weiterhin sind congenitale Malariaerkrankungen möglich (v. a. bei der *Tropica*), desgleichen Infektionen durch Bluttransfusionen.

Diagnose. Bei Tertiana und Quartana führen die durch Schüttelfrost eingeleiteten rhythmischen Fieberschübe leicht zur Diagnose. Wichtige diagnostische Merkmale sind weiterhin der bei allen Malariaformen vorhandene Milztumor sowie die Urobilinogenurie. Völlige Sicherheit ist jedoch nur durch den Plasmodiennachweis im Blut zu gewinnen. Die Diagnose der *Tropica*, der Mischinfektionen und der mehrphasisch ablaufenden Tertiana oder Quartana ist erheblich schwieriger. Somit ist in Malariagebieten bei jedem unklaren Fieberzustand eine Malaria in Betracht zu ziehen und das Blut auf Parasiten zu untersuchen. Das gleiche gilt im Zeitalter der Interkontinentalreisen auch für unsere Breiten bei Patienten, die kurze Zeit vorher oder auch vor Monaten (primär lange Latenz bei Tertiana oder Quartana!) in Malariagebieten waren.

Laborbefunde. Nachweis der Plasmodien und ihrer Entwicklungsformen in Erythrocyten mit Hilfe der „Dicker-Tropfen“-Methode: Man läßt einen Tropfen Blut aus der Fingerbeere oder dem Ohrläppchen hervorquellen und benetzt einen Objektträger. Auf dem Objektträger wird der Tropfen mit einem Glasstäbchen oder der Ecke eines anderen Objektträgers zu einem etwa pfenniggroßen Feld verrührt. Man läßt das Material, ohne es zu erhitzen, eintrocknen und färbt dann möglichst rasch (bereits nach 4–6 h werden die angetrockneten ungefärbten Präparate für eine Beurteilung unbrauchbar): Man taucht die Objektträger zur Entfernung des Hämoglobins in destilliertes Wasser. In noch feuchtem Zustand werden sie dann anschließend mit Giemsa-Farbstoff (1 Tropfen auf 1 ml Phosphatpuffer pH 7,0) übergossen (30–60 min). Anschließend wird mit Pufferlösung gespült und ohne Erhitzen getrocknet (Abb. 25).

Zum Verständnis der unterschiedlichen Bilder bei den verschiedenen Malariaplasmodien ist es wichtig, wenigstens einige Besonderheiten des erythrocytären Schizontencyclus der wichtigsten Malariaplasmodien zu kennen: Die Merozoiten von *Plasmodium falciparum* können Erythrocyten in jedem Entwicklungsstadium befallen. Die Infektion führt zu einer Veränderung der Plasmamembran der Erythrocyten mit Adhäsion der Erythrocyten an die Gefäßwände. Im peripheren Blut entdeckt man deshalb bei der Malaria tropica gewöhnlich nur frühe Trophozoiten (Ringformen, manchmal auch halbmondförmige Gametocyten, manchmal beide Formen). Merozoiten von *Plasmodium vivax* befallen nur jugendliche, solche von *Plasmodium malariae* nur reife Erythrocyten. Veränderungen der Plasmamembranen der befallenen Erythrocyten erfolgen nicht, so daß die infizierten Zellen auch in fortgeschrittenen Stadien

Abb. 25. Präparat eines „dicken Tropfens“. Neben 2 Leukocytentrümmern finden sich massenhaft Schizonten, in verschiedenen Entwicklungsstadien, außerdem 4 Halbmonde (Giemsa-Färbung). [Fischer u. Reichenow: Hdb. inn. Med., 4. Aufl, Bd I/2]

der Infektion im Blutaussstrich nachgewiesen werden können. Man erkennt deshalb jederzeit, in unterschiedlicher Verteilung je nach Zeitpunkt der Untersuchung, alle Entwicklungsformen der Plasmodien, kurz nach dem Anfall vorwiegend junge Trophozoiten, kurz vor einem Anfall v. a. Schizonten. Nachdem wieder häufiger mit Malariaanfällen zu rechnen ist, sollte man gebotene Gelegenheiten wahrnehmen, die Kenntnisse über die Morphologie der Entwicklungsstadien der Malariaplasmodien aufzufrischen (s. Tabelle 21, S. 201; Abb. 26–29). Antikörpernachweisverfahren und Nachweis von Plasmodien durch DNA-Hybridisierung, die bei Verdacht auf Malaria und negativem morphologischem Befund durchgeführt werden können, bleiben aus technischen Gründen, aber auch wegen der schwierigen Interpretation, Speziallaboratorien vorbehalten.

Differentialdiagnose. Das Erstlingsfieber bei Tertiana und Quartana wird häufig mit Grippe, Dengue, Pappataci u. ä. verwechselt. Bei der vielgestaltigen *Tropica* ist neben Typhus und Paratyphus abdominalis (s. Tabelle 10, S. 111) auch an eine Vielzahl anderer akut fieberhafter Tropenkrankheiten zu denken, wie Gelbfieber, Kala-Azar, Rückfallfieber, Schlafkrankheit etc., bei cerebralen Bildern ist ein Hitzschlag auszuschließen. Es kommt immer darauf an, an eine Malaria überhaupt zu denken und das Blut auf Malariaplasmodien zu untersuchen!

Therapie. In unkomplizierten Fällen (außer Fieber nur geringe Symptomatik) beruht die Therapie im wesentlichen auf der Gabe von schizontociden Mitteln, wobei der möglichen Chemoresistenz von *Plasmodium falciparum* Rechnung getragen werden muß. Liegt eine In-

Abb. 26 a-e. *Plasmodium vivax* a Ringform, b Amöboidform, c reifer Schizont, d Makrogamet, e Mikrogametocyt (Giemsa-Färbung, Vergr. 1:2200). [Fischer u. Reichenow: Hdb. inn. Med., 4. Aufl., Bd I/2]

Abb. 27. *Plasmodium ovale* (Giemsa-Färbung, Vergr. 1:2200). [Fischer u. Reichenow: Hdb. inn. Med., 4. Aufl., Bd I/2]

Abb. 28 a-d. *Plasmodium malariae*. a Zweikerniger Schizont, b reifer Schizont, c Makrogamet, d Mikrogametocyt (Giemsa-Färbung, Vergr. 1:3600). [Fischer u. Reichenow: Hdb. inn. Med., 4. Aufl., Bd I/2]

Abb. 29 a-e. *Plasmodium falciparum*. a Kleine Ringe, b große Ringe, c reifer Schizont, d Makrogamet, e Mikrogametocyt (Giemsa-Färbung, Vergr. 1:3600). [Fischer u. Reichenow: Hdb. inn. Med., 4. Aufl., Bd I/2]

fektion mit Chloroquine-sensiblen *Plasmodium falciparum* oder mit *Plasmodium malariae vivax* oder ovale vor, gibt man *Chloroquine* (Resochin, Aralen, Nivaquine), im Falle von *Plasmodium vivax* oder ovale zur Abtötung der sekundären Gewebeformen zusätzlich Primaquine.

Chloroquine: Initial 600 mg Base (= 4 Tabl. Resochin); 6 h später sowie am 2. und 3. Tag je 300 mg Base (= 2 Tabl.). Bei Kindern zu Beginn 10 mg/kg KG Base, später 5 mg/kg KG Base. Juniortabletten enthalten 50 mg Base.

Primaquine: 15 mg Base oral (= 1 Tabl.) 14 Tage lang. Kinder, ab dem 1. Lebensjahr 0,25 mg/kg KG täglich.

Unter Umständen muß Chloroquine als Infusion gegeben werden (z.B. bei Erbrechen): 2 Amp. Resochin (300 mg Base) in 500 ml 0,9%iger Kochsalzlösung oder in 5%iger Glucose über 1–2 h. Maximal 900 mg Base pro Tag. Bei Kindern initial 5 mg/kg KG, dann nach 6, 12 und 24 h wiederholen. Die parenterale Therapie sollte sobald wie möglich auf orale Therapie umgestellt werden.

Bei Chemoresistenz von *Plasmodium falciparum* gegen Chloroquine (heute Regelfall!) gibt man *Mefloquine* (Lariam) 2 × 750 mg (3 Tabl.) im Abstand von 6–8 h, Kinder erhalten 1 × 25 mg/kg KG. Resistenz ist selten. Versucht werden kann auch (z.B. bei Versagen von Mefloquine) die Kombination aus Sulfadoxin + Pyrimethamin (Fansidar), jedoch ist Resistenz weitverbreitet: 1 Tabl. Fansidar (25 mg Pyrimethamin + 500 mg Sulfadoxin) täglich 3 Tage lang oder auch als Einzeldosis. *Tetracycline* können mit *Chinin* kombiniert werden: Chininsulfat oder Chinidindihydrochlorid 4 × täglich 325 mg kombiniert mit Tetracyclinen 4 × täglich 250 mg, 7 Tage lang. Bei Kindern muß Clindamycin anstelle von Tetracyclin gegeben werden: 15 mg/kg KG täglich oral 3 Tage lang. Die Erwachsenenendosis beträgt hier 3 × 900 mg pro Tag, 3 Tage lang. Die Indikation ergibt sich bei Vorliegen von Multiresistenz.

Chininnebenwirkungen: Sensationen von seiten des 8. Hirnnerven und im Opticusbereich (Ohrensausen, Photophobien, Nachtblindheit u.a.), Gastrointestinaltrakt: Abdominelle Schmerzen, Erbrechen, Durchfall. ZNS: Verwirrtheitsgefühle, Kopfschmerz. Lunge: Nach anfänglicher Erregung später Verminderung der respiratorischen Leistung. Haut: Feucht, heiß, gerötet. Niere: Insuffizienz ist möglich. Bei Überempfindlichkeit genügt eine einzige Dosis zur Auslösung von Juckreiz, Exanthemen, Fieber, Ohrensausen und Sehstörungen. Kontraindikation bei Neuritis des Opticus und bei schon vorher bestehendem Ohrensausen.

Die Behandlung der schweren Form der Malaria tropica umfaßt nicht nur die Chemotherapie, sondern je nach Symptomatik auch viele Allgemeinmaßnahmen. Da meist Unsicherheit über die Resistenz des Erregers herrscht und eine rasche Wirkung erwünscht ist, gibt

man Chinin als Infusion und kombiniert die Behandlung mit einem anderen wirksamen Schizontenmittel (an erster Stelle Mefloquine, Tetracyclin/Clindamycin, evtl. Sulfadoxin + Pyrimethamin): 500 mg Chininhydrochlorid in 500 ml 0,9% NaCl oder 5% Glucose i.v. 1–2 h. Wiederholung alle 8–12 h, maximale Tagesdosis 20–25 mg/kg KG. Man kann auch anstelle von Chininhydrochlorid Chinidingluconat verwenden, muß dann aber elektrokardiographisch überwachen (800 mg in 300 ml 0,9% NaCl i.v. 1 h, Wiederholung in 6–8 h). Die Infusionstherapie sollte sobald wie möglich auf die orale Therapie umgestellt werden, spätestens nach 3 Tagen.

Zusätzliche Maßnahmen: Kontrolle des Wasser- und Elektrolythaushaltes, der Atmungs- und Nierenfunktionen (evtl. Beatmung, Hämodialyse), des Hämatokrits (evtl. Transfusionen oder auch Austauschtransfusionen bei starkem Parasitenbefall). Bei Koma mit Erbrechen und Krämpfen evtl. Anticonvulsiva. Ausschluß einer bakteriellen Meningitis. Trotz häufiger Thrombocytopenie kommt es selten (5%) zur disseminierten intravasculären Coagulation. Auf gastrointestinale Blutungen ist zu achten. Äußerste Zurückhaltung in der Anwendung von Heparin und Cortison.

Prophylaxe. Basis der Malariaprophylaxe ist das *Chloroquine*, ein 8-Aminochinolin (Resochin, Aralen, Nivaquine). Es ist wirksam gegen die Schizonten aller Malaria-plasmodien, nicht jedoch gegen ihre Gewebeformen. Als Angriffspunkte werden Interaktionen mit der DNA und mit dem Malariapigment (Störung des Aminosäurenstoffwechsels) diskutiert. 1 Tablette Resochin enthält 150 mg Chloroquinebase gekoppelt an Diphosphat. Übliche Dosierung: 2 Tabl. 1 × wöchentlich, stets am gleichen Wochentag. Kinder: 5 mg Base/kg KG. Man beginnt 2 Wochen vor Antritt der Reise (bei späterem Beginn Erhöhung der ersten Dosen), um rechtzeitig ein Gewebedepot zu setzen, aus dem das Resochin dann langsam frei gesetzt wird. Man beendet die Prophylaxe 6 Wochen nach Rückkehr aus dem exponiertem Gebiet. Zur Vernichtung der Gewebeformen, die zu Rezidiven führen können, aber nur bei *Plasmodium vivax*, ovale und *malariae* vorkommen, kann man in den letzten 14 Tagen vor Beendigung der Prophylaxe zusätzlich täglich *Primaquine* (ein 4-Aminochinolin mit unklarem Wirkungsmechanismus, Bindung an DNA) geben. In der Regel ist dies jedoch nicht erforderlich, sondern nur nach Rückkehr von langjährigem Aufenthalt in stark exponierten Gebieten.

Aus verschiedenen Gründen kann im Einzelfall jede Art von Chemoprophylaxe versagen. Das Auftreten von Chloroquineresistenz beim *Plasmodium falciparum* (und anderen Plasmodien) verlangt jedoch heute eine Prophylaxe, die sich an der Resistenzlage von *Plasmodium falciparum* im Aufenthaltsgebiet orientiert. Die WHO veröffentlicht in rascher Folge jeweils aktualisierte Kataloge (Vaccination Certificate Requirements and Health Advice for International Travel, WHO,

1211 Genf 27, Schweiz). In Gebieten geringen oder nur saisonalen Risikos einer Infektion und bei voller Chloroquineempfindlichkeit von *Plasmodium falciparum*, (*Zone A*), wird Chloroquine empfohlen (s. oben): Mittelamerika, Peru; Ägypten, Naher Osten, Türkei, Arabien; Afghanistan; Mittelchina. Je nach Expositionsgrad kann auch auf eine Prophylaxe verzichtet werden und statt dessen Chloroquine in der Reiseapotheke zur Selbstbehandlung im Falle von Malariaverdacht, wenn eine ärztliche Beratung nicht unmittelbar erreichbar ist, mitgeführt werden.

In Gebieten niedrigen oder hohen Übertragungsrisikos von *Plasmodium falciparum* und gelegentlichen bis mäßig häufigen Auftretens von Chloroquineresistenz – die in diesem Stadium der Resistenzentwicklung meist noch auf einer geringen bis mittleren Stufe steht – wird als Basis für die Prophylaxe ebenfalls *Chloroquine*, alleine oder in Kombination mit anderen Mitteln, empfohlen, wobei die Kombination bei Kurzaufenthalten vorzuziehen ist. Die Chemoprophylaxe sollte, welcher Art auch immer, wegen ihrer angesichts der Resistenzlage eingeschränkten Effektivität stets durch Mitnahme von Malariatherapeutica (Mefloquine, Sulfadoxin-Pyrimethamin oder Chinin) in der Reiseapotheke für eine eventuelle Selbstbehandlung im Falle des Fehlens der ärztlichen Versorgung ergänzt werden: *Zone B*, z.Z. Südamerika (außer Peru) einschließlich der nördlichen Gebiete von Argentinien und Chile, West- und Zentralafrika, Iran, Indien und Pakistan, Indonesien, Philippinen. Chloroquine kann dabei im Prinzip mit Chlorguanid, Pyrimethamin oder mit dem Kombinationspräparat Sulfadoxin + Pyrimethamin (Fansidar) kombiniert werden. Fansidar hat dabei, Sensibilität vorausgesetzt, die stärkste, die Kombination mit Chlorguanid die schwächste Wirkung. Zwischen Pyrimethamin und Chlorguanid besteht ein hoher Grad an Kreuzresistenz. Die Kombination mit Chlorguanid ist auch langfristig gesehen und in der Schwangerschaft praktisch nebenwirkungsfrei, die Kombination mit Fansidar kann wegen schwerer Nebenwirkungen (s. unten) als generelles Prophylacticum nicht mehr empfohlen werden, die Kombination mit Pyrimethamin ohne Sulfonamidzusatz ist bei Kurzaufenthalten verträglich, bei Langzeitprophylaxe jedoch nicht ganz nebenwirkungsfrei. Wegen der Resistenzlage sind die Kombinationen der alleinigen Gabe von Chloroquine nicht sehr überlegen: In Südostasien scheint z.B. die Effektivität der Chloroquineprophylaxe durch die Zusätze nicht mehr erhöht zu werden. *Chlorguanid* (Proguanil, Paludrine) täglich 2 Tabl. zu je 100 mg. Kinder <2 Jahre 50 mg/Tag, 2–6 Jahre 100 mg/Tag, 7–10 Jahre 150 mg/Tag, > 10 Jahre 200 mg/Tag. *Pyrimethamin* (Daraprim) 1 × wöchentlich 25 mg, bei Kindern entsprechend weniger.

In Gebieten häufiger und dann meist auch sehr hoher Resistenz sowohl gegen Chloroquine als auch gegen Sulfadoxine-Pyrimethamin wird *Mefloquine* (Lariam) als Prophylacticum empfohlen (Wirkungsmechanismus unklar; keine Bindung an DNA, jedoch Konkurrenz mit Pigmentverklumpung durch Chloroquine): 1 × wö-

chentlich 1 Tabl. zu 250 mg Base, stets am gleichen Wochentag. *Zone C*: Kenia, Tansania mit Randgebieten, Südostasien (Burma, Thailand, Kambodscha, Vietnam, Laos) Südchina. Bei kurzen Aufenthalten von wenigen Wochen kann anstelle von Mefloquine auch Doxycyclin als Prophylacticum eingesetzt werden (wirksam gegen primäre Gewebeformen): Täglich 100 mg oral. Kinder >8 Jahre 2 mg/kg KG, steigern bis zur Erwachsenendosis. Beginn der Prophylaxe mit Doxycyclin 1–2 Tage vor Exposition, Abschluß 4 Wochen nach Rückkehr. Das Hauptproblem in Zone C bleibt jedoch die Frage nach der Langzeitprophylaxe. Auch wenn Resistenz gegen Mefloquine erst gelegentlich beobachtet wurde, bleibt die potentielle Unverträglichkeit von Mefloquine bei länger dauernder (>8 Wochen) prophylaktischer Gabe bestehen. Zur Zeit wird selbst bei Anwendung im Reiseverkehr (1 Woche vorher beginnen, 3 Wochen Urlaub, 4 Wochen nach Rückkehr) empfohlen, in den 4 Wochen nach der Rückkehr nur alle 2 Wochen 1 Tabl. zu nehmen, um einer Akkumulation vorzubeugen. Muß Mefloquine aus Verträglichkeitsgründen bei längeren Aufenthalten in gefährdeten Gebieten ausscheiden, könnte die prophylaktische Gabe von Chloroquine (eine erhöhte Dosis ist in diesem Falle nicht erforderlich) zumindest eine abschwächende oder aufschiebende Wirkung auf die Manifestation von Infektionen mit solchen *Plasmodium-falciparum*-Stämmen haben, die nur mittelgradig resistent sind. Solche Fälle wurden auch im Reiseverkehr mit kurzdauernden Auslandsaufenthalten beobachtet. Eine Kombination mit Chlorguanid ist auch hier sinnvoll. Freilich muß Mefloquine für den Fall einer therapeutischen Indikation in der Haus- oder Reiseapotheke vorhanden sein.

Nebenwirkungen. *Sulfadoxin-Pyrimethamin*: Einmalige Dosis bei Therapie gut verträglich, bei Prophylaxe über mehrere Wochen bei 1 Tabl./Woche wurden 1982–1985 24 Fälle (1:10000–1:25000) von Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, exfoliativer Dermatitis u.a. beobachtet, 7 von ihnen verliefen tödlich. Kontraindikation: Reiseprophylaxe, Kinder <2 Monate, Sulfonamidüberempfindlichkeit. *Chloroquine*: Bei üblicher Dosierung auch über Jahre keine Nebenwirkungen ernster Art. Retinopathie nur bei Therapie u.a. von rheumatoider Arthritis mit sehr hohen Dosen. *Amodiaquine*, ebenfalls ein 4-Aminochinolin, wird für die Prophylaxe wegen des Auftretens von Agranulocytose nicht mehr empfohlen. *Mefloquine* scheint bei kurzzeitiger Anwendung geringe Nebenwirkungen zu haben (gastrointestinale Störungen, Benommenheit, Schwindel). Längere Anwendung wird nicht empfohlen, da im Tierversuch Retina- und Nebenhodenschäden beobachtet wurden. Zurückhaltung bei gleichzeitiger Behandlung mit β -Blockern oder Calciumantagonisten. Bei *Doxycyclin* kann Lichtüberempfindlichkeit und vaginaler Soor auftreten. Wegen Knochen- und Zahnreifungsstörungen in der Schwangerschaft und bei Kindern unter 8 Jahren kontraindiziert. Probleme wegen möglicher Resistenzentwicklung bei pathogenen Bakterien, z.B. *Vibriocho-*

lerae. *Primaquine* kann schwere Hämolyse bei Glucose-6-Phosphatdehydrogenasemangel bewirken (Voruntersuchung!). *Chlorguanid* ist auch in der Schwangerschaft langfristig gut verträglich.

Pyrimethamin: Beschrieben werden gastrointestinale Störungen, Blutbildveränderungen, bei längerer Anwendung Krampfanfälle, Kopfschmerz, Schwindel, Dermatitis, Entzündungen im Mundbereich.

Schwangerschaft: Chloroquine unbedenklich und indiziert (+/- Kombination mit Chlorguanid), da oft schwerer Verlauf der Malaria mit Folgen für das Kind (Abort, Totgeburt, Frühgeburt). Bei Chloroquineresistenz sollte man für die Dauer der Schwangerschaft von der Reise abraten, da der therapeutische Einsatz von Sulfadoxine-Pyrimethamin oder Mefloquine umstritten ist. Teratogenität des Pyrimethamins bislang nur im Tierversuch. Primaquine sollte man wegen möglichen G6PD-Mangels des Feten vermeiden, statt dessen Chlorguanid bis zur Beendigung der Schwangerschaft.

Stillende Mütter: In die Milch gehen nur Spuren der Antimalariamittel über. Sie schützen nicht, haben aber auch keine negativen Wirkungen. Doxycyclin kontraindiziert.

Kinder: <8 Jahre: Kein Doxycyclin; <2 Monate: Kein Sulfadoxin-Pyrimethamin. Mefloquin z.Z. noch nicht empfohlen. Eventuell Darreichungsform der Mittel (bitterer Geschmack) verändern. Vorsicht bei Überdosierung und bei der Aufbewahrung der Mittel.

Die Benutzung von Moskitonetzen oder andere mechanische Schutzmethoden (mückensichere Häuser, klimatisierte Schlafzimmer etc.) können eine Malariainfektion nicht immer verhindern, verringern jedoch die Wahrscheinlichkeit einer Übertragung beträchtlich. Die beste Präventivmaßnahme besteht in der Ausrottung der Malaria. Hierbei müssen Insecticide oder andere Methoden so lange gegen die erwachsenen Überträger-Anophelinen eingesetzt werden, bis die Übertragung der Plasmodien unterbrochen und das menschliche Erregerreservoir erschöpft ist. Diese Maßnahmen haben bisher weltweit zu einem starken Rückgang von Malariaerkrankungen geführt, die Ausrottung der Erkrankung ist jedoch noch nicht in Sicht.

Meldepflicht besteht bei Erkrankung und Todesfall.

Immunprophylaxe. In der Zellmembran von Plasmodium falciparum lokalisierte Antigene wurden im Rahmen von Untersuchungen zur Pathogenese, Immunabwehr und Entwicklung von Vaccinen chemisch charakterisiert, z. T. auch synthetisiert und in Probeimpfungen eingesetzt.

Ein monoklonaler Antikörper gegen ein Epitop im CS-Protein („circumsporozoite protein“) der Sporozoiten ergab im Schutzversuch gute neutralisierende Wirkung. Der monoklonale Antikörper ist gegen ein Epitop gerichtet, das in repetitiver Form (37 mal pro

CS-Molekül) als tandemartig angeordnetes Tetrapeptid (Asn-Ala-Asn-Pro) auftritt. Aktive Immunisierung mit synthetisch hergestellten Polymeren dieses Tetrapeptids ergab im Tierversuch unter Verwendung von Adjuvans optimale Wirkung, wenn sie als Trimere vorlagen (Asn-Ala-Asn-Pro). Beim Menschen verliefen die ersten Versuche unter Verwendung schwächerer Adjuvantia weniger befriedigend (Nussenzweig).

Bei Merozoiten wurde ein Polypeptid aus 155 Aminosäuren (Pf 155) isoliert. Es ist ebenfalls ein Vaccinekandidat, da Anti-Pf 155 in vitro die Invasion von Erythrocyten durch Merozoiten hemmt. Antikörper gegen ein synthetisches Peptid aus C-terminalen repetitiven Sequenzen (Glu-Glu-Asn-Val-Glu-His-Asp-Ala) hatten in vitro eine ähnliche invasionshemmende Wirkung wie das Pf 155 (Perlmann).

Kürzlich hat eine Arbeitsgruppe in Kolumbien (Patarroyo et al.) ein synthetisches Peptid hergestellt, das erstmals erfolgreich im Belastungsversuch beim Menschen eingesetzt werden konnte. 20 Proteine aus Merozoiten von *P. falciparum* wurden zunächst rein dargestellt, ihre Immunogenität im Tierversuch geprüft (*Aotus trivirgatus*). Von den wirksamen Peptiden wurden 18 kurze Peptide mit potentiellen Epitopeigenschaften chemisch synthetisiert und 3 von ihnen über endständiges Cystein miteinander zu einem Antigen verknüpft, das trägerfrei appliziert werden konnte.

Anti-Gameten-Antikörper blockieren den sporogenen Zyklus in der Mücke, wenn sie mit den Gameten von der Mücke aufgenommen werden. Dies könnte die Übertragungsintensität bei endemischer Malaria reduzieren (Meuwissen). Schließlich hat man ein Protein (MGW 240 000) in Merozoiten von *Plasmodium falciparum* isoliert, das als Ligand für die Adhärenz dieser Plasmodien an das Capillarendothel verantwortlich ist. Unter dem Einfluß inhibierender Antikörper tritt rasch Antigenwechsel ein (Leech).

2. Toxoplasmose

Definition. Die Toxoplasmose ist eine durch *Toxoplasma gondii* bei Mensch und Tier verursachte Erkrankung, deren Spektrum von inapparenten Formen bis zu schweren Manifestationen reicht, wobei latente Infektionen vorherrschen. Der Erreger, ein Protozoon, gehört zur Klasse der Sporozoen und wird in die Unterklasse der Coccidien eingereiht.

Erreger und Epidemiologie. Der Erreger ist bei Mensch und Tier weltweit verbreitet. Endwirte der Toxoplasmen, damit wohl auch hauptsächliches Erregerreservoir und Quelle tierischer und letztlich auch menschlicher Infektionen, sind Katzen. Nehmen Katzen durch Fressen infizierter Beutetiere die Parasiten auf, so durchlaufen diese in den Enterocyten des terminalen Ileums der Tiere einen ungeschlechtlichen (Schizogonie) und geschlechtlichen (Gamogonie) Entwicklungszyklus, aus dem Oocysten entstehen, die über den Kot für etwa

1–2 Wochen ausgeschieden werden. Nach erneuter Infektion der Katzen erfolgt keine Oocystenausscheidung mehr. Diese Oocysten stellen Dauerformen dar, deren Inhalt, insgesamt 8 auf 2 Sporocysten verteilte Sporozysten, in feuchtem Milieu etwa bis zu 2 Jahre infektiös bleiben kann. Nur Katzen scheiden Oocysten aus, durch die Menschen und Tiere über kontaminierte Nahrungsmittel und verseuchtes Wasser (möglicherweise auch kontaminierte Erde) infiziert werden können. Diese Infektionsmöglichkeit durch Oocysten ist v. a. für Tiere bedeutsam – sie gilt im Prinzip auch für den Menschen, ist jedoch aus hygienischen Gründen für ihn weniger relevant. Menschliche Infektionen resultieren vielmehr vorwiegend aus dem Verzehr von rohem oder ungenügend gekochtem bzw. gebratenem Fleisch von infizierten Schlachttieren, die im Muskelgewebe (auch in anderen Organen) in sog. Gewebecysten eingeschlossene infektiöse Parasiten enthalten.

Toxoplasmen gelten als die häufigsten tierischen und menschlichen Parasiten. Nach vornehmlich serologischen Untersuchungsergebnissen zu urteilen, steigt die Infektionsrate beim Menschen mit zunehmendem Alter an und erreicht in der Altersgruppe von 60 Jahren und mehr über 60%.

Pathogenese. Vom Menschen werden die Erreger in der Regel, in Gewebecysten eingeschlossen, mit Fleisch aufgenommen. Diese Cysten können je nach Größe Tausende von Toxoplasmen enthalten, die im Darm freigesetzt werden und über die intestinalen Lymphbahnen den Blutstrom erreichen. Diese Generalisation erfolgt, nach lokaler Vermehrung im Gebiet der Eintrittspforte, innerhalb der ersten 4 Wochen nach der Infektion. Mit dem Blutstrom im Körper verteilt vermögen sich die Erreger in allen Organen und Geweben anzusiedeln, wo sie intracellulär oder extracellulär frei anzutreffen sind.

Die weitere Vermehrung erfolgt jedoch ausschließlich intracellulär durch Zweiteilung (Endoduogenie). Mit Ausbildung einer Immunität und Auftreten von Antikörpern verschwinden in der Regel die im Blut kreisenden sowie extra- und intracellulär im Gewebe befindlichen Toxoplasmen und ziehen sich ins Cystenstadium zurück. Diese Gewebecysten können in allen Organen und Geweben auftreten, finden sich aber mit Vorliebe im Gehirn sowie in der Skelett- und Herzmuskulatur. Sie stellen Dauerformen dar, die sich offenbar Jahre reaktionslos im Gewebe halten und möglicherweise zu „endogenen Reinfektionen“ mit Krankheitserscheinungen führen können. Dieser Infektionszyklus läuft in der beschriebenen Weise prinzipiell auch nach oraler Aufnahme von Oocysten der Katze im tierischen (menschlichen) Organismus ab, wobei die später im Gewebe liegenden und mit infektiösen Toxoplasmen angefüllten Cysten in der Folge den Menschen nach Verzehr rohen und ungenügend gekochten Fleisches infizieren können.

Pathologische Anatomie. Histopathologisch bestehen die im Rahmen einer akuten Toxoplasmose auftretenden Gewebever-

änderungen aus herdförmigen nekrotisierenden Entzündungen mit vorwiegend lymphocytären Infiltraten. Weiterhin können zusätzlich granulomatöse Entzündungen auftreten (Hepatitis, Chorioretinitis, Encephalitis). Die Erreger lassen sich bei akuten und subakuten Krankheitsverläufen in den betroffenen Organen sowohl in Cysten als auch extra- und intracellulär nachweisen. In befallenen Lymphknoten zeigen sich hingegen keine Nekrosen. Charakteristische Veränderungen sind hier Vermehrung großer Reticulumzellen, Epitheloidzellnester und Follikelhyperplasie.

Erworbene Toxoplasmose. Die meisten erworbenen Toxoplasmeninfektionen verlaufen unbemerkt. Klinisch manifeste Formen können alle Übergänge zwischen leichten und schweren Krankheitsbildern zeigen. Dabei überwiegen die leichten Erkrankungen, die am häufigsten mit einer lokalen oder generalisierten Lymphadenopathia toxoplasmotica einhergehen. Die vergrößerten Lymphknoten sind derb, anfangs schmerzhaft, nicht verbacken, gegen die Haut verschieblich, bis walnußgroß und in der Cervical- oder Occipitalregion oft in Ketten angeordnet. Mitunter bestehen Splenomegalie und Mitbeteiligung der Hiluslymphknoten. Es werden sowohl febrile wie auch afebrile Verläufe gesehen. Die Lymphknotenschwellungen können Tage bis Monate bestehen bleiben, auch rezidivieren, bilden sich aber auch ohne Therapie meist nach 3–6 Monaten wieder zurück.

Die *generalisierte Form* der Toxoplasmose wird selten beobachtet. Sie kann unter dem Bild einer schweren Erkrankung mit Beteiligung mehrerer Organe verlaufen. Akut einsetzendes Fieber, verbunden mit unerträglichen Kopfschmerzen, Erbrechen, Meningismus, Krämpfen, Delirien oder Apathie weist auf eine Meningoencephalomyelitis hin, die zu bleibenden Schäden führen kann (epileptiforme Krämpfe, psychische Störungen, Schlafstörungen). Als zusätzliche Organmanifestationen können Myokarditis, Hepatitis, Myositis, Hautexantheme (maculopapulös), Pneumonien, Nephritis, Enteritis und Lymphknotenschwellungen in verschiedenen Kombinationen hinzutreten – diese Formen der Erkrankung werden aber auch isoliert oder kombiniert ohne Toxoplasmose des ZNS beobachtet. Eine schwere generalisierte Toxoplasmose kann sich bei Patienten mit Immundefekten, z. B. AIDS, oder unter immunsuppressiver Therapie entwickeln, wobei die Infektion auch über eine transplantierte Niere übertragen werden kann. Als weitere Manifestationsformen einer erworbenen Toxoplasmose sind Chorioretinitis und Iridocyclitis zu nennen.

Connatale Toxoplasmose. Eine besondere Form der Erkrankung stellt die connatale Toxoplasmose dar. Diese in utero erworbene Infektion des Fetus erfolgt durch transplacentare Erregerübertragung, die nur während der parasitärischen Phase der akuten Infektion der Mutter stattfindet. Eine Gefährdung der Frucht liegt nach heutiger Ansicht nur dann vor, wenn sich die Mutter während der Schwangerschaft erstmalig oder vielleicht erneut infiziert. Infektionen vor der Konzeption

sind gefahrlos für die Frucht. In Europa weisen etwa 0,5–1% der Schwangeren ansteigende oder hohe Antikörpertiter gegenüber Toxoplasmaantigenen auf. Infektionen im 1. Trimenon werden vergleichsweise seltener (ca. 17%) auf den Fetus übertragen, die Wahrscheinlichkeit einer schweren Erkrankung der Frucht ist jedoch groß. Infektionen im letzten Trimenon erreichen den Fetus zwar häufiger (ca. 65%), verlaufen jedoch normalerweise nur subklinisch.

Da die Infektion der Frucht zu jedem Zeitpunkt der Schwangerschaft erfolgen kann, zeigen sich ganz unterschiedliche Krankheitsbilder. Sie erstrecken sich von Abort, Früh- oder Totgeburt bis hin zu Kindern mit der klassischen Symptomtrias der cerebralen Form der angeborenen Toxoplasmose (Hydrocephalus internus, Chorioretinitis, intracerebrale Verkalkungen). Die meisten infizierten Neugeborenen sind zum Zeitpunkt der Geburt unauffällig. Einige bieten überhaupt niemals klinische Symptome. Andere jedoch entwickeln die Symptome erst Monate oder Jahre später, als Chorioretinitis oder andere Augenerkrankungen (Blindheit, Strabismus), als Krampfanfälle, als psychomotorische oder geistige Retardierung.

Diagnose. Die Diagnose ist klinisch in der Regel allein nicht zu stellen. Zur endgültigen Abklärung sind Erregerisolierung und serologische Tests in Verdachtsfällen notwendig.

Laborbefunde. Im *Blutbild* besteht bei Toxoplasmose Lymphomonocytose, wobei atypische Lymphocyten auftreten.

Die Isolierung der Toxoplasmen gelingt bei Säuglingstoxoplasmose in erster Linie durch Infektion von Mäusen mit Liquor, bei Erwachsenentoxoplasmose durch Infektion mit Lymphknotenpunktat. Weiteres Untersuchungsmaterial: Blut, Knochenmarkpunktat, Exsudate, Muskelbiopsien. Im allgemeinen muß die klinische Diagnose jedoch serologisch untermauert werden. In Betracht kommen Antikörperrnachweise in der KBR, im Immunfluoreszenztest, im Latex-Agglutinationstest, im ELISA, im Sabin-Feldman-Test (spezifische Antikörper machen die Membran der Toxoplasmen für alkalische Methylenblau undurchlässig) sowie der indirekte Hämagglutinationshemmungstest. Beweisend sind Titeranstiege. Antikörper, die im Sabin-Feldman-Test nachgewiesen werden, erscheinen 2–3 Wochen, Antikörper, die in der KBR nachgewiesen werden, 1 Monat nach Infektionsbeginn. Die Bewertung positiver Einzelbefunde kann nur in Zusammenhang mit einem erfahrenen Labor erfolgen.

Differentialdiagnose. Bei Lymphknotentoxoplasmose müssen in erster Linie infektiöse Mononucleose und maligne Lymphome ausgeschlossen werden, weiterhin unspezifische Lymphadenitiden, Listeriose, Tularämie, Sarkoidose, Katzenkratzkrankheit und Tuberkulose.

Bei granulomatöser Hepatitis sind Sarkoidose, Brucellose, Listeriose, Mononucleose und maligne Lym-

phome im Bauchraum auszuschließen. Das differentialdiagnostische Spektrum der Meningoencephalomyelitis bei Toxoplasmose umfaßt in erster Linie Virusinfektionen, Lues, Leptospirosen, Listeriose und Meningitis tuberculosa.

Therapie. Eine Indikation zur Therapie besteht nur bei akuten schweren Toxoplasmaerkrankungen nicht bei unkomplizierten Lymphadenopathien und nicht bei der latenten Toxoplasmainfektion (gegen Cysten unwirksam!). Indiziert ist sie auch bei frischer Infektion von Graviden auch ohne stärkere klinische Zeichen, zur Behandlung des Fetus, jedoch nicht vor dem 4. Schwangerschaftsmonat. Bei Chorioretinitis sind zusätzlich Corticosteroide indiziert.

Die Chemotherapie der Wahl ist die Kombination von Sulfonamiden mit Pyrimethamin; beide Medikamente haben offenbar durch ihren Angriffspunkt im Parasitenstoffwechsel einen synergistischen Effekt.

Therapieschema: 2 × 75 mg Pyrimethamin oral verteilt auf den 1. und 2. Tag anschließend 4–6 Wochen oral 25 mg Pyrimethamin/Tag plus 1 g eines Langzeitsulfonamids am 1. Tag und 0,5 g an den folgenden. Kinder: Pyrimethamin zu Beginn 2 mg/kg KG, später 1 mg/kg KG. Sulfonamid zu Beginn 25 mg/kg KG, später 10 mg/kg KG tgl. Bei Immunsupprimierten sollte 50 mg Pyrimethamin gegeben und länger (3–6 Monate) behandelt werden. Die Häufigkeit der Übertragung auf den Embryo/Feten bei nachgewiesener Erstinfektion einer Schwangeren kann durch Chemotherapie vermindert, aber nicht völlig unterdrückt werden. Schwangerschaftsabbruch ist umstritten, weil das Übertragungsrisiko, im 1. Trimenon nur 15% beträgt und die Behandlung der embryonalen fetalen Infektion möglich ist. Im 1. Trimenon darf Pyrimethamin wegen möglicher teratogener Schäden nicht gegeben werden, statt dessen nur Sulfonamid (s.o.), später jedoch gleiche Behandlung wie oben angegeben. Weniger wirksam, aber auch im 1. Trimenon anwendbar, ist Spiramycin (Selectomycin, Rovamycine): 2–3 g tgl. oral verteilt auf 4 Dosen. Dreiwochenkuren mit jeweils 2 Wochen Pause bis zur Entbindung (auch bei Sulfonamid-Pyrimethaminunverträglichkeit). Die Kuren sind ggf. 1- bis 2mal zu wiederholen. Blutbildkontrollen sind erforderlich (Leukocyten, Thrombocyten).

Die serologischen Titer können nicht als Maßstab des Behandlungserfolgs herangezogen werden, weil die Therapie keinen gesetzmäßigen Einfluß auf die Höhe der Titer hat.

Prophylaxe. Da menschliche Infektionen entweder durch Genuß infizierten Fleisches oder durch Kontakt mit Katzen, die Oocysten ausscheiden, erworben werden, müssen insbesondere Schwangere diese Infektionsquellen meiden! Die Aufnahme der serologischen Untersuchung in die Schwangerenvorsorge wird z.Z. diskutiert.

Meldepflicht besteht bei Erkrankung und Todesfall an connataler Toxoplasmose.

3. Infektionen durch *Pneumocystis carinii*

Definition. Der wahrscheinlich zu den Sporozoen gehörende Erreger kann zum Bild einer gefährlichen interstiellen plasmacellulären Pneumonie führen. Betroffen sind Frühgeborene, Säuglinge im Alter von 1–4 Monaten und Erwachsene mit Abwehrschwäche.

Epidemiologie und Pathogenese. Erkrankungen kommen weltweit vor. Als mögliche Infektionsquellen des Menschen kommen Haus- und Zootiere, freilebende Nager, Schweine, Kaninchen und Hunde in Betracht. Die Übertragung erfolgt aerogen durch kontaminierte Staubpartikel oder Tröpfcheninfektion. Der fakultativ-pathogene Erreger befällt vornehmlich Personen mit resistenzmindernden Leiden (Leukosen, immunsuppressive Therapie, Malignome, AIDS, Organtransplantation etc.). Man findet im Lungengewebe kleine Cysten und sog. Trophozoiten, meist extracellulär, in großer Zahl, die durch Besatz zu einer Funktionsbeeinträchtigung des alveolaren, respiratorischen Epithels führen.

Klinisches Bild. Die Inkubationszeit beträgt bei exogener Erstinfektion durchschnittlich 60 Tage (14–120 Tage). Bei Immunschwäche ist auch Aktivierung latenter, früher erworbener Infektionen möglich. Das einzige bekannte Krankheitsbild ist die interstitielle Pneumonie. Plötzlicher Husten, zunehmende Tachypnoe, Cyanose und rapide Verschlechterung des Allgemeinzustandes kennzeichnen den Verlauf. Häufig stellt sich Fieber ein. Auffallend ist der spärliche physikalische Befund an den Lungen. Trotz der gegenwärtigen therapeutischen Möglichkeiten beträgt die Letalität noch 25%.

Diagnose. Mikroskopischer Nachweis der Erreger in Material, das durch Lungenbiopsie, Bronchialabstrich oder Bronchialspülung gewonnen wird. Durch Antikörpernachweis kann die Diagnose bislang, mit Ausnahme im Säuglingsalter, nicht gestellt werden.

Differentialdiagnose. Abzugrenzen sind andere Formen einer atypischen Pneumonie (s. Tabelle 18, S. 184) sowie die Methotrexatlunge.

Therapie. Die Behandlung mit Trimethoprim-(Bactrim u.a.) Sulfamethoxazole (TMP-SMX) ist der mit Pentamiden dosisabhängig nur leicht überlegen, aber etwas besser verträglich. Therapieerfolge 50/80%. Man beginnt mit TMP-(20 mg) SMX (100 mg) pro kg KG, oral, pro Tag (u. U. Kurzinfusion), 14 Tage lang. Spricht der Patient nicht an (erwartet wird noch 4 Tagen Fieberrückgang und Atemerleichterung) oder besteht Unverträglichkeit, gibt man Pentamidin (4 mg/kg i.m. oder auch als Infusion, 14 Tage lang), in der Folge dann, falls auch dabei Probleme auftreten, Dapson (100 mg)-TMP (20 mg/kg) 14 Tage lang, oder DFMO, 200–400 mg/kg KG tgl. über 6 Wochen. Die Mittel wirken nur statisch. Eine Chemoprophylaxe ist möglich mit 5 mg/kg TMP und 25 mg/kg SMX. Sie wird langfristig von Patienten ohne AIDS gut vertragen, nicht jedoch von solchen mit AIDS.

E. Infektionskrankheiten durch Helminthen

W. Bommer

a) Vorbemerkung

Wurmerkrankungen (Helminthiasen) des Menschen werden durch Infektionen mit Bandwürmern (*Cestoda*), Saugwürmern (*Trematoda*) sowie Faden- oder Schlauchwürmern (*Nematodes*) verursacht.

Wie andere parasitäre Infektionen ist auch der Befall mit endoparasitischen Würmern (*Helminthes*, Eingeweidewürmer) bei Mensch und Tier in den wärmeren Regionen der Erde sowie in Gebieten mit niedrigem Hygienestandard ungleich häufiger und bei den Betroffenen intensiver und gefährlicher als in zivilisatorisch besser entwickelten Ländern mit gemäßigtem Klima.

Von grundlegender Bedeutung ist daher für diagnostische Erwägungen eine geographische Anamnese, welche sowohl die regionale Herkunft ausländischer Patienten als auch vorausgegangene Auslandsaufenthalte Einheimischer berücksichtigt.

Jedoch wird selbst in den hochzivilisierten Staaten der gemäßigten Zonen die Kontinuität einiger Wurminfektionen durch bestimmte Gewohnheiten und Verhaltensweisen aufrecht erhalten, z. B. durch den Genuß rohen Schlachtfleisches oder durch Kopfdüngung von Gemüse mit frischen Fäkalien. Außerdem sind sozial-schwache Gruppen in hygienisch mangelhaftem Milieu, etwa in Obdachlosensiedlungen, Gastarbeiterunterkünften oder Flüchtlingslagern, besonders betroffen, ferner Kinder, die – hygienisch sorglos – oft genug verseuchte Erde oder Spielsand in den Mund führen.

Gastarbeiter und deren Familienangehörige sowie größere Gruppen von Flüchtlingen, die hierzulande Aufnahme finden, stammen oft aus Ländern, in denen Wurminfektionen und -erkrankungen außerordentlich häufig sind. Nicht selten werden bei diesen Personen gleichzeitige Infektionen mit verschiedenen Wurmarten (Mehrfachinfektionen) festgestellt, wobei es sich durchaus um auch in Europa bekannte Helminthenarten handeln kann, die lediglich durch die Intensität des Befalls zu ganz unerwarteten, für unsere Ärzte ungewohnten Krankheitserscheinungen und somit öfter zu Fehldiagnosen führen.

Die zuletzt genannten Personengruppen können allerdings auch Träger von „exotischen“ Wurminfektionen sein, wenn sie aus den entsprechenden Endemiegebieten einwandern. Dies gilt auch für Angehörige unserer Bevölkerung, sofern sie aus Entwicklungsprojekten in den Subtropen und Tropen oder von längeren Reisen in diese Gebiete nach Hause zurückkehren. Man spricht in allen diesen Fällen von „importierten“ Wurminfektionen. Hierunter müßte allerdings auch die Infektionsgefährdung durch unkontrolliert eingeführte parasitenhaltige Nahrungsmittel, z. B. exotische Fisch- oder Fleisch-

delikatessen, gerechnet werden. Es sei in diesem Zusammenhang z. B. an Trichinoseausbrüche der letzten Zeit in Europa erinnert, bei denen z. T. sogar eingeführtes Pferdefleisch (!) eine Rolle gespielt hat.

Was die gesundheitliche Bedeutung von Wurminfektionen angeht, so kann diese für die Betroffenen je nach Intensität des Befalls erheblich sein. Mehrfachinfektionen sowie ständig wiederholte Invasionen bei Menschen in den betreffenden Endemiegebieten führen oft zu schwerem Siechtum und zu lebensbedrohlichen Krankheitsbildern. Für die Epidemiologie in unserem Lande spielen die einwandernden Helminthenträger eine vergleichsweise geringe Rolle. Mit epidemiologischen Verschiebungen ist jedoch u. U. zu rechnen, so z. B. mit einem Anstieg der Durchseuchung des Weideviehs mit Bandwurmfinnen (Befall der Rinder in Deutschland über 2%). Von besonderer Bedeutung können Hakenwurm- und Strongyloidesinfektionen z. B. für Bergwerke sein, wo sie sich bei schlechten sanitären Verhältnissen im feuchtwarmen Milieu ausbreiten. Auch in hygienisch mangelhaften Unterkünften, z. B. Flüchtlingslagern, ist mit einer Übertragung derartiger Wurminfektionen zu rechnen. Die mit dem Stuhl eines befallenen Patienten massenhaft ausgeschiedenen Strongyloideslarven können, sofern sie das invasionsfähige Stadium bereits erreicht haben, z. B. für das Pflegepersonal eine Infektionsgefahr darstellen.

Allgemeine Diagnose. Die Diagnose einer Wurminfektion kann in den meisten Fällen durch den Nachweis von Wurmeiern oder Wurmlarven gesichert werden. Bei der Suche nach Wurmeiern oder -larven im Stuhl der Patienten empfiehlt sich neben einer einfachen Untersuchung im mikroskopischen Nativpräparat, für das eine möglichst frische Kotprobe verwendet werden sollte, die Universalanreicherung nach Telean, die für alle Arten von Wurmeiern geeignet ist. Sie beruht auf der schichtweisen Abtrennung verschiedener Kotbestandteile sowie auf deren teilweiser Auflösung in Salzsäure und Äther. Dabei entstehen 4 Trennschichten. In dem Bodensatz lassen sich dann Wurmeier und -larven nachweisen. Eine gleichfalls bewährte Methode ist das *Merthiolat-Jod-Formalin-Verfahren*, das auch zum Nachweis parasitischer Protozoen dienen kann. Eine Anreicherung mittels gesättigter Kochsalzlösung ist nur für Nematodeneier und einige Bandwurmeier geeignet. Außer Kotproben werden in besonderen Fällen Analabstriche bzw. -klebestreifen (Enterobioseier), Blasengalle oder Duodenalsaft (Leberegeleier, Strongyloides- und -larven) sowie Harn (Schistosomeneier) und Sputum (Lungenegleier) untersucht. Mikrofilarien werden im Blut (Elephantiasis, Loiasis), in der Haut oder im Auge (Onchocercosis) nachgewiesen. Schistosomeneier können auch mittels Rectalbiopsie, Trichinella-Larven durch Muskelbiopsie diagnostiziert werden. Bandwurminfektionen erkennt man oft durch den Spontanabgang von Proglottiden, die für die Bandwurmart spezifisch sind. Maden- und Spulwürmer gehen häufig von selbst ab. Letztere kriechen gelegentlich auch aus Nase oder Mund. Durch Röntgenuntersuchungen können z. B. juvenile Spulwürmer im Darm erkannt werden. Echinokokkenzysten und Cysticercen können sowohl röntgenologisch als auch sonographisch diagnostiziert werden.

Für den Nachweis spezifischer Antikörper stehen verschiedene Methoden der Immundiagnostik zur Verfügung in Fällen, in denen ein direkter Erregernachweis unmöglich ist oder auf Schwierigkeiten stößt. Besonders bewährt haben sich diese Verfahren bei Infektionen mit Trichinellen, Filarien, Schistosomen, Leberegel, Echinococcus und Cysticercus.

Schließlich sei darauf hingewiesen, daß der Nachweis einer oder mehrerer Helmintheninfektionen insbesondere bei Patienten aus subtropisch/tropischen Gebieten das Vorhandensein zusätzlicher anderer Infektionskrankheiten nicht ausschließt. Besonders ist dabei an dort als häufig bekannte Protozoosen (z. B. Malaria, Amoebiasis) sowie an bakterielle (Typhus, Ruhr) und virale (Hepatitis) Infektionen zu denken. Das Bild eines Typhus abdominalis kann beispielsweise bei einer gleichzeitigen Strongyloidose durch die parasitenbedingte extrem hohe Eosinophilie verschleiert werden.

1. In Europa vorkommende Helminthiasen

a) Durch Bandwürmer (Cestoda) bedingte Infektionen

Die Klasse der Bandwürmer umfaßt ausschließlich parasitäre Arten. Von human- und veterinärmedizinischer Bedeutung sind die „echten“ oder gegliederten Bandwürmer (Unterklasse *Eucestoda*), und von diesen wieder die beiden Ordnungen der Pseudophylliden und Cyclophylliden. Sie bewohnen als geschlechtsreife Individuen den Darmkanal von Wirbeltieren einschließlich des Menschen. Die Würmer sind weiß bis gelblich und bestehen je nach Art aus wenigen bis zahlreichen (bis über 4000) dorsoventral abgeplatteten und kontinuierlich heranreifenden Körpergliedern (Proglottiden), welche durch laufende Abschnürung in der sog. Halsregion gebildet werden und jeweils einen kompletten zwittrigen Geschlechtsapparat besitzen. Die hinteren Glieder sind stets die älteren und reiferen, deren Uterusschläuche prall mit Eiern gefüllt sind (pro Glied bis zu 150000). Die gesamte Gliederkette (Strobila) kann viele Meter (bis über 10 m, selten 14–20 m) lang werden. Der Kopfteil (1–2 mm dick) ist zur Festheftung an der Darmschleimhaut mit einem Haftapparat, d. h. mit Sauggruben bzw. -näpfen, und bei verschiedenen Arten noch zusätzlich mit einem einfachen oder doppelten Kranz charakteristischer Haken ausgerüstet. Die Haken sitzen auf einem Scheitelfortsatz (Rostellum), der einstülper sein kann. Die Nahrungsaufnahme erfolgt vorwiegend in der Halsregion durch Diffusion aus dem Darminhalt des Endwirts. Die meisten Bandwürmer erreichen ihren Hauptwirt über Ruhestadien in anderen Organismen, sog. Zwischenwirten. Die Angehörigen der Cyclophylliden benötigen einen, die Pseudophylliden 2 derartige Zwischenwirte. Diese müssen nicht immer Wirbeltiere sein, sondern es können z. B. auch kleine Flohkrebse oder Insektenlarven als obligate Zwischenwirte dienen.

Die Bedeutung der Bandwurminfektionen für den Menschen richtet sich danach, ob die betreffende Art im menschlichen Darm als geschlechtsreifer gegliederter Wurm parasitiert, oder ob Larvenstadien eines Bandwurms den Menschen als „Fehlwirt“ befallen haben. Im ersteren Fall sind die klinischen Symptome in der Regel geringfügig und uncharakteristisch, mit Ausnahme der Fischbandwurminfektion (Diphyllobothriasis), welche

bei einem gewissen Prozentsatz der Betroffenen eine Anämie vom Perniciosatyp verursacht. Wenn dagegen Larvenstadien von Bandwürmern beim Menschen vorkommen, so entstehen fast immer schwere und oft lebensbedrohliche Krankheitsbilder. Dies trifft v.a. für Infektionen mit den beiden Echinococcusarten (*Echinococcus granulosus s. cysticus* und *Echinococcus multilocularis s. alveolaris*) zu, ferner für das im Menschen entwicklungsfähige Larvenstadium (*Cysticercus cellulosae*) des Schweinefinnenbandwurms (*Taenia solium*), welches das Bild einer Cysticercose hervorruft. Das gleiche gilt für das seltene Vorkommen eines *Coenurus cerebralis*, der Larve des Quesenbandwurms (*Multiceps multiceps*) aus Hund oder Fuchs.

a) Rinderfinnenbandwurm

Epidemiologie. Der Rinderfinnenbandwurm (*Taenia saginata*) ist unter unserer einheimischen Bevölkerung infolge des gewohnheitsmäßigen Verzehrs von Beefsteaktatar weit verbreitet (0,2–0,4%; in West-Berlin ist der Befall doppelt so hoch). Ein beachtlicher Prozentsatz unseres Rindviehbestandes ist mit den Larvenstadien von *Taenia saginata* infiziert. Von den fast 40 Mio. Bandwurmtägern in der Welt sollen etwa 100 000–200 000 in der Bundesrepublik leben. Seit dem Jahr 1950 ist in vielen Ländern eine Zunahme von Finnentägern unter den Rindern festgestellt worden. Ein Zusammenhang mit verstärktem Autotourismus, mit Campingplätzen und z. B. auch Autobahnparkplätzen mit fehlenden sanitären Einrichtungen wird für wahrscheinlich gehalten. Auch ungenügend geklärte Abwässer, die auf Weiden und Rieselfelder gelangen, spielen eine wichtige Rolle. Außerhalb Europas treten Infektionen mit dem Rinderfinnenbandwurm in allen Ländern auf, in denen Rindfleisch als Nahrungsmittel verwendet wird. Weltweit rechnet man mit 45 Mio. T-saginata-Trägern.

Biologie. In der Muskulatur der Rinder, die als Zwischenwirte dienen, finden sich die invasionsfähigen blasigen Larven (Finnen, *Cysticercus bovis*, 7–10 × 3–6 mm). Die Finnen enthalten einen bereits fertig ausgebildeten eingestülpten Bandwurmkopf mit 4 Saugnäpfen. Durch die Verdauungssäfte des Endwirts Mensch wird die Blase geöffnet und unter der Einwirkung des Gallensaftes stülpt sich der Bandwurmkopf nach außen und heftet sich an der Schleimhaut des oberen Dünndarms fest. In der Halsregion beginnen sich dann die Bandwurmglieder abzuschneiden. Der Wurm wird 10–14 m und mehr lang (Abb. 30) und hat eine mittlere Lebensdauer von 18 Jahren, in welchen mehr als 10 Milliarden Eier produziert werden. Die Eier werden nicht einzeln freigesetzt, sondern gelangen mit dem abgestoßenen Bandwurmglied (Abb. 31) oder mit einer kurzen Kette von Gliedern durch den Anus nach außen. Diese werden in der Wäsche oder im Stuhl bemerkt und verfügen über eine Eigenbeweglichkeit. Die Glieder können daher auch selbständig aus dem Anus auswandern. Einzelne Eier werden nur dann im Stuhl nachge-

Abb. 30. Rinderfinnenbandwurm von einer mediterranen Gastarbeiterin, Länge 19 m (H Mergerian)

Abb. 31. Bandwurmglied (*Taenia saginata*) nach Aufhellung in Glycerin-Gelantine mit sichtbaren eigefüllten Uterusästen

wiesen, wenn sie durch das Aufreißen von Uterusschläuchen in den Darminhalt gelangt sind. Ein einzelnes Endglied kann über 80 000 Eier enthalten (Abb. 32). Die Zahl der Proglottiden kann 2000 betragen. Die ausgeschiedenen Bandwurmglieder bzw. die durch Zerfall in der Außenluft freigewordenen Eier werden von Weidetieren (Rinder, Büffel, kleine Wiederkäuer) mit dem Gras, mit frisch geschnittenem Grünfutter oder mit Wasser oral aufgenommen. Die im Verdauungstrakt freiwerdende Larve (*Oncosphaera*) bohrt sich mit Hilfe von scharfen Häkchen durch die Darmwand und gelangt über den Blutstrom in die Leber und von dort über die Lunge in alle Organe des Körpers. Nur diejenigen *Oncosphaeren* können überleben, die in bestimmte Muskulaturbereiche gelangt sind. Prädisloktionsorte sind Kau-, Rücken- und Schenkelmuskulatur, Peritoneum und Herz.

Infektionsquellen. Die einzige Quelle ist finnenhaltiges, rohes oder ungenügend gekochtes bzw. gebratenes Kalb- oder Rindfleisch. Die Finnen können auch infek-

Abb. 32. Taenieneier in den Uterusschläuchen des Rinderfinnenbandwurms. Nativpräparat nach Aufhellung in Glycerin-Gelantine

tiös bleiben, wenn das Fleisch bei zu geringen Minustemperaturen nur kurzfristig gefroren wurde. Bei der üblichen Kühlhaustemperatur bleiben die Finnen im Fleisch lange lebensfähig und invasionstüchtig.

Klinisches Bild. Die Bandwurmträger bemerken die Infektion oft erst, wenn Taenienglieder im Stuhl, in der Bett- oder Unterwäsche gefunden werden. In der Regel bestehen keine Beschwerden, doch können uncharakteristische Symptome wie Druckgefühl im Leib oder im Epigastrium, Appetitlosigkeit oder Heißhunger, Brechneigung, Kopfschmerz und Abmagerung mit dem Taenienbefall in Zusammenhang stehen. Bei älteren sensiblen Kindern kann auch der Ekel durch Beobachtung von Proglottiden in der Wäsche oder beim gelegentlichen Erbrechen von Bandwurmgliedern zum schlechten Befinden beitragen. Selten ist ein Ileus durch Knäuelbildung der Bandwurmgliederkette – insbesondere bei multiplen Befall –, ferner das Auftreten einer Appendicitis oder einer schweren Pankreatitis mit Bandwurmgliedern im Lumen bzw. im Pankreasgang. Eine Eosinophilie fehlt häufig oder erreicht nur geringe Grade.

Diagnose. Die weißen oder gelblichen, bandnudelartigen, anfangs beweglichen Proglottiden (16–20 × 4–7 mm) werden im Stuhl bzw. in Bett- und Unterwäsche gefunden. Die ersten abgelösten Glieder werden frühestens 10–12 Wochen nach der Infektion festgestellt.

Mikroskopischer Nachweis von freien rundovalen Taenieneiern im Stuhl: Sie besitzen eine radiär gestreifte, bräunliche Eischale mit der darin enthaltenen Larve (Eidurchmesser 30–40 µm). Die Eier sind von denjenigen des Schweinefinnenbandwurms nicht zu unterscheiden.

Differentialdiagnostisch muß eine Infektion mit dem Schweinefinnenbandwurm abgegrenzt werden, insbesondere wenn mehrere zusammenhängende Glieder im Stuhl nachweisbar waren. Unterscheidungsmerkmale sind einmal die Uterusstruktur (*Taenia saginata*: 10–30 feinverzweigte Uterusäste; *Taenia solium*: 7–10), zum andern das Fehlen eines Vaginalsphincters bei *Taenia saginata*, der bei *Taenia solium* vorhanden ist. Schließlich ist auch die Ovarstruktur unterschiedlich (*Taenia saginata*: zweilappig; *Taenia solium*: dreilappig). Die gepreßten Glieder werden nach Aufhellung in Glycerin oder nach Fixierung und Anfärbung mittels Lupenvergrößerung auf diese Unterschiede hin untersucht.

Therapie. Yomesan-Kautabletten (Niclosamid, 1 × 4 Tab.); Mebendazol (3 Tage lang 2 × 2–3 Tabl.); Praziquantel (Cesol 1 × 10 mg/kg KG).

Prophylaxe. Wird der Genuß von rohem Rindfleisch vermieden, ist eine Infektion praktisch unmöglich. Die amtliche Fleischschau ist bei schwachem Befall nicht absolut zuverlässig. Die Abtötung der Finnen erfolgt bei mindestens 60 °C oder durch Unterkühlung bei –10 °C (Kerntemperatur) über 5–8 Tage. Schnellräuchern und Pökeln bieten keinen sicheren Schutz. Taenieneier sind gegen äußere Einflüsse sehr widerstandsfähig. Benutzung von Latrinen, Verbrennen abgetriebener Bandwürmer und Verzicht auf die Düngung von Weideflächen mit frischen menschlichen Fäkalien sind wichtige prophylaktische Maßnahmen.

β) Schweinefinnenbandwurm

Epidemiologie. Ein Befall mit *Taenia solium* ist in Deutschland selten: man rechnet eine *Taenia-solium*-Infektion auf ca. 200 *Taenia-saginata*-Träger. Gelegentlich werden aus dem Ausland eingeschleppte Fälle beobachtet. – Die Schweinefinnenbandwurminfektion ist weltweit verbreitet, fehlt jedoch in den moslemischen Ländern. Die Befallsrate der Weltbevölkerung beträgt ca. 3,5 Mio. mit jährlich 50 000 Todesfällen durch Cysticercose.

Biologie. Die invasionstüchtigen Bandwurmfinnen (bis 20 × 10 mm) finden sich in rohem oder ungenügend erhitztem Schweinefleisch. Neben dem Hausschwein können auch Wildschweine, Hunde, Katzen, Ratten, Rinder, Rehe und Schafe sowie der Mensch Finnenträger sein. Die erwachsenen Bandwürmer (bis 4 m) besiedeln den menschlichen Dünndarm. Der Bandwurmkopf (1 mm) besitzt außer 4 halbkugeligen Saugnäpfen noch einen doppelten Hakenkranz (Abb. 33). Die Haken sit-

Abb. 33. Scolex des Schweinefinnenbandwurms mit Saugnapfen und Hakenkranz Essigsäure-Karminfärbung

zen auf einem rüsselartigen Fortsatz (Rostellum) oder stehen auf Lücke. Die Lebensdauer der Bandwürmer kann 10–15 Jahre betragen. Während dieser Zeit werden 200–300 Mio. Eier produziert. Diese sind morphologisch nicht von den Eiern des Rinderfinnenbandwurms zu unterscheiden.

Infektionsquellen. Hauptinfektionsquelle ist rohes finniges Schlachtfleisch vom Schwein (Schweinemetz). Auch nur ungenügend erhitztes, ferner geräuchertes oder gepökelt Schweinefleisch kann zur Infektion führen.

Diagnose und Therapie. Siehe dazu bei *Taenia saginata*.

Prophylaxe. Fernhalten der Schweine von menschlichen Fäkalien durch moderne Schweinehaltung unter Ausschaltung des Weidegangs sowie einwandfreie Abort- und Kanalisationsanlagen haben dazu geführt, daß in unserem Lande die Taeniasis solium selten geworden ist. Abgetriebene Taenien müssen verbrannt oder desinfiziert werden. Erhitzen auf 60 °C und Tiefrieren über längere Zeit töten die Finnen ab. Am günstigsten ist der Verzicht auf den Genuß von rohem Schweinefleisch.

Cysticercose

Dazu kommt es durch Infektion mit dem Finnenstadium (*Cysticercus cellulosae*) von *Taenia solium*. Besonders Gefährlichkeit kommt dem Schweinefinnenbandwurm durch die Tatsache zu, daß sein Larvenstadium sich im Menschen entwickeln kann, falls dieser akzidentell Bandwurmeier per os aufgenommen hat. Der Bandwurmträger selbst oder mit ihm zusammenlebende Personen können auf diese Weise zum Fehlwirt für *Taenia solium* werden. Verzehr von Rohgemüse, das mit frischen Fäkalien gedüngt wurde, trägt z. B. in manchen südamerikanischen Ländern zum häufigen Befall mit *Cysticercus* bei.

Pathogenese. Der Befall mit *Taenia solium*-Finnen ist meist multipel. Die im Verdauungstrakt von Embryonalhüllen befreiten Oncosphären dringen mittels ihrer Häkchen in die Dünndarmschleimhaut ein und gelangen dann mit dem Blutstrom innerhalb von 24–72 h in die verschiedenen Organe. Befallen werden Zunge, Kehlkopf, Nacken, Zwerchfell, Bauch, Schenkel, Herz (Sitz im intramuskulären Bindegewebe), ferner Leber, Auge (*Cysticercus ocularis*), Gehirn (vorwiegend in den Liquorräumen, z. T. als große verzweigte Blasen: *Cysticercus racemosus*), Knochen, Brustdrüsen und Lymphknoten. Auch diaplacentare Übertragung auf die Frucht kann vorkommen. Die dünnwandige Cysticercusblase (bis 20 mm) ist von einer Bindegewebehülle umgeben. Eine Reaktion des umgebenden Gewebes ist nicht oder kaum vorhanden. Bei beginnender Verkalkung bildet sich eine entzündliche Reaktionszone mit Epitheloidzellen und Fremdkörperriesenzellen aus. Es können dabei tuberkelähnliche Granulationen entstehen.

Klinisches Bild. Die klinischen Erscheinungen hängen von der Lokalisation und von der Zahl der Cysticerken ab. Die Dauer der Erkrankung beträgt im Mittel 3–6 Jahre. Bei Ansiedlung in der Haut und Muskulatur treten meist nur dann Beschwerden auf, wenn die Cysticerken in der Nachbarschaft von Nerven sitzen. Besonders üben verkalkte Blasen Druck auf die Nerven aus, wodurch Schmerzen und sogar Paresen ausgelöst werden können. Am Auge kann es zu Uveitis, eitriger Iridocyclitis, Panophthalmie und Sehstörungen kommen. Komplikationen sind Retinaablösung, Irissynechien, Katarakte und Bulbusatrophien. Bei der Hirncysticercose treten Krampfanfälle vom Jackson-Typ oder generalisiert auf sowie Hirndrucksymptome, die einen Tumor vermuten lassen. Cysticerken im Bereich des IV. Ventrikels führen, wenn sie nicht operativ entfernt werden, innerhalb weniger Monate zum Tode. Psychoseartige Zustände werden bei Ansiedlung in neurologisch stummen Gebieten des Gehirns beobachtet. Beim Befall der Meningen entwickelt sich eine chronische Meningitis. Sitz im Rückenmark oder Spinalkanal kann zu Querschnittslähmungen führen.

Diagnose. Cysticerken des Auges und der Haut sind relativ leicht zu erkennen. Bei den linsen- bis mandelgroßen, meist verschieblichen Hauttumoren kann eine Probeexcision die Diagnose sichern. Nach längerem Bestehen läßt sich eine Cysticercose der Haut, der Muskeln oder des Gehirns röntgenologisch durch den Nachweis von Kalkschatten diagnostizieren. Für alle liquornahen Infektionen sind chronisch entzündliche Veränderungen des Liquors charakteristisch. Pathognomonisch für eine Hirncysticercose ist eine Eosinophilie im Liquorsediment. Bei basaler Cysticercusmeningitis ist der Liquorzucker stark erniedrigt. Bei Vorhandensein von freischwimmenden Cysticerken in den Liquorräumen des Gehirns führen plötzliche aktive Kopfbewegungen oder das plötzliche Aufhören von passiven Drehbewegungen des Kopfes am liegenden Patienten zu Schwindel und Kollaps (Bruns-Zeichen).

Therapie. Praziquantel (Cysticide). Dosierung: 50 mg/kg KG/Tag an 15 aufeinanderfolgenden Tagen. Falls erforderlich kann die Kur nach 6 Wochen wiederholt werden. Sonst bleibt nur

die chirurgische Entfernung, doch ist dabei zu bedenken, daß die Cysticerken selten in der Einzahl vorkommen. Falls bei der Entfernung eines *Cysticercus racemosus*, wie er in den Ventrikeln oder basalen Zisternen angetroffen wird, Reste der traubenartigen Verästelungen zurückbleiben, kann sich eine neue Parasitenkolonie entwickeln.

Prophylaxe. Bei Trägern von *Taenia solium* muß Erbrechen vermieden werden, z. B. während einer Wurmkur, weil es dadurch zum Verschlucken von Eiern oder Proglottiden und damit zur Invasion der Finnenstadien kommen kann. Wichtig ist peinliche Sauberkeit. Stuhl und Bandwurmagänge sind mit kochendem Wasser oder Carbolsäure unschädlich zu machen oder zu verbrennen. Grundsätzlich soll das Düngen von Gemüse und Erdfrüchten mit frischen menschlichen Fäkalien vermieden werden.

γ) Fischbandwurm

Epidemiologie. Der Fischbandwurm oder breite Bandwurm (*Diphyllobothrium latum*) kommt in Europa in Teilgebieten Skandinaviens, Polens, der europäischen Sowjetunion und in Rumänien vor. In Finnland sind bis zu 20% der Bevölkerung Bandwurmträger. Betroffen sind ferner das Bodenseegebiet, die oberitalienischen und Schweizer Seen und das Donaudelta. Außerhalb Europas findet man die Fischbandwurminfektion in den Seen- und Flußgebieten aller Erdteile, in denen Fische der Bevölkerung zur Nahrung dienen. Die Befallshäufigkeit bei der Weltbevölkerung wird auf etwa 10 Mio. geschätzt. Epidemiologisch ist von Wichtigkeit, daß der erwachsene Fischbandwurm außer beim Menschen auch bei zahlreichen land- und wasserbewohnenden Säugetieren angetroffen wird, die sich regelmäßig oder gelegentlich von Fischen ernähren. Hierzu gehören auch Haustiere wie Katze, Hund und Schwein.

Biologie und Pathogenese. Der geschlechtsreife Bandwurm lebt im Darm fischfressender Säugetiere sowie des Menschen. Der kleine längliche Kopf (Scolex 3×1 mm) sitzt mit Hilfe der beiden seitlichen Sauggruben häufig hoch im Duodenalbereich an. Die reifen Bandwurmglieder sind wesentlich breiter als lang ($10-20 \times 3-5$ mm). Sie enthalten einen rosettenförmigen Uterus, aus dem über eine separate Öffnung (Tocostome) die gedeckelten, am Gegenpol mit einem knopfartigen Ansatz versehenen Eier (ca. $70 \times 50 \mu\text{m}$) einzeln abgesetzt werden. Nur wenn die Eier in Wasser gelangen, schlüpft die bewimperte Larve unter Öffnung des Deckels aus. Sie muß von kleinen Flohkrebse aufgenommen werden, wenn eine Weiterentwicklung erfolgen soll. Diese sind jedoch nur der erste Zwischenwirt, d. h. sie enthalten die erste Larvenform (Procercoid). Als zweiter Wirt dienen verschiedene Süßwasserfische (Barsche, Hechte, Forellen u. a.), in deren Fleisch sich die infektiösen Larvenstadien (Plerocercoid, 5–8 mm) ansiedeln. Wird ein befallener Fisch von einem anderen gefressen, so werden die Larven nicht verdaut, sondern reichern sich im Räuber an, ohne daß eine weitere Veränderung erfolgt. Raubfische werden so zu

„Stapelwirten“. Nach peroraler Aufnahme von Plerocercoiden mit rohem Fischfleisch entwickelt sich der Bandwurm im Darm des Menschen oder anderer empfänglicher Säugetiere (Katze, Hund, Fuchs, Bär) und wird nach etwa 3–4 Wochen geschlechtsreif. Es konnte nachgewiesen werden, daß der Fischbandwurm in der Lage ist, selektiv Vitamin B₁₂ dem Nahrungsbrei zu entziehen, wenn sein Kopf im Duodenum nahe dem Magenausgang verankert ist.

Infektionsquellen. Die Infektion wird durch den Verzehr von rohem oder ungenügend gegartem Fleisch von Süßwasserfischen erworben (rohe Fischsalate u. ä.). Auch getrocknetes Fischfleisch ist infektiös.

Klinisches Bild. Der Befall kann symptomlos bleiben. In der Hälfte der Fälle wird über akute Diarrhoen, Sodbrennen, Völlegefühl, Heißhunger teils mit Appetitlosigkeit, ferner über Schwindel sowie über Paraesthesien an den Händen geklagt. Einem Wurmerbrechen gehen Symptome voraus, die einem perforierten Ulcus ventriculi, einer Gallensteinkolik oder einem Ileus ähnlich sind. Bei Sitz des Fischbandwurms im Dünndarm nahe dem Magenausgang kommt es zu einer Megaloblastenanämie vom Perniciosotyp. Ursache ist offenbar die Absorption von Vitamin B₁₂ aus der Duodenalschleimhaut oder aus dem Darminhalt. Bei tieferem Ansitz tritt die Anämie nicht in Erscheinung. Die sog. „Bothriocephalus-Anämie“ unterscheidet sich von der echten Perniciososa durch eine normale oder leicht erhöhte Reticulocytenzahl im Blut und im Knochenmark, während diese bei der perniziösen Anämie unterhalb der Norm liegt. Im Gegensatz zur perniziösen Anämie kommt die Bothriocephalus-Anämie auch im Alter unter 20 Jahren vor. Bei den häufig befallenen Eskimos wird dieser Anaemietyp eigenartigerweise nicht beobachtet.

Diagnose. Die charakteristischen, frei im Stuhl ausgeschiedenen Eier ($58-73 \times 40-54 \mu\text{m}$) sind leicht im Stuhl auffindbar. Sie sind rundoval, gelbbraun und relativ dickschalig. An einem Schalenpol befindet sich ein Deckel, während der gegenüberliegende Eipol eine kleine knopfartige Verdickungsstelle an der Eikapsel aufweist. Im frischen Stuhl enthält die Eischale eine Eizelle und mehrere Nährzellen. Der Einachweis gelingt frühestens 3 Wochen nach der Infektion. Nur selten werden Bandwurmglieder im Stuhl gefunden.

Therapie. Die bei der Besprechung der Taeniasis genannten Bandwurmmittel Yomesan, Mebendazol und Praziquantel (1×15 mg/kg KG) sind auch bei der Fischbandwurminfektion gut wirksam. Zur Behandlung der Anaemie empfiehlt sich die wöchentliche Injektion von Vitamin B₁₂ (1 mg) bis zur Normalisierung des Blutbildes.

Prophylaxe. In Endemiegebieten soll der Genuß von rohem oder ungenügend gebratenem Fischfleisch vermieden werden. Haustiere (Hunde, Katzen, Schweine u. ä.), die als Eiausscheider epidemiologisch eine Rolle spielen, müssen auf Wurmbefall untersucht und ggf. behandelt werden.

δ) Zwergbandwurm

Epidemiologie. Der Zwergbandwurm (*Hymenolepis nana*) ist der kleinste beim Menschen vorkommende Cestode. Die Infektion kommt nur in wärmeren Gegenden Europas (Südeuropa einschließlich Südrussland) vor, wobei v.a. Kinder betroffen sind, die empfänglicher zu sein scheinen als Erwachsene. Durch die Möglichkeit einer direkten Übertragung von Mensch zu Mensch kann sich die Infektion rasch ausbreiten und z.B. in Kinderheimen zu einem Massenbefall führen. – Außerhalb Europas findet man besondere Vorkommen in verschiedenen Teilen Afrikas, in den arabischen Ländern des östlichen Mittelmeers, in Indien, Pakistan und Nepal, ferner in vielen Gegenden des Fernen Ostens und fast überall in Lateinamerika sowie im Südosten und Mittelwesten der Vereinigten Staaten und in Kanada.

Biologie. Das Haftorgan des 10–45 mm langen, 0,5–1 mm breiten Bandwurms trägt einen rüsselartigen Fortsatz mit einem einfachen Hakenkranz und 4 Saugnapfen. Die bis 200 Glieder der weißen Bandwurmkette sind breiter als lang. Die Lebensdauer kann wenige Monate bis mehrere Jahre betragen. Die charakteristischen Eier werden bereits im Darm frei und sind somit im Stuhl leicht nachweisbar. Die Eier können direkt vom Menschen aufgenommen werden und eine Infektion verursachen. Auch Selbstinfektionen sind möglich. Über ein Ruhestadium (Cysticercoid) in der Duodenalschleimhaut gelangt der junge Bandwurm nach einigen Tagen unter Ausstülpung des Scolex in das Darmlumen, wo er nach etwa 2 Wochen geschlechtsreif wird. Das Finnenstadium kann sich auch in Arthropoden (z.B. Flohlarven, Mehlkäferlarven) entwickeln und auf diesem Wege etwa in Nagetiere (Muriden) gelangen. Bei dem beim Menschen seltenen Rattenbandwurm (*H. diminuta*) sind Insekten die obligaten Zwischenwirte.

Infektionsquellen. Die Infektion wird in der Regel von Mensch zu Mensch weitergegeben. Auch Autoinfektion kommt häufig vor. Bei Nagetieren und möglicherweise bei Kindern kann das Verschlucken von infizierten Insekten zur Infektion führen.

Klinisches Bild. Bei geringem Befall finden sich nur leichte oder gar keine Symptome. Bei stärkerer Infektion kommt es zu Magen-Darm-Beschwerden, insbesondere bei Kindern. Schlagartig einsetzende Leibschmerzen halten 1–2 h an. Durchfälle mit glasigem Schleim, auch mit Blut, sind beobachtet worden. Allgemeine Mattigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen und Reizbarkeit vervollständigen die Symptomatik.

Diagnose. Die charakteristischen leicht ovalen, farblosen Eier (48–60 × 36–48 µm) werden im Stuhl nachgewiesen (Abb. 34). Die Eihülle besitzt einen auffällig breiten Zwischenraum zwischen äußerer und innerer Schale mit lockeren, fadenartigen Strukturen. Sonstige Laborbefunde geben keine Hinweise. Eine Eosinophilie des Blutes fehlt.

Abb. 34. Ei des Zwergbandwurms *Hymenolepis nana* mit typischer breiter Eihülle und sichtbaren Haken der Oncosphaera Stuhl-Nativ-Präparat, Interferenzkontrast

Therapie. Die oben bereits erwähnten Bandwurmmittel sind auch hier wirksam. In der Darmschleimhaut sitzende Cysticercocoeide werden von dem Mittel meist nicht erreicht, so daß mit Rezidiven zu rechnen ist. Die Bandwurmkur (Draziquantel 1 × 25 mg/kg KG) muß deshalb meist noch ein- oder zweimal mit 8–10 Tagen Abstand wiederholt werden.

Prophylaxe. Da der Mensch die wichtigste Infektionsquelle darstellt, müssen die Bandwurmträger ermittelt und behandelt werden. Autoinfektionen sind nur durch Erziehung zu persönlicher Hygiene zu verhindern. Eine Verbesserung der Hygiene in Kinderheimen, besonders bei Massenfällen, ist von großer Bedeutung.

ε) Cystischer Echinococcus

Epidemiologie. *Echinococcus cysticus*, das Finnenstadium des nur wenige Millimeter großen *Hundebandwurms* (*Echinococcus granulosus*), ist in allen Erdteilen mit unterschiedlicher Häufigkeit verbreitet. Während in Deutschland Echinococcus-Infektionen selten geworden sind, liegen aus Südeuropa (Spanien, Süditalien, Griechenland, Jugoslawien) Berichte über einen hohen menschlichen Infektionsindex vor. Für manche dieser Länder wird eine Befallsquote der Haushunde mit *Echinococcus granulosus* um 30% angegeben. Bei streunenden verwilderten Hunden ist indessen mit einer doppelt so hohen Befallshäufigkeit zu rechnen. Viele Tiere sind als Zwischenwirt geeignet, besonders Pflanzenfresser. Insgesamt dürfte den Schafen hierbei die größte Bedeutung zukommen. In Gegenden, wo Schweine noch zu den Weidetieren gehören oder diese zumindest frei im Bereich der Bauernhöfe umherlaufen, stellt das Hausschwein den wichtigsten Zwischenwirt dar. – Außerhalb Europas befinden sich besondere Vorkommen in Australien (Dingo), Argentinien und Mittelamerika sowie im südlichen Südamerika, ferner in Nord- und Ostafrika und im Mittleren Osten. Träger der erwachsenen Bandwürmer sind neben dem Hund auch hundeartige Raubtiere wie Wolf, Schakal, Hyäne u.a., und in Südamerika das Stinktier. Auch die Katze kann gelegentlich Bandwurmträger sein.

Abb. 35a–c. Cystische Echinokokkose Scolices mit umgestulptem Hakenkranz im „Hydatidensand“ einer Echinococcusblase der Leber bei einem 5jährigen Patienten (Hygiene-Institut Göttingen, H. Mergerian u. W. Bommer)

Biologie. Die Echinococcus-Infektion wird vom Menschen durch orale Aufnahme der mit dem Hundekot ausgeschiedenen Eier, die in großer Zahl am Fell und an der Schnauze der Tiere haften können, erworben. Die im Verdauungstrakt freiwerdenden Larven durchdringen mit Hilfe beweglicher Häkchen die Darmwand und gelangen auf dem Lymph- und Blutwege v. a. in die Leber, aber auch in andere Organe (Lunge, Niere, Zentralnervensystem u. a.). Es bildet sich die Echinokokkenblase (Hydatide), die gegen das umliegende Gewebe durch eine geschichtete Membran abgegrenzt ist und von einer vom Wirt gebildeten Bindegewebekapsel eingeschlossen wird. Der Blasenmembran liegt innen die sog. Keimschicht an, aus der durch Zellteilungen und Abschnürungen zahlreiche kleine Bandwurmköpfe und „Brutknospen“ entstehen, in welchen gleichfalls später Scolices gebildet werden (Abb. 35). Die Gesamtzahl der in einer Mutterblase gebildeten Scolices kann in die Hunderttausende gehen. Man nahm früher an, daß die Entwicklung großer Echinococcusblasen (Apfelsinen- bis Kindskopfgröße) viele Jahre bis Jahrzehnte in Anspruch nimmt. Es wurden jedoch Beobachtungen mitgeteilt, die für eine viel raschere Entwicklung sprechen. Beispielsweise hat man bei einem 3jährigen Kind bereits große Hydatiden nachweisen können. Ein 5jähriger Junge in Göttingen, der wahrscheinlich 1 Jahr zuvor in einem Endemiegebiet am Mittelmeer die Infektion erworben hatte, wies bei der klinischen Untersuchung 3 große Lebercysten mit sichtbarer Vorwölbung des rechten Oberbauchs auf. Gleichzeitig bestand ein großer Nierenechinococcus.

Infektionsquellen. Hunde infizieren sich durch das Fressen von Schlachtabfällen, welche Echinokokkenfinnen enthalten. Dies geschieht besonders häufig in Schafzuchtgebieten. Der Mensch erwirbt die Infektion als zufälliger Zwischenwirt durch perorale Aufnahme der vom Hund ausgeschiedenen Eier.

Klinisches Bild (vgl. Kap. 20, Krankheiten der Leber, S. 927). Klinische Erscheinungen werden durch das raumverdrängende Wachstum der im übrigen meist gut abgegrenzten Hydatiden hervorgerufen. Hierbei ist die Lokalisation der Blase für die Symptomatik ausschlaggebend. So führt ein *Leberechinococcus* meist zu indolenter Hepatomegalie, zuweilen mit sichtbarer Vorwölbung. Weitere Symptomatologie s. S. 927. – Ein *Nierenechinococcus* (Abb. 36) imponiert als undefinierbarer Nierentumor. Im Harn können sich neben Leukocyten und Erythrocyten typische Bandwurmhäkchen und Membranen, seltener auch kleine intakte Blasen, finden. – Der Befall der *Milz* verläuft meistens symptomlos und wird nur zufällig röntgenologisch oder bei der Obduktion entdeckt. – Ein Echinococcus des *Zentralnervensystems* kann unbemerkt bleiben oder als raumverdrängender Prozeß eine entsprechende Symptomatik hervorrufen. – Ein Befall des *Skeletts* kann solitär oder in der Vielzahl erfolgen. Klinisch ergibt sich das Bild einer Knochengeschwulst mit Spontanfrakturen. Schwere

Abb. 36. Echinococcus der Niere Operationspräparat von einem 20-jährigen Gastarbeiter (H Mergerian)

Komplikationen sind Einbrüche in die Gelenke (z.B. Hüftgelenk). –

Echinococcuscysten können sekundär infiziert werden, z.B. durch *E.coli* oder Staphylokokken, was zum Absterben der Blase und ihrer Brut führt. Durch Kalk-einlagerungen werden die Blasen ebenfalls sterilisiert. Manche Echinococcusblasen bleiben von Anfang an steril, d.h. sie bilden keine Brutkapseln mit Scolices aus. – Auch auf der Außenseite der Mutterblasenwand können Knospungen und Abschnürungen von Tochterblasen vorkommen, wodurch die Gefahr einer Aussaat gesteigert wird, sofern die wirtseigene bindegewebige Kapsel nicht fest genug ausgebildet ist.

Diagnose. Die klinische Diagnose wird heute durch Computertomographie und Sonographie wirkungsvoll unterstützt. Nach vorsichtiger Punktion einer Echinococcusblase – die Blasenflüssigkeit ist hochallergen! – kann man im „Hydatidensand“ die typischen Scolices mikroskopisch nachweisen (Abb.35). Auf die Bluteosinophilie wurde bereits hingewiesen. Für den Antikörpernachweis stehen in der Immundiagnostik heute zuverlässige Verfahren zur Verfügung [Komplementbindungsreaktion (KBR), indirekte Hämagglutination (IHA), Enzymimmuntest (ELISA)].

Therapie. Die Therapie der Wahl bei der cystischen Echinokokkose ist die Radikaloperation, wobei darauf geachtet werden muß, daß keine Aussaat von Tochterblasen provoziert oder ein schwerer Schock durch freiwerdendes Antigen aus dem Blaseninneren hervorgerufen wird. In der Regel werden zunächst die Scolices im Innern der Cyste durch Instillation von Formalin oder von konzentrierter Kochsalzlösung abgetötet, dann die Adventitiakapsel geöffnet und der Parasit ausgeräumt. In letzter Zeit ist aufgrund von Tierversuchen sowie von ersten Erfahrungen beim Menschen die Chemotherapie mit *Mebendazol* empfohlen worden. Tierexperimentell konnte gezeigt werden, daß Mebendazol imstande ist, die Keimschicht in den Echinococcusblasen abzutöten und eine Schrumpfung der Hydatiden zu bewirken. Es sind allerdings hohe Dosen (30–50 mg/kg KG bis 3mal täglich) über längere Zeit (60–90 Tage und länger) notwendig um eine spürbare Wirkung zu erzielen (erforderliche Plasmakonzentration über 250 µmol/l).

Ein anderes Benzimidazolcarbonat, *Albendazol*, hat nach neueren Untersuchungen eine bessere Bioverfügbarkeit als *Mebendazol*. Dosierung: 10–15 mg/kg KG täglich über 4–8 Wochen. Zyklen mit 2 Wochen Intervall.

Unter Umständen empfiehlt sich eine Kombination von chirurgischem Eingreifen mit einer Chemotherapie (Vor- und Nachbehandlung).

Prophylaxe. Es wird aus dem Gesagten klar, daß eine epidemiologische Eingrenzung der Echinokokkose nur dann möglich ist, wenn verhindert wird, daß Schlachtabfälle in rohem Zustand von Hunden gefressen werden. Schlachthöfe müssen generell für Hunde gesperrt sein. Schlachtabfälle sollten verbrannt oder nur in gekochtem Zustand an Hunde verfüttert werden. Bei Haushunden empfiehlt es sich, in halbjährlichen Abständen eine prophylaktische Wurmkur durchzuführen (z.B. mit Droncit).

§) Alveolärer Echinococcus

Epidemiologie. *Echinococcus alveolaris*, die Finne des Fuchsbandwurms (*Echinococcus multilocularis*) ist in Europa in der südlichen Bundesrepublik Deutschland (Baden-Württemberg, Bayern), in der Schweiz und in Österreich, in der Tschechoslowakei, in Bulgarien und in der Türkei, in Südostfrankreich sowie in Teilen der Sowjetunion verbreitet. Träger der geschlechtsreifen Bandwürmer ist v.a. der Rotfuchs, gelegentlich auch Katze und Hund. In Süddeutschland wurde im Jahresdurchschnitt eine Befallshäufigkeit bei Füchsen von 12,4% festgestellt. Die Finnenstadien parasitieren in kleinen Nagetieren (Feldmaus, Rötelfeldmaus u.a.). – Außerhalb Europas finden sich Infektionen mit dem alveolären Echinococcus in Teilen der Sowjetunion (Sibirien), im Iran und der außereuropäischen Türkei, in Japan sowie in Nordamerika (Alaska bis Kanada, Minnesota und Norddakota) und Südamerika (Patagonien). Natürliche Endwirte sind hier außer den bereits genannten Polarfuchs, Puma, Jaguar, Magellanfuchs und patagonische Graufüchse.

Biologie. Die geschlechtsreifen weißlichen Bandwürmer (1,4–3,4 mm) besiedeln den Dünndarm des Endwirts, wo ihre Zahl in die Tausende gehen kann. Die Anzahl der Glieder beträgt zwischen 3 und 5, wobei das letzte gravide Glied etwa 40% der Gesamtlänge einnimmt (bei *Echinococcus granulosus* über 50%). Nach Aufnahme von Finnenmaterial vergehen 35–40 Tage bis zur Eiauscheidung im Fuchskot. Beim Menschen erfolgt die Ansiedlung der Finnen v.a. im Lebergewebe. Sehr selten wurden die Finnen in anderen Organen (z.B. Lunge, Gehirn) gefunden. Meist handelte es sich dabei um eine sekundäre Ansiedlung (Metastasen). In der Leber entwickeln sich zunächst Bläschen von einigen Millimetern Durchmesser, aus denen unter fortgesetzten endogenen und exogenen Knospungsvorgängen ein diffus

wucherndes, wabig-schwammiges Gebilde entsteht, welches sich durch fortschreitend infiltratives Wachstum ausbreitet. Eine Bindegewebekapsel zum umgebenden Gewebe fehlt. Statt der Hydatidenflüssigkeit füllt eine gallertartige Masse die zahlreichen kleinen Hohlräume aus. In diesen entstehen die Scolices. Bei weiterschreitendem Wachstum kommt es zum Zerfall der zentralen Bereiche, so daß umfangreiche Nekrosen und Hohlräume entstehen, an deren Peripherie man bei älteren Finnenstadien noch eine schmale Randzone findet. Ohne Beurteilung des histologischen Präparates ist eine Verwechslung mit einem Carcinom leicht möglich.

Infektionsquellen. Infektionen des Menschen sind denkbar durch Verzehr von Waldbeeren und Pilzen oder von Rohgemüsen aus walddnahen Gärten, wenn zuvor eine Verunreinigung durch Fuchslosung stattgefunden hat. Beim Kontakt mit infizierten Füchsen, z. B. beim Abbalgen erlegter Tiere, deren Fell mit Eiern behaftet ist, können Bandwurmeier verschluckt werden. Katzen, die Feldmäuse jagen, können sich infizieren und zum Ausscheider von Bandwurmeiern in der Nähe des Menschen werden. Seitdem bekannt ist, daß auch Hausmäuse geeignete Zwischenwirte sind, muß mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß sich neben dem silvatischen auch ein urbaner Cyclopus aufbauen kann.

Klinisches Bild. Der Krankheitsverlauf ist meist fieberfrei und chronisch. Oft treten Symptome erst nach Jahren auf, wenn die Entwicklung in der Leber bereits fortgeschritten ist. Man fühlt dann eine knorpelharte, etwas höckerige Geschwulst. Meist besteht nur geringer oder gar kein Druckschmerz. Mit der Lebervergrößerung tritt zunehmend Ikterus auf, ohne daß jedoch Appetit oder Verdauung gestört sind. Überhaupt besteht öfter ein auffallendes Mißverhältnis zwischen dem guten Allgemeinzustand des Patienten und den schweren organischen Zerstörungen. Gleichzeitig mit der Leber schwillt auch die Milz an, was diagnostisch von Bedeutung ist. Häufige Schweißausbrüche, flüchtige Erytheme, starkes Kribbeln in der Nase sind weitere Hinweise. Ascites fehlt. Eine Bluteosinophilie ist seltener als bei *Echinococcus cysticus*. Gelegentlich finden sich pathologische Leberenzymwerte.

Diagnose. Die angewandten immundiagnostischen Verfahren sind die gleichen wie bei dem Befall mit *Echinococcus cysticus*. Lokalisation und Ausdehnung des Echinokokkenbefalls sind durch morphologische Untersuchungsmethoden (röntgenologisch, sonographisch, angiographisch sowie durch Laparoskopie) zu erfassen (vgl. S. 895 u. 896).

Therapie. Eine Radikaloperation ist wegen zu weit fortgeschrittener Infiltration der Leber und der Gefäße meist nicht mehr möglich. Falls eine Leberresektion durchführbar ist, wirkt diese zwar lebensverlängernd, kann jedoch den fatalen Verlauf der Erkrankung meist nicht verhindern. Eine Chemotherapie mit Mebendazol oder Albendazol sollte unbedingt versucht werden, obgleich der alveoläre Echinococcus in der Regel nur pal-

liativ geschädigt, nicht jedoch zum Absterben gebracht wird. Klinische Symptomatik und Beschwerden werden durch die Chemotherapie meist erheblich gebessert. Es wird nach dem oben angegebenen Dosierungsschema verfahren, wobei eine Dauermedikation von 30–50 mg/kg KG/Tag über Monate bis Jahre notwendig ist.

Prophylaxe. Vorbeugende Maßnahmen ergeben sich aus der Darstellung der Infektionsquellen.

b) Durch Saugwürmer (Trematoda) bedingte Infektionen

Saugwürmer leben ausschließlich an oder in anderen Tieren bzw. im Menschen. Ihr Körper hat meist die Form eines Blattes und ist mit 2 Saugnäpfen (Mundsaugnapf, Bauchsaugnapf) sowie mit einem blind endenden Darmsystem ausgestattet. Mit Ausnahme der Schistosomen sind alle Trematoden Hermaphroditen. Die erwachsenen Saugwürmer besitzen eine feste Cuticula, die mit Schuppen oder Stacheln bedeckt sein kann. Die Eier haben einen Deckel. Aus ihnen schlüpfen im freien Wasser die ersten Larvenstadien (Miracidien), die dicht bewimpert sind und sich in die Haut geeigneter Zwischenwirte – meist Schnecken – einbohren. Unter Einschmelzen fast aller Organe wandeln sie sich hier zu Sporocysten um. In diesen können sich weitere Tochter-sporocysten oder auch direkt Cercarien (Schwanzlarven) entwickeln. Diese für Wirbeltiere oder Menschen infektiösen Larvenstadien besitzen 2 Saugnäpfe, einen verzweigten Darm und am Hinterende einen einfachen oder gegabelten (Furcocercarien) Schwanz. Im Kopfteil befinden sich mächtige Speicheldrüsen (Bohrsekret) und bei manchen Arten Augenflecke. Nach Verlassen der Schnecke schwimmen die Cercarien frei im Wasser umher und sind mit bloßem Auge oder mit der Lupe als weißliche Punkte mit Schwanz zu erkennen. Sie dringen entweder direkt unter Abwerfen des Schwanzes in den geeigneten Endwirt ein oder bilden in tierischen (z. B. Fische, Krebse) oder an pflanzlichen Zwischenwirten von einer Cystenhülle eingeschlossene, ungeschlechtliche „Wartestadien“ (Metacercariencysten). Erst wenn der zweite Zwischenwirt vom Endwirt verzehrt wird, wachsen diese Metacercarien zu geschlechtsreifen Trematoden aus.

a) Leberegelbefall

Großer Leberegel

Epidemiologie. Der große Leberegel (*Fasciola hepatica*; 20–50 × 4–13 mm) ist ein kosmopolitischer Parasit, der die großen Gallengänge vieler Weide- und Wildtiere besiedelt. Insbesondere sind Rinder und Schafe befallen. In Gebieten besonders starker Verbreitung kann sich auch der Mensch infizieren. In Europa findet sich eine gewisse Häufung in Südfrankreich, doch sind in den letzten Jahren auch in Deutschland, Österreich, Hol-

land, Belgien, Großbritannien und Portugal Erkrankungen von Menschen bekannt geworden. – Außerhalb Europas ist die Infektion unter Weide- und Wildtieren in allen Erdteilen verbreitet. Eine Häufung menschlicher Infektionen wird aus Algerien, Kuba, Peru und anderen lateinamerikanischen Staaten berichtet. Eine verwandte Art, die nur in warmen Ländern vorkommt, ist der *Riesenleberegel* (*Fasciola gigantica*; 70 × 12 mm), der v.a. das Kamel, aber auch andere pflanzenfressende Landsäugetiere (Giraffe, Zebra, Wasserbüffel, Rind, Schaf, Ziege, Schwein) befällt. Beim Menschen kommt eine Infektion nur gelegentlich vor.

Die Infektion mit dem Leberegel erfolgt durch Verschlucken encystierter Larvenstadien (Metacercarien), die aus dem Zwischenwirt (Zwergschlammschnecken der Gattung *Lymnea*) stammen und sich an Gräsern und anderen Pflanzen auf feuchten Wiesen angeheftet haben. Das Kauen von Grashalmen und anderen Pflanzenteilen, der Genuß von Sauerampfer, Wasserkresse oder Fallobst wie auch die perorale Aufnahme abgelöster Metacercariencysten beim Trinken aus Wiesenrinnalen und Quellabflüssen stellen wichtige Infektionswege dar.

Klinisches Bild. Beim Menschen können bereits bei einem Befall mit einzelnen Exemplaren Störungen des Leberstoffwechsels verbunden mit heftigen Leibschmerzen auftreten. Das Einwandern der Parasiten führt zu örtlichen Leberentzündungen mit Temperaturen bis 38 °C, Lebervergrößerung, Ikterus sowie Schmerzen im rechten Oberbauch und in der rechten Lendengegend. Im Blutbild findet man eine sekundäre Anämie mit Eosinophilie. Die Ansiedlung der Würmer in den Gallengängen führt zu Schleimhautentzündungen sowie zu bindegewebigen Wucherungen der Gallengangwand. Ein chronisches Krankheitsstadium kann bei mäßig starkem Befall mit Druckgefühl im rechten Oberbauch, mit leichten Schmerzen, Übelkeit und Verdauungsstörungen u.U. jahrelang anhalten. Als Komplikationen sind septische Cholangitis, Verschlußikterus mit Kolikanfällen und eitrige Cholecystiden bekannt. Es kann auch zu fortschreitender Lebercirrhose kommen. Gelegentlich werden aberrierende Egel außerhalb der Leber, z.B. in der Subcutis und in der Muskulatur der rechten Thoraxhälfte, ferner in Milz, Lunge, Gehirn oder Auge angetroffen.

Diagnose. Die typischen gedeckelten Eier mit einer Eizelle und zahlreichen Nährzellen werden im Stuhl oder im Duodenalsaft gefunden. Leberegeleier können indessen auch aus der zuvor genossenen Nahrung herrühren (Verzehr infizierter Leber oder von Leberwurst). Für die Immundiagnostik der Fasciolose eignen sich die indirekte Hämagglutination, der Enzymimmuntest sowie die Immundiffusion mit spezifischem *Fasciola*-Antigen.

Therapie. Praziquantel (Biltricide, Cesol) in hoher Dosierung: 3 × 25 mg oder 5 × 15/kg KG/Tag für 5–8 Tage.

Katzenleberegel

Epidemiologie. Der Befall des Menschen mit dem Katzenleberegel (*Opisthorchis felineus*) ist in Europa von Rußland bis Westeuropa verbreitet. Ein besonderes Endemiegebiet ist das ehemalige Ostpreußen (Kurisches Haff, Memeldelta). Andere Länder mit bekannten Infektionen sind Schweden, die Niederlande, Frankreich, Italien, Ungarn, Rumänien, Griechenland. Das Vorkommen des Katzenleberegels ist an Flußläufe bzw. Flußmündungsgebiete gebunden, in denen die beiden notwendigen Zwischenwirte (Schnecken und Fische) leben. – Außerhalb Europas kommt ein Befall mit *Opisthorchis felineus* beim Menschen stellenweise in der Sowjetunion (Sibirien) vor. Infektionen mit der verwandten Art *Opisthorchis viverrini* findet man in größeren Gebieten von Nordost-Thailand sowie herdförmig in Laos, Vietnam, Japan und Indien. Beide Arten befallen außer dem Menschen auch fischfressende Landsäugetiere, v.a. Hunde und Katzen. Die Weltinfektionsrate für *O. felineus* beim Menschen wird auf ca. 4,5 Mio. geschätzt, mit *O. viverrini* sind allein in Thailand ca. 7 Mio. Menschen befallen.

Der Mensch infiziert sich durch den Genuß roher oder ungenügend gekochter bzw. gebratener Fischgerichte, die mit Metacercarien verseucht sind. Auch der Verzehr von Trockenfisch kann zur Infektion führen.

Klinisches Bild. Bei leichtem Befall fehlen Krankheitsercheinungen oder bleiben unbemerkt. Bei stärkerer Invasion werden Temperaturen, Subikterus, Druckempfindlichkeit der vergrößerten Leber und eine deutliche Bluteosinophilie beobachtet. Im chronischen Stadium finden sich Störungen und Beschwerden im Verdauungstrakt, Ikterus und Abmagerung. Über eine Hyperplasie der Gallengangepithelien kann es zu papillomatösen Wucherungen und sogar zu bösartigen Geschwülsten kommen. Auch eine Lebercirrhose kann sich bei massivem Befall entwickeln.

Diagnose. Die Infektion wird durch den Nachweis der typischen, mit einem abgesetzten Deckel versehenen Eier in Stuhl oder Duodenalsaft erkannt. Da die Eier sehr klein sind (28 × 15 µm), werden sie leicht übersehen.

Therapie. Zur Behandlung der Opisthorchiasis wird Praziquantel (Biltricide, 3 × 25 mg/kg KG für 2 Tage) empfohlen.

Kleiner Leberegel

Infektionen mit dem kleinen Leberegel (*Lanzettegel*, *Dicrocoelium dendriticum*) werden selten beim Menschen beobachtet. Die adulten Egel (5–10 × 2,5 mm) parasitieren in den Gallengängen und in der Gallenblase aller herbivoren Säugetiere (Schafe, Ziegen, Rinder, Pferde, Wildtiere) in ganz Europa, in der Sowjetunion und in Nordafrika, im Vorderen Orient und lokal begrenzt auch in den USA und in Südamerika.

Als Zwischenwirte für die Larvenstadien dienen detritusfressende Landschnecken (Lungenschnecken) sowie verschiedene Ameisenarten, die sich an Gräsern und

Pflanzen festbeißen und durch Verschlucktwerden die Infektion übertragen. Der Mensch kann sich z. B. beim Gräserkauen infizieren.

In Stuhl und Duodenalsaft lassen sich die dunkelbraunen Eier (ca. $40 \times 26 \mu\text{m}$) nachweisen. Die Infektion kann durch den Verzehr von Leber (z. B. Schafsleber), die von infizierten Tieren stammt, vorgetäuscht werden.

Therapie. Praziquatel $3 \times 25 \text{ mg/kg KG}$ an einem Tag.

Pärchenegel

Befall mit dem Pärchenegel (*Schistosoma haematobium*) findet sich in Europa lediglich in einem begrenzten Gebiet Südportugals. 1948 waren von 906 Einwohnern eines Dorfes 23 infiziert. Vermutlich ist hier durch Einschleppung aus Afrika ein natürlicher Herd entstanden, der sich halten konnte, weil geeignete Zwischenwirtschnecken (*Bulinus truncatus*, *Planorbium metidjensis*) vorhanden waren. Der Herd soll im Erlöschen sein. (Ausführliche Beschreibung der humanpathogenen Schistosomenarten auf S. 235 ff.).

β) Schistosomendermatitis

Schistosomendermatitis (Cercariendermatitis, Badedermatitis, Swimmer's itch, Reisfeldkrätze) durch tierpathogene Schistosomen z. B. aus Wasservögeln (*Trichobilharzia*, *Bilharziella*) wird im gemäßigten Klima relativ häufig beobachtet. Namentlich in warmen Spätsommern können in natürlichen Badeseen, in Kiesgruben oder Waldschwimmbädern mit geeigneten Schnecken-

Abb. 37. Akute Schistosomendermatitis aus einem Waldschwimmbad bei Frankfurt am Main. (W. Hohorst u. B. Enders)

populationen Schwärme von Cercarien im Wasser auftreten, die sich in großer Zahl in die Haut der Badenden einbohren. Sie gehen zwar später im „Fehlwirt“ Mensch zugrunde, verursachen jedoch eine erhebliche Dermatitis mit Juckreiz und Urticaria, die in ca. 2 Wochen wieder abzuheilen pflegt. Derartige Ausbrüche von Cercariendermatitis sind in verschiedenen Gegenden Deutschlands [Berliner Havelseen 1964; Waldschwimmbad bei Frankfurt am Main 1972 (Abb. 37) u. a.] sowie in anderen europäischen Ländern beobachtet worden (Finnland, Dänemark, Großbritannien, Niederlande, Frankreich, Schweiz, Italien, Portugal, Tschechoslowakei). – Außerhalb Europas wird die Infektion z. B. in Nordamerika gehäuft beobachtet. Auf indischen Reisfeldern kommen *Schistosoma*-Arten aus Pferden, Rindern, Wasserbüffeln und Ziegen (*Schistosoma spindale*, *S. indicum*, *S. bovis*) sowie aus Schweinen (*Schistosoma suis*) als Erreger menschlicher Cercariendermatitis in Betracht.

Therapie. Die Behandlung erfolgt mit juckreizlindernden und entzündungshemmenden Pudern, Salben und Lösungen.

c) Durch Fadenwürmer (Nematodes) bedingte Infektionen

Parasitär lebende Nematodengattungen haben einen runden Querschnitt und besitzen eine glatte oder fein geringelte, aus Skleroproteinen bestehende Körperbedeckung (Cuticula), unter der eine Längsmuskelschicht im Gegensatz zum Turgor der Leibeshöhlenflüssigkeit die charakteristischen schlängelnden Bewegungen ermöglicht. In der freien Leibeshöhle zieht der Darm von der Mundöffnung bis zum After. Im Bereich des Vorderdarms reicht die Cuticula mehr oder weniger weit nach innen und bildet in der Mundhöhle unterschiedliche Haftwerkzeuge aus (Lippen, Borsten, Zähnnchen, Platten). Die Nahrung besteht aus Schleim, Blutzellen, Darmepithelien (Zelltrümmer) und Bestandteilen aus dem Nahrungsbrei des Wirtes. Die Geschlechtsorgane sind beim Männchen unpaar, beim Weibchen paarig angelegt. Zur besseren Verbindung bei der Kopulation besitzen viele Nematoden ein flügelartiges Gebilde (Bursa copulatrix) am Hinterende sowie sog. Spicula, welche die Überleitung der Spermien in die Vagina erleichtern.

Die Eier haben meist feste, z. T. dickschalige Hüllen und werden in der Regel ungefurcht abgelegt. Die Larvenentwicklung erfolgt dann an der freien Luft über ein „Kaulquappenstadium“. Beim Zwergfadenwurm (*Strongyloides stercoralis*) führt die Embryonalentwicklung bereits im Uterus innerhalb der Eischale bis zum fertigen Embryo. Einen Übergang zu lebendgebärenden (viviparen) Arten (*Trichinella*, *Onchocerca*) stellen diejenigen Filarien dar, deren Larven innerhalb der gestreckten Eihülle im peripheren Blut des Wirtes verbleiben (gescheidete Mikrofilarien). Sie öffnen mit Hilfe eines Stilettapparates die Larvenscheide erst im blutsaugenden Insekt, das als Zwischenwirt und Überträger dient.

a) Spulwurm

Epidemiologie. Der Spulwurm (*Ascaris lumbricoides*) kommt überall in Europa vor. Man findet Infektionen besonders in ländlichen Bezirken mit primitiven hygienischen Verhältnissen sowie unter sozial schwachen Gruppen der Bevölkerung mit vergleichsweise niedrigem Hygienestandard (Obdachlosensiedlungen, Flüchtlingslager, Gastarbeiterunterkünfte). – Außerhalb Europas kommt die Ascariasis in allen Erdteilen mit Ausnahme sehr kalter und trockener Gebiete vor.

Biologie. Die geschlechtsreifen, leicht rötlichen Spulwürmer (männlich 220–350 × 3,5–4,0 mm; weiblich 270–520 × 3,8–6,0 mm) besiedeln normalerweise das Dünndarlumen. Die von den Weibchen produzierten Eier werden in den Darminhalt abgegeben und im Stuhl ausgeschieden. Zum Zeitpunkt der Ausscheidung enthalten befruchtete Eier lediglich eine ungeformte Eizelle. Zur Entwicklung einer infektiösen Larve im Ei wird ein Aufenthalt im Freien unter Sauerstoffeinwirkung benötigt. Werden derartige larvenhaltige Eier, die infolge von Fäkaldüngung oder Abwasserverrieselung an Gemüsepflanzen oder Küchenkräutern haften oder sich in verseuchter Erde befinden, vom Menschen aufgenommen, so schlüpfen die Larven im Dünndarm aus der Eihülle. Sie bleiben jedoch nicht dort, sondern dringen in die Darmwand ein und gelangen über den Blutweg in die Leber. Von dort aus führt der Weg über das Blut in das Herz und über die A. pulmonalis in die Lunge. Hier verlassen die Larven nach einer Häutung die Blutcapillaren und erreichen über die Alveolen, Bronchiolen, Bronchien und die Trachea die Rachenhöhle. Von dort aus werden die Larven mit dem Sputum erneut verschluckt und gelangen auf diese Weise wieder in den Magen-Darm-Kanal. Im Jejunum erlangen sie nunmehr bei starkem Wachstum nach einigen Wochen die Geschlechtsreife. Die Lebensdauer der erwachsenen Spulwürmer wird auf etwa 1 Jahr geschätzt.

Infektionsquellen. Die Hauptursache für eine Spulwurminfektion ist die orale Aufnahme der infektiösen larvenhaltigen Eier mit rohen Gemüsepflanzen oder Küchenkräutern (Blattsalate, Radieschen, Karotten, Rettich, Petersilie, Gurken etc.) nach Düngung mit frischen menschlichen Fäkalien oder nach Berieselung mit Abwässern, die keine Vorklärung erfahren haben. Auch durch infektiöse Eier in der Erde (Defäkationsstellen) kann die Infektion über verschmutzte Hände direkt oder indirekt erfolgen. Fallobst kann ebenfalls eine Rolle spielen.

Klinisches Bild. Krankheitserscheinungen ergeben sich

- aus der Larvenwanderung,
- aus dem Aufenthalt der Würmer im Darm,
- aus den vom Darm aus stattfindenden Wanderungen und
- aus den vom Wurm abgegebenen toxischen oder antientzündlichen Stoffen.

Die Larven wandern einige Tage im Leberparenchym, wodurch es zu einer vorübergehenden Leberschwellung kommen kann. Bei der Durchwanderung der Lunge bilden sich entzündliche Reaktionen aus, z.B. das sog. flüchtige eosinophile Lungeninfiltrat (Löffler-Syndrom Abb.40). Im Röntgenbild sieht man ein oder mehrere zarte, unscharf begrenzte Trübungen, selten größere Infiltrate oder miliare Bilder. Im Blutbild findet sich eine Eosinophilie bei meist nur geringgradiger Leukocytose. Stärkere Verwurmung des Darmes führt meist zu schlechtem Aussehen, Appetitlosigkeit und Übelkeit, zu Druckgefühl und auch zu kolikartigen Schmerzen. Leichte Durchfälle können auftreten. Schwerer verläuft eine weitgehend allergisch bedingte nekrotisierend-hämorrhagische Ascaridenenteritis mit blutigen Stühlen, Erbrechen, Leibschmerzen, Meteorismus. Beim Spulwurmileus handelt es sich um eine mechanische Verlegung der Darmlichtung im unteren Ileum durch Wurmknäuel. Wanderungen der Würmer führen vom Darm aus in Magen, Mund und Nase. Ein einzelner Wurm kann zum Verschuß des Pankreasausführungsganges oder der Gallengänge führen. Pankreatitis, Pankreasnekrose, Cholangitis und Leberabszeß können die Folgen sein. Allergisch bedingte Hauterscheinungen sind Urticaria, Strophulus, Pruritus, polymorphe Exantheme, ferner auch Conjunctivitis, Rhinitis, Bronchitis und Bronchialasthma.

Diagnose. Die Infektion kann vom Krankheitsbild her nur vermutet werden. Die Diagnose wird gesichert durch den Nachweis der charakteristischen Eier (50–90 × 40–61 µm) von orangegelber oder hell- bis dunkelbrauner Farbe und mit auffallend dicker buckeliger Eischale im Stuhl. Der Nachweis gelingt frühestens 8 Wochen nach der Infektion. Unbefruchtete Eier sind schlank und länglich (75–94 × 40–60 µm). Die Würmer lassen sich röntgenologisch im Darm darstellen. Dies ist von Bedeutung für den Nachweis noch nicht geschlechtsreifer Ascariden.

Therapie. Die früher üblichen Piperazinderivate sind verlassen. Pyrantelpamoat (Helmex) ist in einer einmaligen Gabe von 10 mg (1 Tablette) Pyrantelbase/kg KG voll wirksam und gut verträglich. Neuerdings hat sich das synthetische Benzimidazolderivat Mebendazol bei der Behandlung von Nematodenbefall einschließlich Mischinfektionen gut bewährt (an 3 aufeinanderfolgenden Tagen morgens und abends 1 Tablette). 10 Tage nach dem Abgang des letzten Spulwurms sowie nach weiteren 4 Wochen sind Kontrolluntersuchungen des Stuhls zu empfehlen.

β) Hund- und Katzenspulwurm

Epidemiologie. Der Hundespulwurm (*Toxocara canis*), der außer in Hunden auch in Fuchs, Wolf, Schakal und Katze parasitiert sowie der hiervon zu unterscheidende Katzenspulwurm (*Toxocara cati s. mystax*) haben ebenfalls humanmedizinische Bedeutung. Im menschlichen Verdauungstrakt schlüpfen aus den verschluckten Eiern die Spulwurmlarven zunächst genauso wie in ihrem typischen Endwirt. Eine Entwicklung zu geschlechtsreifen

Wurmern ist nicht möglich, doch können Larven einige Zeit in dem Fehlwirt Mensch leben und bis zu einem gewissen Grade entwicklungsfähig bleiben. Es entsteht so ein Krankheitsbild, das als *Larva migrans visceralis* bezeichnet wird. Auch außerhalb Europas ist diese Infektion in allen Gebieten der Erde möglich. Ein Kontakt mit den Wurmeiern von *Toxocara* ergibt sich bei der Berührung des Fells der ausscheidenden Tiere sowie über verseuchte Erde in der Nähe von Hundehütten. Mit Hundekot verunreinigter Spielsand auf öffentlichen Spielplätzen kann ebenfalls zur Infektion führen. Gefährdet sind v.a. Kinder. Als Eiausscheider kommen besonders junge Hunde in Betracht.

Klinisches Bild. Eine chronische Eosinophilie, Lungeninfiltrationen und Lymphknotenschwellungen können Anzeichen für eine Toxocaralarveninfektion sein. Eine besondere Affinität besteht zum Zentralnervensystem. Ferner sind durch Toxocaralarven verursachte Schädigungen des Auges bekannt geworden.

Therapeutisch wird neben Thiabendazol (Mintezol, 2×25 mg/kg/d 7–10 Tage) Diethylcarbamazin (Hetrazan, 3×3 mg/kg/d 21 Tage) empfohlen.

γ) Madenwurm

Epidemiologie. Der Maden- oder Springwurm (*Enterobius vermicularis*) gehört zu den Parasiten, die weltweit verbreitet sind und stellenweise sehr häufig auftreten. Am meisten sind Kinder betroffen und meist auch stärker infiziert, doch sind bei entsprechend primitiven Verhältnissen in Lagern und Notunterkünften, aber auch in Familien in kurzer Zeit alle Personen – unabhängig vom Alter – befallen. Die Madenwürmer können dabei massenhaft im Enddarm vorkommen. Nicht selten werden Weibchen in größerer Zahl mit dem Stuhl ausgeschieden. Die Lebensdauer im Wirt beträgt 1–3 Monate.

Biologie. Die adulten Würmer (männlich $2\text{--}6 \times 0,1\text{--}0,2$ mm; weiblich $9\text{--}12 \times 0,3\text{--}0,5$ mm) bewohnen den Dickdarm und oft auch den Blinddarm. Die mit zahllosen Eiern (über 11000) strotzend gefüllten Weibchen (Abb.38) geben diese nicht an den Darminhalt ab, sondern wandern mit ihrer Eifracht – besonders in der Bettwärme – durch Rectum und Analöffnung nach außen, um die Eier in der Perianalgegend auf der äußeren Haut des Wirtes abzulegen. Viele Weibchen gehen danach zugrunde, manche wandern auch wieder durch den Anus zurück. Die Eier haften in der Regel an der äußeren Haut, wo sie in 6–8 h heranreifen und eine infektionstüchtige Larve enthalten.

Infektionsquellen. Zur Infektion kommt es durch die orale Aufnahme der Eier. Die rasche Reifezeit erklärt die schnelle Weiterverbreitung von Mensch zu Mensch. Außerdem kann es sehr leicht zu einer Autoinfektion kommen, weil der anale Juckreiz zum Kratzen veranlaßt und die Finger später wieder zum Munde geführt wer-

Abb.38. Enterobius (*Oxyuris*) vermicularis. Mit Eiern prallgefüllter Uterus eines Enterobius-Weibchens. Nativ-Präparat

den. Auch durch verschleppte Eier auf Lebensmitteln und sogar im eingeatmeten Zimmerstaub (Staubeiher, z.B. beim Bettenmachen) ist eine Infektion möglich.

Klinisches Bild. Bei Kindern bewirkt der oft starke Juckreiz Einschlafstörungen, nächtliches Aufschrecken, gelegentlich sogar Bettnässen. Nervosität, Konzentrationschwäche und Unlust sind weitere Symptome. Die Kinder essen schlecht, können an Gewicht verlieren, sehen übernächtigt aus, haben oft halonierte Augen. Durch wütendes Kratzen entstehen Schrunden, die sich infizieren können, sowie Ekzeme mit Ausbreitung auf Darm und Scrotum bzw. Vulva. Leibschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle und appendicitisähnliche Beschwerden können nur bedingt und mit Vorsicht auf den Wurmbefall zurückgeführt werden. Im chirurgisch entfernten Wurmfortsatz sind allerdings Enterobiusexemplare nachgewiesen worden, sogar in der Schleimhaut und in der Submucosa (verminöse Appendicitis). Die Enterobiusweibchen können bei Mädchen zur Vulva und zur Vagina wandern und dort über den Schleimhautreiz einen hartnäckigen Fluor auslösen. Bei Frauen wird gelegentlich eine Enterobiusendometritis und -salpingitis beobachtet. In der freien Bauchhöhle können die Parasiten Enterobiusgranulome verursachen, die gegen tuberkulöse Granulome abgegrenzt werden müssen (Anhäufung von Eosinophilen, Nachweis von Parasiten und Eiern).

Diagnose. Der Nachweis der Enterobiuseier ist nur gelegentlich über eine Stuhlprobe zu führen. Sicherer ist ein Abklatsch der Analregion mit Hilfe eines Cellophanklebestreifens bzw. der Analtupfermethode, am besten morgens vor dem Aufstehen. Der Klebestreifen kann direkt mikroskopiert werden. Im Harn werden, besonders bei kleinen Mädchen, nicht selten Enterobiuseier gefunden, die an den Urethralausgang verschmiert wurden. Eier können auch im Fingernagelschmutz und gelegentlich im Nasenschleim (Staubeiher) nachgewiesen werden.

Therapie. Ohne neue Eizufuhr heilt eine Enterobiasis in spätestens 93 Tagen (Lebensdauer der Weibchen) von selbst aus. Wiederholte digitale Autoinfektion führt jedoch bei Kindern meist zu chronischem Verlauf. Aus epidemiologischen Gründen muß jeder Wurmträger behandelt werden, auch wenn keine Krankheitssymptome bestehen. Statt der früher üblichen Piperazinderivate sind heute Pyrantelpamoat (Helmex) sowie Mebendazol mit Eintageskuren die Mittel der Wahl. Es empfiehlt sich, die Kur nach 2–4 Wochen zu wiederholen sowie möglichst die gesamte potentiell infizierte Gruppe (Familie, Schulklasse etc.) gleichzeitig zu behandeln.

δ) Peitschenwurm

Epidemiologie. Der Peitschenwurm (*Trichuris trichiura*) ist weltweit verbreitet und kommt gehäuft in wärmeren Ländern vor. In Europa wird die Infektion besonders in Italien, Rumänien und in der Tschechoslowakei beobachtet. Sie kommt jedoch auch in Deutschland und in anderen europäischen Ländern vor. – Peitschenwurmbefall tritt besonders häufig in den Tropen auf, v.a. im tropischen Afrika, im Fernen Osten und in Südamerika. Besonders verbreitet ist der Befall in dichtbevölkerten Gebieten mit niedrigem Hygienestandard.

Biologie. Die Trichuriden sind mittelgroße Nematoden von 3–5 cm Länge. Die weißlichen bis grauweißlichen Würmer haben eine charakteristische Gestalt mit einem langen, haardünnen, peitschenschnurartigen Vorder- und einem etwas kürzeren verdickten Hinterabschnitt, der einem Peitschenstiel vergleichbar ist. Die Männchen (30–45 mm) sind von den Weibchen (35–50 mm) an dem eingerollten Hinterende zu unterscheiden. Die geschlechtsreifen Würmer besiedeln vorwiegend den Dickdarm und das Caecum, wobei sie sich mit ihrem Vorderende fest, wenn auch oberflächlich, in der Darmschleimhaut verankern. Die Weibchen legen täglich eine größere Zahl von Eiern (bis über 40000). Diese werden dem Darminhalt übergeben und verlassen mit den Exkrementen den Wirt. Die Entwicklung muß in der freien Luft erfolgen. Bis zur invasionsfähigen Larve dauert sie im gemäßigten Klima mehrere Monate, in warmen Ländern nur einige Wochen. Die charakteristischen hell- bis dunkelbraunen, dickschaligen, schlank-zitronenförmigen Eier sind (50–60 × 20–25 µm) im feuchten Milieu viele Jahre in der Außenwelt lebensfähig. Die infektionstüchtigen Eier werden ähnlich wie bei der Ascarisinfektion mit verunreinigtem Rohgemüse oder mit verseuchter Erde peroral aufgenommen. Die freiwerdenden Larven wandern jedoch nicht im Körper umher wie die Ascaridenlarven, sondern erreichen über ein zwischengeschaltetes Übergangs- und Ruhestadium in der Dünndarmschleimhaut schließlich das Colon und den Blinddarm, wo sie geschlechtsreif werden.

Klinisches Bild. Das Auftreten von Krankheitserscheinungen ist abhängig von der Zahl der adulten Würmer. In den meisten Fällen verläuft die Trichuriasis symptomlos oder es wird über uncharakteristische Zeichen

wie Appetitmangel, Übelkeit, Brechreiz, Meteorismus, Bauchschmerzen, Verstopfung oder Durchfälle geklagt. Bei sehr massivem Wurmbefall kann allerdings ein bedrohliches Krankheitsbild entstehen mit langdauernder Colitis und schleimig-blutigen Stühlen. Die Folge sind Gewichtsabnahme sowie eine hypochrome Anämie. Der Ausgang kann tödlich sein. Im Blutbild findet sich eine mehr oder weniger ausgeprägte Eosinophilie.

Diagnose. Der Nachweis der zitronenförmigen, mit 2 pfropfartigen Gebilden an beiden Eipolen versehenen, bräunlichen Eier im Stuhl gelingt frühestens 4–12 Wochen nach der Infektion. Eine Doppelinfektion mit Ascariden ist nicht selten.

Therapie. An 3 aufeinanderfolgenden Tagen wird morgens und abends je 1 Tablette Mebendazol verabreicht.

Prophylaxe. Siehe Prophylaxe bei Ascariasis, S.227.

ε) Trichineninfektion (Trichinellose)

Epidemiologie. Die Infektion mit *Trichinella spiralis* durch den Verzehr von ungarem parasitenhaltigem Fleisch ist klimaunabhängig weltweit verbreitet und nur in denjenigen Ländern heute selten anzutreffen, wo eine einwandfreie und lückenlose Trichinenschau bei Schlachttieren durchgeführt wird (in Preußen bereits 1877 durch Virchow, in Deutschland seit dem Jahr 1937 allgemein vorgeschrieben). Alle Fleisch- und Allesfresser unter den Säugetieren und auch der Mensch können betroffen sein. Die wichtigste Rolle für menschliche Infektionen spielen Haus- und Wildschweine. Im engeren Lebensbereich des Menschen können ferner Hunde, Katzen, Ratten und gezüchtete Pelztiere von Trichinen befallen sein. In der freien Wildbahn sind außer Wildschweinen Füchse, Dachse und Bären Trichinenträger. In der Arktis werden Eisbären, Polarfüchse, Seehunde und Walrosse, ferner Hunde (in Grönland über 66%) mit Trichinen infiziert gefunden. Am stärksten verbreitet ist die Trichinellose in Amerika und Europa. 1947 war die Zahl der Befallenen in den USA 3mal so groß wie in der ganzen übrigen Welt. 1964–1976 sind in der Bundesrepublik Deutschland insgesamt 299 Erkrankungen registriert worden. Als Infektionsreservoir spielte dabei das Wildschwein die größte Rolle: 1975 wurden von 38818 heimischen Wildschweinen 2 als trichinös verseucht erkannt. Unter 31,6 Mio. Hausschweinen fand sich eines mit Trichinellen infiziert. Nicht untersuchtes Wildschweinfleisch war 1949 die Ursache von 2 Trichinelloseausbrüchen in Hammelburg (Bayern) und Mengerskirchen (Kreis Wiesbaden). Eine Schwarzschlachtung und ein mangelhaft untersuchtes Importschwein aus Polen waren 1950 für die Ausbrüche im Rheinland und in Westfalen verantwortlich (insgesamt 457 Erkrankte, 3 Todesfälle). 1967 infizierten sich 270 Personen (2 Todesfälle) in Diez an der Lahn durch in der Metzgerei ge-

kaufes Fleisch. 1977 erkrankten 58 Personen in Ebermannstadt nach Verzehr von wildschweinhaltiger Rohwurst. 1982 wurden in der Eifel sowie im Landkreis Trier insgesamt 171 Trichinellainfektionen durch den Genuß roher Mettwürste aus amtlich beschautem Schweinefleisch verursacht. In den Jahren 1975, 1976 und 1985 sind aus Süditalien und Frankreich Ausbrüche von Trichinellose bekannt geworden, welche durch trichinöses Fleisch von importierten Pferden aus Osteuropa sowie aus den USA ausgelöst wurden (insgesamt 514 Erkrankungen). Bei einer 1980 beobachteten Infektion von 8 Jugendlichen in Niedersachsen war eine mitgebrachte Fleischdelikatesse (Kamelfleisch?) aus Kairo die auslösende Ursache. Auf welche Weise Equiden eine Trichineninfektion erwerben können, ist allerdings vorläufig unklar (zufälliger Verzehr von verwesenen Resten trichinöser Tiere?). Experimentell konnte gezeigt werden, daß Pferde (erstmal 1884) wie auch Kamele in der Lage sind, Fleischkost anzunehmen und zu verdauen, und daß auf diese Weise eine Trichineninfektion in jedem Alter der Tiere möglich ist (T. Eckhardt 1984).

Biologie. In parasitenhaltigem Schlachtfleisch – vorwiegend von Schweinen – befinden sich die Trichinenlarven eingerollt in einer zitronenförmigen Kapsel, in der sie jahrzehntelang lebensfähig und infektionstüchtig bleiben können. Auch wenn die Kapseln zu verkalken beginnen, wird die Lebensfähigkeit der Larven meist nicht beeinträchtigt. Wird das infektiöse Fleisch von einem neuen Wirt verzehrt, so werden die Larven durch die Verdauungsprozesse aus der Kapsel befreit. Sie dringen vorübergehend in die Dünndarmwand bis zur Muscularis ein, um sich dort über mehrere Häutungen zu geschlechtsreifen Männchen oder Weibchen zu entwickeln (Darmtrichinen, männlich $1,0\text{--}1,6 \times 0,04\text{--}0,05$ mm, weiblich bis $4 \times 0,06$ mm). Nach der Begattung sterben die männlichen Exemplare bald ab, während die Weibchen wieder in die Darmwand bis zu den Lymphgefäßen vordringen und dort ihre Larvenbrut absetzen. Die Larven werden schubweise lebend geboren und gelangen mit dem Lymphstrom über den Ductus thoracicus in den Blutkreislauf, der sie über das rechte Herz, die Lunge und das linke Herz schließlich mit dem arteriellen Blutstrom in praktisch alle Organe führt (Wandertrichinen). Die meisten Larven verlassen innerhalb der quergestreiften Muskulatur die Blutgefäße und dringen aktiv mit Hilfe eines Stilettapparates in die Muskelzellen ein. Der Weg vom Darm zur Muskulatur wird in etwa 2–3 Tagen zurückgelegt. Larven, die in andere Organe gelangen, entwickeln sich nicht weiter. Bevorzugt wird die Muskulatur des Zwerchfells, der Zunge, der Augen, aber auch die der Extremitäten und der Interkostalräume. Sehr selten wird der Herzmuskel befallen. Etwa 5–6 Wochen nach der Infektion liegt die aufgerollte Larve ($0,8\text{--}1,0$ mm) in einer zitronenförmigen Kapsel ($0,4\text{--}0,5 \times 0,2\text{--}0,3$ mm) im Muskelgewebe (Abb. 39). 5–6 Monate nach der Infektion beginnen die Kapseln zu verkalken. Dadurch wird die Lebensfähigkeit der Larven jedoch nicht beeinträchtigt. Die eingekapselten

Abb. 39. *Trichinella spiralis* Kapseln mit lebenden Trichinellalarven in der quergestreiften Muskulatur, Rattenmuskelquetschpräparat Interferenzkontrast

Larven sind frühestens 16–18 Tage nach der Muskelinvasion infektiös.

Infektionsquellen. Die Hauptinfektionsgefahr geht von rohem bzw. nicht ausreichend erhitztem Schlachtfleisch trichinöser Tiere aus (Hausschwein, Wildschwein, andere Jagdtiere). Besonders bedenklich ist der Verzehr von Schweinemett und Rohwürsten in Ländern ohne amtliche Trichinenschau. Auch geräucherte und gepökelte Fleischwaren sowie gekochtes oder gebratenes Fleisch, das innen roh geblieben ist, können zur Infektion führen. Selbst Schweinebraten, der noch rosa ist, soll nicht sicher sein. Für eine deutliche klinische Symptomatik ist die Aufnahme von mindestens 1500–2000 Trichinenlarven erforderlich (ca. 1,4 Mio. junge Wandertrichinen!). In stark infiziertem Schweinefleisch finden sich bis zu 1000 Larven/g.

Klinisches Bild. Je nach Zahl der aufgenommenen Trichinen werden symptomlose bis schwerste Erkrankungen beobachtet. Die Zeit von der Infektion bis zum Einsetzen der Hauptsymptome beträgt 5–31 Tage. Sie ist bei Schwerkranken in der Regel kürzer als bei nur leicht Erkrankten. Als Prodromalstadium tritt öfter eine Enteritis unterschiedlichen Grades auf mit Leibschmerzen, Übelkeit und Durchfällen. Das Hauptstadium ist durch 4 Kardinalsymptome charakterisiert: Gesichtsoedem (besonders an den Augenlidern, Abb. 40), Fieber, Muskelschmerzen und Bluteosinophilie. Das Lidödem kann von Conjunctivitis und Conjunctivalblutungen begleitet sein. Das Fieber kann wenige Tage bis Wochen lang andauern und einer Typhusfieberkurve ähnlich sehen. Die Muskeln sind geschwollen und sehr schmerzhaft, so daß der Kranke Bewegungen möglichst vermeidet. Bei Beteiligung der Atemmuskulatur können Atembeschwerden, Bronchitis und Pneumonie auftreten. Befall der Zunge und des Kehlkopfes bewirkt Heiserkeit und Schluckbeschwerden. Über die Kaumuskulatur wird ein

Abb. 40a, b. Trichinellosis bei einer 19jährigen Patientin nach Genuß von importiertem „Kamelfleisch“ (?) **a** Akutes fieberhaftes Bild mit Gesichtsoedemen, besonders an den Augenlidern. **b** Nach 3wöchiger Behandlung mit Mebendazol und Cortison. (Medizinische Univ.-Poliklinik Göttingen, H. Pottkämper)

Trismus ausgelöst. Befall der Augenmuskeln bedingt einen starren Blick. Die Muskelschwäche bei gleichzeitig herabgesetzten Reflexen kann mit schlaffen Paresen verwechselt werden. Außer Ödemen können Exantheme, Petechien, Herpes und Miliaria cristallina (bei gleichzeitigen Schweißausbrüchen). Bei schwerem Verlauf tritt nicht selten eine Myokarditis mit Tachykardie und Blutdrucksenkung sowie mit Ödemen der unteren Körperpartien in Erscheinung. Ferner wird eine Neigung zu Thrombosen sowie zu Blutungen (Netzhautblutungen, „Splitterblutungen“ unter den Nägeln) beobachtet. Enzephalitis und Meningitis sind selten. Die Bluteosino-

philie (bis über 80%) beginnt rund 10 Tage post infectionem und erreicht ihren Höhepunkt zwischen der 3. und 5. Krankheitswoche. Sie geht mit der Schwere des Krankheitsbildes nicht parallel. Die Krankheitsdauer schwankt zwischen wenigen Tagen bis Wochen. Bei letalem Ausgang tritt der Tod meist zwischen der 3. und 6. Woche unter dem Bild einer Pneumonie oder eines Kreislaufversagens ein. Enzephalitis oder Embolien sind nur selten Todesursache. Bei Kindern verläuft die Erkrankung auffallend gutartig, wobei eine erhebliche Diskrepanz zwischen den geringgradigen klinischen Symptomen und besonders hohen Normabweichungen der Laboratoriumsparameter beobachtet werden kann.

Die Literaturangaben über die Letalität schwanken zwischen 0 und mehr als 30%. Bei dem schwersten jemals in Deutschland beobachteten Ausbruch (Hedersleben 1865) starben von 337 Erkrankten 101 an den Folgen der Infektion. Im allgemeinen ist die Sterblichkeit jedoch gering. In den USA wurden von 1947–1979 insgesamt 7213 Trichinosefälle registriert, davon 129 mit tödlichem Ausgang. Die Letalität lag zwischen 1947 und 1961 bei 2,27%, 1962–1976 um 1,04%. Gegenwärtig sollen die Infektionen dort weniger schwer verlaufen entsprechend der ständig abnehmenden Parasitenzahl in den infizierten Schweinen. Die menschliche Morbidität ist am höchsten in Alaska (66,5/1 Mio. der Bevölkerung) gegenüber einem viel niedrigeren Index in den übrigen USA (0,6/1 Mio.).

Diagnose. Hinweise sind die Anamnese (Gruppenerkrankung, Genuß von rohem Schweinefleisch) sowie die Bluteosinophilie. Der Parasitennachweis kann in Resten genossenen Fleisches (Verdauung in Pepsin-Salzsäure-Lösung), im Quetschpräparat eines probeexcidierten Muskelstückchens des Patienten, bei schwerer Infektion auch im Blut (10 ml + 50 ml 2%ige Essigsäure zentrifugieren, Sediment mikroskopieren) geführt werden. Selten finden sich geschlechtsreife weibliche Würmer im Stuhl. Ein deutliches Ansteigen der Enzymreaktionen für Kreatinphosphokinase (CPK) sowie für Lactatdehydrogenase (LDH), ferner die signifikante Zunahme des Myoglobins im Serum haben sich in jüngster Zeit als zuverlässige Kriterien für die Diagnostik und die Verlaufskontrolle von Trichineninfektionen beim Menschen erwiesen. Übereinstimmende Antikörperanstiege und -verlaufskurven können mit Hilfe der indirekten Hämagglutination (IHA) sowie des Enzymimmuntests (EIT, ELISA) aufgezeigt werden. Weniger brauchbar erschien uns dagegen die ältere Immundiagnostik mit Trichinenlarvenantigenen.

Therapie. Mit Mebendazol in sehr hoher Dosierung wurden in letzter Zeit gute Erfolge erzielt. Es empfiehlt sich die gleichzeitige Gabe von Corticosteroiden, um die krankheitsbedingten sowie die durch die Chemotherapie noch verstärkten allergischen Erscheinungen zu unterdrücken. Therapieschema:

a) **Mebendazol** (Vermox) 600 mg/Tag in steigender Dosierung bis zu einer Tageshöchstdosis von 2400 mg über 14 Tage, anschließend 1 Woche lang ausschleichende Reduzierung.

b) **Prednison** (Decortin) 3 Tage lang 100 mg/Tag, dann 3 Tage je 50 mg, anschließend schrittweise Verminderung der Tagesdosis um jeweils 5 mg als ausschleichende Medikation.

Chronische Trichineninfektionen bzw. Rückfälle nach monatelanger Pause sind beobachtet worden. Bei einem derartigen

Patienten traten nach anfangs erfolgreichem Abschluß der Behandlung 3 Monate später erneut Muskelschmerzen in den Armen auf, verbunden mit Krankheitsgefühl. Der CPK-Wert im Serum stieg erneut beträchtlich an. Nach einer weiteren Kur mit Mebendazol (600 mg/Tag über 1 Woche) konnte der Patient geheilt werden.

Prophylaxe. Am sichersten ist der Verzicht auf den Genuß von rohem oder nur gepökeltem Schweinefleisch. Vorsicht bei ungewöhnlichen Fleischarten, die ohne vorausgegangene amtliche Fleischschau z. B. als halbgare Steaks oder als Delikatesse unbekannter Zubereitung zum Verzehr angeboten werden! Wichtig ist die amtliche Trichinenschau, ferner die Verhütung von Infektionen des Schweines durch rohe Schlachtabfälle oder Tierkadaver (Ratten, Füchse, Dachse, Pelztiere). Im Gefrierfleisch sterben bei -15°C alle Larven nach 20 Tagen ab. Amtliche Meldepflicht besteht bei Krankheitsverdacht, bei Erkrankung und Todesfällen.

ζ) Haken- und Zwergfadenwurm

Infektionen mit dem Hakenwurm (*Ancylostoma duodenale*; *Necator americanus*) sowie mit dem Zwergfadenwurm (*Strongyloides stercoralis*) kommen in Süd- und Südosteuropa vor (Rumänien, Jugoslawien, Italien, Spanien, Portugal). Sie waren im vorigen Jahrhundert auch in Mitteleuropa in manchen Bergwerken heimisch (Grubenwürmer). Bekannt ist ferner die frühere Hakenwurmepest beim Bau des St. Gotthard-Tunnels. Ihre Hauptverbreitung haben diese Infektionen jedoch in subtropischen und tropischen Ländern (s. S. 239 ff.).

In den letzten Jahren hat die Strongyloidiasis (Anguilliasis) als „opportunistische“ Hyperinfektion bei immunsupprimierten Personen eine ungeahnte, lebensbedrohliche Bedeutung erlangt. Betroffen sind v. a. AIDS-Patienten und HTLV-I-Infizierte, ferner Patienten unter Steroidtherapie bzw. nach Nierentransplantation. Berichte über disseminierte Strongyloidesinfektionen mit z. T. tödlichem Ausgang liegen in Europa aus Italien, Spanien, Holland, Frankreich und England vor. Auch infektiöse Ursachen (Colisepsis mit Meningitis), Leukämie und Carcinom sowie extreme Unterernährung können eine Strongyloidesdissemination bewirken.

η) Anisakislarven („Heringswürmer“)

Epidemiologie. Die zur Familie der Anisakidae gehörenden spulwurmähnlichen Nematodenarten *Anisakis marina* (A. simplex; A. Typ I), *Pseudoterranova* (*Phocanema*) *decipiens* und *Contracaecum* sp. (C. Typ B) bewohnen als geschlechtsreife Parasiten den Intestinaltrakt von marinen Säugetieren (Robben, Delphine, Wale). Die adulten Würmer leben gesellig in becherförmigen granulomatösen Erhebungen in der Magen- und Darmschleimhaut dieser Meeressäuger. Aus den Eiern, die mit dem Kot ausgeschieden werden, schlüpfen im Meerwasser gescheidete Larven (L-2), welche von gar-

nelenähnlichen Zwischenwirten – Leuchtkrebse (Euphausiaceen) – oral aufgenommen werden. Diese bevölkern in riesigen Schwärmen die Hochsee und werden z. B. von Walen in großen Mengen gefressen. Auch Speisefische wie Heringe, Sardinen, Makrelen, Schellfische und Lachse sowie Tintenfische ernähren sich von diesen kleinen Crustaceen. Allerdings kann sich bei Fischen nur das Drittlarvenstadium entwickeln, ohne das die Geschlechtsreife erreicht wird. Die 25 mm langen Larven finden sich vorwiegend in bindegewebigen Knoten der Darmwand, z. T. auch in den großen Abdominalorganen sowie in der Paraxialmuskulatur. Eine verstärkte Einwanderung der Larven aus dem Intestinalbereich in die Muskulatur erfolgt, wenn gefangene Fische unausgeweidet 1–3 Tage liegenbleiben. In Raubfischen (Kabeljau) können sich die Larven aus der verzehrten Beute anreichern. Im übrigen gelangen die Parasiten über die Nahrungskette auch wiederum in den Endwirt, in welchem sie dann die Geschlechtsreife erlangen.

Infektionsquellen für den Menschen sind larvenhaltige Speisefische, die nicht tiefgefroren waren und ungenügend gekocht oder gebraten verzehrt werden. Bei geräucherten oder marinierten Fischwaren (Bückling, Bismarckhering) hängt es von der Sorgfalt des Herstellungsprozesses ab, ob die Anisakislarven abgetötet wurden. Die Befallsrate von Fischen kann von Jahr zu Jahr schwanken, wahrscheinlich im Zusammenhang mit Wanderungsbewegungen der Meeressäuger. 1987 waren z. B. Heringe, Makrelen, Lachse und Sardinen aus europäischen Fischfängen zu einem erheblichen Prozentsatz mit Anisakislarven befallen. Beispielsweise fanden sich bei 20% von Heringen aus ein und derselben Bezugsquelle zwischen 15 und 20 Larven pro Fisch.

Klinisches Bild. Obgleich im menschlichen Organismus eine Entwicklung zum geschlechtsreifen Stadium in aller Regel nicht erfolgt, kann es doch durch allergische Komponenten sowie durch die Neigung der Wurmlarven, sich in die Darmwand zu bohren und diese sogar zu perforieren, zu stürmischen Symptomen und ernststen Infektionsfolgen kommen. Etwa 12–20 h nach Aufnahme der lebenden Larven mit Fischfleisch kann sich unter Nausea, epigastrischen Schmerzen und Erbrechen (gelegentlich Hämatemesis) das Bild eines akuten Abdomens entwickeln, so daß operatives Eingreifen notwendig wird. Lokale Ulcerationen – singulär oder multipel –, Darmwandphlegmonen, Tumorbildungen in der Schleimhaut aller Darmabschnitte und Ileus sind mögliche Folgen der Infektion. Bei Operationen wurden lebende Anisakislarven in bis walnußgroßen Geschwüren inmitten eines eosinophilen Infiltrats gefunden. Durch Penetration gelangen die Larven auch in die freie Bauchhöhle, in Mesenterium, Omentum und Pankreas. Beim Durchbohren der Darmwand kommt es zu phlegmonösen und stenosierenden Prozessen.

Chronische Infestationen können ein peptisches Ulcus, eine chronische Gastritis, eine Appendicitis oder ein Carcinom vortäuschen. Im Falle einer erforderlichen Laparotomie findet man das Intestinum diffus verdickt

und ödematös. Es besteht eine Hyperplasie der Mesenteriallymphknoten. Mikroskopisch erkennt man Ödeme in der Darmwand sowie Granulome oder Abscesse mit Infiltraten aus eosinophilen und neutrophilen Leukocyten, Lymphocyten, Monocyten und Plasmazellen. Im Blut der Patienten findet man eine schwache bis mittelgradige Eosinophilie, doch kann diese auch fehlen. Brechreiz, Appetitlosigkeit und Diarrhöen sind die auffälligsten Krankheitssymptome. Die seltene Form einer Lungenanisakiasis mit Pleuraerguß und Eosinophilie im Blut und im Pleuraexsudat ist beschrieben worden.

Die meisten menschlichen Erkrankungen durch Anisakislarven sind bisher aus Japan und aus Nordamerika (USA einschließlich Hawaii, Kanada) sowie aus Südamerika (Chile) bekannt geworden. Von europäischen Küstenländern sind v. a. Holland, England und Skandinavien von der „Heringswurmkrankheit“ betroffen. In der Bundesrepublik Deutschland wurde erstmals 1967 über menschliche Anisakiasis berichtet. 1981 und 1986 wurden eine eosinophile Colitis sowie ein akutes Abdomen mit Ileumphlegmone als Anisakisinfektionen erkannt. Fünf schwere Erkrankungen wurden 1982 aus der DDR (Greifswald) mitgeteilt. Bei allen 5 Patienten waren wegen Darmwandphlegmonen mit lokaler oder diffuser Peritonitis operative Eingriffe (Darmresektionen, partielle Sigmoidektomie) durchgeführt worden.

Diagnose. Das gastrointestinale Beschwerdebild kann im Zusammenhang mit Angaben über den vorausgegangenen Genuß von ungarem Fischfleisch wichtige Hinweise geben. Anisakislarven werden nur gelegentlich im Stuhl gefunden, manchmal auch in der Mundhöhle. Bei der Endoskopie können die Larven erkannt und unmittelbar extrahiert werden. Außerdem gelingt der Nachweis in Biopsiematerial oder im Operationspräparat. Auch radiographische Methoden können hilfreich sein. Eine Eosinophilie ist nicht obligatorisch. Pathognomonisch ist ein erhöhter IgE-Wert im Serum. Für den spezifischen Antikörpernachweis stehen Enzymimmuntest (ELISA) mit Anisakis-marina-Antigen sowie ein indirekter Immunfluoreszenztest zur Verfügung.

Therapie. Bekannte therapeutische Maßnahmen sind bisher die endoskopische Extraktion der Larven oder die chirurgische Darmresektion. Medikamentös kann ein Versuch mit den Imidazolen Thiabendazol, Mebendazol oder Albendazol gemacht werden.

Prophylaxe. Die sicherste prophylaktische Maßnahme ist das Tiefgefrieren der Fische auf minus 20° für 24 h. In zoologischen Gärten werden Fische an Seehunde, Seelöwen und Seeelfanten nur nach vorheriger Tiefgefrierung verfüttert, um Verluste unter den Tieren durch starke Verwurmung zu vermeiden. Erhitzen über 60 °C wirkt schon nach wenigen Minuten larvenabtötend. Nach sorgfältigem Räuchern oder Marinieren findet man im Fischfleisch in der Regel keine lebenden Larven mehr.

2. Außereuropäische Helminthiasen einschließlich tropischer Wurmseuchen

a) Durch Bandwürmer (Cestoda) bedingte Infektionen (vgl. S.216 ff.)

a) *Sparganose*

Zur Familie der Fischbandwürmer gehört die Gattung *Spirometra*, eine Gruppe von Bandwurmart, deren adulte Stadien (Länge 60–100 cm) in Carnivoren (Hund, Katze u. a.) auftreten. Die Larvenstadien der ersten Generation (Procercoide) parasitieren in Cyclops-Arten, die der 2. Generation (Plerocercocoe s. Spargana) leben in Fröschen, Schlangen, Vögeln, Säugetieren und gelegentlich auch im Menschen. Die *Sparganose des Menschen* ist v. a. aus dem südostasiatischen Raum aber z. B. auch aus der Sowjetunion bekannt. Der Mensch kann sich entweder durch Aufnahme von parasitenhaltigen Flohkrebsen (Cyclopsarten) über Trinkwasser infizieren oder durch den Verzehr von Frosch- oder Schlangenfleisch. Vielfach wird in Ostasien Frosch- oder Reptilienfleisch auf Wunden oder auf kranke Augen gelegt, wobei die Plerocercocoe überwandern und dabei z. B. die Augen schwer schädigen können. Spargana treten an den verschiedensten Stellen des Körpers auf. In Australien kommen Plerocercocoe von *Spirometra* bei Schweinen vor. Die Cestoden sollen mit Hauskatzen nach Australien eingeschleppt worden sein. Die Spargana werden von den Magensäften des Menschen nicht verdaut, so daß eine Aufnahme mit ungenügend gekochtem Schweinefleisch möglich ist. In Nordamerika wird das Vorkommen von Sparganose beim Menschen angenommen, ist jedoch bisher nicht bewiesen.

b) Durch Saugwürmer (Trematoda) bedingte Infektionen (vgl. S.224 ff.)

a) *Chinesischer Leberegel*

Epidemiologie. Die Zahl der Träger des chinesischen Leberegels (*Clonorchis sinensis*) wird auf ungefähr 20 Mio. Menschen geschätzt. Betroffen sind v. a. Einwohner von Südchina, Taiwan, Japan, Korea und Indochina. Die Infektion tritt außer beim Menschen auch bei Hund und Katze auf.

Biologie. Die erwachsenen Egel (10–20 × 3–5 mm) befallen die Gallengänge der Leber, seltener die Gallenblase oder die Pankreasgänge. Die jungen Egel schlüpfen im Dünndarm aus den mit Fischfleisch verschluckten Metacercariencysten und wandern über den Ductus choledochus und die Gallenblase in die Gallengänge der Leber ein. Dort wachsen sie zu geschlechtsreifen Individuen heran. Die Lebensdauer soll einige Jahre betragen. Die kleinen typischen, hellgelben bis gelbbraunen Eier, die an einem Pol einen Deckel mit deutlich abgesetztem Wulst besitzen, werden mit dem Stuhl ausge-

schieden und enthalten ein fertig entwickeltes Miracidium. Im Wasser verläßt die Larve das Ei und macht nacheinander in 2 verschiedenen Zwischenwirten (Süßwasserschnecken, Fische der Karpfenfamilie) eine Entwicklung und Vermehrung durch. Die aus den Schnecken stammenden Schwanzlarven bohren sich in geeignete Süßwasserfische ein und setzen sich in der Fischmuskulatur fest, wo sie sich mit einer membranartigen Hülle umgeben (Metacercariencyste).

Infektionsquellen. Verzehr von metacercarienseuchtem Fischfleisch in Form roher, ungenügend gekochter oder gebratener Fischgerichte. Auch der Genuß von Trockenfisch kann zur Infektion führen.

Klinisches Bild. Bei leichtem Befall fehlen Krankheitssymptome. Bei stärkerer Invasion treten Temperaturen, Subikterus sowie Druckempfindlichkeit der vergrößerten Leber auf. Im Blutbild besteht eine Eosinophilie. Es entwickelt sich ein chronisches Stadium mit Verdauungsbeschwerden, leichtem Ikterus, Abmagerung. Massive Infektionen können zu Lebercirrhose, Ödembildungen und Blutungsneigung führen. Wiederholt ist ein primäres Lebercarcinom als Folge der Chlonorchis-Infektion beobachtet worden.

Diagnose. Der Nachweis der Eier mit deutlich abgesetztem Deckel ($27-35 \times 14-19 \mu\text{m}$) in Stuhl oder Duodenalschleim gelingt frühestens 14 Tage nach der Infektion.

Therapie. Das Mittel der Wahl ist Praziquantel (Biltricide, Cesol) in einer Dosierung von $3 \times 25 \text{ mg/kg KG}$ für 2 Tage.

β) Großer Darmegel

Epidemiologie. Der Befall mit dem großen Darmegel (*Fasciolopsis buski*) ist in Ostasien von großer Bedeutung. Die Hauptverbreitungsgebiete sind Mittel- und Südchina, Taiwan, Indonesien, Malaysia, Philippinen, Thailand, Vietnam, Indien und Ostpakistan. Die Infektion kommt hauptsächlich bei Mensch und Schwein vor. Die Befallshäufigkeit beim Menschen liegt bei ca. 10 Mio.

Biologie. Die erwachsenen Egel ($20-80 \times 8-25 \times 2 \text{ mm}$) parasitieren vorwiegend im Dünndarm. Sie produzieren eine große Zahl von gelblich gefärbten Eiern – täglich bis 20000 –, die denjenigen von *Fasciola hepatica* ähnlich, jedoch etwas größer sind. Eine Weiterentwicklung kann nur im Wasser vor sich gehen. Erste Zwischenwirte sind mehrere Arten kleiner Süßwassergehäuseschnecken, die in stehendem oder langsam fließendem, nicht zu tiefem Gewässer mit stärkerem Bewuchs vorkommen.

Infektionsquellen. Für eine Infektion sind bestimmte Wasserfrüchte von Bedeutung, so z. B. die wohlschmeckende Wassernuß (*Trapa natans*), die in Tümpeln und Teichen kultiviert und mit Fäkalien gedüngt wird. An diesen Früchten, auch an den Pflanzen und Wurzeln

finden sich die angehefteten, aus den erwähnten Wasserteilen stammenden Metacercarien, die beim Verzehr verschluckt werden.

Klinisches Bild. Krankheitserscheinungen werden durch mechanische Reizung der Darmschleimhaut sowie durch toxische Ausscheidungen der Darmegel hervorgerufen. 1–2 Monate nach der Infektion stellen sich kolikartige Oberbauchschmerzen ein, die sich anfallsweise über den Tag verteilen. Durchfälle, Meteorismus und Erbrechen, bei dem adulte Egel ausgeworfen werden können, treten hinzu. Bei mäßigem Befall können sich die Symptome trotz Fortbestehen der Infektion zurückbilden. Bei massiver Infektion kommt es neben Verdauungsstörungen zu Abmagerung, Kräfteverfall, Ödemen und Ascites sowie zu Todesfällen (bei einem 12jährigen Mädchen konnten post mortem über 3000 Egel im Darm gefunden werden). Bei Kindern werden durch die Darmegelinfektion Verzögerungen und Störungen der geistigen und körperlichen Entwicklung beobachtet.

Diagnose. Die mit dem Stuhl ausgeschiedenen typischen großen ($138 \times 83 \mu\text{m}$) und mit einem glatten Deckel versehenen Eier enthalten eine Eizelle, die von Dotterzellen umgeben ist.

Therapie. Bei der Behandlung der Fasciolopsiasis hat sich das Niclosamid (Yomesan) bewährt (4 Kautabletten/Tag, 3 Tage lang).

Praziquantel (Biltricide, Cesol) ist bereits in einmaliger Dosis von $15-20 \text{ mg/kg KG}$ erfolgreich.

γ) Lungenegel

Epidemiologie. Der Lungenegel (*Paragonimus*) ist in weiten Gebieten des fernen Ostens (China, Japan, Korea, Taiwan, Philippinen, Indonesien, Malaysia, Thailand, Vietnam, Indien) verbreitet (*Paragonimus westermani*). Stellenweise ist dort das Vorkommen beim Menschen sehr häufig.

Aus folgenden Ländern Süd- und Mittelamerikas sind menschliche Lungenegelinfektionen bekannt: Peru (*Paragonimus inca*; *Paragonimus amazonicus*), Ecuador (*Paragonimus ecuadoriensis* (Voelker u. Arzube 1979)), Kolumbien (*Paragonimus caliensis*), Mexiko (*Paragonimus mexicanus*). In Nordamerika (USA, Kanada) ist die Art *Paragonimus kellyi* bisher lediglich bei Tieren (Pelztier, Beuteltiere, Schweine) gefunden worden.

In Herdgebieten Afrikas (Kamerun, Kongo, Nigeria) kommen Infektionen mit *Paragonimus africanus* und *Paragonimus uterobilateralis* vor. Die Befallshäufigkeit der Weltbevölkerung wird auf etwa 3,2 Mio. geschätzt. In den genannten Endemiegebieten kommt Lungenegelbefall häufig bei Tieren vor: bei Schweinen, Katzen, Hunden, Nagetieren und bei wildlebenden, krebsefängenden Raubsäugetieren (Tiger, Leopard, Schleichkatzen u. a.) sowie bei Affen. Diese Tiere übernehmen die Rolle von Reservoirwirten, die für die Aufrechterhaltung des epidemiologischen Zyklus große Bedeutung haben.

Biologie. Die Entwicklung des Lungenegels benötigt bis zur Ansiedlung im Endwirt 2 Zwischenwirte: bestimmte Süßwasserschnecken und Flußkrebsverwandte bzw. Süßwasserkrebbe. Beide Zwischenwirte leben halb-amphibisch in flachen Gewässern, aus denen die Krebse vom Menschen wie auch von krebsfressenden Tieren leicht herausgefangen werden können. Zur Infektion kommt es durch den Genuß von metacercarienverseuchtem rohem oder ungenügend erhitztem Krabben- oder Krebsfleisch (Salate). In Ostasien ist Preßsaft aus rohen Krabben beliebt. Im Duodenum verlassen die jungen Egel die Cystenhülle und gelangen durch die Darmwand, das Zwerchfell und die Brusthöhle in die Lunge. Hier entwickeln sie sich zu geschlechtsreifen Egel von rötlichbrauner Farbe (7–15 × 6–5 mm), die sich paarweise oder zu mehreren in cavernenartigen Cysten einkapseln. Diese haben mit den Bronchien Verbindung. Aberrierende Egel gelangen auch in Darm und Mesenterium, Leber, Nieren, Genitalorgane oder Gehirn. Bei massivem Befall kann auch ein generalisiertes Krankheitsbild in Erscheinung treten.

Klinisches Bild. Der klinische Verlauf der Paragonimiasis ist in den meisten Fällen chronisch und gutartig (Fortbestehen der Infektion über Jahre bis Jahrzehnte). Nur beim Befall des Gehirns oder bei massiver generalisierter Infektion ist mit einem tödlichen Ausgang zu rechnen. Nach einer Inkubationszeit von 3–6 Monaten entwickeln sich häufig Symptome einer chronischen Bronchitis oder einer Bronchiektasie, verbunden mit ständigem Hustenreiz und zäh-schleimigem, rostfarbenem bis rötlichem Auswurf. Mikroskopisch finden sich neben Erythrocyten und Leukocyten Charcot-Leyden-Kristalle sowie Paragonimuseier im Sputum. Das Allgemeinbefinden ist meist wenig beeinträchtigt, doch kommen Fieberschübe, Brustschmerzen, Dyspnoe und Gewichtsverlust vor. Nicht selten sind begleitende Pleura-prozesse mit sterilem, oft orangefarbenem Exsudat, das reichlich Eosinophile enthält. Röntgenologisch finden sich in den Frühstadien wolkige Infiltratschatten. Später lassen sich die Egelcysten als Grundschaten von 12–25 cm Durchmesser – oft mit zentraler Aufhellung – nachweisen. Auch fibröse Knoten und bereits verkalkte Herde sind im Röntgenbild zu erkennen. Bei Paragonimiasis des Gehirns kommt es zu Kopfschmerzen, Erbrechen und Fieber, später auch zu Krampfanfällen, Halb-seitenlähmungen und Verwirrheitszuständen. Im Liquor findet sich eine Erhöhung der Zellzahl (Leukocyten) und des Eiweißes. Meist sind jugendliche Personen betroffen mit tödlichem Ausgang der Erkrankung.

Diagnose. Neben den klinischen und röntgenologischen Befunden ist der Nachweis von Lungenegeln (75–118 × 48–60 µm) in Sputum oder Stuhl (verschluckte Eier) entscheidend. Die gelbbraun bis goldbraun gefärbten Paragonimuseier, die einen deutlich abgesetzten Deckel besitzen und eine Eizelle mit einigen Nährzellen enthalten, finden sich im braunroten bis frischen roten zähen, schleimigen Auswurf meist zu mehreren in gelblich

getönten Nestern. Der Einachweis ist frühestens 5½–6 Wochen nach der Infektion möglich. Bei einem Befall der Niere gelingt der Einachweis auch im Harn. Bei Sputumfärbung nach Ziehl-Neelsen werden die Eier zerstört. Das ist von Bedeutung bei Paragonimusfällen, die irrtümlich als Tuberkulose diagnostiziert werden.

Differentialdiagnostisch kommen bei der Lungenparagonimiasis Lungentuberkulose, Bronchitis, Bronchopneumonie, Bronchiektasen, Histoplasmose, Cysticercose, Echinokokkose, Lungentumoren, eosinophile Lungeninfiltrate in Betracht.

Therapie. Zur Behandlung eignet sich Praziquantel (Biltricide, Cesol: 2 Tage lang 3 × 25 mg/kg KG).

δ) Pärchenegel (*Schistosomiasis*, *Bilharziose*)

Epidemiologie. Die Infektion mit dem Pärchen- oder Adernegel (*Schistosoma*, *Bilharzia*) übertrifft an Bedeutung alle anderen Wurminfektionen. Die Bilharziose ist nach der Malaria die wichtigste Infektionskrankheit überhaupt. Die Befallshäufigkeit der Weltbevölkerung liegt bei über 250 Mio in 47 Ländern. Die Schistosomiasis wird im Wasser erworben, wo die geeigneten Zwischenwirtsschnecken leben. Diese produzieren tausende winziger Gabelschwanzlarven (Furcocercarien), welche mittels Bohrdrüsen die intakte menschliche Haut durchdringen können. Beim Trinken von cercarienverseuchtem Wasser kommt es über die Schleimhäute zur Invasion. Die 3 Hauptschistosomaarten, welche im Menschen parasitieren, sind

1. *Schistosoma mansoni*, Erreger der Darmbilharziose in Afrika und Südamerika sowie im östlichen Mittelmeerraum und im Mittleren Osten;
2. *Schistosoma haematobium*, Erreger der Urogenitalbilharziose in Afrika, in Einzelherden auch im östlichen Mittelmeerraum, im Mittleren Osten und in Südportugal;
3. *Schistosoma japonicum*, Erreger der fernöstlichen Darm- und Leberbilharziose sowie häufige Ursache einer Schistosomiasis des Zentralnervensystems. Japonicum-Befall ist häufig in Teilen Süd- und Zentralchinas, in Indonesien und auf den Philippinen. Herde bestehen in Japan und in Südthailand. Auf Taiwan wird die Infektion nur bei Tieren beobachtet, bei denen sie auch in den übrigen Endemiegebieten vorkommen kann (Hund, Rind, Katze, Tiger, Schaf, Schwein, wildlebende Säuger, z. B. Büffel, Nagetiere).

In Afrika wird – lokal begrenzt auf das Kongobecken und das Ogowegebiet – eine weitere Art beim Menschen gefunden (*Schistosoma intercalatum*), die eine Bilharziose des Rektums verursacht und von der vermutet wird, daß es sich um eine sekundär an den Menschen angepaßte tierische Schistosomenspecies handelt.

S. mekongi ist auf Kambodscha, Laos und Thailand beschränkt und gehört zur Japonicumgruppe, unterscheidet sich jedoch durch seine Enzymmuster von *S. japonicum*. Tierische Schistosomenarten wie *S. matthei*

(Südafrika) und *S. bovis* (Afrika) können gelegentlich bei Menschen vorkommen.

Biologie. Die getrenntgeschlechtlichen adulten Schistosomen leben paarweise im Pfortadersystem, in Mesenterial- und Darmvenen bzw. in den Gefäßen der Beckenorgane. Die männlichen Saugwürmer (*Schistosoma mansoni* 6–10 mm; *Schistosoma haematobium* 7–17 mm; *Schistosoma japonicum* 7–20 mm) haben ihren blattförmig abgeflachten Körper von den Seiten her eingerollt, so daß ein halboffener Kanal entsteht, in welchem sie die drehrunden Weibchen (*Schistosoma mansoni* 7–15 mm; *Schistosoma haematobium* 9–20 mm; *Schistosoma japonicum* 26 mm) ständig mit sich herumtragen (Canalis gynaecophorus). Die je nach Art verschieden aussehenden Eier werden in den feinen Blutgefäßen der Darmwand oder der Beckenorgane abgelegt oder gelangen mit dem Blutstrom in die Leber und andere Organe (z. B. Lunge, Gehirn). Capillargefäßverschlüsse und -verödung, entzündliche und nekrotisierende Prozesse sowie papillomatöse Wucherungen, z. B. in Blase oder Dickdarm, später auch Verkalkungen, sind die Folge. Über diese Gewebeveränderungen gelangt schließlich ein Teil der Eier über die Schleimhaut in das Darmlumen bzw. in die Blase, so daß sie mit dem Stuhl oder Harn ausgeschieden werden. Nur wenn die Eier in ein Gewässer gelangen, in dem die geeigneten Schnecken vorhanden sind, kommt es zur Weiterentwicklung. Aus dem Ei schlüpft eine schwimmfähige bewimperte Larve (Miracidium) und befällt eine Zwischenwirtsschnecke. In dieser verwandelt sich die Larve zu einer Sporocyste, aus der als nächste Larvengeneration Tochtorsporocysten hervorgehen. In diesen wiederum entwickeln sich schließlich die invasionsfähigen Cercarien, die einen charakteristischen Gabelschwanz besitzen. Sie sind nach Verlassen der Schnecke bis zu 4 Tagen im Wasser lebensfähig. Bei Kontakt mit einem empfänglichen Wirt dringen sie unter Abwerfen des Schwanzes percutan in diesen ein. Die jungen Egel (*Schistosomula*) wandern über den Lymph- und Blutweg zur Leber, in deren Pfortaderästen sie heranwachsen und geschlechtsreif werden. Zu Paaren vereint wandern sie danach in die Mesenterial- und Darmvenen bzw. in die Gefäße des Beckenbereichs ein.

Als Zwischenwirtsschnecken kommen für die Entwicklung von *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma haematobium* und *Schistosoma intercalatum* bestimmte Süßwasserlungenschnecken (Planorbidae) in Betracht, und zwar mehrere Arten der Gattung *Biomphalaria* (posthornähnliche Tellerschnecken) sowie die Gattungen *Bulinus* und *Physopsis*. *Schistosoma japonicum* dienen dagegen gehäusetragende Süßwasserkiemenschnecken der Gattung *Oncomelania*, welche vorübergehend auch außerhalb von Gewässern an den Uferzonen existieren können, als Zwischenwirte.

Pathogenese und klinisches Bild. Die eindringenden Cercarien verursachen in der Cutis perivaskuläre Infiltrate und kleine Blutungen aus den Capillaren. 4–7 Wochen

später, wenn die Eimassen die Gewebe durchsetzen, kommt es zur heftigen Allgemeinreaktion mit Fieber, allergischen Hauterscheinungen und hoher Eosinophilie. Diese akute Phase klingt später wieder ab und leitet in das chronische Stadium über, in dem entzündlich-infiltrative Prozesse in den einzelnen Organen vorherrschen, und an das sich ein cirrhotisches Stadium mit fibrösen Veränderungen anschließt.

Die von den lebenden Würmern verursachten Veränderungen sind geringfügig: Mäßige perivaskuläre Infiltrate und Ablagerung eines schwarzbraunen Pigments (Hämatin) in Leber und Milz. Die wesentlichen pathologischen Prozesse werden durch die Schistosomeneier hervorgerufen. Sie werden nicht nur in den feinen Gefäßen des Darmes bzw. der Harnorgane abgelagert, sondern gelangen mit dem Blutstrom auch in andere Organe. Am zahlreichsten finden sie sich dann in Leber und Lunge. Es kommt zu Gefäßverschuß und -verödung und zur Bildung kleiner Granulome (Pseudotuberkel) oder von Mikroabscessen. Durch Konfluieren solcher Herde können papillomatöse Wucherungen z. B. in Blase oder Dickdarm entstehen. Eier, die nicht zur Ausscheidung gelangen, gehen nach ca. 3 Wochen im Gewebe zugrunde und verkalken später. Nach längerer Dauer beherrschen fibrös-cirrhotische Veränderungen das Bild, besonders deutlich in der Leber, wo sich weiße Schwielen um die Pfortaderäste ausbilden (Tonpfeifenstiel-Cirrhose). Die Folgen sind eine Behinderung des Pfortaderkreislaufs, portale Stauung, Hypertonie, Splenomegalie, Ascites und Blutungen im Verdauungskanal (s. S. 917). In der Lunge kommt es zu Stauungen im kleinen Kreislauf und zum Cor pulmonale. Durch versprengte Würmer können Eiansammlungen und somit Pseudotuberkel auch in der Haut, in der Augenbindehaut und im Zentralnervensystem gebildet werden.

Die *Cercarieninvasion* kann unbemerkt bleiben, doch kommt es oft schon wenige Minuten nach dem Eindringen zu Juckreiz, roten Fleckchen oder kleinen Papeln, die sich nach etwa 1 Woche zurückbilden. Nach 4–7 (3–10) Wochen tritt das *febrile Initialstadium* mit remittierendem oder intermittierendem Fieber in Erscheinung. Es dauert zwischen 1 und 4 Wochen. Kopf-, Nacken-, Gliederschmerzen, Oberbauchbeschwerden, Milz- und Leberschwellung, Bronchitis als Folge von Eiablagungen in der Lunge treten neben allergischen Hauterscheinungen (Urticaria, Ödeme) auf. Bei *Mansoni*- und *Japonicum*-befall kommt es zu Störungen der Darmfunktion (Obstipation, Diarrhöen, krampfartige Leibschmerzen, Übelkeit und Erbrechen) sowie zur Gewichtsabnahme. Gelegentlich werden cerebrale Symptome beobachtet. Im Blutbild findet sich neben einer Leukocytose eine Eosinophilie. Bei den chronischen Verlaufsformen, die erst Monate nach der Infektion in Erscheinung treten, unterscheidet man zwischen der *chronischen Urogenitalschistosomiasis*, der *chronischen Darmschistosomiasis* und der *hepatolienalen Schistosomiasis*. Schließlich sind noch die *Lungenbilharziose* sowie die *Schistosomiasis des Zentralnervensystems* besonders zu beachten.

Die *chronische Urogenitalschistosomiasis* wird durch die Infektion mit *Schistosoma haematobium* hervorgerufen. Nach 3–6 Monaten tritt zuerst Brennen in der Harnröhre auf, dann als Leitsymptom eine Hämaturie. Der Blutabgang beschränkt sich meist auf die letzte Harnportion. Gesteigerter Harndrang sowie Schmerzen tief hinter dem Schambein können vorhanden sein. Im Harnsediment finden sich neben Erythrocyten und Leukocyten die typischen Hämatobiumeier (mit Endstachel, $125\text{--}159 \times 52\text{--}73\text{ }\mu\text{m}$). Bei der Cystoskopie sieht man auf der hyperämischen Schleimhaut helle 1–2 mm große Knötchen („Eitüberkeln“), manchmal auch papillomartige Wucherungen. Starker Befall verursacht nach längerer Zeit fibröse Verdickung und Erstarrung der Blasenwand, die mit Massen verkalkter Eier inkrustiert ist (Abb. 41). Die Folge sind oft Sekundärinfektionen durch unvollständige Harnentleerung. Eine weitere Komplikation bildet das Blasenkarzinom, das z. B. in Ägypten bei einem beträchtlichen Prozentsatz der Hämatobiumträger beobachtet wird. Neben der Blase können auch die Ureteren sowie die Genitalorgane von der Infektion betroffen sein. Es kann zu Deformierungen und Strikturen der Harnleiter, zu Hydronephrose und Fistelbildungen kommen. An den Genitalen können äußere wie innere Abschnitte Bilharzioseherde aufweisen.

Die *chronische Darmschistosomiasis* betrifft bei der Mansoni-Infektion v. a. den Dickdarm. Bei Japonicum-Infektionen kann auch der Dünndarm mitergriffen werden. *Schistosoma intercalatum* und gelegentlich auch *Schistosoma haematobium* verursachen Infektionen des Rectums. Leichte Infektionen verlaufen symptomlos oder mit uncharakteristischen Erscheinungen. Starke Infektionen äußern sich in einer bilharziösen Colitis, bei der unter Tenesmen vermehrt weiche bis flüssige Stühle entleert werden, deren Endportion mit Schleim und Blut bedeckt ist. Zeiten normaler Darmtätigkeit wechseln mit dysenterischen Phasen. Bei der rectoskopischen Untersuchung sieht man auf der hyperämischen Schleimhaut kleine rote Fleckchen oder erhabene Knötchen, gelegentlich auch papillomatöse Wucherungen. Durch Eiherde im Wurmfortsatz können Symptome einer chronischen Appendicitis hervorgerufen werden.

Die *hepatolienale Schistosomiasis* (Abb. 42a, b) wird durch Eiablagerungen in der Leber und die dadurch hervorgerufenen Infarzierungen verursacht. Sie führt häufig zum Tode. Hauptsymptome sind Vergrößerungen der Leber und Milz (mit Konsistenzvermehrung infolge Fibrose) sowie in späteren Stadien Zeichen portaler Stauung: Venenzeichnung auf der Bauchhaut, Oesophagusvaricen, zuletzt Ascites (s. S. 917). Wenn die Erkrankung schon im Kindesalter begonnen hat, zeigt sich ausgeprägter Infantilismus. Körper- und Muskelschwäche, Abmagerung, Erweiterung des unteren Thorax vervollständigen das Bild. Im Blutbild findet sich eine hypochrome Anämie mit Leukopenie und Eosinophilie.

Eine *Lungenschistosomiasis* wird in vielen Fällen nur röntgenologisch erkannt (Sprenkelung der Lungenfelder). Manche Patienten zeigen eine Bronchitis, seltener Bronchialasthma. Bei starkem Befall kommt es zur Be-

Abb. 41. Degenerierte Schistosomeneier (*Schistosoma haematobium*) in der Blaseschleimhaut eines jungen Ägypters. Haematoxilin-Eosin

Abb. 42a, b. Hepatolienale Schistosomiasis. a Junger Ägypter mit Darm- und Leberbilharziose durch *Schistosoma mansoni*. (N. Ayad). b Haematobium-Infektion bei einem Kind in Westafrika (D. Neuvians)

hinderung des kleinen Kreislaufs und zur Herzinsuffizienz. Im Sputum können sich eosinophile Zellen finden, jedoch fast niemals Eier.

Die *Schistosomiasis des Zentralnervensystems* wird v. a. durch *Schistosoma japonicum* hervorgerufen. Man beobachtet verschiedenartige Herdsymptome wie spastische Lähmungen und Krampfanfälle, ferner Zeichen einer diffusen Encephalitis oder Meningitis. Herde im Rückenmark bewirken Symptome einer akuten oder chronischen Myelitis.

Diagnose. Entscheidend ist der Nachweis der typischen Eier in Stuhl, Harn oder Biopsiematerial. Letzteres kann von der Darm- oder Blaseschleimhaut, ebenso aus der Leber entnommen werden. Die Eiausscheidung im Harn ist am frühen Nachmittag (ca. 12–14 Uhr) am

stärksten. Außerdem enthalten die Anfangs- und Endportionen die meisten Eier. Die Eiausscheidung kann durch Dauerlauf, Hüpfen oder durch i.v.-Injektion von 1 g Bayer 205 (Germanin, Suramin) provoziert werden. Die spindelförmigen, deckellosen, blaßgelben Hämatobiumeier [$125\text{--}159 \times 52\text{--}73 \mu\text{m}$] (Abb. 42 a, b) enthalten ein Miracidium und tragen an einem der beiden Eipole einen Endstachel. Der Einachweis gelingt frühestens 2½–3 Monate nach der Infektion. Mansoni-Eier im Stuhl sind von ähnlicher Farbe und Form ($137\text{--}183 \times 64\text{--}73 \mu\text{m}$) tragen jedoch einen auffälligen Seitenstachel (Abb. 44). Der Einachweis ist frühestens 5–8 Wochen nach der Infektion möglich. Die Eier von *Schistosoma japonicum* sind dagegen gedrunken-oval ($74\text{--}106 \times 60\text{--}80 \mu\text{m}$) und besitzen keinen erkennbaren Seitenstachel. Der Einachweis gelingt 5–8 Wochen nach der Infektion. Die Eier von *Schistosoma intercalatum* sehen Hämatobiumeiern sehr ähnlich, sind jedoch schlanker und größer ($175 \times 60 \mu\text{m}$). Sie besitzen einen Endstachel, der etwa doppelt so lang ist ($20 \mu\text{m}$) wie der von Hämatobiumeiern.

Bei fraglichem Einachweis kann man die Diagnose durch den sog. Miracidien-Schlüpfversuch sichern: Eine Stuhl- oder Harnsedimentprobe wird mit physiologischer Kochsalzlösung

gewaschen, dann mit kaltem Wasser aufgeschwemmt und für einige Stunden kühl gehalten. Danach wird das kalte Wasser durch warmes ($30\text{--}40^\circ\text{C}$) ersetzt und das Gefäß unter eine starke Lampe gestellt oder der hellen Sonne ausgesetzt. Durch dieses Verfahren werden die Miracidien in den Eiern provoziert, die Eihülle zu verlassen und können an ihrer lebhaften Schwärmbewegung im Wasser – am besten mit einer Lupe vor dunklem Hintergrund – erkannt werden. Eine Eianreicherung kann auch durch eine spezifische Membranfiltermethode erreicht werden.

Zuverlässige immundiagnostische Nachweismethoden sind heute v.a. die indirekte Hämagglutination (IHA) sowie der Enzymimmuntest (EIT, ELISA).

Therapie. Außerhalb der Endemiegebiete soll jeder Patient, der Bilharziaeier mit lebenden Miracidien ausscheidet, eine Chemotherapie erhalten. Sind keine Eiausscheidungen nachzuweisen und sprechen dennoch klinische Zeichen, die Anamnese, eine deutliche Eosinophilie und ein positiver Antikörperrnachweis für das Vorliegen einer Schistosomiasis, so sind auch diese Patienten zu behandeln. In den Endemiegebieten sollen Kinder und Erwachsene mit akuten Krankheitserscheinungen sowie alle Patienten mit starker Eiausscheidung therapiert werden.

Die Heilmittel wirken nur gegen adulte Schistosomen, nicht gegen Eier. Diese sterben innerhalb von ca. 3 Wochen ab, d.h. nach Beginn der Therapie verschwinden die Eier in den folgenden 2–4 Wochen aus Harn oder Stuhl. Wenn einzelne Weib-

Abb. 43 a, b. Ei von *Schistosoma haematobium* (Endstachelei) mit lebendem Miracidium. **b** Die „Bohrdrusen“ und ihre Ausführungsgänge am Kopfende der Wimperlarve sind vergrößert dargestellt. (Hygiene-Institut Göttingen, W. Bommer)

Abb. 44. Ei von *Schistosoma mansoni* (Seitenstachelei) mit lebendem Miracidium. (Hygiene-Institut Göttingen, W. Bommer)

chen überlebt haben und ihre Fruchtbarkeit zurückgewinnen, kann erneute Eiausscheidung nach Wochen oder Monaten auftreten. Parasitologische Kontrolluntersuchungen nach Therapieerfolg sind deshalb notwendig.

Die anfänglich verwendeten, z. T. mit starken Nebenwirkungen belasteten Antimonverbindungen wurden später durch das Nitrothiamidazol (Niridazol, Ambilhar) sowie das Thioxanthon (Hyxanthon, Etenol) abgelöst. Gegen Hämato-biuminfektionen erwies sich in jüngster Zeit der organische Phosphorsäureester Metrifonat (Trichlorfon, Bilarcil) als überlegen wirksam und weder mit nennenswerten Nebenwirkungen noch mit Kontraindikationen behaftet. Von diesem Mittel werden bei der Urogenitalbilharziose mit 1–2 Wochen Abstand 3 orale Einzelgaben zu 7,5–10 mg/kg KG verabreicht. Für die Therapie aller Schistosomeninfektionen ist nach den neuesten Untersuchungsergebnissen das Praziquantel (Biltricide, 1 Tabl. = 600 mg) geeignet, von dem 1–2 orale Gaben am gleichen Tag genügen, um sogar Japonicum-Infektionen zur Ausheilung zu bringen. Folgende Dosierungen werden empfohlen:

Infektionen mit *Schistosoma haematobium*: 1 × 40 mg/kg KG (Heilungsrate bis 100%).

Infektionen mit *Schistosoma mansoni*:
Eintageskur 2 × 20 mg/kg KG/Tag oder 1 × 40 mg/kg KG.

Bei fortgeschrittener Hepatosplenomegalie:

Einmaldosis von 30 mg/kg KG.

Infektionen mit *Schistosoma japonicum*: 2 × 30 mg/kg KG/Tag.

Infektionen mit *Schistosoma intercalatum*: 1 × 40 mg/kg KG.

Prophylaxe und Bekämpfung. Vorsicht mit Baden, Wassersport, Jagd u. ä. bei unbekannten Gewässern. Betreten infizierter Gewässer nur in hohen Gummistiefeln bzw. im Schutzanzug. Für die einheimische Bevölkerung im Endemiegebiet sind diese Regeln praktisch nicht anwendbar, da sie in stetem Kontakt mit dem Gewässer lebt und z. B. auf Reisfeldern im Wasser arbeitet. Hier muß versucht werden, durch Hebung des sozialen und Hygienestandards, z. B. Schaffung von Abortanlagen, die Gewässer von Fäkalien und Harn freizuhalten und durch einwandfreie Trinkwasserstellen das Trinken von infiziertem Wasser zu reduzieren.

Eine der wesentlichen prophylaktischen Maßnahmen ist die Bekämpfung der Überträgerschnecken. Hierzu eignen sich einerseits einfache Maßnahmen, wie z. B. das Abdecken von Gräben gegen Lichteinfall, so daß die Schnecken nicht existieren können, ferner das Einsetzen von Schneckenfallen aus Drahtgaze, andererseits chemische und biologische Bekämpfungsarten. Frühere chemische Molluscicide unterschiedlicher Wirksamkeit und Toxizität sind vor etlichen Jahren durch das Niclosamid (Bayluscid, Yurimin) abgelöst worden, welches in einer Menge von 8 mg/1 h Schnecken und Schneckeneier abtötet und für Warmblütertiere und Menschen nicht toxisch ist. Allerdings verfügt es über eine Fischtoxizität. Bekannt ist das mit technischen und finanziellen Mitteln der Bundesrepublik Deutschland in Ägypten durchgeführte Projekt „El Fayoum“, wo es nach jahrelangem Einsatz von Bayluscid zunächst gelang, jene dichtbevölkerte Oase von Überträgerschnecken der Bilharziose zu befreien. Inzwischen hat sich, wie jüngste Nachuntersuchungen ergeben haben, die epidemiologische Situation in Fayoum wieder verschlechtert. 30–40% der von uns untersuchten Schulkinder aus 14 Ortschaften waren mit Bilharzia infiziert (C. Richter 1984, B. Niebuhr 1986).

Biologische Bekämpfungsmöglichkeiten mit Hilfe schneckenfressender Fischarten oder Wasserwanzen (*Lymnogeton fieberi*) sind bisher über Versuchsstadien nicht hinausgekommen. Der Pflanzensaft des wildwachsenden Heil- und Unkrauts Da-

massissa (*Ambrosia maritima*) soll in einer Verdünnung von 1:1000 Schistosomaschnecken, -eier und -larvenstadien sicher abtöten. Dieses pflanzliche Molluscicide ist nicht toxisch für Fische, Vieh und Menschen.

c) Durch Fadenwürmer (Nematodes) bedingte Infektionen (vgl. S. 226 ff.)

a) Hakenwürmer

Epidemiologie. Der Befall mit Hakenwürmern (*Ancylostoma duodenale*; *Necator americanus*) wurde oben bereits (s. S. 232) als in Südeuropa vorkommend erwähnt. Hauptverbreitungsgebiete sind die niederschlagsreichen Zonen der Tropen und Subtropen. Hierzu rechnen die Länder von West-, Zentral- und Ostafrika, Gebiete in Süd- und Nordwestafrika, die Küstengebiete Nordafrikas, das östliche Mittelmeer und der Mittlere Osten, die Länder des Fernen Ostens und die feuchtwarmen Gegenden des Pazifik, ferner Mittel- und Südamerika sowie die Inseln der Karibischen See. Hakenwurmherde bestehen auch in den südlichen Staaten der USA. Bei der Weltbevölkerung wird der Hakenwurmbefall auf ca. 450 Mio. geschätzt.

Biologie. Die erwachsenen Hakenwürmer (*Ancylostoma duodenale* (Abb.: 45): männlich 8–11 × 0,6 mm, weiblich 10–13 × 0,6 mm; *Necator americanus*: männlich bis 9 × 0,3 mm, weiblich 9–11 × 0,4 mm) besitzen zahnähnliche Mundwerkzeuge, mit denen sie sich an den Schleimhautzotten des Dünndarms festbeißen. Die Lebensdauer beträgt mehrere Jahre. Die Eier werden mit dem Stuhl ausgeschieden. Sie sind oval, mit etwas abgestumpften Eipolen, und sehr dünnchalig, farblos und durchsichtig (56–61 × 34–38 µm). Frisch abgesetzte Eier (Abb. 46) enthalten meist 2–8 granuliert Furchungszellen, deren Kerne als helle Bläschen gut erkennbar sind. Hieraus entwickelt sich eine schlüpfbereits Larve, die in

Abb. 45. Vorderende eines Hakenwurms (*Ancylostoma duodenale*) mit sichtbarer Mundöffnung

Abb. 46. Ei des Hakenwurms (*Ancylostoma duodenale*) mit Vierzellenstadium im Stuhlpräparat. Hellfeld-Nativ-Präparat (E. Geyer)

feuchtwarmer Umgebung (feuchter Erde) die Eihülle verläßt (rhabditiforme Larve, 0,21 mm). Nach zweimaliger Häutung entsteht aus dieser die invasionstüchtige filariforme Larve (0,55–0,60 mm), die imstande ist, percutan durch die intakte Haut des Menschen in das Gefäßsystem einzudringen. Über kleine Hautvenen oder Lymphgefäße gelangen die Invasionslarven auf dem Blutweg über die rechte Herzkammer in die Lunge. Dort treten sie aus den Blutcapillaren aus und dringen in die Alveolen ein. Über Bronchiolen, Bronchien und Trachea erreichen sie die Rachenhöhle. Mit dem Sputum werden sie verschluckt und passieren den Magen, um sich nach 3–5 Tagen im Dünndarm anzusiedeln. 4–5 Wochen nach der Infektion erreichen sie dort die Geschlechtsreife. Die Lebensdauer kann mehrere Jahre betragen.

Klinisches Bild. Die percutane Larveninvasion verursacht Juckreiz, rote Flecken oder Papeln, die sich aber bald zurückbilden. Später können Lymphdrüenschwellungen, Halsbeschwerden und Husten sowie Schmerzen in der Brust auftreten infolge der Durchwanderung des Gefäßsystems und der Lunge. Die geschlechtsreifen Würmer haben ihren Sitz im Dünndarm, wo sie sich an der Schleimhaut mit Hilfe ihrer Mundwerkzeuge festheften, was zu Blutungen führt. So kann es zu einer Eisenmangelanämie kommen. In ausgeprägten Fällen findet sich eine hochgradige Anämie aller Organe. Bei gleichzeitigem massivem Befall mit beiden Hakenwurmarten kann eine akute Symptomatik mit Diarrhöen, Blutstühlen, Fieber, Leukocytose und hoher Bluteosinophilie auftreten. Häufiger ist die chronische Ancylostomiasis, die sich allmählich entwickelt und im Laufe von Monaten oder Jahren schwerere Stadien erreicht. Anfallsweise Schmerzen im Oberbauch, Völlegefühl, Sodbrennen, Nausea und Obstipation stehen meist am An-

fang. Als Folge der Anämie zeigen sich Körperschwäche, Schwindel, Ohrensausen und krankhafte Herzveränderungen. Ödeme und Ascites sind in fortgeschrittenen Stadien häufig. In schwersten Fällen kommt es zum Exitus. Verlauf und Prognose werden durch den Ernährungszustand und die allgemeine Widerstandskraft sowie durch die Befallsstärke bedingt.

Infektionsquellen. Die infektiösen Larven halten sich in der Oberflächenschicht des feuchten Erdbodens auf. Lockerer lehmhaltiger Sand- und Humusboden mit Beschattung durch Vegetation bietet den Larven bei hinreichenden Temperaturen besonders günstige Bedingungen. Die Infektion wird v.a. durch Barfußgehen in der Nähe von Defäkationsplätzen oder auf fäkaliengedüngten Feldern erworben. Ein infektiöser Kontakt kann sich auch durch Berühren von Gräsern und anderen Pflanzen ergeben, an denen die Larven bei ausreichender Feuchtigkeit oft in großer Zahl emporwandern. Schließlich kann auch die Infektion über die Mundschleimhäute durch larvenverseuchte rohe Gemüse und Früchte sowie durch das Trinken von larvenhaltigem Wasser stattfinden.

Diagnose. Entscheidend ist der Nachweis der typischen dünnchaligen Eier (2–8-Zellstadium) im Stuhl des Patienten. Eisenmangelanämie und Eosinophilie sind weitere Hinweise.

Therapie. 1. Mebendazol: an 3 aufeinanderfolgenden Tagen je 1 Tablette morgens und abends. 2. Pyrantelpamoat (Helmex): Erwachsene 3 Kautabletten in einmaliger Dosis. Bei starkem Befall an bis zu 3 aufeinanderfolgenden Tagen 2 × 3 Kautabletten. 3. Albendazol, 1 × 400 mg oder Flubendazol 1 × 200 mg.

β) Zwergfadenwurm

Epidemiologie. Der Zwergfadenwurm (*Strongyloides stercoralis*) kommt v.a. in den feuchten Gebieten der Tropen und Subtropen vor, z. B. in Afrika – einschließlich Ägypten, Äthiopien und Südafrika – im östlichen Mittelmeerraum, in Indien und Ostasien und in ganz Südamerika (einschließlich Karibische Inseln und südliche Teile der USA). In Australien und auf einigen pazifischen Inseln finden sich begrenzte kleinere Herde. Die Befallshäufigkeit der Weltbevölkerung liegt bei 35 Mio.

Biologie. *Strongyloides stercoralis* besiedelt vorwiegend die Schleimhaut des oberen Dünndarms (Duodenum, Jejunum). Eine Besonderheit unter parasitären Wurminfektionen stellt die Tatsache dar, daß es sich bei den im Menschen lebenden erwachsenen Zwergfadenwürmern durchweg um weibliche Exemplare handelt (2,2–2,5 × 0,3–0,07 mm). Die Würmer sind farblos durchscheinend und von fadenförmiger Gestalt. Das Vorderende erscheint abgestumpft, das Hinterende hingegen spitzauslaufend. Die erwachsenen Würmer legen ihre parthenogenetisch gebildeten Eier in die umgebende Schleimhaut am Besiedlungsort ab. Die Eier enthal-

ten meist schon erste Larven (rhabditiforme Larven, 0,20–0,25 mm), die bereits am Ort der Eiablage die Eihülle verlassen können. In das Darmlumen gelangt, werden sie mit dem Stuhl oft in großer Zahl ausgeschieden. In den abgesetzten Faeces entwickeln sich die rhabditiformen Larven bei geeigneten Bedingungen schnell zu den filariformen Infektionslarven (0,55–0,60 mm) weiter. Diese können percutan in einen neuen Wirt eindringen, u. U. aber auch erneut denselben Wirt befallen, aus dem sie ausgeschieden wurden, z. B. über die perianalen Hautregionen (Exoautoinvasion). Hat die Umwandlung zur infektionstüchtigen Larve bereits in den unteren Darmabschnitten stattgefunden, so kann es – insbesondere bei bestehender Obstipation – zu einer Invasion über die Rectumschleimhaut kommen (Endoautoinvasion). In allen Fällen kommt es zu einer erneuten Wanderung über Blutgefäße und Atemwege in den Verdauungstrakt. Durch Autoinvasion kommt es nicht nur zu einer Anreicherung der Wurmlast, sondern zu einem möglicherweise jahrzehntelangen Bestehenbleiben der Infektion (eigene Beobachtung 30 Jahre!).

Die ausgeschiedenen Strongyloideslarven können aber auch einen anderen Entwicklungsweg einschlagen. Sie werden zu männlichen oder weiblichen Wurmern, die außerhalb des Wirts im feuchten Erdreich als freilebende *Strongyloides-stercoralis*-Generation existenzfähig sind. Diese freilebenden Würmer (männlich 0,7–0,9 mm; weiblich ca. 1 mm) pflanzen sich geschlechtlich fort. Aus den befruchteten Eiern der Weibchen gehen Larven hervor, die sich häuten und entweder zu Infektionslarven oder erneut zu männlichen oder weiblichen Geschlechtstieren umwandeln. Diese Abfolge kann sich mehrmals wiederholen und damit zu einer dauernden Verseuchung des Bodens, z. B. auch in Bergwerken, führen.

Infektionsquellen. Von der Möglichkeit der Selbstinfektion abgesehen sind die Bedingungen für eine Ansteckung mit Zwergfadenwürmern die gleichen wie für die Infektion mit Hakenwürmern. Neben der percutanen Invasion ist auch ein Eindringen über die Mundschleimhaut nach Genuß verunreinigten Rohgemüses oder Trinkwassers möglich. Bei mangelhaften sanitären Verhältnissen muß auch an die mögliche Übertragung auf andere Personen – auch auf Pflegepersonal – gedacht werden.

Auf die Strongyloidiasis als opportunistische Hyperinfektion bei immunsupprimierten Personen wurde bereits im vorigen Abschnitt hingewiesen. Das dort im Hinblick auf Berichte aus europäischen Ländern Gesagte gilt grundsätzlich weltweit, insbesondere für Afrika, die USA, Asien und Fernost. Auch Hunde und Primaten können an einer Strongyloidiasis erkranken, doch kommt es natürlicherweise nicht zu Hyperinfektionen. Diese können jedoch experimentell durch immunsuppressive Behandlung, z. B. mit Steroiden, auch bei diesen Tieren erzeugt werden.

Klinisches Bild. Pathologische Veränderungen entstehen durch die Wanderungen der Larven und der parasiti-

schen Weibchen sowie durch die von ihnen ausgeschiedenen Stoffwechselprodukte. Es kommt zu mechanischen und toxischen Schädigungen, zu Hämorrhagien in Lunge, Niere, Darm sowie zu Nekrosen der Mucosa.

Die in die Haut eindringenden Larven rufen Juckreiz sowie bald wieder verschwindende Fleckchen und Quaddeln hervor. Bei Strongyloides-Trägern treten bei wiederholten Infektionen infolge Sensibilisierung die Hautreaktionen verstärkt auf (Urticaria). Durch die Lungenpassage kann es zu Bronchitis, zu chronischem Husten, Dyspnoe, Bronchopneumonie und blutigem Auswurf kommen. Begleitend können Pleuritiden und asthmatische Beschwerden auftreten. Die Darminvasion äußert sich in Diarrhöen, die periodisch oder chronisch in Erscheinung treten. Oft besteht trotz starken Befalls Obstipation, was eine Endoautoinvasion mit filariformen Larven begünstigt. Leibschmerzen und Koliken sind häufig. Appendicitis und Ulcus duodeni können durch Strongyloides verursacht werden. Längere Zeit anhaltende Darmblutungen können hochgradige Anämie bewirken. Neben Kopfschmerzen und Gewichtsverlust werden nervöse Symptome wie Unruhe, Schlaflosigkeit und Depressionen häufig beobachtet.

Diagnose. Die Infektion wird durch den mikroskopischen Nachweis beweglicher Larven im Stuhl oder im Duodenalsaft erkannt, in welchem gelegentlich auch Eier gefunden werden. Bei geringem Befall können die Larven auch über eine einfache Stuhlkultur auf Agar nachgewiesen werden (Vorsicht: Infektionsgefahr) oder durch Anreicherung im Scheidetrichter mit warmer Kochsalzlösung (Verfahren nach Fülleborn).

Therapie. Mebendazol: an 3–5 aufeinanderfolgenden Tagen 2–3 Tabletten à 100 mg (Kinder 1 Tablette) morgens und abends. Noch wirksamer, wenn auch mit stärkeren Nebenwirkungen belastet (Schwindel, Nausea, Brechreiz, Diarrhoe), ist Thiabendazol: 25 mg/kg KG, 12stündlich über 3 Tage.

Prophylaxe (gilt auch für Hakenwurminfektionen). Vermeiden von Barfußgehen auf verseuchtem Boden (Nähe von Defäkationsplätzen, feuchter Sand). Auch das Liegen am Strand in der Nähe von Siedlungen kann bedenklich sein. Durch Regelung des Stuhlgangs und Analwaschungen kann eine Reinvansion von Strongyloideslarven verhütet werden. Vermeidung von Düngung mit frischen menschlichen Fäkalien. Auf Feldern und Plantagen sollten Schuhe oder Stiefel getragen werden. Verunreinigtes Rohgemüse oder Trinkwasser kann durch Larveninvasion über die Mundschleimhaut zu Infektionen führen. Immunsupprimierte Patienten müssen so früh wie möglich auf Strongyloidesbefall untersucht und ggf. therapiert werden.

γ) *Hautmaulwurf* (*Larva migrans cutanea*)

Epidemiologie. Durch Infektionslarven von Hakenwürmern, für die nicht der Mensch, sondern Tiere als Wirt in Frage kommen, werden beim Menschen in den

feuchtwarmen Tropen und Subtropen charakteristische Hauterscheinungen hervorgerufen, die als *Larva migrans cutanea* beschrieben werden. Die Infektion tritt relativ häufig an tropischen Badestränden Amerikas und Südafrikas auf.

Biologie. Wenn feuchtes Erdreich oder Sandboden mit dem eihaltigen Kot infizierter Hunde, Katzen und anderer Carnivoren verunreinigt werden, entstehen die infektiösen Larven der tierischen Hakenwurmart. Diese dringen in die menschliche Haut ein und wandern wochenlang darin umher, bis sie schließlich absterben. In Südamerika ist besonders die in Hunden und Katzen parasitierende Hakenwurmart *Ancylostoma brasiliense* als Erreger des Hautmaulwurfs beim Menschen bekannt. Gelegentlich können auch Infektionslarven menschlicher Hakenwürmer sowie des Zwergfadenwurms eine *Larva migrans cutanea* verursachen. Bei Personen mit langanhaltender Strongyloidesinfektion z. B. kann ein plötzliches Auftreten von *Larva migrans* besonders am Gesäß beobachtet werden. Die Larven wandern jedoch schneller als bei den anderen Formen des Hautmaulwurfs: die Larvenpositionen können innerhalb von Minuten wechseln.

Infektionsquellen. Ein Hautkontakt ergibt sich auf feuchtem Erdreich oder Sandstrand bei Barfußgehen oder Sonnenbadenden.

Klinisches Bild. Nach der Larveninvasion entsteht zunächst eine Papel. Während der Hautwanderung bilden sich 1–2 mm breite gewundene Bohrgänge aus, die leicht erhaben und gerötet sind. Dabei tritt quälender Juckreiz auf. Die Larvenwanderung dauert einige Wochen oder Monate an. Täglich legen die etwa 0,5 mm langen Larven im Hautepithel eine Strecke von etwa 1–3 mm zurück. Die Gänge sind oft mehrere Zentimeter lang, breiten sich in der Wanderungsrichtung der Larve aus und heilen am entgegengesetzten Ende ab. Sekundärinfektionen sind nicht selten.

Diagnose. Das klinische Bild ist recht typisch. Eine Reihe von Fliegenlarven (z. B. *Gasterophilus*, *Hypoderma*) kann eine ähnliche Symptomatik beim Menschen hervorrufen (Hautmyiasis).

Therapie. Lokale Vereisung mit Äthylenchlorid oder CO₂-Schnee. Juckreizlindernde Salben und Puder. Thiabendazol (Mintezol, 2 × 25 mg/kg/d 5 Tage, nach 2 Tagen wiederholen. Äußerlich Thiabendazol-Lösung (10%).

δ) Anisakislarven („Heringswürmer“) *Capillarialarven*

Auf S. 232 wurde bereits die weltweite Verbreitung des Anisakisebfalls von Seefischen als Ursache der menschlichen Anisakiasis erwähnt. Auch wurde darauf hingewiesen, daß die meisten menschlichen Erkrankungen aus Japan, aus Nordamerika und von der pazifischen

Küste Südamerikas mitgeteilt worden sind. Auf den Fischmärkten Asiens finden sich meist hohe Befallsraten mit Anisakis. Eine 1985 in Taiwan veröffentlichte Übersicht über den Befall von Seefischen mit Anisakislarven ergab eine allgemeine Infestationsrate von 37,7%; 13 Fischarten waren infiziert.

Das klinische Bild sowie die Erkennung, Behandlung und Prophylaxe der menschlichen Anisakiasis wurden auf S. 233 ausführlich dargestellt.

Nematodenlarven (*Capillaria philippinensis*) aus Süß- und Brackwasserfischfleisch, deren natürliche Endwirte wahrscheinlich Wasservögel sind, wurden in den letzten Jahren als gefährliche Ursache z. T. epidemisch auftretender menschlicher Infektionen (Capillariasis) auf den Philippinen und in Thailand ermittelt. Durch sehr rasche Vermehrung sowie durch Autoinfektionen kommt es zu einer enormen Zunahme der Wurmlast im Darm der befallenen Individuen. Bei Obduktionen konnten nicht selten Zehntausende der haarfeinen, 4–5 mm langen adulten Würmer nachgewiesen werden. Die Letalität liegt bei 10%(!). Im Stuhl findet man trichurisähnliche Eier mit Polpfröpfen, jedoch mit parallelen Eischalenwänden. Behandlung mit täglich 400 mg Mebendazol 20 Tage lang.

ε) Rattenlungenwurm

Epidemiologie. Der Befall mit Infektionslarven des Rattenlungenwurms (*Angiostrongylus cantonensis*) ist seit Ende des Zweiten Weltkrieges im südostasiatischen und pazifischen Raum als Ursache von Meningoencephaliden des Menschen bekannt geworden. Als Verbreitungsgebiet ist heute der subtropisch-tropische Gürtel zwischen 21 Grad nördlicher und 23 Grad südlicher Breite von Thailand bis Tahiti bekannt. Es erstreckt sich ferner von den nordjapanischen Inseln bis nach Queensland/Australien. Nicht nachweisbar war bisher die Infektion auf den Fidschiinseln, auf Samoa, Tonga, Wallis und den Philippinen. Dies wird damit erklärt, daß der Parasit möglicherweise erst in neuerer Zeit – während des Zweiten Weltkrieges – nach Südostasien und in den pazifischen Raum eingeschleppt wurde.

Die geschlechtsreifen Würmer leben in der A. pulmonalis, bei starkem Befall auch im Vorhof der rechten Herzkammer von Ratten. Zwischenwirte sind Nackt- und Gehäuseschnecken verschiedener Arten. In diesen entwickeln sich infektiöse Larven. Zur Infektion des Menschen kommt es wahrscheinlich durch den Verzehr roher oder ungenügend gekochter Schnecken sowie von Süßwassergarnelen und Landkrabben, welche anscheinend als „Sammelwirte“ fungieren. Denkbar ist auch eine Infektion durch Salate und rohe Gemüse, an denen aus Schnecken ausgewanderte Infektionslarven haften, möglicherweise auch durch unsauberes larvenhaltiges Trinkwasser.

Klinisches Bild. Die Infektion ruft eine meist gutartige Meningitis bzw. Meningoencephalitis hervor. Im Liquor findet man bis zu 90% eosinophile Zellen, oft auch Angiostrongyluslarven.

Therapie. Eine wirksame Therapie war bis vor kurzem nicht bekannt. Eine Behandlung mit hohen Dosen Mebendazol, Thiabendazol (Mintezol $2 \times 25 \text{ mg/kg}$ 3 Tage) oder Ivermectin wird empfohlen.

§) *Medinawurm*

Die Infektion mit dem Medina- oder Guineawurm (Drachenzwurm, *Dracunculus medinensis*) war bereits in der klassischen Antike und in der frühen arabischen Welt bekannt. Das Krankheitsbild sowie die Entfernung des im Unterhautgewebe sitzenden weiblichen Wurmes durch langsames, sich über Tage hinziehendes Aufwickeln auf ein gespaltenes Stäbchen ist auf zahlreichen älteren Abbildungen dargestellt. Umstritten ist die Frage, ob das Symbol des Aesculapstabes sich aus diesem Vorbild entwickelt hat.

Epidemiologie. Die *Dracunculus*-Infektion findet sich herdförmig verbreitet in Teilen West-, Zentral- und Ostafrikas, im Sudan, in Ägypten, Arabien, in der Türkei, im Iran und in Afghanistan, in der südlichen Sowjetunion, in West-, Zentral- und Südindien sowie in Burma, auf den Inseln der Karibischen See und im nördlichen Südamerika. Außer beim Menschen kommt die Medinawurminfektion bei einer Reihe von domestizierten und wildlebenden Säugetieren vor, die als Reservoirwirte dienen. Die Befallshäufigkeit bei der Weltbevölkerung liegt bei etwa 50 Mio.

Biologie. Die weiblichen Würmer ($700\text{--}1200 \times 1,5\text{--}1,7 \text{ mm}$) besiedeln in einer Bindegewebescheide liegend das Unterhautgewebe, seltener tiefere Gewebeschichten. An der Stelle, an der sich der Kopf eines erwachsenen trächtigen Weibchens im Unterhautgewebe befindet, kommt es nach einiger Zeit zu einer lokalen Gewebereaktion. Es entsteht ein kleines Geschwür in der Haut des Wurmträgers. Am häufigsten finden sich diese Geschwüre in Körperregionen, die öfter mit Wasser Berührung haben: an den Beinen bei Feldarbeitern, im Bereich der Arme bei Wäscherinnen, am Rücken beim Wasserträger. Bei Benetzung mit Wasser wird eine Kontraktion des Wurm Vorderendes bewirkt, wodurch dieses aufreißt und ein Teil des Uterus ausgestülpt wird. Aus diesem werden zahlreiche darin enthaltene Larven ausgestoßen. Danach zieht sich der prolabierte Uterus wieder zurück. Der Vorgang der Larvenausstoßung wiederholt sich bei erneuter Wasserbenetzung, bis die gesamte Larvenbrut auf diese Weise entleert ist. Danach sterben die Weibchen ab und werden resorbiert oder verkalken.

Die lebend ausgeschiedenen Larven können sich nur weiterentwickeln, wenn sie im Wasser von kleinen Süßwasserkrebsen der Gattung *Cyclops* gefressen werden. Sie entwickeln sich in diesem Zwischenwirt zum infektiösen Larvenstadium. Wenn die infizierten Planktonkrebse mit unsauberem Trinkwasser verschluckt worden sind, werden die Larven durch die Verdauungssäfte frei und dringen in die menschliche Darmwand ein, um über den Blut- und Lymphweg in die Bindegewebe des Körpers, auch in die Bauchhöhle zu gelangen. Hier wer-

den die Würmer geschlechtsreif. Die kleinen Männchen ($12\text{--}40 \times 0,4 \text{ mm}$) sterben bald nach der Begattung. Die weiblichen Exemplare wandern in das Unterhautbindegewebe ein. 9–14 Monate nach der Infektion kommt es bei häufigem Kontakt mit Wasser an den Stellen, wo sich der Kopf eines subcutan liegenden Weibchens befindet, zu abscessähnlichen Blasenbildungen und zur Ulceration (Abb. 47a, b). An primitiven Wasserstellen, die beim Schöpfen betreten werden können, und die im übrigen die notwendigen Zwischenwirte enthalten, kommt es somit leicht durch unmittelbaren Kontakt zu immer neuer Verseuchung des Trinkwassers.

Infektionsquellen. Zu Infektionen kommt es in den Endemiegebieten durch das Trinken von Wasser, welches die mit den Infektionslarven von *Dracunculus medinensis* befallenen Planktonkrebse („Hüpfertlinge“) enthält. Infektionsgefahr besteht besonders an Wasserstellen, die betreten werden können. Auch Wasservorkommen, die zum Waschen oder zum Tränken des Viehs benutzt werden, sind verdächtig. Eine Infektion kann auch beim Baden erfolgen, wenn dabei infizierte Copepoden verschluckt werden.

Abb. 47a, b. Medinawurmbefall (*Dracunculosis*) bei 2 Patienten in Westafrika. **a** Blasenbildung am Fußrücken nach Berührung mit Wasser unmittelbar vor dem Durchbruch des Medinawurmweibchens. **b** Hautulcus mit teilweise hervorgezogenem Medinawurm. (H. Ermert)

Klinisches Bild. Klinische Erscheinungen beim Durchbruch des Wurms durch die Haut sind v.a. allergischer Natur: generalisierte Urticaria, Gesichtsödeme, gelegentlich Asthma. Benachbarte Gelenke können mit Ergüssen reagieren. Nach Platzen der Blase sieht man ein kleines rundes Geschwür mit einer zentralen Öffnung, in der zuweilen das Vorderende des Wurmes sichtbar wird (Abb. 47a, b). Oft treten beim selben Patienten mehrere Würmer gleichzeitig auf, so daß die Geh- und Arbeitsfähigkeit der Betroffenen schwer beeinträchtigt sein kann. Gefährlich sind bakterielle Sekundärinfektionen, die am Wurmkanal entlang in die Tiefe fortschreiten und v.a. durch mißglückte Extraktionsversuche begünstigt werden. Phlegmonen und Gelenkvereiterungen können die Folge sein und zur Invalidität führen. Eine lebensbedrohende Komplikation ist nicht selten der Wundstarrkrampf.

Diagnose. Das Krankheitsbild ist charakteristisch. Alte verkalkte Wurmteile stellen sich im Röntgenbild als dichte schnurähnliche Schatten dar.

Therapie. Die altherkömmliche Extraktion mit Hilfe eines gespaltenen Hölzchens wird noch heute geübt. Sie dauert meist mehrere Tage. Bei gleichzeitiger Chemotherapie mit Nitrothiamidazol (Ambilhar) soll die Extraktion erleichtert und ein Abreißen eher verhütet werden. Man erfaßt dann den Kopf des Medinawurms mit Daumen und Zeigefinger und windet ihn mit leichten wiederholten Drehbewegungen aus dem Gewebe heraus. Die Extraktion wird ferner erleichtert durch Schwächung und Kontraktion des Wurms infolge fortgesetzter Abkühlungsreize (Wasser, Chloräthylspray u.a.) oder nach Abtötung durch Injektion von Phenathiazinemulsion oder -sublimat. Bei oberflächlicher Lage kann der Wurm auf chirurgischem Wege entfernt werden. Eitrige Sekundärinfektionen sind antibiotisch zu behandeln. Bei Abriß des Wurms während der Extraktion kann man durch sofortige Gabe von Antibiotica einer Sekundärinfektion vorbeugen. Tetanusprophylaxe ist zu empfehlen. Nach bekannter Exposition kann noch vor Auftreten klinischer Erscheinungen eine Chemotherapie mit Thiabendazol ($2 \times 25 \text{ mg/kg/d}$ 2 Tage) oder Metronidazol ($3 \times 35 \text{ mg/kg}$ 3 Tage) erfolgreich sein.

Prophylaxe. 1. Abkochen oder Filtrieren des Trinkwassers (notfalls durch ein Tuch laufen lassen, selbst feine Drahtgaze reicht aus). 2. Eine Berührung des Wassers mit den Füßen infizierter Personen muß verhindert werden. 3. Bekämpfung der Überträgerkrebse durch Chlorpräparate oder kleine Fische. 4. Schaffung einwandfreier Trinkwasserversorgungsanlagen, die gegen Verunreinigung oder Verseuchung geschützt sind.

η) Filarieninfektionen

Die Infektionen mit Filarien (*Filariasis*, *Filariose*) nehmen insofern eine Sonderstellung unter den Helminthiasen ein, als die sie hervorruhenden Nematoden in keinem Stadium ihrer Entwicklung den Darmkanal des Endwirtes berühren. Sie werden von Wirbeltier zu Wirbeltier und damit auch von Mensch zu Mensch mit Hilfe blutsaugender oder blutleckender Arthropoden (Mücken, Stechfliegen, Stechnitzen) übertragen.

Bancroft-Filarie

Epidemiologie. Die Bancroft-Filariose (Elephantiasis; Erreger: *Wuchereria bancrofti*) ist die am weitesten verbreitete Filarieninfektion des Menschen, welche ebenso wie die Malaiische Filariose (Erreger: *Brugia malayi*) in ihrem chronischen Stadium zum Krankheitsbild der *Elephantiasis* führt. Ein Befall mit *Wuchereria bancrofti* kommt weltweit in den feuchtwarmen Gebieten der Tropen und Subtropen vor. Die Verbreitung beruht auf der Abhängigkeit der in Stechmücken ablaufenden Larvenentwicklung bei Mindesttemperaturen um 27°C und hoher Luftfeuchtigkeit. Besonders hoch ist der Befall meist in tropischen Küstengebieten mit andauerndem feuchtheißem Klima. Bekannt sind Herde in West-, Ost- und Zentralafrika, in Nordafrika und entlang der Mittelmeerküste, im Nildelta, auf Madagaskar und in Südafrika (Transvaal). Auch in Teilen des Jemen, in Saudi-Arabien und in der Türkei kommt *Wuchereria bancrofti* herdförmig endemisch vor. In Indien, Sri Lanka und Ostpakistan sind Herdgebiete bekannt. Im Fernen Osten sowie im pazifischen Raum, auf vielen Südseeinseln, in Neuguinea, Malaysia und Indonesien sind *Wuchereria*-Infektionen gleichfalls verbreitet. In Südamerika sind hauptsächlich die Küstenstreifen von Kolumbien, Venezuela, Guayana, Surinam, Brasilien und Nordargentinien betroffen. In Mittelamerika kommt die Infektion in Costa Rica und Nicaragua sowie auf den meisten Karibischen Inseln vor. Zusammen mit der Malayischen Filarieninfektion wird eine Befallsrate der Weltbevölkerung von ca. 190 Mio. angenommen. Einziger Filarienträger ist der Mensch.

Biologie. Beide Geschlechter der adulten Filarien, welche dünnen weißen Fäden gleichen (männlich $27\text{--}40 \times 0,1 \text{ mm}$, weiblich $50\text{--}100 \times 0,2\text{--}0,3 \text{ mm}$), besiedeln – oft zu Knäueln vereint – Lymphgefäße und Lymphknoten des Rumpfinnern, der Extremitäten und der Samenstränge. Die weiblichen Filarien gebären Larven (Mikrofilarien), die von einer Larvenscheide – der ursprünglichen Eihülle, die im mütterlichen Uterus durch die heranwachsende Larve gestreckt wurde – umschlossen sind. Diese „gescheideten“ Mikrofilarien gelangen aus den Lymphgefäßen in die Blutbahn. Sie treten jedoch in der Regel nur nachts im peripheren Blut auf (*Mikrofilaria nocturna*). Tagsüber sammeln sie sich in den Lungencapillaren. Östlich des 180° Längengrades kommt allerdings eine Variante von *Wuchereria bancrofti* (var. *pacifica*) vor, die keine derartige Periodizität erkennen läßt. Zur Weiterentwicklung müssen die Mikrofilarien in Stechmücken gelangen. Es handelt sich dabei um blutsaugende nachtaktive Stechmückenarten der Gattungen *Culex* (z. B. *Culex fatigans*), *Aedes*, *Mansonia*, *Anopheles* und *Psorophora*. Die pazifische Variante wird dagegen von tagaktiven Stechmücken (*Aedes*) übertragen. Nach Passage des Mückendarms machen die Mikrofilarien in der Thoraxmuskulatur der Zwischenwirtinsekten eine Metamorphose durch. Sie wandern in die Rüsselscheide der Stechmücken ein, treten beim Saug-

akt der Mücken auf die Haut des Wirtes aus und dringen über den Stichkanal ein. Die ersten Mikrofilarien treten etwa 1–2 Jahre nach der Infektion im peripheren Blut auf.

Infektionsquellen. Im Endemiegebiet blutsaugende nachtaktive Stechmücken der Gattungen *Culex*, *Aedes*, *Anopheles*, *Mansonia* und *Psorophora*.

Klinisches Bild. Krankheitserscheinungen werden ausschließlich durch erwachsene und heranreifende Filarien hervorgerufen. Millionen von Mikrofilarien sind anscheinend ohne pathogene Bedeutung. Durch die ausgeschiedenen Stoffwechselprodukte der lebenden Würmer sowie durch Zerfallsprodukte der abgestorbenen Exemplare kommt es zu entzündlich-allergischen Erscheinungen. Lymphangitis und Lymphadenitis treten anfallsweise, in unregelmäßigen Abständen rezidivierend auf, von leichtem oder höherem Fieber begleitet. Milzschwellung, Lungeninfiltrate und asthmoide Bronchitiden ergeben zusammen mit Fieber und einer hochgradigen Bluteosinophilie ein noch wenig charakteristisches, parasitärhyperergisches Krankheitsbild („tropische Eosinophilie“).

Heftigere Attacken gehen mit Kopf- und Gliederschmerzen, Übelkeit und Erbrechen einher. Lymphknoten und Lymphbahnen sind schmerzhaft und verdickt, letztere sind oft als rote Stränge sichtbar. Die Ausbreitungstendenz ist – umgekehrt wie bei bakteriellen Lymphangitiden – zentrifugal vom Lymphknoten zu den distalen Gefäßen. Die betroffene Körperpartie kann ödematös geschwollen sein. Die Dauer der Anfälle beträgt 3–5 Tage. Häufig treten Attacken im Genitalbereich auf (Samenstrang und Testes). Es kommt zu Funiculitis, Epididymitis, Orchitis und durch Übergreifen auf die Tunica vaginalis zu einer Hydrocele.

Durch Endothelwucherungen und eosinophilzellige Granulome in den Lymphknotensinus, durch wiederholte Besiedelung mit Filarien oder auch durch zusätzliche bakterielle Infektionen können die Lymphknoten so hochgradig verändert werden, daß sie für den Lymphstrom wie für die Filarien selbst undurchgängig werden. Das hat Stauungserscheinungen zur Folge. Es bilden sich Lymphgefäßvarizen, die rupturieren können, so daß sich Lymphe oder angestauter Chylus in die Bauchhöhle, in die Hodenhüllen, in das Lumen der Harnorgane ergießen. So kommt es zu Lympho- oder Chylurie, zu chylösem Ascites sowie zu einer Lymphocele bzw. Chylocele. Varicöse Lymphknoten sind schwammig weiche Tumoren, die vorwiegend in der Schenkelbeuge angetroffen werden. Sie können mit Hernien verwechselt werden.

Nach jahrelanger chronischer Stauung wird durch Blockade der an der Basis der Extremitäten gelegenen Lymphknoten als Spätstadium die sog. *Elephantiasis* verursacht. Meist tritt diese bei 20- bis 40jährigen Patienten in Erscheinung. Am häufigsten ist die elephantiasische Vergrößerung der Beine und des Scrotums (Abb. 48 a, b). Seltener sind die Arme, die Vulva, der Pe-

nis oder die Mamma betroffen. Anfangs sind die Schwellungen weich und bestehen in einer ödematösen Durchtränkung der Haut und Unterhaut mit eiweißreicher Lymphe. Durch fortschreitende bindegewebige Organisation kommt es zu fibröser Verfestigung des Gewebes. Die Haut wird derb und zeigt ein unregelmäßiges vergrößertes Relief. Das Unterhautgewebe ist sulzig-schwammig und läßt bei Verletzungen reichlich Lymphe austreten. Es besteht starke Anfälligkeit für Sekundärinfektionen und für Geschwürbildungen. Das Scrotum kann bis zu enormer Größe anwachsen, mit einem Gewicht von über 15 kg. Gehbehinderung und Zeugungsunfähigkeit sind die Folgen. Der Penis wird dann von der Geschwulst überwachsen. Todesfälle kommen bei septischer Sekundärinfektion vor. In unkomplizierten Fällen ist die Prognose quoad vitam gut. Wenn Neuinfektionen vermieden werden, neigen frische Erkrankungen zu Stillstand. Die Samenproduktion wird durch die Genitalaffektion nicht unterbrochen.

Diagnose. Die klinische Verdachtsdiagnose soll möglichst durch den Parasitennachweis gesichert werden. Die gescheideten Mikrofilarien (274–322 µm) findet man im peripheren Blut [meist abends oder nachts (Abb. 49)], im Punktionssaft von Hydrocelen, Chylocelen oder Lymphknoten sowie im chylösen Harn. Erwachsene Filarien können in excidierten Lymphknoten nachgewiesen werden. Der Mikrofilariennachweis versagt oft in den frühen und späten Stadien, besonders bei voll ausgeprägter Elephantiasis. Eine Anreicherung spärlich vorhandener Mikrofilarien kann durch ein Polycarbonatfilter erreicht werden, durch welches Citratblut des Patienten gepreßt wird, ferner mittels Formalin-Sedimentation nach Knott oder durch Mikrohämatokrit-

Abb. 48 a, b. Elephantiasis des Scrotums durch Infektion mit *Wuchereria bancrofti* in West- und Äquatorialafrika. **a** Erkennbar ist der starke Befall der Leistenlymphknoten. (Eastern Clinic Mobai/Sierra Leone, *D. Neuvians*). **b** Der Penis ist ganz vom Hodentumor überwachsen unter Verlust der Zeugungsfähigkeit. (Albert Schweizer-Hospital Lambaréné/Gabun, *W. Dupont*)

Abb. 49. Filariasis bancrofti. Vielkernige Mikrofilarien im peripheren Blut (*Mikrofilaria bancrofti* s. *nocturna*). Giemsa-Färbung

zentrifugation. Im Blutbild findet sich schon früh eine hochgradige Eosinophilie. Immundiagnostisch läßt sich mit dem Antigen der Hundefilarie (*Dirofilaria immitis*) eine generelle Filarieninfektion nachweisen [indirekte Hämagglutination (IHA), indirekte Immunfluoreszenz (IIFT)]. Für den Enzymimmunttest (EIT) existiert ein lösliches Antigen aus adulten Onchocerken].

Therapie. Für die Behandlung der *Filariasis bancrofti* steht seit langem das Piperazinderivat Diäthylcarbamazin (Hetrazan, DEC) zur Verfügung. Das Mittel wirkt stärker auf die Mikrofilarien als auf die adulten Würmer. Eine Kur wird gewöhnlich über 3 Wochen durchgeführt:

- 1.–3. Tag: 1 mg/kg KG (1 Tabl./50 kg) 3 × täglich,
- 4.–8. Tag: 2 mg/kg, 2 × täglich,
- 2. Woche: 3 mg/kg, 3 × täglich,
- 3. Woche: 4 mg/kg, 3 × täglich.

Andere Autoren empfehlen ein noch langsames Einschleichen (Start mit $\frac{1}{2}$ bis $\frac{1}{16}$ Tabl.

Bei Wiedererscheinen von Mikrofilarien kann die Kur nach 6 Monaten wiederholt werden. Als Nebenwirkungen treten bei der Therapie Kopfweh, Nausea, Fieber sowie entzündliche Herdreaktionen des Lymphsystems auf. Hierbei sind Corticosteroide oder Aspirin angezeigt. Bewährt hat sich die gleichzeitige Gabe von Antihistaminica in den ersten 5 Tagen der DEC-

Therapie. Als wirksames mikrofilarizides Mittel hat sich neuerlich Ivermectin erwiesen ($1 \times 25\text{--}50 \mu\text{g/kg}$). Gegen Sekundärinfektionen ist eine antibiotische Therapie notwendig. Eine chirurgische Behandlung ist am erfolgreichsten am Scrotum. Hier können günstige Dauerresultate unter Wiederherstellung der Zeugungsfähigkeit erreicht werden.

Prophylaxe. 1. Bekämpfung der Überträgermücken und ihrer Larven (Insectizide, Larvicide, Beseitigung der Brutplätze). Mückenabwehr durch Repellentia. 2. Eine Chemoprophylaxe soll durch eine monatliche Gabe von 6 mg Hetrazan/kg KG möglich sein.

Malayische Filarie

Epidemiologie. Die Infektion durch *Brugia malayi* ist auf die feuchtheißen Gebiete des Fernen Ostens und einiger pazifischer Inseln beschränkt, wo sie gemeinsam mit *Filariasis bancrofti* vorkommt. *Brugia malayi* befällt neben dem Menschen auch Katzen, bestimmte Affenarten und einige andere wildlebende Säugetiere.

Biologie. Die erwachsenen, haarförmigen, weißlichen Filarien (männlich $22\text{--}25 \times 0,9 \text{ mm}$; weiblich bis zu $60 \times 0,19 \text{ mm}$) besiedeln das Lymphsystem der Extremitäten. Die Lebensdauer beträgt mehrere Jahre. Die Entwicklungsweise ist derjenigen von *Wuchereria bancrofti* vergleichbar. Die gescheideten Mikrofilarien treten nachts im peripheren Blut auf (*Mikrofilaria nocturna*). Überträger sind Stechmückenarten der Gattungen *Mansonia* und *Anopheles*. Die ersten Mikrofilarien (bis ca. $300 \mu\text{m}$ Länge) treten frühestens 3 Monate nach der Infektion im Blut auf. Sie unterscheiden sich von *Mikrofilaria bancrofti* durch 2 Anschwellungen im Bereich des spitz zulaufenden Schwanzes. Jede Anschwellung enthält einen einzigen Kern.

Infektionsquellen. In den Endemiegebieten erfolgt die Infektion durch nachtaktive blutsaugende Stechmücken (*Mansonia*, *Anopheles*).

Klinisches Bild. Die klinischen Erscheinungen ähneln denjenigen der Bancroft-Filiariose. *Brugia malayi* ruft jedoch fast nie Erkrankungen des Urogenitalsystems hervor.

Diagnose. Siehe oben bei Bancroft-Filarie.

Therapie und Prophylaxe. Siehe oben bei Bancroft-Filarie.

Wanderfilarie

Epidemiologie. Das Vorkommen der Wanderfilarie (*Loa loa*, *Augenwurm*) ist allein auf Afrika, und zwar auf die Regenwaldgebiete Äquatorialafrikas beschränkt. Der „Loa-Gürtel“ ($10^\circ \text{ Grad Nord}/5^\circ \text{ Grad Süd}$) erstreckt sich von den Küstenländern des Golfs von Guinea ostwärts bis zu den großen Seen. Besonders stark ist die Loiasis in Teilen von Nigeria, in Kamerun und im Kongobekken verbreitet. Als Filarienträger kommen neben dem Menschen auch Affenarten in Betracht. Die Befallshäufigkeit beträgt ca. 13 Mio.

Biologie. Die Infektion wird durch Bremsen (Tabanidae) der Gattung *Chrysops* (*C. silacea*, *C. dimidiata*, *C. longicornis*) übertragen, deren Lebensraum die schattigen Tropenwälder sind. Die beim Blutsaugen aufgenommenen Mikrofilarien entwickeln sich in den Fliegen zu Infektionslarven, die beim Saugakt wieder durch den Stichkanal in die Haut des empfänglichen Wirtes einwandern und zur Infektion führen können. Vom Zeitpunkt der Infektion bis zum Auftreten von Mikrofilarien im peripheren Blut vergehen 1–4 Jahre. Die heranwachsenden und die geschlechtsreifen Filarien (männlich bis $34 \times 0,4$ mm; weiblich bis $70 \times 0,5$ mm) halten sich hauptsächlich im Unterhautbindegewebe auf, in welchem sie umherwandern. Gelegentlich werden sie auch im Körperinnern angetroffen. Nicht selten treten sie unter der Bindehaut des Auges in Erscheinung. Ihre Lebensdauer kann mehrere Jahre betragen. Die weiblichen Filarien setzen gescheidete Mikrofilarien ab, die tagsüber im peripheren Blut zu finden sind (*Mikrofilaria diurna*).

Infektionsquellen. Im Endemiegebiet wird die Infektion durch tagaktive Bremsen der Gattung *Chrysops* übertragen. Die Fliegen werden durch Lagerfeuerrauch besonders angelockt.

Klinisches Bild. Unter der Haut wandernde Filarien rufen oft prickelnde und juckende Sensationen hervor, was zu heftiger Nervosität führen kann. Manchmal zeichnen sich die Würmer reliefartig unter der Haut ab. Ein wandernder Wurm, der unter der Bindehaut des Auges sichtbar wird, verursacht Brennen, Juckreiz, Tränenfluß und conjunctivale Injektion. Bei Sitz der Würmer in der Nähe des N. ischiadicus können Ischiasbeschwerden auftreten. Ein häufiges und oft frühes charakteristisches Symptom sind die sog. Calabarschwellungen oder Kamerunbeulen, allergische umschriebene Ödeme von 1–10 cm Durchmesser und von prallelastischer Konsistenz. Sie gehen mit Juckreiz, Rötung und Spannungsgefühl einher und sitzen besonders häufig an den Unterarmen, im Gesicht oder am Rumpf. Bei seltenem Auftreten an der Stimmritze kommt es zum bedrohlichen Glottisödem. Selten sind ferner schwere Encephalitis-syndrome mit Mikrofilarienbefund im Liquor. Gelegentlich werden Loawürmer in sog. „tropischen Muskelabscessen“ angetroffen.

Diagnose. Pathognomonisch sind die rezidivierenden Calabarschwellungen bei Bewohnern Äquatorialafrikas, auch bei fehlendem Mikrofilariennachweis. Beweisend ist das Erscheinen einer Filarie unter der Augenbindehaut. Meist besteht eine Eosinophilie. Serologisch läßt sich eine generelle Filarieninfektion mit Hilfe der Komplementbindung und der indirekten Hämagglutination feststellen.

Therapie. Diäthylcarbamazin (Hetrazan DEC) wirkt gegen Mikrofilarien und adulte Würmer. Tägliche Gaben von 2–6 mg/kg KG nach den 3 Hauptmahlzeiten werden für die Dauer von 21 Tagen empfohlen. Gelegentlich sind eine 2. und 3. Kur erforderlich. Auftretende allergische Symptome können durch Anti-

histaminpräparate routinemäßig in den ersten 5 Tagen oder durch Cortison beeinflusst werden. Mebendazol wirkt langsamer, umgeht jedoch die Nebenwirkungen von DEC (3×500 µg/d 45 Tage). Einen Wurm unter der Augenbindehaut kann man chirurgisch nach Fixierung mit einem Faden entfernen.

Prophylaxe. Dimethylphthalat bietet als Repellent 4 h Schutz gegen *Chrysops*-Stiche und damit gegen das Eindringen von Infektionslarven. Eine Prophylaxe mit Hetrazan (5 mg/kg KG) jeweils an 3 aufeinanderfolgenden Tagen einmal im Monat soll zu einem kompletten Schutz gegen Loainfektionen führen.

KnäueLFilarie

Epidemiologie. Die *Onchocercose* (*Onchocerciasis*, „Flußblindheit“, Erreger: *Onchocerca volvulus*) ist z. Z. Gegenstand einer großangelegten Bekämpfungsaktion durch die WHO in Afrika. Die Verbreitungsgebiete sind dort Westafrika bis Angola, Ostafrika von Uganda bis Moçambique, ferner Burundi, Ruanda, Kongo, nördlicher Sudan und Südwest-Äthiopien. Als südlichstes Vorkommen gilt neuerdings Sambia (Macha 25° S!). Ein besonderer Herd besteht außerdem im Jemen. In Mittel- und Südamerika kommt Onchocercose in Mexiko, Guatemala und Venezuela vor. Vom Orinocobecken hat sich die Seuche bis Nordbrasilien ausgebreitet. Neue Herde wurden in Kolumbien und Ecuador entdeckt. Die Befallshäufigkeit in der Welt liegt bei mehr als 20 Mio. Menschen.

Biologie. Die erwachsenen geschlechtsreifen Filarien (männlich $20-45 \times 0,15-0,2$ mm, weiblich $230-500 \times 0,3-0,4$ mm) besiedeln zu mehreren in Knäueln aufge- rollt das Unterhautbindegewebe, das sich nach der Ansiedlung der Würmer allmählich zu Bindegewebeknoten aufbaut. Diese sog. Onchocercaknoten sind meist linsen- bis haselnußgroß, können aber auch Durchmesser bis zu 6 cm erreichen. Die Knoten sitzen vorwiegend an Stellen, wo die Haut dem Knochen direkt aufliegt (Abb. 50 a, b). In den Onchocerca-Gebieten Afrikas finden sie sich v. a. am Rumpf von Filarienträgern oder an Gelenken, seltener am Kopf. In Mittel- und Südamerika liegen die Knoten vorwiegend unter der Kopfhaut. Die erwachsenen Filarien können sich auch außerhalb dieser Knoten im Körpergewebe, in Gelenkhöhlen etc. aufhalten. Ihre Lebensdauer kann mehrere Jahre betragen. In endemisch befallenen Gebieten können 80–90% der Erwachsenen Onchocercaknoten aufweisen, wobei Befallsrate und Knotenzahl mit dem Lebensalter der Einwohner parallel zu gehen pflegen; andererseits können bei nachweislich infizierten Personen überhaupt keine Onchocercaknoten feststellbar sein.

Die geschlechtsreifen weiblichen Filarien setzen am Besiedlungsort ungescheidete Mikrofilarien ab. Diese finden sich besonders zahlreich im Corium in der Nähe von Knoten (Abb. 38 b). Sie verbreiten sich ferner über das Unterhautbindegewebe und die Lymphspalten der Oberhaut des gesamten Körpers. So können sie auch im

Abb. 50 a–c. Onchocerciasis (Knäuelfilariose, Flußblindheit) in Westafrika. **a** Onchocercaknoten im Hüft- und Sacralbereich. Vergrößerte Hautfalten („Elefantenhaut“). Eastern Clinic, Mobai, Sierra Leone (G. Seitz). **b** Verschieden große Hautknoten mit typischem Sitz auf den Rippen. (H. Ermert). **c** Pseudoichthyosis der Haut (Krokodilhaut) bei chronischer Onchocerciasis. (H. Ermert)

Auge überall dort vorkommen, wo Lymphräume vorhanden sind. Die Infektion des Augenbulbus erfolgt über die Haut der Augenlider und die Conjunctiva palpebralis. Augenbefall tritt besonders dann ein, wenn sich die erwachsenen Filarien in Höhe des Schultergürtels oder am Kopf angesiedelt haben. Im Blut findet man nur ausnahmsweise *Onchocerca*-Mikrofilarien.

Zwischenwirte und Überträger von *Onchocerca volvulus* sind blutsaugende Kriebelmücken der Gattung *Simulium*. In ihnen erfolgt die Entwicklung zum Infektionsstadium. Beim Blutsaugen der weiblichen Mücken findet die Übertragung der Infektionslarven statt. Die *Onchocerca*-Knotenbildung kann frühestens 3–4 Monate nach der Infektion auftreten.

Klinisches Bild. Die Wurmknötchen der Haut werden durch die geschlechtsreifen Würmer hervorgerufen und haben die Konsistenz eines Fibroms. Innerhalb der bindegewebigen Hülle liegen die Filarien aufgerollt (Abb. 51 a, b). Zwischen den Wurmshlingen befindet sich in jungen Knötchen eine leukocytenreiche Flüssigkeit, in älteren Knötchen stattdessen Bindegewebe. Am Aufbau großer Knötchen sind mehrere Würmer beteiligt. Die Knötchen sind meist linsen- bis haselnußgroß, doch kann die Größe zwischen 2 und 60 mm Durchmesser schwanken. Die kleinsten sind nur durch Abtasten zu diagnostizieren. Der Sitz der Knötchen ist vorzugsweise an Stellen, wo

Abb. 51 a, b. Onchocerciasis in Westafrika **a** Teilansicht der Wurmlast eines excidierten Onchocercaknotens nach Behandlung mit Kollagenase. Die haarfeinen Männchen unterscheiden sich deutlich von den dickeren weiblichen Filarien (W. Tietje). **b** Mikrofilarie von *Onchocerca volvulus* im Bereich eines Hautknotens. (M. und B. Klöpper)

die Haut einem Knochen fest aufliegt, so in Afrika vorwiegend am Rumpf [Rippen, Hüftknochen (Abb. 50 a, b), Wirbelsäule, Schulter], in Amerika besonders am Kopf. Meist findet man 1–3 Knötchen bei einer Person, manchmal auch viele. Im allgemeinen sind die Knötchen schmerzlos. Häufig findet sich bei der Onchocerciasis eine Dermatitis an Rumpf, Gesäß und Schenkeln mit quälendem Juckreiz. Nach längerem Bestehen verdickt sich die Haut und wird feinerunzelig und trocken (Xerodermie, Pseudoichthyose). Die Hautoberfläche kann an eine Reptilienhaut erinnern (Abb. 50 c). Gleichzeitig bestehen oft derbe vergrößerte Leistendrüsen, über denen die Haut schlaff und faltig erscheint („hängende Hüften“). **Augenerkrankungen** sind in Guatemala und Mexiko, ferner auch im tropischen Afrika häufig. Der Anteil der an Onchocercose Erblindeten kann 30% der Infizierten betragen („Flußblindheit“). Das Augenleiden entwickelt sich langsam, schubweise über Jahre, besonders bei Sitz der Wurmknötchen am Schultergürtel oder am Kopf. Es kommt zu Conjunctivitis, Keratitis und Iridocyclitis. Bei der Hornhautaffektion sind erste Zeichen Lichtscheu, nadelstichartige Schmerzen sowie zarte punktförmige Trübungen in der Cornea, die oft erst mit

tels der Spaltlampe sichtbar werden. Später entwickeln sich ein Pannus sowie diffuse Hornhauttrübungen. Die Iridocyclitis führt zur Atrophie der Regenbogenhaut und zur Deformierung der Pupille. Außerdem werden Glaukom, Chorioretinitis und Opticusatrophie beobachtet. Ein Zusammenhang zwischen der Erblindungsrate und bestimmten Hautlarventypen wurde diskutiert, konnte jedoch z. B. durch die Untersuchungen von Tietje sowie von Hellmold nicht bestätigt werden. Dagegen bestehen auffällige Unterschiede in der Pathogenität verschiedener *Onchocerca*-Stämme je nach landschaftlicher Verbreitung. Stämme des Regenwaldes haben geringe Augenaffinität während die *Onchocerca* der Trockensavanne eine hohe Erblindungsrate bewirken.

Diagnose. Hautknoten können gesehen oder ertastet werden. Verwechslung mit Fibromen oder Lymphknoten ist möglich. Der Nachweis der Mikrofilarien kann in der Haut mit Hilfe der Skin-snip-Methode⁴ geführt werden: Ein oder mehrere ausgestanzte Oberhautstückchen werden in Kochsalzlösung eingelegt und das Auskriechen der Mikrofilarien unter dem Mikroskop beobachtet. Eine Behandlung mit Kollagenase erlaubt die genaue Bestimmung der Larvenzahl in der Hautprobe. Im Auge (Cornea, Vorderkammer, Glaskörper) können Mikrofilarien mit Hilfe einer Spaltlampe oder auch durch Punktion der Vorderkammer nachgewiesen werden. Der Pannus wächst zum Unterschied vom Trachom von der Seite oder von unten her über die Cornea.

Therapie. Diäthylcarbamazin (DEC, Hetrazan) wirkt nur auf die Mikrofilarien. Dosierung: 4 Tage lang 1–4 mg/kg KG/Tag. Dann 4–12 mg/kg KG 8–15 Tage. Bei Augenbeteiligung Beginn mit 0,5 mg/kg KG. Die erwachsenen Filarien werden durch Bayer 205 (Germanin, Suramin) abgetötet (5 i.v.-Injektionen zu 0,2–1 g mit je 1 Woche Abstand). Dadurch wird die Neuproduktion von Mikrofilarien unterbunden. Unter der Therapie kommt es durch das Absterben der Filarien und Mikrofilarien zu heftigen allergischen Reaktionen, die durch Cortison gemildert werden können. Germanin ist außerdem nephrotoxisch, so daß die Kur ärztlicher Überwachung bedarf. Neuerdings hat sich das Breitspektrum-Antiparasiticum Ivermectin (Ivomec, Mectizan) bewährt. Es wirkt gegen Mikrofilarien und Embryonen von *Onchocerca* in einmaliger Dosis von 100–200 µg/kg KG. Das Mittel ist wirksamer und besser verträglich als DEC. Chirurgische Excision aller tastbaren Knoten kann in der Regel die Erblindung verhindern.

Prophylaxe. Unter den prophylaktischen Maßnahmen gilt heute das Hauptinteresse der Bekämpfung der Simulien durch die Behandlung ihrer Brutplätze mit Larviciden. Da die Kriebelmücken in flachen, schnell fließenden Gewässern brüten, z. B. in Stromschnellen, müssen die larviciden Substanzen sehr sorgfältig dosiert werden. Ein ziemlich rasch abbaubares Organophosphorpräparat (Abate) wird vom Ufer her oder von Helikoptern aus an die Simulienbrutplätze herangebracht (Dosierung ca. 0,3 ppm) und damit eine sehr gute Wirkung gegen Larven und Puppen erzielt. Eine allgemeine Chemotherapie der Bevölkerung war bisher praktisch nicht möglich. Ebenso hat sich eine Hetrazanpro-

phylaxe in den Endemiegebieten nicht durchsetzen können.

Infektionen mit anderen Filarienarten werden i. allg. als harmlos angesehen und sind für gewöhnlich nicht mit Krankheitserscheinungen verbunden. Da sie jedoch nicht selten sind und die Mikrofilarien entweder im Blut oder im Bindegewebe der Haut befallener Personen auftreten können, kann eine Infektion mit pathogenen Filarien vorgetäuscht werden. Es kommt ihnen deshalb vor allen differentialdiagnostische Bedeutung zu. Andererseits weiß man heute, daß auch von diesen Infektionen gelegentlich deutliche Krankheitssymptome ausgelöst werden können.

Acanthocheilonema (Dipetalonema) streptocerca kommt im tropischen West- und Zentralafrika vor. Erwachsene Filarien leben in der Subcutis von Schultergürtel und Oberarmen. Die ungescheideten Mikrofilarien (200 µm) halten sich in der Haut auf und haben einen bogenförmig gekrümmten Schwanz. Zwischenwirte und Überträger sind Stechnitzen der Gattung *Culicoides*. Gelegentliche Krankheitssymptome sind Pruritus oder Rasan Armen und Rumpf.

Acanthocheilonema (Dipetalonema, Mansonella) perstans ist im tropischen West- und Zentralafrika sowie in Gebieten des tropischen Südamerika verbreitet. Außer beim Menschen wurde die Filarie auch beim Schimpanse und beim Gorilla gefunden. Die erwachsenen Filarien besiedeln das Bindegewebe der Körperhöhlen. Die Mikrofilarien (200 µm) sind ungescheidet und tragen am kernhaltigen stumpfen Schwanzende eine knopfartige Verstärkung. Sie treten sowohl tagsüber als auch nachts im peripheren Blut auf. Die Übertragung erfolgt durch kleine Stechnitzen der Gattung *Culicoides*. Die meisten Infektionen bleiben symptomlos. Krankheitszeichen wie Eosinophilie, Hautschwellungen, Abdominalbeschwerden, Gelenk- und Serosaschmerzen, ferner neurologisch/psychische Symptome treten bei nichteinheimischen Europäern häufiger auf. Therapie: Mebendazol (3 × 500 mg/d 21 Tage), Levamisol, Metrifonat.

Mansonella ozzardi kommt in Mittel- und Südamerika und auf einigen der Westindischen Inseln vor. Bisher wurde nur der Mensch als Filarienträger ermittelt. Die erwachsenen Filarien besiedeln das peritoneale Bindegewebe. Die Mikrofilarien (200 µm) treten dauernd im peripheren Blut auf. Sie sind ungescheidet. Das Schwanzende ist spitz, der Endteil kernfrei. Als Zwischenwirt und Überträger dienen *Culicoides*- und Simulium-Arten. Gelegentliche Symptome: Juckreiz, Gelenkschmerzen, Lymphknotenschwellungen.

Hundefilarie (*Dirofilaria immitis*). Sie ist in letzter Zeit mehrfach beim Menschen gefunden worden (pulmonare *Dirofilaria*is, wandernde Hautschwellungen, subconjunctivale Knoten mit degenerierenden Würmern). Die Mikrofilarien sind beim Menschen nicht nachweisbar. Die Diagnose muß serologisch gestellt werden. Bei

Hund und Katze finden sich die Makrofilarien im rechten Ventrikel und in der A. pulmonalis. Die ungeschlehten Mikrofilarien erscheinen aperiodisch im BIGf. Die meisten menschlichen Infektionen sind aus den USA bekannt geworden. Sie zirkulieren im peripheren Blut von Hunden, Katzen, Waschbären. Zwischenwirte und Überträger sind die Stechmückengattungen *Aedes*, *Anopheles* und *Culex*. Ein Antigen aus *Dirofilaria immitis* findet in der Immundiagnostik menschlicher Filariosen Verwendung (indirekte Hämagglutination, Enzymimmuntest). Ein positives Ergebnis der damit durchgeführten Reaktion sagt aus, daß generell eine Infektion mit Filarien stattgefunden hat.

F. Mykosen

R. Eckhardt, R. Thomssen und G. Mössner

Mikrobiologische Vorbemerkung. Pilze sind Eukaryonten. Ihre Hauptwuchsform, das Mycel, besteht aus zahlreichen, verzweigten Fäden (Hyphen), die durch Septenbildung quergeteilt sind. Diese Querwände sind beim echten Mycel (nicht dagegen beim Pseudomycel) für Cytoplasma und Kern frei durchlässig, so daß ein Pilzgeflecht insgesamt einen Coenocyten bildet, eine multinucleäre Plasmamasse. Die Pilze verfügen außerhalb ihrer sterolreichen cytoplasmatischen Membran über eine Zellwand, die i.allg. aus Chitin, Hemicellulose oder Pectinen zusammengesetzt ist. Es findet geschlechtliche und ungeschlechtliche Vermehrung statt. Bei der geschlechtlichen Vermehrung erfolgt die Reduktionsteilung in den geschlechtlichen Sporen, asexuelle Vermehrung ist verbunden mit der Bildung von Conidien, asexuellen Sporen, einem Zwischenstadium, das unter geeigneten Bedingungen wieder zum Auswachsen von Hyphen führt. Geschlechtliche Sporen medizinisch wichtiger Pilzarten sind Zygosporien, Ascosporen und Basidiosporien. Conidienarten sind „Blastosporien“, „Chlamydosporien“ und „Arthrosporen“. Man unterscheidet kleine einzellige Microconidien von vielzelligen Makroconidien. Besondere Strukturen des Mycels, die Conidiophoren, sind Träger der Conidien. Pilze, von denen bislang nicht bekannt ist, ob sie sich geschlechtlich fortpflanzen können, nennt man „Fungi imperfecti“ oder Deuteromyceten.

Man teilt Pilzinfektionen des Menschen nach ihrer Lokalisation in oberflächliche, subcutane, tiefe focale und tiefe disseminierte (=systemische) Mykosen ein. Die Erreger dieser Mykosen bilden i.allg. keine Toxine. Ihre pathogene Wirkung beruht v.a. auf Wechselwirkungen zwischen Antigenen der Pilzzellen und dem Immunsystem des Organismus. Insbesondere bei den tiefen Mykosen kommt es zur Bildung von chronischen Entzündungsherden, die mehr oder minder stark nekrotisieren können.

Die oberflächlichen, auf der Haut mit ihren Anhangsgebilden lokalisierten Dermatomykosen sind Gegenstand der Hautklinik. Erreger sind Trichophytonarten, Microsporumarten und Epidermophytonarten. Zu den Pilzen, die nach Verletzung in das subcutane Gewebe geraten und sich dort ausbreiten können, gehören *Sporothrix schenckii*, Erreger der Sporotrichose, einer chronisch granulomatösen Infektion, die sich von der Verletzungsstelle her entlang den Lymphbahnen ausbreitet, ferner Erreger der Chromomycose (*Phialophora verrucosa*, *Fonsecaea pedrosoi* und *Cladosporium carrionii*), einer langsam progredienten granulomatösen Hautinfektion, schließlich die Erreger von Mycetomen (*Petrellidium boydii*), lokale Anschwellungen, die mit granulären Pilzgeflechten angefüllt sind.

Bestimmte Pilze rufen primär und unabhängig von prädisponierenden Faktoren systemische Erkrankungen hervor, Pilze, die im Boden vorkommen und durch Inhalation aufgenommen werden. Zu diesen Erregern gehören: *Coccidioides immitis*, Erreger der Coccidioidomycose, *Histoplasma capsulatum*, Erreger der Histoplasmose, *Blastomyces dermatitidis*, Erreger der Blastomycose, *Paracoccidioides brasiliensis*, Erreger der Paracoccidioidomycose.

Zu den einheimischen Mykosen, die nur unter besonderen Bedingungen des Organismus (Abwehrschwäche: u.a. immunsuppressive Behandlung, AIDS, mechanische Schleimhautschäden bei Intubationen, prolongierte Antibiotikabehandlung etc.) als sog. opportunistische Infektionen auftreten und meist von Pilzen ihren Ausgang nehmen, die sich saprophytär auf den Schleimhäuten ansiedeln, gehören v.a. die Infektion mit *Candida albicans* und anderen Hefen, ferner Infektionen mit *Fusarium*, *Penicillium*, *Geotrichum*, *Paecilomyces* und *Scopulariopsis*, neben einigen pigmentbildenden Schimmelpilzen. Sie können oberflächlich, subcutan oder tief verlaufen. *Candida albicans* wird am häufigsten getroffen, daneben kommen vor: *C. tropicalis*, *Torulopsis glabrata*, *Candida krusei*, *C. parapsilosis*, *C. stellatoidea*, *C. pseudotropicalis* und *C. guillermoidii*. *Candida albicans* bildet Pseudomycelien in Geweben und Exsudaten. Er gehört zur normalen Flora der Schleimhäute des Respirationstraktes, des Gastrointestinaltraktes und des weiblichen Genitale. *Cryptococcus neoformans* ist ein Pilz, der in der Natur weit verbreitet ist und oft in Taubenmist gefunden wird. *Aspergillus fumigatus* ist ein Schimmelpilz, der auf abgestorbenen Pflanzen vorkommt, dessen Sporen wie bei der Kryptokokkose v.a. über die Lunge Eingang in den Organismus finden und die pulmonale Aspergillose hervorrufen, als nichtinvasive Form in vorgeformten Höhlen, u.a. in tuberkulösen Kavernen und Bronchiektasien gefunden wird, sowie als nekrotisierende Form zu Pneumonien mit Absiedlungen in andere Organe führt. Zygomycosen (Rhizopus-Species, Mucor-Species) findet man bei Patienten mit Diabetes mellitus und Erkrankungen mit Schwächung des Immunsystems. Diese „Köpfchenschimmel“ neigen zum Einbruch in die Blutbahn mit der Gefahr von tödlichen Thrombosen oder Massenblutungen an der Schädelbasis und in den Lungen.

Mycotoxine: Giftbildende Pilze in der Natur, z.B. Amanitinbildung (Lebergift) durch *Amanita phalloides*, Aflatoxinbildung durch *Aspergillus flavus* (chronische Gewebeschäden und Tumorbildung bei Mensch und Tier), LSD, Derivat eines Pilzproduktes (halluzinogene und andere Wirkungen auf das ZNS).

Ergotismus wird durch das Toxin von *Claviceps purpurea* hervorgerufen.

a) *Candida*-Mykose

Definition und Epidemiologie. Sie ist eine meist endogene Infektion, die in 80% der Fälle durch den Hefepilz *Candida albicans* hervorgerufen wird. Dieser bei Warmblütlern ubiquitär vorkommende opportunistische, fakultativ pathogene Keim ist als Saprophyt auf der Mundschleimhaut, vaginal und/oder im Darmtrakt von Gesunden nachweisbar.

Klinisches Bild. Unter günstigen Bedingungen (lokale oder allgemeine Resistenzminderung: Säuglinge, Diabetes mellitus, Transplantationen, AIDS, andere Abwehrschwächen; aggressive Therapie: Antibiotica, Cytostatika; invasive diagnostische und therapeutische Techniken: Venenkatheter, Intubation, Herzklappenchirurgie) kann der Erreger zu lokalisierten Erkrankungen, zum Befall innerer Organe sowie zu Septicämien führen. Infektionen der Schleimhäute manifestieren sich in Form der oralen Candidiasis (Mundsoor), der intestinalen Candidiasis (Befall der Speiseröhre, seltener des Magens, Candida-Enteritis), der Soorbronchitis, Soorcolpitis sowie Soorzystitis, wobei letztere durch aufsteigende Infektion zum Befall des Nierenbeckens führen kann. Gefürchtet ist die Soorpneumonie, deren häufigster Ausgangspunkt eine orale Candidiasis darstellt. Candida-Septicämien sind häufig Folge eines intestinalen oder pulmonalen Soorbefalls. Das septische Krankheitsbild kann zu Erregerabsiedlungen in allen Organen führen (Organmykosen), wobei die Lungen, die Nieren, das ZNS (basale Meningitis, selten Hirnabszeß) sowie die Herzklappen (Endokarditis) am häufigsten befallen werden.

Laborbefunde. *Oberflächliche Formen* (Mundhöhle, weibliche Genitalorgane, Haut und Nägel): Mikroskopisches Präparat (hornige Substanzen in einem Tropfen 10% KOH); Kultur auf Spezialnährböden zur Beurteilung von Pseudomycel und Chlamydosporenbildung. Biochemische und serologische Typisierung.

Tiefe Mykosen. Der Nachweis einer tiefen Candida-Mykose ist wegen der Entscheidung über den Einsatz einer antimykotischen Chemotherapie mit ihren Nebenwirkungen von besonderer Bedeutung. Kriterien für eine tiefe Mykose sind: Nachweis der Pilze im Blut durch Anzüchtung (gelingt selten) oder Nachweis von Pilzantigenen (u.a. Proteasen). Nachweis von Antikörpern gegen die in den Wänden der Pilzsporen und Hyphen

lokalisierten Polysaccharide durch Immunfluoreszenz, einschließlich Bestimmung der Immunglobulinklasse: Nachweis von Antikörpern der IgM-Klasse spricht für invasive Infektion. Nachweis von Antikörpern gegen cytoplasmatische Proteinantigene in der Immundiffusion spricht ebenfalls für eine invasive Infektion. Hauttests mit Mischantigenen sind i.allg. kaum ätiologisch verwertbar. Negativ reagierende Erwachsene stehen in Verdacht, einen Defekt im cellulären Immunsystem zu haben.

Therapie. Unter die topischen Behandlungsarten fallen folgende Candida-Mykosen: Haut, Schleimhaut von Mund, Magen-Darm-Trakt, Genitaltrakt. Mundsoor, intestinale Candidiasis: Nystatin. Genitale Candidiasis: Miconazol, Clotrimazol, Amphotericin B.

Systemisch behandelt werden: Schwere Candidiasen des Verdauungstraktes, des Respirationstraktes, des Harnapparates, disseminierte Candidiasis und ihre Organmanifestationen, chronische mucocutane Candidiasis. Bei systemischer Behandlung ist Resistenzbestimmung erforderlich; sie ist bei Imidazolen allerdings bisher nicht möglich. Für die systemische Behandlung einer Hefemykose stehen nur wenige Medikamente zur Verfügung: Neben der gezielten antimykotischen Therapie ist nach Möglichkeit die Elimination prädisponierender Faktoren anzustreben.

5-Fluorcytosin: Tagesdosis 150 mg/kg/KG in Abständen von 6 h als i.v.-Infusion oder oral. Da primäre und sekundäre Resistenzen auftreten können, ist bereits zu Beginn der Behandlung das Ergebnis einer Empfindlichkeitsbestimmung erforderlich; sie sollte auch während der Therapie wiederholt werden. Die Überwachung des blutbildenden Systems und der Leberfunktion ist erforderlich.

Amphotericin B: Anfangsdosis 2–5 mg in langsamer i.v.-Infusion über 4–8 h. Bei guter Verträglichkeit vorsichtige Dosissteigerung bis maximal 1 mg/kg/KG. Wichtigste Nebenerscheinungen: Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerz, Nierenschäden, Hb-Abfall, Thrombopenie, Thrombophlebitis, Kaliumverlust.

Bei schweren Candida-Mykosen ist die Kombinationstherapie mit 5-Fluorcytosin und Amphotericin B vorzuziehen. Dabei kann die Dosierung von Amphotericin B auf 0,3–0,6 mg/kg KG reduziert werden.

Miconazol: Tagesdosis 600–1800 mg; 600 mg können langsam i.v. injiziert werden, bei höheren Dosen wird die Dosis auf 2–3 Gaben verteilt oder als Tropfinfusion innerhalb von 20 min bis 1 h gegeben. Nebenwirkungen: Appetitlosigkeit, Erbrechen, pectanginöse Beschwerden.

Ketoconazol: 0,2–0,6 g/d per os. Nebenwirkungen: Leberschäden, Testosteronantagonismus.

Fluconazol (Diflucan): Neuestes, hochwirksames und gut verträgliches Triazolderivat. Bei Vaginalsoor z.Z. 1 × 150 mg (3 Kapseln à 50 mg). Bei systemischer Candidose oder Kryptokokkose z.Z. 200 mg pro Tag i.v. (als Kurzinfusion), 2–3 Tage lang. Auch per os verabreichbar.

β) *Torulopsis*-Mykose

Der Hefepilz *Torulopsis glabrata*, neuerdings *Candida glabrata* (Pseudomycelbildung ist kaum nachzuweisen) wird in der Regel als Saprophyt vorgefunden. Er verur-

sacht v. a. bei älteren Patienten mit Diabetes mellitus vor allem Harnwegsinfekte.

Laborbefunde. Anzüchtung aus Urin (evtl. mit Keimzahlbestimmung). Antikörperrnachweis schwer interpretierbar, Antigennachweis gebräuchlich.

Therapie. Instillation lokal wirkender Antimycotica (Nystatin; Pimaricin). Bei Diabetespatienten Einstellung wie bei Candida-albicans-Mykose: Amphotericin B plus 5-Fluorcytosin.

γ) *Cryptococcus-Mykose*

Cryptococcus-neoformans-Infektionen. Ort der primären exogenen Infektion ist die Lunge. Von dort aus systemische Infektionen in die Meningen, in Haut, Knochen und andere Organe. Bei AIDS häufig disseminiert.

Laborbefunde. Als Untersuchungsmaterial kommen Liquor, Exsudate, Sputum und Urin in Betracht. Anfertigung eines Direktpräparates, wegen der dicken Kapsel zweckmäßigerweise auch Tuschepräparat. Kultur. Im Liquor oder Serum lassen sich v. a. Kapselantigene des Pilzes durch Latex-Agglutination nachweisen. Der Nachweis spezifischer Antikörper hat nur geringe Bedeutung.

Therapie. Lokalisierte pulmonale Formen sind unter antimykotischer Therapie chirurgisch anzugehen. Bei disseminierten Formen oder Beteiligung des ZNS ist Amphotericin B in Kombination mit 5-Fluorcytosin oder Fluconazol (s. o.) indiziert.

δ) *Aspergillose*

Epidemiologie. Aspergillosen befallen einzelne Organe oder generalisiert den ganzen Organismus. Häufigster Erreger ist *Aspergillus fumigatus*. Die Schimmelpilze kommen ubiquitär vor und gelangen in der Regel über die Atemluft in den Körper. Unter den tiefen Mykosen ist hierzulande die Aspergillose die zweithäufigste tiefe Mykose nach der Candida-Mykose. Aspergillosen sind exogene Mykosen, da *Aspergillus* wohl nur im Gehörgang als Saprophyt symptomlos persistiert.

Klinisches Bild. Am häufigsten wird der untere Respirationstrakt befallen, weiterhin treten Infektionen an Nase, Nasennebenhöhlen sowie Gehörgang auf. Selten sind meningocerebrale, intestinale und cutane Erkrankungen, desgleichen Befall von infizierten Wunden.

Von den bronchopulmonalen Aspergillosen sind die Bronchitis aspergillina (als akute, mucomembranöse oder allergische Form), die Bronchopneumonia aspergillina (Herdpneumonie oder disseminierte Pneumonie) sowie das Aspergillom zu unterscheiden. Unter letzterem versteht man ein Aspergillus-Mycetom, welches durch sekundäre Besiedlung von präexistenten bronchopulmonalen oder extrapulmonalen Hohlräumen entsteht (tuberkulöse Kavernen, Lungenabszesse oder -cy-

sten, Echinococcuscysten, Zerfallshöhlen in malignen Tumoren etc.). Als typisches röntgenologisches Bild gilt der Nachweis eines Pilzballes in einer Lungenhöhle mit Luftsichel am cranialen Pol beim stehenden Patienten.

Gefürchtet sind die im Rahmen schwerer Systemerkrankungen auftretenden, meist hämatogen entstehenden generalisierten Aspergillosen.

Laborbefunde. Gewinnung von Sputum oder besser von Material auf bronchoskopischem Weg. Anfertigung eines Kalilauge-Quetschpräparates, Konservierung und Anfärbung mit Lactophenolwasserblau. Anzüchtung auf Sabouraud- oder Bierwürze-Agar. Der einfache Nachweis von Aspergillus in Sputum ist in der Regel ohne klinische Bedeutung. Lediglich wiederholt positive Befunde lassen an eine Kolonisation der Schleimhäute denken. Bei immunsupprimierten Patienten ist jedoch auch schon der einmalige Nachweis der Erreger verdächtig auf Vorliegen einer invasiven Aspergillus-Infektion. Eine invasive Aspergillose kann nur histologisch gesichert werden. Antikörperrnachweis ist ohne Bedeutung. Serologischer Antigennachweis ist erst in Erprobung.

Therapie. Bei Aspergillom der Lunge oder Aspergillosen der Nasennebenhöhlen stehen chirurgische Maßnahmen im Vordergrund. Eine Lokalbehandlung mit Pimaricin (Natamycin) ist möglich. Bei invasiver pulmonaler oder disseminierter Aspergillose i. v.-Gaben von Amphotericin B, evtl. kombinieren mit 5-Fluorcytosin.

ε) *Mucormykose*

Häufigste Erreger sind *Absidia corymbifera* und *Mucor pusillus*. Sie kommen ubiquitär und oft in faulenden Vegetabilien vor. Die seltene Infektion erfolgt aerogen, peroral oder percutan und betrifft abwehrgeschwächte Patienten, v. a. Diabetiker.

Bei der rhinocerebralen Form dehnt sich die Erkrankung hämatogen, von der Nasenschleimhaut über die Nebenhöhlen bis ins Gehirn aus, wobei tumorähnliche Schwellungen entstehen. Bei der Lungenmucormykose finden sich meist hämorrhagische Infarkte, während die gastrointestinale Form zu schweren Ulcerationen durch ischämische Nekrosen führt. Disseminierte Erkrankungen kommen vor.

Laborbefunde. Mikroskopischer Nachweis der typischen Mycelien in Biopsiematerial. Kultur. Sputum meist negativ. Antikörperrnachweis ist möglich (z. B. Immunelektrophorese); Antigennachweis ist nicht etabliert.

Therapie. Sicher wirksam nur Amphotericin B; evtl. Kombination mit 5-Fluorcytosin.

ξ) Histoplasmose

Histoplasmose, eine Mykose mit dem Sproßpilz *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* kommt in den USA und in Südamerika endemisch, und in fast allen anderen Ländern sporadisch vor. Der Erreger wird im Kot von Vögeln und Fledermäusen gefunden und nicht von Mensch zu Mensch übertragen. Die Primärinfektion erfolgt durch Inhalation, wobei es zur Ausbildung eines Primärkomplexes wie bei der Tuberkulose kommt, der in der Regel spontan ausheilt. Selten sind akute, tödliche Formen durch hämatogene Streuung der Erreger mit Befall verschiedener Organe, insbesondere des RHS. Die chronische Histoplasmose geht entweder mit Veränderungen an einzelnen Organen (Haut, Schleimhäute, Lunge) einher, oder sie verläuft in generalisierter Form mit tödlichem Ausgang. *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* kommt in Afrika vor. Infektion durch Staub. Vorwiegend cutane Erkrankung, 20% systemisch.

Laborbefunde. Als Untersuchungsmaterial kommen in Betracht: Für die Kultur Sputum, Urin, Material aus Entzündungsherden; für die Biopsie Knochenmarkpunktate, Haut, Lymphknoten; für den Antikörpernachweis Blut.

Methoden: Histologische Untersuchung von Gewebeschnitten oder Ausstrichen (intracellulär gelagerte kleine eiförmige Zellen), spezifische Immunfluoreszenz, Kulturverfahren (Dauer ca. 3 Wochen); Antikörpernachweis: Immunodiffusion (positiv 2–5 Wochen nach Infektion, eine sog. H-Bande spricht für aktive Infektion); KBR (Titeranstieg allmählich; Titer sehr niedrig oder unter der Nachweisbarkeitsgrenze, wenn Krankheit inaktiv wird). Kreuzreaktionen mit anderen Pilzen. Der Hauttest mit Histoplasmin (1:100) wird bald nach der Infektion positiv. Bei ausgedehnten Prozessen fällt er negativ aus (Anergie?). Nach wiederholten Hauttests kann es zur Stimulation von Antikörpern gegen Histoplasmin kommen, die in der KBR nachweisbar sind.

Therapie. Amphotericin B, evtl. in Kombination 5-Fluorcytosin oder Miconazol.

η) Blastomykosen

Unter den Blastomykosen müssen die „Nordamerikanische Blastomykose“ mit *Blastomyces dermatitidis* und die „Südamerikanische Blastomykose“ mit *Blastomyces brasiliensis* unterschieden werden. Diese Pilze gehören zu den pathogenen Hefearten.

Die *nordamerikanische Blastomykose* verläuft als primär-cutane (ähnlich dem luetischen Primäraffekt), primär-pulmonale (ähnlich einer Tuberkulose) oder disseminierte Form (v.a. Befall von Haut und Skelett). Sie tritt in Kanada und in den USA auf; seit 1954 autochthone Fälle auch in Afrika nachgewiesen.

Die *südamerikanische Blastomykose* kann als cutane Form mit Ulcerationen und Beteiligung der regionalen Lymphknoten verlaufen. Die extracutanen Formen gehen mit chronischen Lungenveränderungen einher. Sämtliche Organe können im Verlauf einer Dissemination befallen werden.

Laborbefunde. *Blastomyces dermatitidis*. Als Untersuchungsmaterial kommen in Betracht Sputum, Eiter, Exsudate, Urin und biotisches Material. Methoden: Direktpräparate, Kultur, Tierversuch (Mäuse, Meer-schweinchen oder Kaninchen sterben innerhalb von 5–20 Tagen). Antikörpernachweis: KBR, Immunodiffusion. Titeranstieg ist wichtig für die ätiologische Diagnose, da serologische Kreuzreaktionen.

Blastomyces brasiliensis (*Paracoccidioides brasiliensis*): Diagnose ähnlich wie bei *Blastomyces dermatitidis*. Tier-versuch, signifikanter Anstieg der komplementbindenden Antikörper, 2 Banden in der Immunodiffusion. Positiver Hauttest.

Therapie. Lokalisierte Blastomykosen können chirurgisch behandelt werden, generalisierte Formen mit Amphotericin B.

θ) Coccidioidomykose

Coccidioidomykose, eine stark kontagiöse Infektion mit dem Algenpilz *Coccidioides immitis*, kommt in Nord-, Mittel- und Südamerika vor, v.a. im Südwesten der USA und in Nordmexiko. Infektionen bei Erdarbeiten (u.a. bei Paläontologen) und im Labor häufig. Die Primärinfektion verläuft meist stumm, andernfalls können grip-pale Symptome, Lungenherde, Gelenkschmerzen (Wüstenrheumatismus) und Conjunctivitis auftreten. Echte miliare Früh- oder Spätsstreunungen mit chronischem Verlauf und Befall von Haut, Skelett, Hirnhäuten oder Urogenitalsystem sind selten.

In etwa 99% der Fälle können benigne Lungenherde beobachtet werden. Generalisierte granulomatöse Formen sind sehr selten.

Therapie. Amphotericin B; thoraxchirurgische Behandlung lokalisierter Lungenherde.

Therapie der Infektionskrankheiten

A. Allgemeine Behandlung

R. Eckhardt

Die Aufgabe des Arztes bei der Behandlung von Infektionskrankheiten umfaßt 3 Gebiete:

1. Wie bei allen Krankheiten ist unmittelbar dem Erkrankten durch sachgemäßes und zugleich aber auch rasches Handeln Hilfe zu bringen. Ohne Zweifel gehören die Erfolge der modernen Chemotherapie mit zu den entscheidenden medizinischen Errungenschaften dieses Jahrhunderts. Behandlungserfolge sind jedoch in den meisten Fällen nur dann zu erwarten, wenn die Therapie gezielt, d.h. erregerbezogen angelegt wird. Dies setzt eine klare und sichere Diagnose voraus, die rasch und mit allen zur Verfügung stehenden Mitteln gesichert werden muß. Ein zwar gut gemeinter, jedoch zu früher und damit unkritischer Einsatz von Chemotherapeutica bzw. Antibiotica führt in vielen Fällen nur zur endgültigen Verschleierung des Krankheitsbildes. Folgen sind einmal unnötige Behandlungen mit Antibiotica, zum anderen aber auch Therapieversager, die zu wiederholten und ungezielten Änderungen des Therapieschemas zwingen.
2. An der Verhinderung der weiteren Seuchenausbreitung mitzuwirken ist der Arzt durch Gesetz verpflichtet, indem er für die Isolierung des Erkrankten und die Durchführung der vorgeschriebenen Desinfektionsmaßnahmen Sorge trägt. Die laufende Desinfektion aller Ausscheidungen des Kranken, des Waschwassers, der Krankenwäsche, sämtlicher im Krankenzimmer befindlicher Gebrauchsgegenstände persönlicher und pflegerischer Art, Tragen einer besonderen Kleidung und Händedesinfektion beim Verlassen des Krankenzimmers seitens des Pflegepersonals und Arztes sind von größerer Bedeutung als die für viele Infektionskrankheiten zusätzlich vorgeschriebene Schlußdesinfektion des Krankenzimmers.

Der gesetzlichen *Meldepflicht* ist unverzüglich, spätestens aber innerhalb von 24 h nach erlangter Kenntnis nachzukommen.

Das Vierte Gesetz zur Änderung des Bundes-Seuchengesetzes vom 18. Dezember 1979 (seit 1. Januar 1980 in Kraft) schreibt vor, daß zur Meldung der behandelnde oder sonst hinzugezogene Arzt (bei Tollwutverdacht auch der Tierarzt), in besonderen Fällen jede sonstige mit der Behandlung oder Pflege des Betroffenen berufsmäßig beschäftigte Person, die hinzu-

gezogene Hebamme, auf Seeschiffen der Kapitän sowie die Leiter von Pflegeanstalten, Justizvollzugsanstalten, Heimen, Lagern, Sammelunterkünften und ähnlichen Einrichtungen verpflichtet sind. Die Meldung ist dem für den Aufenthalt des Betroffenen (z. B. Klinik) zuständigen Gesundheitsamt zu erstatten. Dieses hat das für die Wohnung des Betroffenen zuständige Gesundheitsamt unverzüglich zu benachrichtigen, wenn die Wohnung im Bereich eines anderen Gesundheitsamtes liegt. In Fällen mit Meldepflicht sind nicht nur die Aufnahme des Patienten in ein Krankenhaus oder Entbindungsheim, sondern auch dessen Entlassung unverzüglich dem zuständigen Gesundheitsamt anzuzeigen. In der Entlassungsanzeige muß angegeben werden, ob der Betroffene geheilt ist und ob er die Erreger einer übertragbaren Krankheit noch ausscheidet. Bei einigen Infektionen ist nur der Todesfall meldepflichtig, in anderen Fällen müssen bereits der Krankheitsverdacht, die Erkrankung (= definitive Krankheitsdiagnose) oder Ausscheidertum angezeigt werden (s. Tabelle 22). Das Bundes-Seuchengesetz sieht in Sonderfällen ebenfalls Meldepflicht vor. Dies trifft zu, wenn durch Krankheitserreger verursachte Erkrankungen in Krankenhäusern, Entbindungsheimen, Säuglingsheimen, Säuglingstagesstätten oder Einrichtungen zur vorübergehenden Unterbringung von Säuglingen nicht nur vereinzelt, sondern in Form von Ausbrüchen auftreten, es sei denn, daß die Erkrankten schon vor der Aufnahme an diesen Krankheiten erkrankt oder dessen verdächtig waren.

3. Unmittelbar gefährdete oder bereits in der Inkubation befindliche Personen in der Umgebung des Patienten sind zu belehren, zu überwachen und ggf. prophylaktischen Maßnahmen (Immun- bzw. Chemoprophylaxe) zu unterziehen.

1. Allgemeinbehandlung

Da die Chemotherapie in der Regel lediglich zu einer Vermehrungshemmung der kausalen Erreger (Bacteriostase) oder Reduktion der initialen Keimzahlen am Infektionsort (Bactericidie) führt und die definitive Vernichtung der Keime vom Körper selbst vollzogen werden muß, sind allgemeine therapeutische Maßnahmen zur Stärkung und Mobilisierung der körpereigenen Abwehr eine wichtige Aufgabe im Rahmen der Behandlung einer Infektionskrankheit.

Tabelle 22. Zusammenfassung der meldepflichtigen übertragbaren Krankheiten in der Bundesrepublik Deutschland (Viertes Gesetz zur Änderung des Bundes-Seuchengesetzes vom 18. Dezember 1979)

Meldepflicht bei:

Krankheitsverdacht, Erkrankung sowie Tod	Erkrankung sowie Tod
1. Botulismus	1. Angeborene
2. Cholera	a) Cytomegalie
3. Enteritis infectiosa	b) Listeriose
a) Salmonellose	c) Lues
b) übrige Formen einschließlich mikrobiell bedingter Lebensmittelvergiftung	d) Toxoplasmose
4. Fleckfieber	e) Rötelnembryopathie
5. Lepra	2. Brucellose
6. Milzbrand	3. Diphtherie
7. Ornithose	4. Gelbfieber
8. Paratyphus A, B und C	5. Leptospirose
9. Pest	a) Weil-Krankheit
10. Pocken	b) übrige Formen
11. Poliomyelitis	6. Malaria
12. Rückfallfieber	7. Meningitis/Encephalitis
13. Shigellenruhr	a) Meningokokkenmeningitis
14. Tollwut	c) andere bakterielle Meningitiden
15. Tularämie	c) Virusmeningoencephalitis
16. Typhus abdominalis	d) übrige Formen
17. Virusbedingtes hämorrhagisches Fieber (z. B. Lassa-Fieber, Marburg-Viruskrankheit)	8. Q-Fieber
	9. Rotz
	10. Trachom
	11. Trichinose
	12. Tuberkulose (aktive Form)
	a) der Atmungsorgane
	b) der übrigen Organe
	13. Virushepatitis
	a) Hepatitis A
	b) Hepatitis B
	c) nicht bestimmbare und übrige Formen
	14. Anaerobe Wundinfektion
	a) Gasbrand/Gasödem
	b) Tetanus

Meldepflicht bei:

Tod	Ausscheidertum
1. Influenza (Virusgrippe)	1. Choleraeribronen
2. Keuchhusten	2. Salmonellen
3. Masern	a) S. typhi
4. Puerperalsepsis	b) S. paratyphi A, B und C
5. Scharlach	c) übrige
	3. Shigellen

1. Unbedingte *Bettruhe* ist während der fieberhaften Phase und, wenn möglich, 1 bis 2 Tage länger bei schwereren Erkrankungen einzuhalten. Ausnahmen sind ältere Patienten, die bei leichteren Verläufen schon früh wieder aufstehen sollten oder denen von Anfang an eine sitzende Stellung zu gestatten ist.
2. Allgemeine *pflegerische Maßnahmen* umfassen tägliche Abwaschungen des ganzen Körpers, um Wundliegen und Hautinfekte zu verhindern. Der regelmäßige

gen Mundpflege ist bei Schwerkranken und Patienten unter hohen Corticosteroid Dosen oder intensiver Chemotherapie zur Bekämpfung des Soors besondere Beachtung zu schenken. Sachgerechte Lagerung sowie lokale Maßnahmen (kalte Abwaschungen, sorgfältiges Trocknen, evtl. mit Föhn, Einpudern) vermögen oftmals die Entwicklung eines Decubitus zu verhindern.

3. Die künstliche *Senkung des Fiebers* ist in der symptomatischen Behandlung das häufigste Erfordernis. Hohe Temperaturen sind oft von Kopfschmerz, Benommenheit, Apathie oder Delirien begleitet und stellen zudem eine Kreislaufbelastung dar. Es sollte jedoch bedacht werden, daß einige Erreger thermosensibel sind und Fieber somit eine Abwehraufgabe des Körpers erfüllt. Gegenmaßnahmen sind daher nur bei sehr hohen Temperaturen angezeigt. Die Fiebersenkung mit hydrotherapeutischen Anwendungen wie kühle Auflagen, Wickel, Abreibungen mit Essigwasser, Packungen (besonders in Serienanwendung) hat oft ohne Nebenwirkungen ebenso sicheren Erfolg wie diejenige mit Antipyretica, die in zu hohen Dosen zur Blutdrucksenkung bzw. zum Kreislaufkollaps führen oder in anderen Fällen Allergien verursachen können. Zur Bekämpfung des Kopfschmerzes haben sich Eisbeutel oder kalte Kompressen bewährt.
4. In der *Ernährung* des akut Fieberkranken gibt es kein diätetisches Schema. Bei voraussichtlich kurzer Krankheitsdauer sollte man sich nach den Wünschen des Patienten richten und ihn nicht unbedingt zur Nahrungsaufnahme nötigen. Bei langdauernder Erkrankung ist eine leicht verdauliche, breiig-flüssige, calorisch hochwertige Kost angezeigt, die in mehreren kleinen Mahlzeiten über den Tag verteilt gegeben wird. Reichliche Flüssigkeitszufuhr ist von großer Wichtigkeit, bei profusen Durchfällen und Erbrechen muß neben einer exakten Flüssigkeitsbilanzierung auch auf den Ausgleich von Elektrolyten geachtet werden.
5. *Corticosteroide* besitzen eine antiphlogistische, antitoxische, antiallergische und antipyretische Wirkung. Sie dämpfen somit unerwünscht starke Abwehrvorgänge und mindern die Toxinwirkung. Ihre Anwendung kommt dann in Betracht, wenn besonders schwere und toxische Verlaufsformen vorliegen (z. B. Miliartuberkulose, tuberkulöse Meningitis, toxischer Typhus, septischer Schock). Da Corticosteroide jedoch die mesenchymale Infektabwehr des Organismus schwächen, dürfen sie nur in Kombination mit einer gezielten Antibioticatherapie gegeben werden. Besonders zu achten ist auf Komplikationen, die durch Corticosteroide ausgelöst oder verschleiert werden können, wie „stumme“ Perforationen, Aktivierung einer Tuberkulose und Pilzsuperinfektionen.

B. Spezifische Therapie – Chemotherapie

G. Mössner und R. Thomssen*

I. Antibakterielle und antimykotische Chemotherapie

1. Grundbegriffe der Chemotherapie

Chemotherapeutica und Antibiotica stellen wesensverwandte Begriffe dar und weisen die verschiedene Herkunft der Stoffe auf – die Retorte des Chemikers oder die belebte Welt der Bakterien, Pilze und Pflanzen. Mit der chemischen Definierbarkeit beider Stoffgruppen, der Aufklärung der Struktur, der theoretischen und praktischen Möglichkeit der Synthese sowie der chemischen Abwandlung werden jedoch Begriffsunterscheidungen schwierig und weitgehend hinfällig. Die Bezeichnung Chemotherapie und Chemotherapeuticum werden daher in den folgenden Abschnitten als übergeordnete Begriffe gewählt.

Die Chemotherapie erstreckt sich heute auf folgende Gebiete:

- bakterielle Infektionen und Infektionskrankheiten, einschließlich der Tuberkulose,
- Protozoenkrankheiten
- Mykosen,
- Wurmkrankheiten,
- Viruskrankheiten
- sowie die Chemotherapie bei Tumoren.

Am weitesten fortgeschritten ist z. Z. die Chemotherapie bakterieller und mykotischer Infektionen.

Den größten Raum nimmt die antibakterielle Chemotherapie ein. Wir verfügen heute über eine große Zahl wirksamer Substanzen. Die therapeutischen Möglichkeiten sind mannigfaltiger geworden, die Therapieerfolge sind rationeller und optimaler zu gestalten.

Aus ökologischer Sicht stellt die Chemotherapie einen Selektionsvorgang dar. In allernächster Zeit ist nicht mit der Realisierung grundsätzlich neuer Prinzipien zu rechnen. Die Ausarbeitung eines anderen Konzepts kann als Stimulierung der Abwehrfunktionen des Wirtsorganismus definiert werden.

Die *Wirkungsmechanismen* der Chemotherapeutica, der Angriffspunkt im Stoffwechsel und Fermentsystem der Bakterienzelle ist heute bei den meisten Präparaten bekannt.

Der Antagonismus zur p-Aminobenzoessäure liegt der Sulfonamidwirkung zugrunde und führt zu einer Blockierung der Folsäuresynthese, die auch Trimethoprim, der Kombinationspartner von Sulfamethoxazol in Cotrimoxazol, erreicht, wodurch der synergistische Effekt des Kombinationschemothera-

peuticums verständlich wird. Die spezifische Wirkung der Antibiotica ist weitaus komplexer; so greifen die β -Lactamantibiotica (Penicilline und Cephalosporine) hemmend in die Biosynthese der Bakterienzellwand ein und aktivieren Zellwandautolysine. Außerdem werden sie nach Durchdringen der Zellwand an das Penicillin-Bindeprotein (PBP) der Zellmembran gebunden. Bei anderen beruht der Wirkungsmechanismus auf einer Einwirkung auf die Cytoplasmamembran (Polypeptidantibiotica: Polymyxin B, Colistin), auf einer Blockierung von Stoffwechselreaktionen (Proteinsynthese: Chloramphenicol, Aminoglykoside, Tetracycline, Lincomycin, Fusidinsäure) oder einer Störung der Nucleinsäuresynthese.

Die antibakterielle Wirkung läßt 2 Wirkungstypen unterscheiden: *Bacteriostase* (z. B. Tetracycline, Chloramphenicol, Sulfonamide) und *Bactericidie* (z. B. Penicilline, Cephalosporine, Polypeptidantibiotica, Aminoglykoside). Die bactericide Wirkung ist der bacteriostatischen immer überlegen. Absolut bactericide Präparate wirken auch auf nichtproliferierende Keime abtötend (Polymyxin B, Colistin); degenerativ-bactericide Präparate können nur proliferierende Keime abtöten (Penicilline, Cephalosporine), wie aus den Wirkungsmechanismen abgeleitet werden kann. Die Aminoglykoside lassen durch ihren die Proteinsynthese verfälschenden Wirkungstyp die größte Effektivität in der Proliferationsphase erwarten, können aber auch – allerdings schwächer – auf ruhende Keime wirken. Primär bacteriostatische Präparate können in hohen Konzentrationen bactericide Effekte erzielen, bactericide Verbindungen führen in niederen Konzentrationen nur zu einer Hemmung des Bakterienwachstums.

Entscheidend für den Wirkungstyp ist letztlich die *In-vivo*-, d. h. am Ort der Infektion erreichbare *Wirkstoffkonzentration*. Unter *minimaler Hemmkonzentration* (MHK) verstehen wir die unteren Grenzwerte der Bacteriostase in vitro. Die MHK wird vergleichend als Maßstab der antibakteriellen Wirksamkeit der Chemotherapeutica herangezogen. Die *minimale bactericide Konzentration* (MBK) ist dementsprechend die niederste Chemotherapeuticakonzentration, welche zu einer irreversiblen Keimschädigung führt; sie beträgt meistens ein Mehrfaches der MHK.

2. Grundlagen einer Chemotherapie

Die Chemotherapie bakterieller Infektionen kann nicht anhand vereinfachender Wirkungsspektren, Indikationsschemata und Tabellen, also in der Art eines „Antibioticafahrplanes“ durchgeführt werden. Eine eingehende Kenntnis des gesamten Wirkungskomplexes, v. a. auch der Probleme der Chemotherapie, sind unbedingte Grundlagen:

- a) *Beeinflußbarkeit der vorliegenden Erreger durch Chemotherapeutica,*
- b) *pharmakokinetische sowie chemisch-physikalische Eigenschaften der Chemotherapeutica,*
- c) *Applikationsmöglichkeiten der Chemotherapeutica,*
- d) *Kenntnis der Probleme und Grenzen der Chemothera-*

* Von R. Thomssen stammt der Abschnitt II. Viruschemotherapie und Viruschemoprophylaxe.

pie: Toxizität, Nebenwirkungen, Resistenzerscheinungen und Infektionswechsel.

Die Voraussetzung der sinnvollen Chemotherapie ist eine präzise klinische Diagnose, die mit hinreichender Wahrscheinlichkeit Schlüsse auf die vorliegenden Erreger erlaubt.

Der Nachweis der Krankheitserreger, oft auch das Antibiogramm (Empfindlichkeitsprüfung der Erreger gegenüber Antibiotica) sind die zu schaffenden Grundlagen einer *gezielten* rationalen Chemotherapie. Diese Idealforderung ist in der Praxis verständlicherweise nicht immer zu erfüllen. Bei Versagen der Chemotherapie, bei akut bedrohlichen Infektionen (Sepsis, Endokarditis, Meningitis u. a.) und bei chronischen Infektionen kann auf den Erregernachweis und die Resistenzbestimmung nicht verzichtet werden. Da diese Untersuchungsergebnisse bis zum Therapiebeginn meist nicht abgewartet werden können, wird entweder eine *kalkulierte Chemotherapie*, die sich nach dem potentiellen Erregerspektrum richtet, oder eine möglichst lückenlose „*Omnispektrumchemotherapie*“ gewählt.

Über die in Frage kommenden Antibiotica können Wirkungsspektren oder Indikationsschemata grob orientieren (Abb. 52–54). Für die Indikation ist eher der negative Aussagewert des Spektrums, d. h. der Hinweis, bei welchen Erregern keine Wirksamkeit zu erwarten ist, von Bedeutung.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften der Chemotherapeutica, Resorption, Blutspiegel, Diffusion ins Gewebe, in Organe und Körperhöhlen, Metabolisierung, sowie Ausscheidungsverhältnisse spielen neben Dosierungsfragen und der Applikationsmöglichkeit für die Erreichung therapeutisch wirksamer Konzentrationen am Infektionsherd eine wesentliche Rolle. Im Plasma

und am Entzündungsherd müssen Substanzkonzentrationen erreicht werden, welche die minimale Hemmkonzentration der zu behandelnden Bakterien überschreiten, und zwar während einer genügend langen Einwirkungszeit. Die Erreichbarkeit der Infektionsherde vom Blutweg her sowie die speziellen pathologisch-anatomischen Verhältnisse beeinflussen das Zustandekommen wirksamer Konzentrationen. Die antibakterielle Wirkung wird aber noch durch eine Reihe weiterer Eigenschaften beeinflusst: z. B. Zellpenetrationsfähigkeit, Bindung an Target-Proteine, Bactericidiekinetik.

Die chemisch-physikalischen Eigenschaften der Chemotherapeutica, die Löslichkeit, ihre Stabilität in Lösung, die Möglichkeit der Inaktivierung durch körpereigene oder bakterielle Fermentsysteme sowie das pH-Optimum der Wirksamkeit müssen weiterhin bei der Wahl der Chemotherapeutica berücksichtigt werden.

Wesentlich ist weiterhin der Grad der Eiweißbindung. Chemotherapeutica werden durch diese Bindung vorwiegend an Serumalbumine reversibel inaktiviert. Gewebeproteine sind jedoch in ihrer Zusammensetzung und Struktur unterschiedlich von den Serumeiweißkörpern. Die Angabe der Serumeiweißbindung bietet daher keine Beurteilungsgrundlage. Es gibt derzeit keine Möglichkeit, einen nachteiligen Effekt im Eiweißbindungsfaktor einer Verbindung zu sehen. Extreme Eiweißbindungen sollten jedoch negativ bewertet werden.

3. Probleme der Chemotherapie

Toxizität und Unverträglichkeit stellen bei den heute handelsüblichen Chemotherapeutica Komplikationsmöglichkeiten dar, die bei sorgfältiger Dosierung und Be-

Abb. 52. Wirkungsspektrum wichtiger Antibiotica (vorwiegend mit breiter Wirkungsfläche). Pseudomonaswirkung bei Cephalosporinen nur durch Verbindungen der 3. Generation

Abb. 53. Antibiotica mit begrenztem Wirkungsbereich (Wirksamkeit gegenüber grampositiven Bakterien)

Abb. 54. Antibiotica mit begrenztem Wirkungsbereich (Wirksamkeit gegenüber gramnegativen Bakterien)

schränkung der Therapiedauer sowie eingehender Beobachtung des Patienten und Kenntnis der Nebenwirkungen weitgehend vermeidbar sind.

Allergische Reaktionen können im Verlauf der Penicillin-, Cephalosporin-, Aminoglykosid- und Sulfonamidtherapie, besonders bei lokaler oberflächlicher Anwendung, selten dagegen bei den Tetracyclinen und Chloramphenicol, beobachtet werden. Lebensbedrohlich,

doch selten ist der anaphylaktische Schock bei Penicillin, noch seltener bei Streptomycin.

Die **Hemmung der Immunisierung** ist v. a. bei der Chemotherapie von Typhus, Rickettsiosen und Tularämie von erheblicher praktischer Bedeutung. Bei frühzeitigem Behandlungsbeginn wird die Entwicklung körpereigener Abwehrkräfte verhindert, so daß häufig Rezidive als Folge einer Behandlung mit nur bacteriostatisch wirk-

samen Chemotherapeutica beobachtet werden können.

Die meisten „*Therapieversager*“ haben ihre Ursache in diagnostischen Fehlern, einer unkritischen symptomatischen Chemotherapie (Fieber als Indikation!) sowie einer offensichtlichen Überbewertung der Chemotherapeutica.

Bei Krankheitsfällen, bei denen Steinbildungen mit Abflußverlegungen, Nekrosen, Schwielenbildungen, Knochensequester, verschwartete Empyeme u.a. vorliegen, führt die Chemotherapie nie zu einem endgültigen Erfolg. Der Wert einer Antibiotikatherapie kann bei solchen Fällen in der Beseitigung septischer Zustände, der Abgrenzung des Infektionsherdes und damit der Vorbereitung für einen operativen Eingriff liegen.

Die biologischen Probleme der Chemotherapie stellen die Resistenz der Bakterien, der Infektionswechsel sowie die Superinfektion dar. Die natürliche *Resistenz* von Bakterienarten gegenüber einzelnen Chemotherapeutica ist aus den abgebildeten Wirkungsspektren (Abb. 52–54) ersichtlich (z. B. gramnegative Stäbchenbakterien gegenüber Penicillin G):

Ein schwieriges therapeutisches, oft auch epidemiologisches Problem stellen jedoch primär resistente Varianten von Erregerarten dar, die i. allg. empfindlich gegenüber bestimmten Chemotherapeutica sind und in den meisten Bakterienpopulationen in geringer Zahl (etwa $1:10^6$ – $1:10^{11}$) enthalten sind (Mutationsresistenz). Bedeutung kommt ihnen nur infolge der Selektion – z. B. durch Antibiotica – zu. Empfindliche Keime werden unterdrückt, die resistenten können infolge ihres Selektionsvorteils ungehemmt überwuchern.

Eine sekundäre „erworbene“ Resistenz tritt im Verlauf einer Chemotherapie auf. Diese Resistenzform ist wesentlich seltener, als meist angenommen wird (z. B. langdauernde Chemotherapie der Tuberkulose oder Anwendung von Chemotherapeutica mit hoher Resistenzquote). Die sekundäre Resistenzentwicklung kann als One-step-mutation (z. B. Streptomycin) rasch erfolgen; häufiger entwickelt sie sich langsam und stufenweise (Multiple-step-mutation, z. B. Penicilline, Cephalosporine).

Das Phänomen der übertragbaren Resistenz beruht auf der Übertragung genetischen Materials von einer Bakterienzelle auf eine andere; im Falle der Übermittlung von Mehrfachresistenzen kommt diesem Phänomen eine hohe praktisch-therapeutische Bedeutung zu.

Besitzen Antibiotica gleiche Angriffspunkte an der Bakterienzelle, wie es bei chemisch nahe verwandten Antibiotica wahrscheinlich ist, kann ein Übergreifen der Resistenz, Parallelresistenz (Kreuzresistenz), beobachtet werden (z. B. Penicilline, Cephalosporine, Tetracycline, Antibiotica der Erythromyngruppe, ferner Aminoglykosidantibiotica sowie Antibiotica der Polymyxingruppe).

Mehrfachresistenzen gegenüber mehreren Antibiotica können v. a. bei Staphylokokken und gramnegativen Bakterien beobachtet werden. Ihr gehäuftes Vorkommen in Kliniken und das Auftreten schwer beeinflus-

ser Infektionen der Patienten, die bald nach ihrer Aufnahme diese Keime tragen, sind die Ursachen des gefürchteten Hospitalismus. Der Trend zu Hospitalinfektionen durch gramnegative Keime hat sich in den letzten Jahren zugunsten der grampositiven Bakterien (v. a. Staphylokokken) wieder umgekehrt.

Das zweite wesentliche biologische Problem der Chemotherapie ist der *Infektionswechsel*, d. h. der Ersatz der ursprünglichen sensiblen Krankheitserreger durch resistente Bakterien. Dieses Phänomen kann oft von einer endogenen oder exogenen Superinfektion nicht sicher getrennt werden. Bei der endogenen Superinfektion können opportunistisch pathogene Mikroorganismen infolge Abwehrschwäche hartnäckige Krankheitsbilder verursachen. Der Hospitalismus ist eine Sonderform der exogenen Superinfektion. Die wichtigsten Maßnahmen zur Verminderung hospitalerworbener (= nosokomialer) Infektionen sind: eine rationelle Chemotherapie sowie eine Intensivierung der Krankenhaushygiene.

Außerhalb des eigentlichen Krankheitsprozesses kann durch *gleichzeitige, unbeabsichtigte Reduzierung der normalen Bakterienflora* das physiologische Gleichgewicht und damit ein natürlicher Antagonismus dieser Keime untereinander entscheidend verändert werden, so daß *neue Krankheitssyndrome* beobachtet werden können. Diese biologischen Nebenwirkungen können v. a. bei Verwendung der Breitspektrumantibiotica auftreten und werden vorwiegend an den Schleimhäuten (Mundhöhle, Respirationstrakt, Darmtrakt, Urogenitaltrakt) sowie auf der Haut beobachtet. Weiterhin können *avitaminotische Symptome* durch Hemmung der enteralen Vitaminsynthese, besonders bei längerdauernder Chemotherapie, auftreten.

4. Kombinationstherapie

Eine sinnvolle Kombinationstherapie stellt eine wesentliche Bereicherung der chemotherapeutischen Möglichkeiten dar, während eine unkritische Polypragmasie v. a. bei ungeklärter ätiologischer Diagnose mehr Nachteile als Vorteile bringen kann.

Eine Kombinationstherapie ist unter bestimmten Bedingungen nützlich und indiziert zur:

1. *Verbreiterung des antibakteriellen Wirkungsbereiches,*
2. *Erzielung eines Synergismus,*
3. *Verzögerung der Resistenzentwicklung (z. B. Tuberkulosetherapie),*
4. *Reduzierung der Toxizität.*

Vor allem bei Mischinfektionen oder in Notfallsituationen ist eine Kombinationstherapie angebracht, die bei entsprechender Auswahl der Kombinationspartner einen synergistischen Effekt erwarten läßt, z. B. Kombination degenerativ-bactericider Präparate (Penicilline, Cephalosporine) mit solchen, welche auch auf ruhende Keime wirken (Aminoglykoside). Die Kombination von Antibiotica, welche die Biosynthese der Bakterienzellwand hemmen (Penicilline, Cephalosporine), mit den klassischen Breitspektrumantibiotica vom bacteriostati-

schen Wirkungstyp (z. B. Tetracycline) ist durch ihren – zumindest partiell – antagonistischen Effekt ungünstig zu beurteilen.

5. Chemoprophylaxe

Neben der Immunprophylaxe bei Infektionskrankheiten hat die Chemoprophylaxe nur eine begrenzte Bedeutung.

Im Bereich der inneren Medizin hat die Chemoprophylaxe v. a. bei epidemischem Auftreten von Meningokokkeninfektionen, bei Scharlach, Ruhr und Pest sowie zum Schutze der unmittelbaren Umgebung der Erkrankten Bedeutung erlangt. Eine Langzeitprophylaxe ist nur beim rheumatischen Fieber und in Einzelfällen bei der chronischen Pyelonephritis und chronischen Bronchitis indiziert. Bei Blutkrankheiten kann eine zeitlich begrenzte Chemoprophylaxe zum Ersatz der darniederliegenden Abwehrkräfte bei Agranulocytosen, Leukämien u. a. wertvoll sein. Eine wesentliche Rolle spielt die Chemoprophylaxe als Schutz bei Eingriffen im Bereich der Mundhöhle (zur Vermeidung von Endocarditis lenta bei bestehenden Herzklappenfehlern); bei zahlreichen chirurgischen, urologischen und gynäkologischen Operationen sowie bei Eingriffen im Hals-Nasen-Ohren-Gebiet muß sie sorgfältig erwogen werden.

6. Sulfonamide, weitere Chemotherapeutica und Antibiotica

a) Sulfonamide

Dies ist die Gruppenbezeichnung für die antibakteriell wirksamen Derivate des ersten Sulfanilamids Prontosil.

Das charakteristische Grundgerüst ist durch die an einen Benzolring gebundene Sulfonamidgruppe und eine in Parastellung dazu substituierte Aminogruppe charakterisiert.

Man unterscheidet Kurzzeit-, Mittelzeit- und Langzeit-sulfonamide und schwer resorbierbare Sulfonamide.

Eigenschaften. Sie haben ein breites Wirkungsspektrum und werden außer den letztgenannten gut resorbiert. Bemerkenswert sind die günstigen Diffusionsverhältnisse im Liquor. Eine Resistenzentwicklung während der Therapie ist selten und stellt kein ernstes Problem dar. Toxische Nebenwirkungen sind unter den optimalen Sulfonamidverbindungen gegenüber den früher üblichen seltener; allergische Reaktionen sind relativ häufig. Die Nachteile sind eine geringere Wirkungsintensität im Vergleich zu den Antibiotica und ein langsamerer Wirkungseintritt nach Latenzzeit. Sulfonamide werden durch Serum, Eiter- und Eiweiß-Zerfallprodukte sowie Gewebeautolysate inaktiviert. Die Diffusion in nekrotische Herde ist ungenügend.

Indikationen. Die Anwendung von Sulfonamiden bei Allgemeininfektionen wurde drastisch eingeschränkt

und bleibt wenigen Spezialindikationen vorbehalten: Nocardiose und Ulcus molle, als gleichwertige Alternative bei Trachom und Einschlusskörperchenconjunctivitis, bei Toxoplasmose in Kombination mit Pyrimethamin.

Sulfonamidkombinationspräparate

Benzylpyrimidin-Sulfonamid-Kombinationen. Als wichtige Alternative zu einer Antibioticamedikation haben sich Kombinationen von Sulfonamiden mit Trimethoprim bzw. Tetroxoprim erwiesen. Eindeutige Vorteile in der klinischen Wirksamkeit innerhalb der Gruppe lassen sich kaum aufzeigen.

Ein Synergismus führt zu einem bactericiden Effekt, der *Wirkungsbereich* dehnt sich auch auf Staphylokokken, Streptokokken, Streptococcus faecalis, Neisserien, Proteus-Arten, E. coli, Haemophilus influenzae, Klebsiellen- und Enterobacterarten, Salmonellen und Shigellen aus, allerdings mit z. T. wechselnden Empfindlichkeiten. Insgesamt kann ein den Antibiotica ebenbürtiger Wirkungsgrad erreicht werden.

Die *pharmakokinetischen* Gegebenheiten lassen auch in vivo den synergistischen Effekt erwarten.

Die Möglichkeiten zur oralen und parenteralen Therapie dehnt die Anwendung des Kombinationschemotherapeuticums auf nahezu alle *Indikationen* mit empfindlichen Keimen aus. Es füllt weitgehend die Lücke, welche durch den Verzicht auf Chloramphenicol entstanden ist. Selbst die Therapie des Typhus abdominalis hat ebenbürtige Erfolge geliefert. Die Indikation bei der Sanierung von Salmonellendauerausscheidern läßt günstigere Ergebnisse erwarten. Zur Therapie der nachgewiesenen Pneumocystis-carinii-Pneumonie sind 3fach höhere Dosierungen erforderlich.

Als *Nebenerscheinungen* sind gastrointestinale Erscheinungen und allergische Reaktionen zu nennen, ferner reversible Leuko- und Thrombocytopenien. Das Kombinationspräparat ist im ersten Trimenon einer Schwangerschaft *kontraindiziert*. Die Erwachsenen-dosierung für Cotrimoxazol beträgt 2 × 2 Tabl./d (oder 2 × 1 Tabl. der „forte“-Version).

„Klassische“ Firmenbezeichnungen: Co-trimoxazol: Bactrim, Eusaprim, u. a.; Co-Trimetrol: Lidaprim; Co-Trimazin: Triglobe; Co-Tetroxazin: Sterinor, Tibirox. Trimethoprim ist auch als Monosubstanz verfügbar (Trimanyl, Trimono).

Weitere Chemotherapeutica

Nitrofurantoin (Furadantin, Ituran u. a.) mit einer Wirksamkeit gegen E. coli, Staphylokokken, Enterokokken, Proteus-Bakterien (unterschiedliche Empfindlichkeit), Klebsiella-Enterobacter wird nach oraler und parenteraler Gabe rasch – zu etwa 30–40% in aktiver Form – mit dem Urin ausgeschieden. Antibakteriell wirksame Serum- und Gewebekonzentrationen können nicht erreicht werden. Der *Indikationsbereich* erstreckt sich daher vorwiegend auf akute, unkomplizierte Harnwegsinfektionen (Hohlwegsinfektionen). Resistenzsteigerungen werden selten beobachtet.

Als *Nebenerscheinungen* können Brechreiz und Erbrechen, zentralnervöse Symptome (Kopfschmerzen, Schwindel), periphere Neuritiden (besonders bei Niereninsuffizienz), selten Hämopathien und allergische Reaktionen auftreten, vereinzelt partiell reversible Lungenfibrosen. In verschiedenen Testsystemen wurden mutagene und onkogene Wirkungen beschrieben.

Die *Applikationsart* der Wahl ist die orale Gabe, weiterhin sind Instillationen möglich.

Dosierung: durchschnittlich 5 mg/kg KG, bei Erwachsenen jedoch nicht mehr als 300 mg; Instillationen: 100 mg in 100–200 ml Flüssigkeit. Eine orale Dauerbehandlung ist unter ärztlicher Überwachung möglich (evtl. Reduzierung der Dosis bis 50 mg täglich). Nitrofurantoin wird heute möglichst durch besser verträgliche Chemotherapeutica ersetzt.

Nitrofurazon (Furacin) und Nifuratel (Inimur) werden nur lokal angewendet; Wirkungsbereich wie Nitrofurantoin, Nifuratel wirkt außerdem gegen *Candida albicans* und Trichomonaden.

Chinolone (Gyrasehemmer)

Das gemeinsame Wirkprinzip der Gyrasehemmer ist die Hemmung der bakteriellen DNA-Gyrase; hierdurch ergibt sich die bactericide Wirksamkeit dieser Verbindungen. Die wichtigsten Vertreter einer älteren Generation sind die Harnwegchemotherapeutica Nalidixinsäure (Nogram) und Pipemidsäure (Deblaston), sie haben im wesentlichen nur noch historische Bedeutung. Die zweite Generation umspannt neuere, fluorierte Derivate, die wesentlich aktiver sind und ein verbreitertes Wirkungsspektrum besitzen: während Norfloxacin nur bei Harnwegsinfektionen Anwendung findet, sind Ofloxacin, Enoxacin und Ciprofloxacin auch für die Indikation bei systemischen Infektionen geeignet; Pefloxacin befindet sich im Stadium der klinischen Prüfung (Abb. 55). Der große Wert dieser Gyrasehemmer liegt außer in den antibakteriellen Eigenschaften in einer fehlenden Parallelresistenz und Parallelallergie zu bisher bekannten Antibiotica, in der Möglichkeit der oralen und z.T. auch parenteralen Anwendung, einer geringen Tendenz zur Resistenzentwicklung und schließlich in einer akzeptablen Quote von Nebenerscheinungen.

Wirkungsspektrum. Es führt von den grampositiven Bakterien (allerdings hier mit relativen Schwächen gegen Streptokokken (hämolyisierende Streptokokken, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus faecalis*) zu einer hohen Wirksamkeit bei den gramnegativen Kokken (*Neisseria gonorrhoeae* und meningitidis) und gramnegativen Stäbchen (*Haemophilus influenzae*, Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*) einschließlich Salmonellen, Shigellen, Campylobacter-Arten, Yersinien, Vibrionen bis zu den Legionellen, Mykobakterien, Chlamydien und Mykoplasmen. Anaerobier sind größtenteils als resistent einzustufen. Ciprofloxacin besitzt unter den Gyrasehemmern die höchste antibakterielle Wirksamkeit.

Pharmakokinetik. Gute bzw. befriedigende Resorption nach peroraler Gabe, am besten bei Ofloxacin, das auch die geringste Metabolisierungsrate aufzuweisen hat. Die parenterale Anwendung ist bei Ciprofloxacin und in Kürze auch bei Ofloxacin möglich. Die Konzentrationen in Geweben und Körperflüssigkeiten – z.T. über den Plasmaspiegeln liegend – legen eine günstige klinische Wirksamkeit nahe. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend renal, bei Ciprofloxacin auch biliär.

Nebenwirkungen treten bei ca. 4% der Behandelten auf. Es handelt sich um gastrointestinale Beschwerden, seltener Schwindel, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Konvulsionen (Psychosen?), Tinnitus, ferner Transaminaserhöhungen, reversible Blutbildveränderungen (Leukopenie, Eosinophilie), Hautreaktionen. Interaktionen sind bei gleichzeitiger Gabe von Theophyllin möglich (Enoxacin).

Indikationen. Therapie von Infektionen der unteren und oberen Harnwege; Gonorrhoe; geeignet auch zur Therapie von Enteritiden sowie zur selektiven Dekontamination des Darmes bei Leukämie. Bei Atemwegsinfektionen kommen nur ausgewählte Indikationen in Betracht

Abb. 55. Strukturformeln der alten Gyrasehemmer und der neueren Derivate

(Wirksamkeit gegen Streptokokken, speziell *Streptococcus pneumoniae* unzuverlässig), im übrigen Weichteilinfektionen, d.h. alle bakteriellen Infektionen außer Infektionen mit Anaerobierbeteiligung. Vor allem die Möglichkeit, Pseudomonasinfektionen oral behandeln zu können, stellt einen echten Fortschritt dar.

Kontraindikationen. Kinder und Jugendliche in der Wachstumsphase sowie Frauen während Schwangerschaft und Stillperiode, Überempfindlichkeit gegenüber den Gyrasehemmern, Patienten mit Anfallsleiden.

Dosierung. Norfloxacin (Barazan) 2×400 mg oral, Ofloxacin (Tarivid) 2×200 mg oral, Ciprofloxacin (Ciprobay) 2×250 – 500 mg oral/parenteral, Enoxacin (Gyramid) 2×400 mg oral.

b) Penicilline

Penicillin G ist der antibiotische Wirkstoff des Schimmelpilzes *Penicillium notatum*; es wird auch heute noch ebenso wie Penicillin V (erstes oral anwendbares Penicillin) biosynthetisch gewonnen. Seit der Strukturaufklärung des Grundgerüsts, der 6-Aminopenicillansäure, konnten zahlreiche teilsynthetische Verbindungen hergestellt werden.

Charakteristischer Bestandteil der 6-Aminopenicillansäure ist der β -Lactamring, den die Penicilline und Cephalosporine gemeinsam haben. Sie werden daher auch unter dem Oberbegriff *β -Lactamantibiotica* zusammengefaßt. Der β -Lactamring ist aber auch der „neuralgische“ Punkt vieler Penicilline; durch ein Enzym der Staphylokokken, der Penicillinase – eine von vielen β -Lactamasen – wird der β -Lactamring z.B. gesprengt und Penicillin damit inaktiviert.

Penicillin G

Das *Wirkungsspektrum* des Penicillins umfaßt v.a. grampositive Bakterien (nicht β -Lactamase-bildende Staphylokokken), gramnegative Kokken und *Treponema pallidum*. Hier ist Penicillin G auch heute noch allen Penicillinen und anderen Antibiotica überlegen.

Die geringe Säurestabilität bedingt die unzureichende Resorption nach oraler Gabe, die rasche renale Elimination erfordert 6stündliche i.v.-Gaben von wasserlöslichem Penicillin G; i.m. werden Kombinationen aus gut wasserlöslichem Penicillin G und schwer löslichen Depotpenicillinen – vorwiegend Procain-(Novocain-)Penicilline – bevorzugt.

Indikationen. Neben der parenteralen Therapie der Gonorrhoe und Lues sind die Therapie der Endocarditis lenta und der eitrigen Meningitis (Meningokokken, Pneumokokken), Pneumokokkenpneumonien und Streptokokkeninfektionen (Erysipel, u.a.) klassische Penicillin-G-Indikationen; ferner kommen alle schweren Infektionen mit Penicillin-G-empfindlichen Erregern in Betracht.

Nebenerscheinungen. Bei massiver Dosierung und intrathekalen Gaben sind neurotoxische Reaktionen möglich, allergische Erscheinungen in 2–3% der Fälle (cave anaphylaktischer Schock nach wiederholter Gabe! Stets vor Penicillingabe Anamnese bezüglich Penicillinallergie erheben!). Cave Herxheimer-Reaktion, v.a. bei der Therapie der Lues.

Orale Penicilline

Penicillin V = Phenoxymethyl-Penicillin (Beromycin, Immunocillin, Isocillin, Ispenoral, Oспен, u.a.) ist ein biosynthetisch gewonnenes säurestabiles Penicillin; *Propicillin* und *Azidocillin* sind halbsynthetische, säurestabile Oralpenicilline (Tabelle 23).

Der Wirkungsbereich entspricht dem des Penicillin G. Trotz Unterschieden in der antibakteriellen Aktivität und Pharmakokinetik sind die verschiedenen Oralpenicilline in der klinischen Wirksamkeit gleichwertig. Die Sensibilisierungsgefahr ist geringer als bei parenteraler Gabe von Penicillin G; neurotoxische Reaktionen sind nicht möglich, Magenunverträglichkeit ist selten.

Hauptindikationen sind leichtere Infektionen durch Penicillin-empfindliche Bakterien (Angina, Scharlach, Erysipel, Scharlachprophylaxe, Rezidivprophylaxe des rheumatischen Fiebers). Azidocillin wirkt zusätzlich auf *H. influenzae* und Bordetellen und eignet sich daher für die Anwendung im HNO-Bereich und bei der chronischen Bronchitis.

Penicillinasefeste, sog. Staphylokokkenpenicilline. Isoxazolyl-Penicilline (säurestabil): Oxacillin (Cryptocillin, Stapenor); Dicloxacillin (Dichlor-Stapenor), Flucloxacillin (Staphylex).

Dicloxacillin und *Flucloxacillin* sind als optimale orale Verbindungen anzusehen (mit leichten Vorteilen zugunsten Flucloxacillin). Indikationen: Infektionen mit Penicillin-G-resistenten Staphylokokken; für diese Indikation sollten die Staphylokokkenpenicilline reserviert bleiben. Gegenüber den anderen Keimen des Penicillin-G-Wirkungsbereiches sind Penicillin G und die Oralpenicilline wirksamer.

Bei parenteraler Gabe Oxacillin oder Flucloxacillin verwenden (Venenterträglichkeit; Cave: neurotoxische Reaktionen bei Höherdosierung).

Aminopenicilline. Die Nachteile des „klassischen“ Aminopenicillins *Ampicillin* (Amblosin, Binotal, Penbrock, Penbristol u.a.): relativ schlechte Resorption aus dem Magen-Darm-Kanal und hohe Exanthemrate waren der Anstoß zu Weiterentwicklungen unter Wahrung oder Ausweitung des Wirkungsspektrums (Wirkungsbereich von Ampicillin wie Penicillin G zuzüglich gegen Enterokokken und gramnegative Bakterien: Influenza-Bakterien, *E. coli*, Proteus-Bakterien, Salmonellen, Shigellen u.a.):

1. *Ester des Ampicillins* („Proaminopenicilline“): (Bacampicillin, Penglobe).
2. *Abwandlungen des Ampicillin-Moleküls*: Epicillin (Spectacillin), Amoxicillin (Amoxypen, Clamoxyl).

Tabelle 23. Dosierung und Applikationsarten der Penicilline

Penicilline (generic name)	Handelsnamen in Deutschland	Wirkungsspektrum	Applika- tionsart	Dosierung (pro die)
Benzyl-Penicillin (Penicillin G)	Verschiedene	Grampositive Bakterien und gramnegative Kokken = klassische Penicillin- indikation	Parenteral	0,8–1,0–2,0 Mega I. E. und mehr
Penicillin V	Beromycin Immunocillin Isocillin Ispenoral Ospen		Oral	0,6–1,2–3,0 Mega I. E. und mehr (0,6 Mega = 360 mg) (Tabl. zu 0,2, 0,4, 0,6, 1,2 und 1,5 Mega I. E.)
Propicillin	Baycillin Oricillin		Oral	3 × 1–2 Tabl. (Tabl. zu 0,4, 0,6, u. 1 Mega I. E., 1,2 Mega = 840 mg)
Azidocillin	Syncillin			3 × 1 Tabl. (Tabl. zu 750 mg)
Oxacillin	Cryptocillin Stapenor	Penicillin-G-resistente Staphylococcus aureus	Oral, Parenteral	4 × 0,75 g = 3 g (Kps. zu 250 mg, Amp. zu 0,5 und 1 g)
Dicloxacillin	Dichlor-Stapenor		Oral, Parenteral	4 × 0,5–1 g = 2–4 g (Kps. zu 250 mg, Amp. zu 500 mg)
Flucloxacillin	Staphylex		Oral, Parenteral	4 × 0,5–1 g = 2–4 g (Kaps. zu 250 und 500 mg, Amp. zu 0,25 g, 0,5 g, 1 g)
Ampicillin	Amblosin Binotal Pen-Bristol	Grampositive Keime und gramnegative Kokken, gramnegative Stäbchen	Oral, Parenteral	4 × 500 mg–1 mg = 2–4 g und mehr, (Kps. zu 250 und 500 mg, Tabl. zu 1 g, Amp. zu 0,5, 1, 2 und 5 g)
Bacampicillin	Ambacamp Penglobe		Oral	3 × 800 mg (Tabl. zu 800 mg)
Epicillin	Spectacillin		Oral, Parenteral	3 × 1 g und mehr (Drg. zu 1 g, Amp. 2 g)
Amoxycillin	Amoxyphen Clamoxyl		Oral, Parenteral	3 × 0,5 (0,75–1 g) oral, 3 × 1–2 g und mehr parenteral, (Kps. zu 0,5 g, Tabl. zu 0,75 und 1 g, Amp. zu 0,5, 1, 2 g)
Ticarcillin	Aerugipen	Wie Ampicillin ferner indolpositiv Proteus und Pseudomonas	Parenteral	3–4 × (1–)2 g und mehr, (Amp. zu 1, 2, 5 und 10 g)
Azlocillin	Securopen	Vorwiegend Pseudomonas (sonst wie Carbenicillin bzw. Ticarcillin)	Parenteral	3 × 2–5 g (2 × 10 g) (Amp. zu 0,5, 1, 2, 5 und 10 g)
Mezlocillin	Baypen	Wie Carbenicillin und Ticarcillin, z. T. Klebsiella	Parenteral	3 × 2–5 g (2 × 10 g) (Amp. zu 0,5, 1, 2, 5 und 10 g)
Piperacillin	Pipril	Wie Azlocillin und Mezlocillin	Parenteral	3–4 × 2–4 g (Amp. zu 1, 2, 4 und 6 g)

Epicillin führte zwar zu einer Verbesserung der Resorption, aber dennoch zu keinem erkennbaren Vorteil gegenüber Ampicillin.

Amoxicillin ist mit seiner verbesserten Resorption und identischen Ampicillin-Wirksamkeit das derzeit optimale orale Breitspektrumpenicillin. Eine bessere Bactericidiekinetik (schnellere und intensivere Bactericidie) ist in vitro und im Tierversuch nachweisbar, für In-vivo-Verhältnisse jedoch nicht sicher ausschlaggebend.

Parenterale Verbindungen mit Ausweitung des Wirkungsbereiches

Das erste breit und auch gegen *Pseudomonas* wirksame Penicillin war Carbenicillin (nicht mehr im Handel). Eine Instabilität gegen β -Lactamasen von Staphylokokken und resistenten Enterobacter-, Serratia- und Klebsiella-Stämmen ist allen Vertretern dieser Gruppe in unterschiedlichem Ausmaß gemeinsam.

Ticarcillin (Aerugipen) verbesserte die *Pseudomonas*-Wirksamkeit um den Faktor 2 gegenüber Carbenicillin.

Azlocillin (Securopen) und **Mezlocillin** (Baypen) sind Acylureidopenicilline. Im Vergleich dieser Verbindungen besitzt Azlocillin die bessere *Pseudomonas*-Wirksamkeit, allerdings mit geringerer antibakterieller Aktivität im übrigen Bereich. Piperacillin vereint – vereinfacht ausgedrückt – die antibakteriellen Eigenschaften von Azlocillin und Mezlocillin. Apalcillin (Lumota) zeigt keine Vorteile gegenüber Piperacillin, in der Pharmakokinetik ist es unterlegen, Nebenwirkungen sind häufiger.

Temocillin (Temopen) ist ein Penicillin mit hoher, aber ausschließlicher Wirksamkeit gegen gramnegative, aerobe Keime (nicht *Pseudomonas aeruginosa*), langer Halbwertszeit (5–7 h bei überwiegend renaler Ausscheidung) und kommt daher nur für eine gezielte Indikation in Betracht.

Monobactame sind monocyclische β -Lactamantibiotica, die ausschließlich den β -Lactamring als Grundstruktur haben (Abb. 56).

Das Wirkungsspektrum von Aztreonam, dem ersten Monobactam, ist begrenzt auf aerobe gramnegative Keime einschließlich *Pseudomonas aeruginosa*.

Indikationen. Bei allen Lokalisationen, aber nur bei nachgewiesener Erregerempfindlichkeit.

Vorteil der Therapie mit „Schmalspektrumantibiotica“: geringerer Eingriff in die Ökologie der körpereigenen Flora; Vermeiden einer Heranzüchtung resistenter Varianten grampositiver Bakterien, die durch die Therapie nicht tangiert werden; es besteht keine Parallelresistenz zu anderen β -Lactamantibiotica.

Bisher eingeführte Verbindung: Aztreonam (Azac-tam), Anwendung i. v. (i. m.). Halbwertszeit 5 h; 60–70% werden unverändert durch die Nieren ausgeschieden.

Dosis: 0,5–1–2 g [2 (–3) $\times$ täglich].

Nebenwirkungen. Gastrointestinale Störungen, Anstieg der Transaminasen, der alkalischen Phosphatase möglich, selten Ikterus, Anstieg von Quick-Wert und PTT,

seltener auch von Kreatinin, selten Anämie, Beeinflussung der Thrombocyten, Eosinophilie, Hautreaktionen, Kopfschmerz, Brustschmerz, Mundgeruch, Fieber, Niesen und Nasenverstopfung.

Carbapeneme sind β -Lactamantibiotica, die sich von *Streptomyces* Spp. ableiten. Imipenem ist ein Derivat des Thienamycins, Antibiotica, deren gemeinsames Merkmal der Carbapenem-Kern ist.

Imipenem wird in der Niere durch die Dehydropeptidase I metabolisiert und inaktiviert. Es wird daher mit Cilastatin kombiniert, einem Inhibitor dieses Ferments, der außerdem die Nephrotoxizität von Imipenem bei höherer Dosierung hemmt.

Das antibakterielle Spektrum ist breiter als bei allen bisher bekannten Antibiotica, umfaßt grampositive und gramnegative aerobe und anaerobe Keime.

Indikationen:

- Bei Versagen einer Therapie mit anderen β -Lactamantibiotica oder Allergie gegen Penicilline oder Cephalosporine,
- Bei schweren Infektionen bzw. erwarteten Mischinfektionen vor dem Erregernachweis.

Ob eine Omnispektrumchemotherapie mit Imipenem einer Kombination von anderen β -Lactamantibiotica mit Aminoglykosiden gleichwertig ist, müssen weitere klinische Erfahrungen zeigen. Trotz des „Superbreitspektrums“ können Lücken offen bleiben, die bei lebensbedrohenden Infektionen zum Risiko werden können. Andererseits kann der gehäufte Einsatz von Imipenem in Monotherapie Resistenzentwicklungen begünstigen. Imipenem erscheint nicht sinnvoll, wenn die Erregernatur bekannt ist und gegen ein anderes Antibioticum mit schmalerem Spektrum Empfindlichkeit besteht.

Imipenem liegt in Kombination mit Cilastatin (Verhältnis 1:1) als Zienam vor. Halbwertszeit ca. 1 h.

Die Dosierung beträgt 0,5–1 g, alle 6–8 h.

Die Kombinationspartner haben eine geringe Toxizität, die den Penicillinen oder Cephalosporinen vergleichbar ist. Unter Therapie ist eine massive Beeinflussung der körpereigenen Flora zu erwarten.

Kombinationspräparate

Interessant ist die Kombination von Amoxycillin bzw. Ticarcillin mit dem Betalactamase-Inhibitor Clavulansäure, die selbst nur geringe antibakterielle Eigenaktivität besitzt. Die beiden Penicilline bleiben in Gegenwart von Clavulansäure zusätzlich gegenüber Betalactamasebildenden Stämmen, wie z. B. *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella* Spp., wirksam und erreichen ein Wirkungsspektrum ähnlich den Basis-Cephalosporinen, denen sie die Wirksamkeit gegen *Streptococcus faecalis* voraus haben; hinzu kommt die ausgezeichnete Wirksamkeit gegen Anaerobier.

Amoxycillin + Clavulansäure (Augmentan) hat außerdem den Vorzug, oral und parenteral verfügbar zu sein.

Ticarcillin + Clavulansäure (Betabactyl) schließt die bekannte *Pseudomonas*-Wirksamkeit des Ticarcillins

Abb. 56. β -Lactamantibiotica (weitere Entwicklungstendenzen)

ein und wird somit zum Penicillinpräparat mit dem breitesten Wirkungsspektrum, das sich – nur i.v. zu verabreichen – besonders zum Einsatz in der Intensivmedizin eignet. Ein anderer Betalactamase-Inhibitor Sulbactam plus Ampicillin ergibt die in ihrer Wirksamkeit dem Augmentan vergleichbare, parenteral anwendbare Verbindung Unacid.

Weitere Kombinationen von Breitspektrum- mit Isoxazolyl-Penicillinen (z. B. Ampicillin + Oxacillin bzw. Dicloxacillin: Lucipen, Summopenil, Totocillin; Mezlocillin + Oxacillin: Optocillin) treten gegenüber den vorgenannten Kombinationen an Bedeutung zurück.

c) Cephalosporine

Die Cephalosporine stellen die umfangreichste Gruppe unter den verfügbaren Antibiotica dar (Tabelle 24).

Den Cephalosporinen sind folgende Eigenschaften gemeinsam:

- ein umfassender Wirkungsbereich gegenüber grampositiven und gramnegativen Erregern,¹
- eine große therapeutische Breite, die sie ihrer Zugehörigkeit zu den β -Lactamantibiotica und der für sie charakteristischen geringen Toxizität verdanken. Diese ist gekennzeichnet durch eine Neurotoxizität, die nur bei extremer Überdosierung bzw. Kumulation beobachtet wird. Die klassischen Cephalosporine (v. a. Cefaloridin) waren besonders in Kombination mit

Aminoglykosiden tubulotoxisch. Allergische Reaktionen sind selten, eine Parallelallergie zu den Penicillinen ist möglich;

- eine Hämostasestörung (z. T. durch Eingriff in den Vitamin-K-Metabolismus, aber auch thrombocyitär bedingt), speziell bei Latamoxof, auch Cefoperazon, Cefamandol u. a.

Die oberste Dosisgrenze für alle Cephalosporine (normale Nierenfunktion, Körpergewicht 70 kg) liegt bei etwa 8–10 g/die.

Die wichtigsten Unterschiede finden sich in:

- ihrer β -Lactamasestabilität und somit
- ihrem Wirkungsspektrum und
- ihrer Pharmakokinetik.

Die klassischen Cephalosporine (Cefalotin, Cefaloridin), ferner Cefapirin und Cefazetrit können als überholt bezeichnet werden.

Für die praktische Anwendung ist die Einteilung der *parenteralen Cephalosporine* in folgende Gruppen sinnvoll:

Gruppe I. Basis-Cephalosporine; Wirkungsbereich ähnlich Amoxycillin + Clavulansäure, jedoch ohne Enterokokkenwirksamkeit und ohne umfassende Anaerobieraktivität. Sie sind geeignet für den Einsatz auf „Normalstation“ und bei Infektionen, die außerhalb vom Krankenhaus erworben wurden (z. B. Infektionen der Lungen, Gallen- und Harnwegsinfektionen): Cefazolin, Cefazedon, Cefotiam, Cefuroxim.

Tabelle 24. Übersicht über die Cephalosporine

Gruppe	Kurzbezeichnung	Firmenbezeichnung	Besondere Eigenschaften	Hauptindikationen
Parenterale Verbindungen				
Gruppe I	Cefazolin	Elzogram	Keine β -Lactamasestabilität, keine Pseudomonas-Wirksamkeit	Basis-Cephalosporine Anwendung auf „Normalstation“, bei Infektionen, außerhalb des Krankenhauses erworben
	Cefazedon	Gramaxin		
	Cefotiam	Refosporin		
	Cefuroxim	Spizef		
Gruppe II	Cefotaxim	Zinacef	β -Lactamasestabil, Pseudomonas-Aktivität nur bei Cefoperazon und Cefazidim von klinischer Bedeutung (Ceftazidim mit höchster Aktivität); geringere Wirksamkeit gegen Staphylokokken	Infektionen im Intensivbereich, nosokomiale Infektionen; Gallenwegsinfektionen speziell Cefoperazon, Ceftriaxon: hohe biliäre Ausscheidung; Dosisreduzierung nur bei schwerster Niereninsuffizienz
	Cefmenoxim			
	Ceftizoxim			
	Ceftriaxon			
	Cefoperazon			
	Ceftazidim			
Gruppe III	Cefoxitin	Claforan	Aktivität auch gegen Anaerobier, speziell Bacteroides fragilis	Misch- oder Monoinfektionen durch Anaerobier
	Latamoxef	Tacef		
	Cefotetan			
Orale Verbindungen	Cefalexin	Moxalactam	Haemophilus influenzae günstiger Pharmakinetik	Nicht geeignet bei schwereren Infektionen durch gramnegative Bakterien (möglich bei Atemwegsinfektionen und Harnwegsinfektionen)
	Cefradin	Apatef		
	Cefaclor	Oracef		
	Cefadroxil	Ceporexlin		

¹ Staphylokokken, Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhoeae, Haem. influenzae, Bord. pertussis, E.coli, Proteus mirabilis,

Klebsiella Spp., Enterobacter Spp. nur zum Teil, Salmonellen, Shigellen. Resistent ist Streptococcus faecalis und bei den Basis-Cephalosporinen Pseudomonas aeruginosa.

Gruppe II. Cephalosporine der dritten Generation; hohe β -Lactamastabilität mit besonderer Wirksamkeit gegen gramnegative Hospitalkeime, gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* unterschiedlichen Grades und z.T. klinisch relevanter Schwäche gegen grampositive Keime, speziell Staphylokokken; Indikationen vorwiegend im Intensivbereich, nosokomiale Infektionen: Cefotaxim, Cefmenoxim, Ceftizoxim, Ceftriaxon, Cefoperazon, Ceftazidim.

Cefotaxim, Cefmenoxim, Ceftizoxim und Ceftriaxon sind mit vergleichbarem Wirkungsspektrum ausgestattet. Cefotaxim ist die wirksamste Substanz, wird jedoch zu ca. 30% metabolisiert (wichtigster Metabolit mit antibakterieller Aktivität), Ceftriaxon besitzt die längste Halbwertszeit von 8 h, so daß eine einmalige tägliche Gabe genügt; es werden hohe Gallekonzentrationen erreicht, bei Niereninsuffizienz kommt es zu keiner wesentlichen Kumulation. Cefoperazon ist in seiner antibakteriellen Aktivität zwar schwächer als Cefotaxim (Ausnahme bessere *Pseudomonas*-Wirksamkeit); es wird vorwiegend biliär ausgeschieden und muß nur bei extremer Niereninsuffizienz in seiner Dosis verändert werden.

Ceftazidim hat bei einer wiederum dem Cefotaxim vergleichbaren Aktivität die höchste *Pseudomonas*-Wirksamkeit.

Cefsulodin (Pseudocef) mit nahezu ausschließlicher Wirksamkeit gegen *Pseudomonas aeruginosa* ist ein Antibioticum zum gezielten Einsatz.

Gruppe III. Cephalosporine für besondere Indikationen; durch höhere Wirksamkeit gegen Anaerobier, speziell *Bacteroides fragilis*, eignen sich Cefoxitin, Latamoxef und Cefotetan für den Einsatz bei Infektionen bzw. Mischinfektionen mit Anaerobiern (z.B. Aspirationspneumonie, Lungenabszeß, Infektionen in der Bauchchirurgie und gynäkologische Infektionen); bei Latamoxef ist besonders die durch Vitamin-K-Gabe reversible Gerinnungsstörung zu beachten; Kontrollen der Blutgerinnung sind somit erforderlich.

Orale Cephalosporine. Die oralen Verbindungen Cefalexin und Cefradin werden zwar in hohem Maße resorbiert, sind in ihrer antibakteriellen Potenz aber deutlich schwächer als die parenteralen. Cefaclor ist antibakteriell wirksamer als Cefalexin, dem Cefadroxil zwar näher steht, letzteres aber mit verbesserter Bioverfügbarkeit und Gewebegängigkeit. Die oralen Verbindungen Cefaclor (bessere Wirksamkeit gegen *H. influenzae*) und Cefadroxil haben inzwischen einen festen Platz in der oralen Breitspektrumantibiotikatherapie eingenommen.

d) Aminoglykosid-Antibiotica

Gemeinsamer Bestandteil der Aminoglykoside, zu denen Kanamycin, Neomycin, Paromomycin, Streptomycin, Spectinomycin, Gentamycin, Tobramycin, Sisomycin, Netilmycin und Amikacin gehören, ist Streptamin oder Abwandlungen wie Desoxystreptamin.

Streptomycin. Aufgrund seines begrenzten Wirkungsspektrums, wegen der raschen Resistenzentwicklung und seiner Toxizität bei bakteriellen Infektionen kaum mehr indiziert (Ausnahme: Brucellose).

Die Hauptindikation ist die klinisch überwachte Behandlung der Tuberkulose in Form einer Kombinationstherapie. Präparate, die Streptomycin enthalten, sind gegenüber Dihydrostreptomycin vorzuziehen (bei Streptomycin steht die Vestibularisschädigung im Vordergrund der ototoxischen Wirkung gegenüber der irreversiblen Cochlearisstörung, die nach Dihydrostreptomycin häufiger ist).

Kanamycin ist durch die Entwicklung zahlreicher weniger toxischer Antibiotica, auch innerhalb der Aminoglykosidreihe, in seiner Verwendung entscheidend eingeschränkt.

Amikacin (Biklin) ist eine halbsynthetische Abwandlung des Kanamycins. Amikacin vermag enzymatischer Spaltung besser zu widerstehen als andere Aminoglykoside. Bei sonst vergleichbarem Wirkungsbereich resultiert in vielen Fällen eine Wirksamkeit auch bei Aminoglykosid-resistenten Erregern. Dies trifft z.B. für *Proteus*-Arten, *Providencia*, *Klebsiellen*, *Enterobacter*, *Serratia*, z.T. auch *Pseudomonas* zu. Amikacin ist somit die „stille Reserve“ der Notfallantibiotica (Dosierung 2×500 mg i.m. oder i.v.).

Neomycin, das toxischste Aminoglykosid-Antibioticum, findet wie Kanamycin am ehesten noch bei lokal anwendbaren Zubereitungen Verwendung.

Paromomycin (identisch mit Aminosidin) bleibt auf die orale Anwendung beschränkt, bei der es nur in unbedeutendem Maße resorbiert wird. Indikationen: bakterielle Enteritis, Ruhr, Reduktion der Darmflora, Ammoniakintoxikation bei Lebercirrhose (auch Neomycin), Amoebiasis.

Gentamycin – Tobramycin – Sisomycin – Netilmycin

Gentamycin (Refobacin, Sulmycin) ist das erste Aminoglykosid-Antibioticum, das einen weiten Anwendungsbereich erfahren hat. Ein Wirkungsbereich, der nahezu alle Problemkeime umspannt, eine – zumindest lange Jahre anhaltende – geringe Resistenzquote erhoben es zu einem der wichtigsten parenteral anwendbaren Antibiotica im Klinikbereich. Die Ototoxizität reduziert seine Indikation jedoch auf Notfälle oder Ausnahmesituationen (resistente Erreger) und stempelt es zu einem „Reserveantibioticum“.

Tobramycin (Gernebcin) zeichnet sich durch eine bessere *Pseudomonas*-Wirksamkeit gegenüber Gentamycin aus bei etwa gleicher Verträglichkeit.

Sisomycin (Extramycin, Pathomycin) ist ausgewiesen durch eine überlegene Wirkung bei *Proteus*-Arten (vor-

wiegend indolnegative Stämme) sowie bei Enterobacter und Klebsiellen.

Im übrigen Wirkungsbereich entsprechen sich die 3 Aminoglykoside Gentamycin, Tobramycin und Sisomycin weitgehend hinsichtlich ihrer antibakteriellen Aktivität.

Netilmycin (Certomycin) als jüngstes Derivat ist in seinen Eigenschaften den Aminoglykosiden der sog. Gentamycin-Gruppe praktisch identisch. Es ist jedoch durch eine geringere Ototoxizität als die anderen Aminoglykoside gekennzeichnet.

Wirkungsbereich. Das Wirkungsspektrum umfaßt sowohl grampositive Keime (vorwiegend Staphylokokken, Streptokokken nur unzureichend) als auch gramnegative Erreger: E.coli, Proteus-, Klebsiella-Enterobacter-Arten und v.a. Pseudomonas aeruginosa.

Pharmakokinetik. Sie ist bei den 4 Aminoglykosiden (Genta-, Tobra-, Sisomycin, Netilmycin) ähnlich; unbedeutende Resorption nach oraler Gabe. Effektive Serumspiegel sind nur durch ausreichende Dosierung zu erzielen. Gelegentlich ist eine Serumspiegelbestimmung indiziert, um das Toxizitätsrisiko zu mindern und dennoch im therapeutisch optimalen Bereich zu liegen. Ob stets antibakteriell ausreichende Gewebekonzentrationen erreicht werden, ist nicht sicher zu beantworten.

Die Ausscheidung durch die Nieren erfolgt vorwiegend durch glomeruläre Filtration; in 24 h werden ca. 60% in aktiver Form ausgeschieden.

Nebenwirkungen. An Nebenwirkungen steht die Nephro- und Ototoxizität im Mittelpunkt. In direkter Abhängigkeit zu den Serumkonzentrationen kann es häufiger zu Vestibularisstörungen kommen; eine Innenohrschwerhörigkeit tritt selten ein. Die Ototoxizität ist bei Netilmycin am geringsten. In Einzelfällen kann es zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen.

Indikationen. Eine Kombinationstherapie mit β -Lactamantibiotica bei schwersten septischen Infektionen mit unbekanntem Erreger; schwere Infektionen und Allergie auf β -Lactamantibiotica; schwere Infektionen und fehlender Venenzugang (Notwendigkeit einer i.m.-Behandlung).

Applikationsarten. Die 4 Aminoglykoside können i.m. und i.v. angewandt werden; z.T. liegen auch für die lokale Gabe entsprechende Zubereitungen vor.

Dosierung. Für die parenterale Gabe ist eine Dosierung von $3 \times 40\text{--}80\text{ mg/d}$ [$2\text{--}3\text{--}(\text{max.}5)\text{ mg/kg/d}$] erforderlich, für Netilmycin $3 \times 100\text{--}150\text{ mg/d}$ ($4\text{--}6\text{--max. } 7,5\text{ mg/kg/d}$).

Beim Einsatz von Maximaldosen ist die Ausgangslage der Nierenfunktion entscheidend; sie ist im Zuge der Therapie zu überwachen, ebenso die Funktion des VIII. Hirnnerven. Wenn möglich, sollten Serumspiegelbestimmungen vorgenommen werden.

Spectinomycin (Stanilo) ist ein weiteres Aminoglykosid-Antibioticum, das vornehmlich auf gramnegative Keime wirkt; eine besonders gute Empfindlichkeit wird für Neisseria gonorrhoeae angegeben. Die Indikation bei Gonorrhoe als Alternative in Penicillin-resistenten Fällen und bei Vorliegen einer Penicillinallergie mit einer Einzeldosis von 2 g (Mann) bzw. 4 g (Frau) hat sich bewährt (2 Injektionen von je 2 g an 2 verschiedenen Stellen). Die Wirkung auf Treponema pallidum ist unzureichend, eine Maskierung einer gleichzeitig erworbenen Lues ist dennoch möglich.

e) Fosfomycin

Fosfomycin (Fosfocin) ist ein parenterales Breitspektrumantibioticum ohne chemische Verwandtschaft zu anderen Substanzen mit Wirksamkeit gegen Problemkeime: Staphylokokken, E.coli, Klebsiellen, Pseudomonas und andere gramnegative Keime. Die Nebenwirkungen (Übelkeit, Diarrhoe, Geschmacksirritationen, Exantheme, passagere Erhöhungen von alkalischer Phosphatase, GOT und GPT) sind nicht gravierend.

Fosfomycin kann als alternative Therapie, auch als gut verträglicher Kombinationspartner, bei resistenten Problemkeimen eingesetzt werden (nach Antibio-gramm). Dosierung: $2\text{--}3 \times 5\text{ g/d i.v.}$

f) Antibiotica der Tetracyclin-Gruppe (Tetracycline)

Alle Tetracycline sind Antibiotica vom bacteriostatischen Wirkungstyp und weisen – entsprechend ihrer chemischen Verwandtschaft – ein gleichartiges Wirkungsspektrum und eine weitgehende Parallelresistenz auf bei gleich geringer Toxizität und ähnlichen Nebenwirkungen (Tabelle 25). Die Entwicklungstendenz ging zuletzt zu mehr lipophilen Derivaten mit besserer intestinaler Resorption, langsamerer renaler Elimination (Dosisreduzierung) und geringerer Nebenwirkungsquote. Unterschiede in den antibakteriellen Eigenschaften sind bei Doxycyclin und Minocyclin gegenüber den klassischen Tetracyclinen bei mehreren Keimspecies festzustellen. Dies gilt speziell für Minocyclin bezüglich seiner Staphylokokkenwirksamkeit.

Wirkungsbereich. Der Wirkungsbereich der Tetracycline stimmt weitgehend überein und umfaßt alle grampositiven und -negativen Bakterien und Kokken, Treponemen und Leptospiren, Rickettsien, Mykoplasmen, Chlamydien, Amöben (nur bei hohen Dosen) und Actinomyces. Resistent sind Pilze, meist Proteus mirabilis und vulgaris und Pseudomonas aeruginosa.

Resistenzsteigerungen von Erregern gegenüber den Antibiotica der Tetracyclin-Gruppen spielen unter Therapie i.allg. keine Rolle. Von wesentlicher praktischer Bedeutung ist jedoch die Parallelresistenz von resistenten Varianten gegenüber den Antibiotica der Tetracyclin-Gruppe.

Tabelle 25. Tetracycline

Tetracycline (generic name)	(R ₁)	(R ₂) ₆	(R ₃) ₅	(X)	Appli- kations- art	Tagesdosis	Handelsnamen
Tetracyclin	H	CH ₃	H	H	Oral	1–2 g	Achromycin, Hostacyclin, Tetracyclin u. a.
Oxytetracyclin	H	CH ₃	OH	H	Oral i. v.	1–2 g 250–500–1000 mg	Terramycin, Terravenös, Macocyn
Chlortetracyclin	Cl	CH ₃	H	H	Vorwiegend noch historische Bedeutung		
Rolytetracyclin	H	CH ₃	H	C ₅ H ₁₀ N	i. v.	250–500–1000–mg	Reverin
Demeclocyclin	Cl	H	H	H	Oral	4 × 150 mg oder 2 × 300 mg	Ledermycin
Doxycyclin	H	CH ₃ (–OH)	OH	H	Oral i. v.	2 × 100 mg 1 Tag (evtl. Vibramycin fortlaufend) 100 mg folgende	Vibravenös
Minocyclin				H	Oral	Initial 200 mg, danach 100 mg alle 12 h	Klinomycin

Indikationen. Berücksichtigt man die Resistenzentwicklung bei den wichtigsten Keimen (z. B. Staphylokokken, Enterokokken, E. coli), so sind heute nur noch wenige für die Praxis wichtige primäre Indikationen gerechtfertigt: Akne, Atemwegsinfektionen, Mykoplasmapneumonien, Ornithosen, unspezifische Urethritiden; seltenere Indikationen: Brucellose, Cholera, Febris recurrens, Lymphogranuloma inguinale, Malleus und Melioidose, Q-Fieber, Trachom, Tularämie.

Pharmakokinetik. Sie ist gekennzeichnet durch günstige Bedingungen, wie gute Resorption und Gewebediffusion, hohe Konzentrationen in der Galle und im Harn – außer Doxycyclin und Minocyclin, die eine wesentlich geringere renale Clearance aufweisen.

Toxizität und Nebenwirkungen. Die Toxizität der Antibiotika der Tetracyclin-Gruppe ist gering und spielt bei sorgfältiger Dosierung und einwandfreier Applikation praktisch keine Rolle. Überempfindlichkeitsreaktionen werden nur in einem kleinen Prozentsatz beobachtet. Unverträglichkeitserscheinungen wie Brechreiz, Erbrechen und krampfartige Schmerzen in der Magengegend beruhen vorwiegend auf einer chemischen Reizung der Schleimhäute und können relativ häufig bei Oxytetracyclin, etwas seltener bei Tetracyclin und den übrigen oralen Verbindungen beobachtet werden. Unter Minocyclin-Therapie kann es zu Schwindelgefühl kommen.

Wesentlich bedeutsamer sind biologische Nebenwirkungen, die auf einer Beeinflussung der physiologischen Darmflora und deren Ersatz durch Tetracyclin-resistente Keime zurückzuführen sind. Meist kommt es dabei nur zu leichten Durchfällen, selten sind bedrohliche Enterocolitiden – besonders nach hoher Dosierung oder bei abwegeschwächten Patienten. Zu den häufiger beobachteten Nebenwirkungen gehören außerdem colo- und genitoanorectale Syndrome, Glossitis und Oesophagitis. Leberparenchymschädigungen wurden nur nach Verabreichung maximaler i. v. Dosen beschrieben. Photodermatosen werden v. a. nach Demeclocyclin beobachtet, Ablagerung von Tetracyclinen in Zähnen, Knochen, Nägeln und im Gewebe – v. a. bei Tetracyclin-Gaben während der Schwangerschaft, bei Früh- und Neugeborenen und Kleinkindern (Gelbverfärbung der Zähne, Zahnschmelzhypoplasien und Cariesanfälligkeit).

Applikationsart. Die Applikationsart der Wahl bei Tetracyclinen ist die orale Gabe. Die i. v. Verabreichung (Terravenös, Reverin, Vibravenös) ist besonders bei schweren Infektionen empfehlenswert, bei denen eine orale Gabe nicht möglich oder nicht angezeigt ist. Zur lokalen Applikation sind zahlreiche Zubereitungen im Handel.

Die *Dosierung* kann aus Tabelle 25 entnommen werden.

g) Chloramphenicol

Chloramphenicol als klassisches Breitspektrumantibiotikum vom bakteriostatischen Wirkungstyp besitzt eine Reihe hervorragender Eigenschaften, wie breitestes Wirkungsspektrum, intensive Wirkung auf klinisch sehr wichtige Erreger, gute Gewebediffusion, beste Liquorgängigkeit von allen bekannten Antibiotica, breitestes pH-Optimum der Wirksamkeit (pH 2-9). Demgegenüber stehen die gefürchteten Knochenmarkschäden, die – zwar selten – aber doch häufiger zu erwarten sind, als früher angenommen wurde.

Indikationen. Die Indikationen sind dadurch drastisch eingeschränkt: nur bei schweren Infektionen nach Antibiogramm, wenn sich kein anderes risikoloseres Antibiotikum als empfindlich erweist. Selbst die klassische Chloramphenicol-Indikation bei Typhus abdominalis gilt nicht mehr.

Als Ausnahmen sind die eitrige Meningitis durch *Haemophilus influenzae*, Peritonitis, gramnegative Sepsis oder Bacteroidesinfektionen zu nennen.

Wird Chloramphenicol eingesetzt, sind folgende Richtlinien zu beachten:

Beschränkung der Tagesdosis auf 2 bis maximal 3 g (übliche Applikationsart oral, nur ausnahmsweise parenteral), Beschränkung der Gesamtdosis auf 25–30 g, Gesamttherapiedauer: 14 Tage.

Regelmäßige wöchentliche Blutbild- und Reticulocytenkontrollen (bei höherdosierter und längerdauernder Therapie) – auch nach Therapieende 3 Monate lang, weitere 3 Monate lang einmal pro Monat.

Thiamphenicol (Urfamycine) ist ein Chloramphenicol-Derivat ohne wesentliche Vorteile. Knochenmarkdepressionen sind häufiger als nach Chloramphenicol. Bisher sind irreversible Blutbildschäden nicht beschrieben worden; eine Indikation ist nur mit größter Zurückhaltung zu erwägen (Dosierung: 1,5 g/d).

h) Antibiotica mit begrenztem Wirkungsbereich

a) Vorwiegend gegenüber grampositiven Bakterien wirksame Antibiotica

1. Antibiotica der Erythromycin-Gruppe (Makrolid-Antibiotica). Dieses Antibiotica ist ein nahezu übereinstimmendes Wirkungsspektrum gemeinsam. Sie weisen eine partielle oder völlige Parallelresistenz auf.

Erythromycin – *Spiramycin* – *Iosamycin*. Besonderes Interesse verdient die Wirkung gegen Penicillin-G-resistente Staphylokokken und gegen Enterokokken, Neisserien, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*, Chlamydien. Ferner besteht eine Wirksamkeit bei Infektionen mit Mykoplasmen und *Legionella pneumophila*. Es besteht eine Tendenz zu raschen Resistenzsteigerungen. Erythromycin ist wirksamer als Spiramycin, das auch als Alternative in der Toxoplasmosebehandlung in Betracht kommt (Schwangerschaft).

Erythromycin (*Erycinum*, *Erythrocin*, *Paediatricin*). Dosierung: oral, i.v. 1–2 g; i.m. 300 mg–1 g.

Spiramycin (*Rovamycine*, *Selectomycin*). Dosierung: oral 2–4 g.

Iosamycin (*Wilprafen*) besitzt als Makrolid-Antibiotikum ein Wirkungsspektrum ähnlich wie Erythromycin; keine erkennbaren Vorteile im Vergleich zu Erythromycin.

2. Lincomycin und sein halbsynthetisches Derivat *Clindamycin* gehören keiner bisher bekannten Antibiotica-Gruppe an. Zu Erythromycin besteht eine partielle Parallelresistenz.

Wirkungsbereich. Grampositive Bakterien (Streptokokken, Pneumokokken, Staphylokokken, *Mycoplasma pneumoniae*, *Bacteroides fragilis* und andere Anaerobier; resistent sind Enterokokken, Neisserien).

Indikationen. Vorwiegend Infektionen mit Staphylokokken (Streptokokken, Pneumokokken, ferner Clostridien, Propioni-[Coryne-]Bakterien, Bacteroides, Mykoplasmen), speziell Staphylokokkenosteomyelitis.

Dosierung. Durch seine bessere Wirksamkeit wird allgemein Clindamycin (Sobelin) bevorzugt; Dosierung: oral und parenteral 0,6–1,2 (–2,4) g in 3–4 Einzelgaben.

An **Nebenwirkungen** sind v.a. die zwar seltenen, aber z.T. schwereren pseudomembranösen Colitiden zu nennen, die mit dem Überwuchern von *Clostridium difficile* zusammenhängen; sie können auch während einer Behandlung mit Aminopenicillinen und anderen Antibiotica auftreten.

3. Fusidinsäure (Fucidine) ist ebenfalls ein Staphylokokken-wirksames Antibiotikum, z.B. indiziert bei Penicillinallergie und Versagen anderer Staphylokokkenantibiotica.

4. Vancomycin interessiert in der Behandlung nosokomialer Infektionen mit Staphylokokken (Penicillinallergie, Oxacillinresistenz), bei therapieresistenter Staphylokokken- oder Enterokokkenendokarditis. Dosis 1–2 g i.v. Die orale Gabe ist indiziert bei pseudomembranöser Enterocolitis (durch *Clostridium difficile*); Dosis: 0,5–2 g. Ototoxische Nebenwirkungen bei Kumulation.

5. Bacitracin (Batrax, Nebacetin) mit einem Wirkungsbereich gegen grampositive Bakterien, Neisserien und *Haemophilus influenzae* eignet sich v.a. für die lokale Anwendung allein oder in Kombination mit Neomycin.

6. Tyrothricin (Tyrosolvetten u.a.) ist ein Antibiotikakomplex aus Tyrocidinen und Gramicidinen und besitzt eine Wirksamkeit vorwiegend gegenüber grampositiven Kokken und Bakterien, nicht jedoch gegenüber gramnegativen Keimarten. Tyrothricin kann nur lokal angewendet werden.

β) Antibiotica mit Wirkung gegenüber gramnegativen Keimen

Polymyxine. Die Antibiotica der Polymyxin-Gruppe: *Polymyxin B* und *Polymyxin E* = *Colistin* sind durch die Entwicklung der neuen Cephalosporine und Aminoglykoside weitgehend überholt oder nur noch zweite Wahl. Sie sind chemisch verwandt und zeigen auch in ihren Wirkungsspektren, Resistenzverhältnissen bei kompletter Parallelresistenz, Pharmakokinetik und Toxizität weitgehende Ähnlichkeiten. Der Wirkungsbereich der Polymyxine erstreckt sich selektiv auf gramnegative Bakterien, v.a. jedoch *Pseudomonas aeruginosa*. Polymyxin B und E sind nur noch dann indiziert, wenn Infektionen mit Erregern vorliegen, die gegen alle anderen Antibiotica resistent sind.

Nitroimidazole. Bei den 5-Nitroimidazolen handelt es sich um eine Gruppe von Chemotherapeutica mit einer Aktivität gegen Protozoen (*Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia*, *Balantidium coli*) und obligat anaerobe Bakterien.

Es bestehen geringe Unterschiede bezüglich Aktivität (Nimorazol ist etwas schwächer wirksam) und Pharmakokinetik (z.B. Halbwertszeit) zwischen den einzelnen Substanzen der Gruppe; ferner zeigen sie eine komplette Parallelresistenz, die gegenüber anderen Chemotherapeutica jedoch fehlt. Primäre Resistenz oder Resistenzentwicklung unter Therapie kommen kaum vor.

Applikation oral (gute Resorption), parenteral (und lokal) mit hohen Konzentrationen in Geweben und Körperflüssigkeiten.

Die Ausscheidung erfolgt überwiegend durch die Nieren.

Nebenwirkungen sind - dosisabhängig - gastrointestinale Störungen, gelegentlich unangenehmer Metallgeschmack, bei längerer Anwendung und höherer Dosierung zentralnervöse Erscheinungen (Schwindel, Ataxie, Bewußtseinsstörungen, Krämpfe u.a.), außerdem Parästhesien, Glossitis, Stomatitis, Exantheme, reversible Neutropenie, Alkoholintoleranz. Der Verdacht auf Carcinogenität ließ sich bisher nicht bestätigen.

Dosierung

Amöbiasis (s. S. 197)

Trichomoniasis, *Lambliasis* (s. S. 196)

Anaerobierinfektionen: eventuell als Kombinationsbehandlung: Metronidazol 3 × 0,4 g, Tinidazol: 1 × 1 g oral (2 × 0,5 g i.v.), Ornidazol: 2 × 0,5 g oral, i.v.

Handelspräparate: Metronidazol: Clont, Flagyl, u.a.

Tinidazol: Simplotan, u.a.

Ornidazol: Tiberall

Nimorazol: Esclama

γ) Antimycotica

Amphotericin B (Handelsform: Amphotericin B) ist ein fungistatisches Antibioticum und bei generalisierten Mykosen indiziert (Candidose, Kryptokokkose, Histoplasmose, Sporotrichose u.a.). Nebenwirkungen: Kopfschmerzen, Fieberreaktionen u.a., v.a. jedoch Nephrotoxizität sowie Thrombophlebitiden. Dosierung: i.v. (Infusion) 1 mg/kg KG (einschleichend beginnen).

Flucytosin (Ancotil) eignet sich zur systemischen Behandlung (oral, i.v.) bei Organmykosen; das Wirkungsspektrum erstreckt sich auf *Candida*-Arten, *Torulopsis glabrata*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus* und *Chromomyceten* (lokale Zusatzbehandlung).

Blutbildveränderungen (Leuko-, Thrombopenie), intestinale Störungen, Fermentanstieg, allergische Reaktionen sind möglich. Dosierung: 4 × 25–50 mg/kg KG (ca. 6–10 g) oral oder i.v.

Griseofulvin wurde zur oralen Behandlung von Dermatomykosen und Onychomykosen (Epidermophytie, Trichophytie und Mikrosporie) eingeführt. Es ist als Likuden und Fulcin im Handel. Voraussetzung für die Therapie ist eine einwandfreie mykologische Diagnose. Dosierung: 4 × 125 mg täglich, konsequente Langzeittherapie erforderlich.

Miconazol (Daktar) ist geeignet zur Behandlung von Organ- und Systemmykosen; es besitzt ein breites Wirkungsspektrum und eine weitgehende Atoxizität (Appetitlosigkeit, Erbrechen bei Überdosierung, sonst allergische Reaktionen; Vorsicht bei kardial gefährdeten Patienten).

Dosierung: i.v. 600–1200–1800 mg (in 1–3 Gaben); ferner lokale Anwendung möglich.

Ketoconazol (Nizoral) ist das bisher einzige Imidazol-Antimycoticum, das bei oraler Gabe relativ gut resorbiert wird und wenig Nebenwirkungen hat, so daß auch System- und Organmykosen einer oralen Behandlung zugeführt werden können, außerdem Hautmykosen, chronische oder rezidivierende Vaginalmykosen.

Dosierung: 1 × täglich 200 mg (Dosissteigerung auf 1 × 600 mg möglich). Bei schweren Systemmykosen wirkt Amphotericin B zuverlässiger.

Clotrimazol (Canesten) ist ein synthetisches Antimycoticum mit breitem Wirkungsspektrum, das die meisten humanpathogenen Pilze erfaßt. Es steht zur lokalen Anwendung in verschiedenen Zubereitungsformen zur Verfügung.

Econazol (Epi-Pevaryl) eignet sich zur Behandlung von Pilzinfektionen der Haut und der Nägel einschließlich bakterieller Mischinfektionen, als Gyno-Pevaryl zur Therapie vaginaler und vulvovaginaler Pilzinfektionen.

Nystatin (Handelspräparat: Moronal sowie in Kombinationspräparaten) ist v.a. gegen *Candida*-Arten wirksam. Da es bei oraler Gabe nicht resorbiert wird, erstreckt sich der Indikationsbereich v.a. auf Infektionen mit Hefen im Darm, der Vagina und andere Lokalisationen.

Applikationsarten und Dosierung: Orale Gabe von 3 × 500 000–1 Mega E., ferner lokale Gaben.

Natamycin (Pimafulin u.a.) eignet sich zur Lokalbehandlung von Infektionen mit empfindlichen Pilzen bzw. Trichomonaden: Dermatophyten, Hefen, Schimmelpilze, Protozoen.

Weitere lokal anwendbare Antimycotica: Isoconazol (Travogen), Bifonazol (Mycospor), Ciclopiroxolamin (Batrafen) u.a.

Tolnaftat (Tonoftal) ist auf die Lokalbehandlung von Dermatomykosen beschränkt (Voraussetzung: mykologische Diagnose).

Fluconazol (Diflucan) ist ein neues Antimycoticum; es handelt sich um ein Triazolderivat, das hochwirksam und gut verträglich, oral und parenteral, v.a. bei Candidamykosen, anwendbar ist.

II. Viruschemotherapie und Viruschemoprophylaxe

Chemotherapie und Chemoprophylaxe beruhen auf dem Prinzip der selektiven Toxizität der Mittel: Möglichst starke, abtötende Wirkung auf die Mikroben bei möglichst geringer Toxizität für den Organismus. Während für die Behandlung von Infektionen mit Bakterien, Protozoen und Pilzen heute zahlreiche Naturstoffe (Antibiotica) oder deren Derivate sowie synthetische Verbindungen zur Verfügung stehen, hatten die vielfältigen Bemühungen um die Entwicklung ähnlich wirksamer Mittel bei Virusinfektionen bislang nur geringen Erfolg. Dies hängt v.a. damit zusammen, daß Viren sich bei ihrer Vermehrung in Wirtszellen weitgehend cellulärer Stoffwechselmechanismen bedienen, so daß es schwierig ist, selektiv auf die Virusreplikation wirkende Mittel zu finden. Immerhin haben 2 Stoffe eine wenn auch im Wirkungsspektrum begrenzte, so doch hoch selektive Wirkung bei geringer Toxizität, die eine klinische Anwendung voll rechtfertigen: Amantadin bei Influenza A und Acyclovir bei HSV 1 und 2 sowie VZV. Ferner sind einige Pyrimidinanaloga für die lokale Anwendung bei Herpes-simplex-Infektionen geeignet. Vielversprechende andere Mittel sind bei noch zahlreichen Nebenwirkungen z.Z. in der Erprobungsphase.

Abkürzungen: *W* Wirkungsmechanismus, *S* Selektivität, *VS + A* Virusspektrum und klinische Anwendung, *R* Resistenzentwicklung, *NW* Nebenwirkungen). Detaillierte Angaben über Dosierung und Wertbemessung bei den klinischen Spezialkapiteln.

a) Pyrimidinanaloge

Idoxuridin (2'-Deoxy-5-ioduridin, IUdR): synthetisches halogeniertes Pyrimidinanalog. *W*: Kompetitive Hemmung Thymidin-bindender Enzyme; Einbau anstelle von Thymidin in virale und celluläre DNA; Mutationen aufgrund falscher Basenpaarung bei DNA-Synthese;

fehlerhafte Transkription. *S*: Starke Wirkung bei aktivem, wenig bei ruhendem NS-Stoffwechsel (Beispiel: Virusinfizierte und nicht-infizierte Corneazellen bei Herpeskeratitis). *VS + A*: HSV-1; lokal bei Herpeskeratitis; systemisch zu toxisch. Nicht mehr Mittel der 1. Wahl, höchstens bei Versagen anderer Mittel aufgrund von Resistenz. *R*: Kann auftreten. *NW*: Bei lokaler Anwendung Conjunctivitis, Blepharitis, epitheliale Keratopathie; systemisch hoch toxisch. Nach Anwendung am Auge bei Versuchstieren teratogen. Schwangerschaft Kontraindikation.

Trifluridin (2'-Deoxy-5-trifluormethyluridin): Synthetisch halogeniertes Pyrimidinanalog. *W*: Ähnlich Idoxuridin. *S*: Hohe selektive Affinität für virale DNA-Polymerase. *VS + A*: Lokal bei Herpeskeratitis, v.a. bei Resistenz gegen andere Mittel. Wirksam auch gegen CMV, Vacciniavirus und Adenoviren, jedoch bei systemischer Anwendung zu toxisch. *R*: Ist möglich. *NW*: Wie Idoxuridin. Systemisch angewandt Knochenmarksdepression, jedoch bei lokaler Anwendung am Auge nur geringe Resorption.

2'-Deoxy-(E)-5-(2-bromvinyl)-uridin (BVDU: Synthetisches Pyrimidinnucleosid („E“ weist auf die für die antivirale Wirkung erforderliche Transkonfiguration des Bromvinylrestes hin). *W*: Triphosphat; Konkurrenz mit cellulärem Thymidintriphosphat an der viralen DNA-Polymerase. *S*: Wirksame Phosphorylierung zu Mono- evtl. auch Diphosphaten durch virale TK (s. Acyclovir) als durch celluläre phosphorylierte Enzyme; Konkurrenz an v-Polymerase stärker als an c-Polymerase. *VS + A*: HSV-1, VZV; orale, systemische Anwendung ist möglich; noch wenig klinische Versuche. *R*: Wurde beobachtet. *NW*: Toxische Dosis liegt weit über Inhibitionsdosis in vitro; gute Resorption bei oraler Gabe. Nicht mutagen, nicht embryotoxisch, nicht carcinogen in therapeutischen Dosen.

Äthyl-deoxyuridin (2'-Deoxy-5-ethyluridin): Synthetisches Pyrimidinnucleosid. *W*: Ähnlich Idoxuridin. *S*: Relativ hohe Affinität für v-TK bei Phosphorylierung. *VS + A*: Gegen HSV-2 deutlicher als gegen HSV-1 (genitaler Herpes!). Bei Herpeskeratitis Diffusionsfähigkeit in das Stroma von allen Pyrimidinanalogen am besten.

3'-Azido-3'-deoxythymidin (Azidothymidin, AZT, Zidovudin): Synthetisches Pyrimidinnucleosidanalog. *W*: Azidothymidin-5'-triphosphat. Zelleigene Kinasen; Konkurrenz mit dem cellulären Thymidintriphosphat an der viralen reversen Transcriptase. Einbau in die wachsende DNA-Kette. Kettenabbruch. *S*: Ca. 100fach höhere Affinität für virale Transcriptase gegenüber den cellulären Polymerasen. In der Zellkultur cytotoxische Wirkung erst bei 10fach höherer Dosierung als zur Virushemmung benötigt. *VS + A*: HIV-1 und vermutlich auch HIV-2; oral applizierbar; gute Resorption; passiert Blut-Hirnschranke; Dosierung in erster Doppelblindstudie (s.S. 71) 250 mg, 4stündlich über 24 Wochen. *R*: Unbekannt.

NW: In genannter Studie Nausea, Myalgien, Schlaflosigkeit; megaloblastäre Anämien: bei 31% der behandelten Fälle waren Bluttransfusionen erforderlich gegenüber 11% in der Placebogruppe; Leukopenien; Neutropenien; keine Thrombocytopenien. Knochenmarkdepression 3. Grades nach 6monatiger Behandlung in 45% der Fälle ($Hb < 7,5 \text{ g/dl}$, Neutrophile $< 750/\text{mm}^3$, Leukocyten $< 1500/\text{mm}^3$).

2'3'-Dideoxycytidin (ddCyd, ddC): Synthetisches Pyrimidinnucleosidanalogue. Die Reduktion (Fehlen der Hydroxylgruppe) am 2'- und am 3'-C-Atom der Ribose ist essentiell für die antivirale Wirkung. Zusätzliche Reduktion am 5'-C-Atom hebt die antivirale Wirkung auf. **W:** ddCTP; celluläre Kinasen. Konkurrenz mit dem cellulären dCTP an der viralen reversen Transcriptase wegen Analogie zur Wirkung von ddTTP und ddGTP wahrscheinlich. Einbau in die wachsende DNA-Kette. Kettenabbruch. **S:** Geringe Affinität für die bei der cellulären DNA-Synthese zumeist beteiligte α -DNA-Polymerase, relativ höhere für β - und γ -DNA-Polymerase. Hohe Affinität für virale reverse Transcriptase. In der Zellkultur cytotoxische Wirkung erst bei 10fach höherer Dosierung als zur Virusvermehrung benötigt. **VS + A:** HIV-1 und vermutlich auch HIV-2; oral applizierbar; gute Resorption, passiert Blut-Hirn-Schranke. Dosierung in Erste-Phase-Versuch (s. S. 71): 0,03–0,09 mg/kg 4–8 stdl. i. v., 2 Wochen, dann 0,03–0,09 mg/kg KG oral über 4 Wochen und länger. Bei der Hälfte der Fälle sehr schmerzhaft periphere Neuropathie nach 6–14 Wochen. Passage Hautausschläge, Fieber, Entzündung der Mundschleimhaut; Thrombocytopenie, Neutropenie, jedoch keine megaloblastischen Veränderungen wie beim AZT. Anderes toxisches Profil als bei AZT. Kombination ist möglich, erfolversprechend und wird gut vertragen.

b) Purinanaloge

Acyclovir (9-[2-Hydroxyethoxymethyl]guanin): Purinnucleosidanalogue mit acyclischem Zucker. **W:** Triphosphat hemmt HSV-DNA-Polymerase, ferner Abbruch der v-DNA Kette durch Einbau des Triphosphates, das keine 3'-Hydroxygruppe für die Nucleotidverknüpfung besitzt. **S:** Intracelluläre Phosphorylierung zum Monophosphat durch HSV-TK-Enzymkomplex 10⁶mal höher als durch Wirtszell-TK; höhere Affinität für virale als für celluläre Polymerase. **VS + A:** HSV-1 und -2, VZV, H. simiae lokal und systemisch (mittlere Wirkung bei EBV, keine Wirkung bei CMV; keine v-TK). **R:** TK-Mutanten (keine Bedeutung, da mit Avirulenz korreliert), DNA-Polymerase-Resistenzmutante (noch keine klinische Bedeutung, jedoch wegen ihres Vorkommens überflüssige Anwendungen vermeiden). **NW:** Systemisch und lokal gut verträglich, manchmal Übelkeit und Erbrechen; Kreatininanstieg. Bei immunsupprimierten Patienten wurden Encephalopathien und Knochenmarksdepressionen beobachtet, bei Anwendung von

Salben am Auge oberflächliche Keratopathien, die nach Absetzen verschwinden. Keine carcinogene, teratogene, fetale bzw. neonatale Toxizität; kein Abort. Dennoch wird bei Schwangerschaft und Brustfütterung Zurückhaltung empfohlen.

Vidarabin (9- β -D-Arabinofuranosyladenin): Ein Purinnucleosidanalogue; **W:** Triphosphat; Hemmung der viralen DNA-Polymerasen und der v-Ribonucleotid-Reductase; Einbau in v-DNA: Wirkung auf DNA-Replikation und Transkription. **S:** Unterschiede in der DNA-Syntheserate ruhender Zellen und solchen mit aktivem DNA-Stoffwechsel (ähnlich Idoxuridin), daneben aber auf unterschiedliche Affinität der Triphosphate zu c- und v-Polymerasen. **VS + A:** HSV-1 und -2; VZV; Herpes-simplex-Infektionen lokal und systemisch (Encephalitis), bei Varicellenpneumonie systemisch; schwache Wirkung gegen Adenoviridae, Papovaviridae und Retroviridae. **R:** Wurde beobachtet. **NW:** Bei niedrigen systemischen Dosen gastrointestinale Störungen (Anorexie, Nausea, Erbrechen, Durchfall); bei höheren systemischen Dosen und längerer Behandlung: ZNS-Störungen (Halluzinationen, Verwirrtheit, Koma; Dysarthrie, Myoklonien, Ataxie); Knochenmarkstörung, (Pancytopenie, Megaloblastose), außerdem Bilirubinanstieg, Exantheme, Juckreiz, Thrombophlebitis. Teratogen, carcinogen und mutagen wirksam. Bei Schwangerschaft Vorsicht!

c) Cyclische Amine

Amantadin (1-Adamantanaminhydrochlorid): Symmetrisches C-10 tricyclisches Amin. **W:** Inhibition des „uncoating“ bei der Virusinfektion. **S:** Rein empirisch. **VS + A:** Nur Influenza A systemisch und als Aerosol (in unverträglich hohen Dosen auch wirksam auf Rubellavirus, RS-Virus und Parainfluenzaviren). **R:** Resistente Stämme kommen vor. **NW:** Bei 100 mg/Tag über 14 Tage zu vernachlässigen. Bei 200 mg/Tag Schlaflosigkeit, Kopfschmerz, Konzentrationsschwäche, leichte Verwirrtheit. Gegenindikationen: Niereninsuffizienz (Akkumulation: Halluzinationen, Krämpfe und Koma), Arteriosklerose des ZNS, Epilepsie, Magengeschwür, Herzinsuffizienz. Schwangerschaft (Ausnahme lebensbedrohende Pneumonie). Für Versuchstiere teratogen und embryotoxisch bei 15facher therapeutischer bzw. prophylaktischer Dosis.

Rimantadinhydrochlorid (α -Methyl-1-adamantanmethylaminhydrochlorid): In USA und UdSSR erprobt, hier nicht erhältlich; **W + S:** Ähnlich wie Amantadin. **VS + A:** Umfaßt neben Influenza A auch St.-Louis-Encephalitisvirus, RS-Viren, Parainfluenzaviren. **NW:** Therapeutische Breite etwas größer als bei Amantadin.

d) Andere antiviral wirksame Substanzen

Ribavirin (1- β -D-Ribofuranosyl-1,2,4 triazol-3-carboxamid): Synthetisches Triazolnucleosid; *W*: Triphosphat; Hemmung viraler Enzyme der DNA-Synthese. *S*: Erst in hohen Konzentrationen (200–1000 μ g/ml) cytotoxisch für ruhende Zellen. *VS + A*: Breites Spektrum: in vivo: HSV, Vacciniavirus; Lassafiebertvirus; Machupo, Juninfieber; Rift-Valley-Fieber, Influenza A, B, Parainfluenza 1, 3, Masern, W-Nile-Fieber; wichtige klinische Anwendung: Lassafieber. Oral, als Aerosol und lokal applizierbar. *R*: Bislang nicht beobachtet. *NW*: Gute Verträglichkeit bei 1 g oral/Tag; Bilirubinwerte und Reticulocytenkonzentration steigen leicht an. Bei höheren Dosen reversibler Hämoglobinabfall (manchmal Bluttransfusionen erforderlich). Bei Versuchstieren teratogen und embryotoxisch. Gefährlich in der Schwangerschaft.

Phosphonoameisensäure: Nicht-Nucleosid-Pyrophosphat-analog. *W*: Hemmt HSV-Polymerase an der Pyrophosphatbindungsstelle. *S*: 15- bis 20fach stärkere Hemmung der v-DNA-Polymerase gegenüber c-DNA-Polymerasen. *VS + A*: Herpeskeratitis und Herpes genitalis. Lokale Anwendung. *R*: Nicht bekannt. *NW*: Bei lokaler Anwendung keine bekannt.

Weiterführende Literatur

- AIDS-Falldefinition (1988) Neufassung. Dtsch Aerztebl 85: 735–741 (AIDS-Zentrum im Bundesgesundheitsamt – Epidemiologie – Reichspietschauer 74, 1000 Berlin 30)
- Braude AI (1981) Medical microbiology and infectious diseases. Saunders, Philadelphia London Toronto Mexico City Sydney Tokyo
- Brown F, Wilson G (eds) (1984) Topley and Wilson's principles of bacteriology, virology and immunity, 7th edn. Arnold, London
- Brüschke G (1983) Handbuch der inneren Erkrankungen, Bd 5: Infektionskrankheiten. Fischer, Stuttgart New York
- Daschner F (1984) Antibiotika am Krankenbett. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
- Fields BN, Knipe DM, Chanock RM, Melnick JL, Roizman B, Shope RE (1985) Virology. Raven, New York
- Fischl MA, Richman DD, Grieco MH et al. (1987) The efficacy of Azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. N Engl J Med 317: 185–191
- Galasso GJ, Merigan TC, Buchanan RA (1984) Antiviral agents and viral diseases of man, 2nd edn. Raven, New York
- Gsell O (1980) Importierte Infektionskrankheiten. Epidemiologie und Therapie. Thieme, Stuttgart New York
- Gsell O (1986) Pneumonien und Lungeninfiltrate. Thieme, Stuttgart New York
- Gsell O, Krech U, Mohr W (Hrsg) (1986) Klinische Virologie. Urban & Schwarzenberg, München Wien Baltimore
- Guyader M, Emermann M, Sonigo P, Clavel F, Montagnier L, Alizon M (1987) Genome organization and transactivation of the human immunodeficiency virus type 2. Nature 326: 662–669
- Hanshaw JB, Dudgeon JS, Marshall WC (1985) Viral diseases of the fetus and newborn, 2nd edn. Saunders, London
- Ho DD, Pomerantz RJ, Kaplan JC (1987) Pathogenesis of infection with human immunodeficiency virus. N Engl J Med 317: 278–286
- Höffler D (1986) Antibakterielle Therapie nosokomialer Infektionen. Aesopus,
- Hornborstel H, Kaufmann W, Siegenthaler W (1985) Innere Medizin in Praxis und Klinik, Bd III. Infektionen. Thieme, Stuttgart New York
- Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA (1987) Review of medical microbiology. 17th edn. Lange Medical Publ., Los Altos, Calif. 94022
- Krauss H, Weber A (1986) Zoonosen. Deutscher Ärzteverlag, Köln
- Lang E (1982) Antibiotika-Therapie. Mediz. Information, Zeitschriften-Verlags-GmbH, Wien
- Lang E (1985) Antibiotika-Tabellen. Mediz. Information, Zeitschriften-Verlags-GmbH, Wien
- Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (1985) Principles and practice of infectious diseases, 2nd edn. Wiley & Sons, New York
- Otte HJ, Brandis H (1984) Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie, 5. Aufl. Fischer, Stuttgart
- Richman DD, Fischl MA, Grieco MH et al. (1987) The toxicity of Azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex: A double blind placebo-controlled trial. N Engl J Med 317: 192–197
- Robinson WE Jr, Montefiori DC, Mitchell WM (1988) Antibody-dependent enhancement of human immunodeficiency virus. Lancet I: 790–794
- Seeliger HPR, Heymer T (1981) Diagnostik pathogener Pilze des Menschen und seiner Umwelt. Lehrbuch und Atlas. Thieme, Stuttgart
- Simon C, Stille W (1985) Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis. Schattauer, Stuttgart New York
- Spieß H (1987) Impfkompodium, 3. Aufl. Thieme, Stuttgart New York
- Stehr K, Harms D (1986) Infektionen im Kindesalter. perimed, Erlangen
- Walter AM, Heilmeyer L (1975) Antibiotika-Fibel. Thieme, Stuttgart New York (Hrsg: Otten H, Plempel M, Siegenthaler W)
- Wegmann T (1986) Medizinische Mykologie – ein praktischer Leitfaden, 3. Aufl. Roche, Basel
- Woodruff AW (1984) Medicine in the tropics, 2nd edn. Churchill Livingstone, Edinburgh
- Yarchoan R, Perno CF, Thomas RV et al. (1988) Phase I studies of 2', 3'-Dideoxycytidine in severe human immunodeficiency virus infection as a single agent and alternative with Zidovudine (AZT). Lancet I: 76–81