

## Abort

- ▶ Parvoviren

## Abort, septischer

- ▶ Bacteroides
- ▶ Campylobacter
- ▶ Chlamydia

## Absidia spp.

- ▶ Mucorales

## Abszess

- ▶ Aktinomyzeten mit fermentativem Kohlenhydratmetabolismus
- ▶ Arcanobakterium
- ▶ Bacteroides
- ▶ Bifidobakterien
- ▶ Bilophila
- ▶ Candida
- ▶ Coccidioides immitis
- ▶ Eubakterien
- ▶ Eumyzetom (*Madurella mycetomatis* u.v.a.)
- ▶ Fusobacterium
- ▶ Hafnia
- ▶ Nocardia
- ▶ Pasteurella multocida
- ▶ Phaeohyphomycetes
- ▶ Porphyromonas
- ▶ Propionibakterien
- ▶ Staphylococcus aureus
- ▶ Streptobacillus

## Acanthamöbenkeratitis

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

## Acanthamoeba spp.

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

## Acanthamoebiasis, kutane

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

## Acanthocephala

MARKUS M. HEIMESAAT

### Erreger

#### Synonym(e)

Kratzwürmer.

#### Erregerspezies

*Macracanthorhynchus hirudinaceus*, *Moniliformis moniliformis*, *Corynosoma strumosum*

#### Taxonomie

Acanthocephala gehören zu den Plattwurmartigen (Platyzoa) aus der Stammgruppe der Urmünder (Protostomia). Es gibt ca. 1150 Spezies.

#### Historie

Die früheste Beschreibung stammt von Francesco Redi (1684), die Bezeichnung Acanthocephala wurde 1771 durch Koelreuter vorgeschlagen und 1809 durch Rudolphi formal eingeführt.

#### Morphologie

Die Acanthocephala sind getrenntgeschlechtliche Darmhelminthen (Größe: ca. 100–150 mm lang), bestehend aus einem Vorderteil (Praesoma) mit hakenbewehrtem, retraktilem Rüssel (Proboscis) und einem Hinterteil (Metasoma) mit Geschlechtsorganen, aber ohne Darm.

#### Vermehrung

Die Entwicklung erfolgt in Insekten und Krebstieren (Zwischenwirte) sowie Fischen, Amphibien, Vögeln und Wirbeltieren (Endwirte), die Eiausscheidung mit dem Stuhl.

#### Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

*Macracanthorhynchus hirudinaceus*, *Moniliformis moniliformis* und *Corynosoma strumosum* wurden bisher als humanpathogene Spezies (akzidentielle Infektion) nachgewiesen.

## Erkrankung

### Acanthocephaliasis

#### Leitsymptome

Gastrointestinale Schmerzen, Diarrhoe.

#### Symptome

Infektionen beim Menschen können symptomlos verlaufen oder als Bauchschmerzen oder Durchfall imponieren.

### Diagnostik

#### Untersuchungsmaterial

Stuhl.

#### Diagnostische Verfahren

Die Diagnose erfolgt durch den mikroskopischen Nachweis der Eier im Stuhl oder durch die Identifizierung ausgeschiedener adulter Würmer.

### Therapie

#### Therapeutische Maßnahmen

Die Behandlung erfolgt mit Albendazol oder Mebendazol.

### Epidemiologie

#### Wirtsbereich / Reservoir

Wichtige Infektionsquelle sind Reptilien und Amphibien.

#### Transmission / Vektoren

Die Übertragung erfolgt durch orale Aufnahme der Eier (Zwischenwirt) oder der Zwischenwirte (Endwirt). Infektionen beim Menschen sind selten, können jedoch in Regionen, wo Insekten als Nahrung genutzt werden, gehäuft auftreten.

#### Meldepflicht

Eine Meldepflicht gemäß Infektionsschutzgesetz besteht nicht.

### Weiterführende Informationen

#### Schlüsselliteratur

1. Crompton DWT, Nickol BB (1985) Biology of the Acanthocephala. Cambridge University Press
2. Taraschewski H (2000) Host-parasite relationships in the Acanthocephala. A morphological approach. Adv Parasitol 40:1–73

## Acariasis

- ▶ Krätzmilben (*Sarcoptes scabiei* und ähnliche)

## Acarodermatitis

- ▶ Krätzmilben (*Sarcoptes scabiei* und ähnliche)

## Acinetobacter

MICHAEL HOGARDT, ISABEL SPÄTH

### Erreger

#### Erregerspezies

*A. baumannii*, *A. calcoaceticus*, *A. haemolyticus*, *A. johnsonii*, *A. junii*, *A. lwoffii*, *A. radioresistens*, *A. ursingii*

#### Taxonomie

Familie: Moraxellaceae; Gattung: Acinetobacter; Typspezies: *A. calcoaceticus*

Die Gattung Acinetobacter umfasst 21 Spezies mit gültiger Speziesbezeichnung sowie eine Reihe vorläufiger, sog. Genospezies/Genomospezies, welche derzeit phänotypisch kaum unterscheidbar sind. Die 21 benannten Spezies sind: *A. baumannii*, *A. baylyi*, *A. bouvetii*, *A. calcoaceticus*, *A. gernerii*, *A. haemolyticus*, *A. johnsonii*, *A. junii*, *A. lwoffii*, *A. parvus*, *A. radioresistens*, *A. schindleri*, *A. tandoii*, *A. tjernbergiae*, *A. townneri*, *A. venetianus*, *A. gyllenbergii*, *A. beijerinckii*, *A. ursingii*, *A. bereziniae* und *A. guillouiae*. Medizinisch am wichtigsten sind die unter „Erregerspezies“ genannten Arten.

#### Historie

*Acinetobacter* wurde erstmals 1908 als *Diplococcus mucosus* beschrieben. Seither bestand ein taxonomisches Chaos, das sich erst durch den Einsatz molekularer Methoden lichtete. Der Gattungsname *Acinetobacter* wurde 1954 von Brisou und Prévot eingeführt. 1986 beschrieben Bouvet und Grimont die 12 ersten Genomospezies. Seitdem werden immer wieder neue Genomospezies identifiziert.

#### Morphologie

Unbewegliche, kokkoide, gramnegative Stäbchenbakterien, die sich in der Gramfärbung manchmal nur unvollständig entfärben lassen (Verwechslung mit grampositiven Kokken!).

#### Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

*Acinetobacter* spp. gelten als weitgehend apathogen für immungesunde Individuen. Bei hospitalisierten Patienten auf Intensivstation sowie immunsupprimierten Patienten können sie jedoch schwerwiegende auch invasive Infektionen verursachen. Mehr als 80 % aller Klinikisolate entfallen auf die beiden Spezies *A. baumannii* und *A. calcoaceticus*. Über Virulenzfaktoren von *Acinetobacter* spp. ist bisher wenig bekannt. Fimbrien (Adhärenz), Lipopolysaccharid O, Phospholipase D und ein kapsuläres Exopolysaccharid sowie die Fähigkeit zur Biofilmbildung scheinen eine Rolle zu spielen.

### Erkrankung

Die meisten Infektionen treten nosokomial auf. Es

handelt sich am häufigsten um Pneumonien (ventilatorassoziiert bzw. nach Organtransplantationen), Harnwegsinfektionen, Wundinfektionen, Katheterinfektionen, Septikämien oder selten intrakranielle Infektionen in der Neurochirurgie.

### Leitsymptome

Die klinische Symptomatik ist erregerunspezifisch und abhängig von der Lokalisation der Infektion.

### Differenzialdiagnose

Infektionen durch andere nosokomiale Erreger.

### Diagnostik

#### Untersuchungsmaterial

Blutkulturen, respiratorische Materialien, Urin, Wundabstriche, Liquor.

#### Diagnostische Verfahren

Kulturelle Anzucht gelingt auf Blut- und MacConkey-Agar bei 37 °C unter aeroben Bedingungen. Auf Blutagar wachsen *Acinetobacter* spp. als kleine (1–2 mm), glatte, opake, mäßig erhabene, nicht-pigmentierte Kolonien von butterweicher bis schleimiger Konsistenz. Charakteristisch auch in Abgrenzung zu Neisserien sind die negative Oxidase- und Nitratreduktase-Reaktion. Einzelne Spezies können anhand weiterer Eigenschaften, wie der Säurebildung aus Glucose, der Zitratverwertung, dem Hämolyseverhalten und der optimalen Wachstumstemperatur (30 °C, 37 °C, 41 °C) unterschieden werden.

#### Befund / Interpretation

Nachweis von *Acinetobacter* spp. bei Risikopatienten mit klinischer Symptomatik weist auf eine behandlungsbedürftige Infektion hin (Besiedelung jedoch möglich). Der Nachweis aus primär sterilen Materialien stellt meist und aus Blutkulturen in jedem Fall eine Therapieindikation dar.

### Therapie

#### Therapeutische Maßnahmen

Antibiotische Therapie nach Resistenztestung.

#### Resistenz

Die meisten Stämme sind empfindlich gegen Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Ampicillin-Sulbactam, Amoxicillin-Clavulansäure, Piperacillin-Tazobactam, Ceftazidim, Carbapeneme, Doxycyclin und Gyrasehemmer. Carbapeneme besitzen die beste Wirksamkeit. Multiresistenzen kommen vor, wobei die Carbapenem-Resistenz, v. a. durch Metallo- $\beta$ -Lactamasebildende Stämme ein zunehmendes krankenhaushygienisches Problem darstellt.

### Epidemiologie

#### Verbreitung

Weltweit.

### Wirtsbereich / Reservoir

*Acinetobacter* spp. sind ubiquitäre Umweltbakterien, die auf feuchten oder trockenen Oberflächen lange überleben können. Als Reservoir kommen unbelebte Oberflächen, Pflanzen, Lebensmittel, Tiere und der Mensch (bei hospitalisierten Patienten in 75 % Hautflora) in Frage.

### Risikogruppen

Intensivpatienten, immunsupprimierte Patienten, Patienten mit breiter Antibiotikatherapie

### Transmission / Vektoren

*Acinetobacter* spp. können über verunreinigte Vernebler-, Inkubator-, Respirator- oder Waschlüssigkeiten auf den Patienten übertragen werden.

### Meldepflicht

Eine Meldepflicht nach IfSG besteht im Rahmen nosokomialer Häufungen (§ 6 Absatz 1, Nr. 2).

### Weiterführende Informationen

#### Referenzzentren / Expertenlaboratorien

Keine bekannt.

#### Web-Adressen

– <http://www.bacterio.cict.fr/>

### Schlüsselliteratur

1. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (2009) Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practices of Infectious Diseases. Seventh edition, Elsevier Churchill Livingstone
2. Neumeister B, Geiss Heinrich K, Braun RW, Kimmig P (2009) Mikrobiologische Diagnostik: „*Acinetobacter* spp.“. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

## Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)

▶ Humane Immundefizienzviren (HIV)

## Acremonium spp.

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

## Actinobacillus

▶ Aggregatibacter

## Actinomyces israelii

▶ Aktinomyzeten mit fermentativem Kohlenhydratmetabolismus

## Actinomyces pyogenes

▶ Arcanobacterium

## Adenoviren

MICHAELA HANDERMANN

### Erreger

#### Erregerspezies

Humanes Adenovirus

#### Taxonomie

Die humanpathogenen Adenoviren werden in der Familie *Adenoviridae* dem Genus *Mastadenovirus* zugeordnet. Gegenwärtig sind 55 Serotypen (Humanes Adenovirus 1 (HAdV-1) bis Humanes Adenovirus 55 (HAdV-55) bekannt, welche in die Subgenera A–G eingeteilt werden.

#### Historie

Adenoviren wurden erstmals 1953 durch Rowe und Mitarbeiter aus humanem Tonsillen-Gewebe isoliert und zunächst „adenoid-degenerating (AD)-agent“ genannt. 1956 wurde die Bezeichnung Adenovirus eingeführt. Trentin, Yabe und Taylor konnten 1962 zeigen, dass HAdV-12 in neugeborenen Hamstern Sarkome induziert. Damit rückten Adenoviren als Modellsystem zur Untersuchung der Onkogenese in das Interesse der molekularen Genetik. Eine besondere Rolle kommt ihnen heute als Vektoren in der Gentechnologie zu. Um 1990 begannen die ersten Versuche, adenovirale Vektoren bei der Therapie der Zystischen Fibrose einzusetzen. Des Weiteren spielen sie heutzutage eine Rolle als Impfvektoren.

#### Morphologie

Das unbehüllte Virion hat einen Durchmesser von 70–90 nm und weist ikosaedrische Symmetrie auf. Das Nukleokapsid besteht aus 240 Hexonkapsomeren sowie 12 Pentonkapsomeren. Die Pentonbasis trägt ein bis zwei Fibern mit terminaler Köpfchenstruktur, deren Länge je nach Serotyp 9–77,5 nm beträgt.

#### Genom

Adenoviren verfügen über ein lineares doppelsträngiges DNA-Genom von 30–36 kbp. Das Genom besitzt terminal redundante Sequenzen mit invertierten terminalen Repetitionen (IRT). An jedem DNA-Strang ist am 5'-Ende ein Virus-kodiertes 55k-Protein kovalent gebunden. Die beiden terminalen Proteine interagieren über nicht-kovalente Wechselwirkungen, was eine quasizirkuläre Genomstruktur ermöglicht. Das virale Genom kodiert für 20–30 Struktur- und Nichtstruktur-Proteine. Die Nukleotidsequenz z. B. des HAdV-8 ist in der GenBank unter der Accession-Nr. X74663 zugänglich.

#### Vermehrung

Ort der Vermehrung der humanpathogenen Adenoviren sind die epithelialen Zellen des Auges, die Schleimhäute des respiratorischen Apparates und des Genital-

und Gastrointestinaltraktes sowie die dazugehörigen Lymphknoten und die Meningen. Die Vermehrung bleibt in der Regel lokalisiert und nur bei AIDS-Patienten werden Virämien beobachtet.

Das Andocken an die Wirtszelle wird durch Bindung des viralen Fibernkopfes an spezifische Rezeptoren der Wirtszellmembran initiiert. Als Rezeptoren konnten der CAR-Rezeptor (Coxsackie-Adenovirus-Rezeptor) und die MHC-1- $\alpha$ 2-Domäne sowie für HAdV-8, HAdV19a und HAdV-37 Sialinsäure identifiziert werden. Die Endozytose wird durch Wechselwirkung der Pentonbasis mit Integrinen der Wirtszellmembran vermittelt. Offenbar spielen hierbei  $\alpha$ -Integrine der Zelloberfläche eine zentrale Rolle. Zellen, denen dieser Rezeptor fehlt, sind signifikant weniger empfänglich für eine Adenovirus-Infektion.

Transkription, Translation, Replikation sowie Assembly finden im Nukleus statt. 30–40 Stunden nach der Infektion werden unter Wirtszelldegenerierung  $10^4$ – $10^5$  Virionen pro Zelle freigesetzt. Die Wirtszelldegenerierung ist durch vergrößerte Nuklei charakterisiert, die typische basophile nukleäre Einschlusskörperchen beinhalten. Diese sind wahrscheinlich Ort des viralen Assemblys.

Die *in-vitro*-Vermehrung ist auf verschiedenen epithelialen Zelllinien wie HeLa- oder A549-Zellen möglich. Ein charakteristischer zytopathischer Effekt (CPE) stellt sich 3–7 Tage nach der Infektion dar. Bei Vertretern des Subgenus D entwickelt sich ein CPE erst nach 4 Wochen und auch in der Latenzphase ist eine Virusisolierung aus den Tonsillen nur durch Langzeitkultivierung möglich. Die lytische Infektion führt zu einem typischen lichtmikroskopisch sichtbaren CPE, der z. B. bei HAdV-1 bis HAdV-7 netzförmig ist, während die Vertreter des Subgenus D einen Rundzellen-CPE erzeugen. HAdV-40 und HAdV-41 sind replikationsdefekte Viren und wachsen nur auf Adenovirus transformierten Zellen (e. g. Graham 293-Zellen). Nagerzellen sind nicht permissiv, können jedoch transformiert werden.

#### Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Von den 55 Serotypen verursacht nur eine geringe Anzahl wirklich Infektionskrankheiten (► Tab. 1). Die meisten Infektionen bleiben subklinisch. Die Schwere der Erkrankung kann vom Infektionsweg abhängen. So führt eine Infektion mit HAdV-7 durch Inhalation zu schweren Erkrankungen des tiefen Respirationstraktes, während die Infektion mit demselben Erreger über die orale Route sehr milde Krankheitsbilder zur Folge hat.

Die Pathogenität der Adenoviren geht mit der Inhibition des Wirts-mRNA-Transportes vom Nukleus ins Cytoplasma durch den viralen E1B-55kd- und E4-34kd-Proteinkomplex einher. Die daraus resultierende Unterbrechung der Wirts-mRNA-Prozessierung führt zur Inhibition der zellulären DNA- und Proteinsynthese und leitet die Wirtszelldegenerierung ein. Paral-

■ **Tab. 1.** Adenovirus-assoziierte Krankheitsbilder (modifiziert nach Wadell, 1990)

<b>Respirationstrakt</b>	Pneumonien	1–4, 7, 14	Kleinkinder
	Pharyngitis, akut, febril	1–3, 5–7	Militärrekruten
<b>Auge</b>	Keratoconjunctivitis epidemica	8, 19, 37	i. d. R. Erwachsene
	Pharyngokonjunktivalfieber	3, 7, 14	Schulkinder
	Follikuläre Konjunktivitis	3, 4, 7	alle Altersgruppen
<b>Gastrointestinaltrakt</b>	Gastroenteritiden	40, 41, 31	Kleinkinder
	Gastroenteritiden mit mesenterialer Lymphadenopathie	1, 2, 5, 6	Kleinkinder
<b>Urogenitaltrakt</b>	Hämorrhagische Zystitis	11, 21	Kleinkinder
	Genitale Ulzera	19, 37	Erwachsene
<b>Sonstige</b>	Hepatitis, Nephritis, Enzephalitis	1, 2, 5, 7, 11, 31, 34, 35	Transplantierte, HIV

lel zu diesen Prozessen werden zelluläre Immunabwehrmechanismen durch die viralen E3- und E1b-Genprodukte blockiert.

Die Virulenz der Adenoviren ist genetisch determiniert und wahrscheinlich mit den E1-, E3- und E4-Genen verknüpft.

Einige Vertreter, wie z. B. HAdV-1, HAdV-2 und HAdV-5 persistieren oft über Jahre latent in den peripheren Lymphozyten, Tonsillen, Polypen und Darmfollikeln ohne eine Erkrankung hervorzurufen und ohne Virus freizusetzen. Der Erkennung durch zytotoxische T-Lymphozyten entgehen sie durch Interaktion eines viralen E3-Genproduktes (Gp19KE3) mit den MHC-Klasse-I-Proteinen, wodurch der Transport der MHC-Klasse-I-Proteine an die Zelloberfläche inhibiert und damit die für die Bildung von zytotoxischen T-Lymphozyten notwendige Präsentation von viralen Antigenen unterbunden wird. Andere E3-Genprodukte üben einen Schutzmechanismus gegen die Zytolyse durch aktivierte Makrophagen, natürliche Killerzellen und den Tumornekrosefaktor aus. Die Virusreaktivierung bleibt meistens symptomlos. Sie spielt jedoch eine Rolle bei immunsupprimierten Patienten. HAdV-12, HAdV-18 und HAdV-31 (stark onkogen), HAdV-3, HAdV-7 und HAdV-11 (schwach onkogen) können in Nagern Tumorstadium hervorrufen. Alle Adenoviren können *in vitro* Nagerzellen transformieren. Hierbei sind die frühen viralen E1a- und E1b-Genprodukte involviert. In Adenovirus transformierten Zellen bzw. -induzierten Tumoren ist die virale DNA in mehreren Kopien und an unterschiedlichen Stellen in das zelluläre Genom integriert. Beim Menschen konnte kein Zusammenhang zwischen Tumorentstehung und Adenovirusinfektion hergestellt werden.

## Erkrankungen

### 1. Infektionen des Respirationstraktes

#### Synonym(e)

Akute fieberhafte Pharyngitis, akutes respiratorisches Syndrom, Pneumonie.

#### Inkubationszeit

Bei Infektionen des Respirationstraktes beträgt die Inkubationszeit 2–6 Tage.

#### Leitsymptome

Pharyngitis, Tonsillitis, Bronchitis, Pneumonie.

#### Symptome

Die akute fieberhafte Pharyngitis wird durch HAdV-1, 2 sowie HAdV-5 bis 7, gelegentlich auch durch HAdV-3 hervorgerufen. Klinisch imponieren Rhinitis, Katarrh der Nasen- und Rachenschleimhaut, Husten, geschwollene Zervikallymphknoten und gelegentlich Tonsillitis, begleitet von allgemeinem Unwohlsein, Fieber, Schüttelfrost, Muskel- und Kopfschmerzen.

Akute respiratorische Erkrankungen gehen auf eine Infektion mit HAdV-1 bis 4, 6 und 7, seltener auf die Serotypen 14 und 21 zurück. Die Erkrankung ist durch Fieber, Pharyngitis, Husten und Lymphadenitis gekennzeichnet. Komplizierend kann eine Pneumonie hinzukommen.

Pneumonien können durch HAdV-1 bis 4 oder 7 induziert werden. HAdV-34 und 35 werden gehäuft im Zusammenhang mit Pneumonien bei immunsupprimierten oder immundefizienten Patienten gesehen. Der Verlauf ist dann sehr oft schwer.

#### Pathophysiologie

Betroffen sind die Schleimhautzellen des Respirationstraktes.

**Immunantwort**

Für die Eliminierung des Virus ist die Erkennung virusinfizierter Zellen durch zytotoxische T-Lymphozyten entscheidend.

Viruspezifische Antikörper werden vor allem gegen die Oberflächenstrukturen der viralen Capside gebildet. Auf dem Hexonprotein befindet sich die genuspezifische  $\alpha$ -Determinante und auf dem Pentonprotein die genuspezifische  $\beta$ -Determinante. Darüber hinaus beherbergt das Hexon die typspezifische  $\epsilon$ -Determinante (Hexon) und die Fiber die typspezifische  $\gamma$ -Determinante. Diese induzieren die Bildung virusstypspezifischer neutralisierender Antikörper.

Neutralisierende, Hämagglutinin inhibierende und Komplement bindende Antikörper sind 7 Tage nach Krankheitsmanifestation in Nasensekret und im Serum nachweisbar und erreichen nach 2–3 Wochen maximale Titer. Die Komplement fixierende Antikörperkonzentration nimmt 2–3 Monate nach der Infektion über einen Zeitraum von 6–12 Monaten langsam wieder ab. Neutralisierende und Hämagglutinin inhibierende Antikörper können 8–10 Jahre persistieren. Der Immunschutz wird von der Mutter auf das Neugeborene übertragen.

Aufgrund der Typenvielfalt sind wiederholte Adenovirus-Infektionen möglich.

**Differenzialdiagnose**

Adenovirale Infektionen des Respirationstraktes sind klinisch kaum von anderen viralen oder bakteriellen respiratorischen Infektionen zu unterscheiden. Weiße Flecken auf den Tonsillen von Kindern unter 3 Jahren sind häufig Indikator einer Adenovirus-Infektion. Bei älteren Kindern oder jungen Erwachsenen muss auch eine Streptokokken-Infektion bzw. die infektiöse Mononukleose durch Epstein-Barr-Virus erwogen werden.

**2. Augeninfektionen****Synonym(e)**

Keratoconjunctivitis epidemica, Pharyngokonjunktivalfieber, folliculäre Konjunktivitis.

**Inkubationszeit**

Die Inkubationszeit beträgt 5–12 Tage.

**Leitsymptome**

Konjunktivitis.

**Symptome**

Die Keratoconjunctivitis epidemica wird durch HAdV-8, HAdV-19 und HAdV-37 verursacht. Die Beschwerden setzen plötzlich und meist unilateral mit Rötung, Juckreiz, Tränen und Lichtscheu des Auges ein. Es kommt zu einer ringförmigen Bindehautschwellung bei oberflächiger Trübung der Kornea und hochrot-ödematöser Lidschwellung. Nach einwöchigem Bestehen kann sich unter Beteiligung der Kornea eine Keratoconjunctivitis superficialis punctata mit

Epitheldefekten manifestieren. Korneal subepitheliale Infiltrate können folgen. In der Regel wird nach 2–3 Wochen durch Schmierinfektion das zweite Auge befallen. Die Konjunktivitis klingt in der 2.–4. Woche ab. Die Hornhauttrübung bleibt noch längere Zeit bestehen. Es kommt jedoch fast immer zur vollständigen Heilung.

Das Pharyngokonjunktivalfieber ist eine Infektion durch HAdV-3 oder HAdV-7. Die Klinik ist gekennzeichnet durch Pharyngitis, Rhinitis, zervikale Lymphadenopathie, Fieber und eine mild verlaufende, uni- oder bilateral auftretende folliculäre Konjunktivitis. Komplizierend kann eine Pneumonie hinzukommen. Die folliculäre Konjunktivitis wird durch HAdV-3, HAdV-4 oder HAdV-7 hervorgerufen. Der Infektionsverlauf ist sehr mild und eine vollständige Genesung ist die Regel. Es können sowohl die bulbären als auch die palpebralen Konjunktiven beider Augen involviert sein, einhergehend mit einer signifikanten präaurikulären Lymphadenopathie.

**Pathophysiologie**

Es werden die epithelialen Zellen des Auges befallen.

**Immunantwort**

Es bildet sich eine serotypspezifische Immunität unter Bildung neutralisierender Antikörper.

**Differenzialdiagnose**

Die Keratoconjunctivitis epidemica muss differenzialdiagnostisch von der Konjunktivitis bei Pharyngokonjunktivalfieber, der Konjunktivitis bei Masern und der durch Chlamydien verursachten Konjunktivitis abgegrenzt werden.

**3. Infektionen des Gastrointestinaltraktes****Synonym(e)**

Gastroenteritis.

**Inkubationszeit**

Die Inkubationszeit beträgt bei Gastroenteritiden 7 Tage.

**Leitsymptome**

Diarrhoe.

**Symptome**

Gastroenteritiden entwickeln sich infolge einer HAdV-40 oder HAdV-41 Infektion. Das Krankheitsbild ist gekennzeichnet durch eine wässrige Diarrhoe, häufig mit Erbrechen und abdominalen Schmerzen, seltener mit Fieber. Die Symptomatik hält 10–11 Tage an. Bei immunkomprimierten Patienten kann es zu längerer und schwererer Symptomatik kommen.

**Pathophysiologie**

Zielzellen sind die reifen Epithelzellen des Dünndarms.

**Immunantwort**

Serotypenspezifische Immunität durch Bildung neutralisierender Antikörper.

**Differenzialdiagnose**

Bei Gastroenteritiden ist nach Ausschluss einer bakteriellen oder anderen viralen Infektion insbesondere dann an HAdV-40 und HAdV-41 zu denken, wenn Hinweise auf eine nosokomiale Infektion vorliegen.

**4. Infektionen des Urogenitaltraktes****Synonym(e)**

Hämorrhagische Zystitis.

**Inkubationszeit**

5–10 Tage.

**Leitsymptome**

Hämaturie, Dysurie.

**Symptome**

Akute hämorrhagische Zystitis: Ursache kann eine HAdV-11- oder HAdV-21-Infektion sein. Das Krankheitsbild ist durch eine üppige Hämaturie und Dysurie charakterisiert. Die Infektion grenzt sich durch fehlenden Bluthochdruck und Fieber von einer Glomerulonephritis ab. Die Nierenfunktion ist normal.

**Pathophysiologie**

Zielzellen sind die epithelialen Zellen des Urogenitaltraktes.

**Immunantwort**

Serotypenspezifische Immunantwort unter Bildung neutralisierender Antikörper.

**Differenzialdiagnose**

Zystitis durch andere virale oder bakterielle Erreger.

**Diagnostik****Untersuchungsmaterial**

Als Untersuchungsmaterial dienen Serum, Nasal- oder Rachenabstrich, bronchoalveoläre Lavage-Flüssigkeit, Sputum, Konjunktivalabstriche, Stuhl- und Urinproben.

**Diagnostische Verfahren**

Als diagnostische Nachweisverfahren eignen sich Antigennachweisverfahren wie Immunfluoreszenztest, Enzymimmunoassay und ELISA, die Komplexbindungsreaktion, Virusanzucht, Polymerasekettenreaktion (PCR) sowie Nukleotidsequenzanalysen.

**Befund / Interpretation**

Die verschiedenen Antigennachweisverfahren stellen einfache und schnelle Testsysteme zum Nachweis einer akuten Adenovirusinfektion dar. Die Virusisolierung aus der Zellkultur dient als Referenzmethode,

hat aber den Nachteil, sehr zeitaufwändig zu sein. Schnell, sehr sensitiv und spezifisch ist der Nachweis der viralen DNA in der PCR. Die PCR erlaubt neben der qualitativen Bestimmung des Erregers in der quantitativen PCR auch eine Aussage zur Viruslast, was vor allem zur Diagnose etwaiger disseminierter Adenovirus-Infektionen bei Immunsupprimierten entscheidend ist. Die Nukleotidsequenzanalyse erlaubt die schnelle molekulare Typisierung des Erregers durch die partielle Hexon-Sequenzierung.

**Therapie****Therapeutische Maßnahmen**

Die meisten Adenovirus-Infektionen verlaufen sehr mild und bedürfen keiner Behandlung. Schwerere Verläufe müssen symptomatisch therapiert werden.

**Resistenz**

Adenoviren zeichnen sich durch eine hohe Resistenz gegenüber chemischen und physikalischen Einwirkungen aus und tolerieren extreme pH-Werte und alkoholische Desinfektionsmittel. Sie überstehen Temperaturen bis  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Eine Inaktivierung erfolgt durch Erhitzen auf  $56\text{ }^{\circ}\text{C}$  für 10 min. Bei Zimmertemperatur sind sie u. U. über Wochen infektiös.

**Epidemiologie****Verbreitung**

Humanpathogene Adenoviren sind weltweit verbreitet. Die Infektionen treten sporadisch bis epidemisch auf. Insbesondere die hochkontagiöse Keratoconjunctivitis epidemica kommt immer wieder als nosokomiale Infektion in kleineren oder größeren Epidemien vor. Auch die Adenovirus-Gastroenteritiden sind als nosokomiale Infektion in Kliniken verbreitet. Eine jahreszeitliche Häufung ist nicht zu erkennen.

**Wirtsbereich / Reservoir**

Wirtsbereich und Reservoir der humanpathogenen Adenoviren beschränken sich auf den Menschen. Nur selten werden meistens asymptomatisch verlaufende Infektionen über die Speziesbarriere hinweg dokumentiert.

**Risikogruppen**

Als Risikogruppe gelten in erster Linie Säuglinge, Kindergarten- und Schulkinder. Bei den Erwachsenen sind vorwiegend Menschen, die in Gemeinschaftseinrichtungen untergebracht sind, Militärrekruten sowie immungeschwächte Personen betroffen. Die Keratoconjunctivitis epidemica ist in allen Altersgruppen verbreitet. 2007 wurden insbesondere in den USA vermehrt Infektionen der tiefen Atemwege durch HAdV-14 festgestellt, die mitunter sehr schwer bis fatal verlaufen und in allen Altersgruppen, gehäuft auch bei der immungesunden Bevölkerung vorkommen.

### Transmission / Vektoren

Adenoviren werden durch direkten Kontakt entweder von Mensch zu Mensch oder durch kontaminierte Gegenstände via Schmierinfektion, seltener durch Tröpfcheninfektion übertragen. Die Infektion mit follikulärer Konjunktivitis oder Pharyngokonjunktivalgieber kann über kontaminiertes Schwimmbadwasser erfolgen.

### Prävention / Impfstoffe

Generell sollten zur Vermeidung adenoviraler Nosokomialinfektionen die allgemeinen Hygienemaßnahmen eingehalten werden. Hierbei stellen konsequentes Händewaschen und sachgerechte Hände- und Oberflächendesinfektion mit viruziden Desinfektionsmitteln die wichtigsten präventiven Maßnahmen dar. Insbesondere in Augenkliniken ist zur Verhütung von Kontaktinfektionen auf das Tragen von Schutzhandschuhen bei der Untersuchung zu achten. Wichtig ist die sachgerechte Desinfektion bzw. Thermodesinfektion von Instrumenten und Geräten. Wo möglich sollte auf Einmalmaterial zurückgegriffen werden und bevorzugt berührungslos zu bedienende Geräte zum Einsatz kommen. Ebenfalls von großer Bedeutung sind sterile Bedingungen bei der Verwendung von Augenlösungen, -salben. Darüber hinaus sollten erkrankte Patienten in medizinischen Einrichtungen von den übrigen Patienten getrennt untergebracht werden. Da insbesondere in Kindergärten und Schulen das Einhalten der Hygienemaßnahme nur schwer kontrollierbar ist, sollten erkrankte Kinder für die Dauer der Infektion die Einrichtung nicht besuchen.

Zur Prävention von Wasser-übertragener Konjunktivitis ist die Chlorierung des Schwimmbadwassers anzuraten.

Eine orale Lebendvakzine existiert gegen HAdV-4 und 7 und wird in der amerikanischen Armee zur Vorbeugung schwerer Atemweginfekte bei Militärrekruten eingesetzt.

### Ausbruchsmangement

Grundsätzlich müssen umgehend gezielte Hygienemaßnahmen eingeleitet und sowohl Pflegepersonal als auch Kontaktpersonen über hygienische Verhaltensmaßregeln umfassend aufgeklärt werden. In Kliniken sollte ein Krankenhaushygieniker eingeschaltet werden.

### Meldepflicht

Meldepflicht bei Keratoconjunctivitis epidemica nur bei direktem Erregernachweis im Konjunktivalabstrich gemäß § 7 (1) IfSG. In einigen Bundesländern ist die epidemische Keratokonjunktivitis als klinisches Bild meldepflichtig.

Nach § 6 (3) IfSG ist dem Gesundheitsamt unverzüglich das gehäufte Auftreten nosokomialer Infektionen, bei denen ein epidemiologischer Zusammenhang wahrscheinlich ist oder vermutet wird, als Ausbruch nichtnamentlich zu melden.

### Weiterführende Informationen

#### Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Konsiliarlaboratorium für Adenoviren:
- PD Dr. Albert Heim, Institut für Virologie der Medizinischen Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover, Tel.: 0511/532-4311, Fax: 0511/532-8736, E-Mail: heim.albert@mh-hannover.de

#### Web-Adressen

- International Committee on Taxonomy of Viruses: <http://www.ictvdb.org/ICTVdB/00.001.0.01.htm>
- All the virology on the www: <http://www.virology.net/garryfavweb11.html>
- Robert-Koch-Institut: [http://www.rki.de/cln\\_178/nn\\_196658/DE/Content/InfAZ/A/Adenovirus/Adenovirus.html?\\_\\_nnn=true](http://www.rki.de/cln_178/nn_196658/DE/Content/InfAZ/A/Adenovirus/Adenovirus.html?__nnn=true)
- Center of Disease Control: <http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/revb/respiratory/eadfeat.htm>

#### Schlüsselliteratur

1. American Academy of Pediatrics. Adenovirus Infections (2009) In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS. 2009 Red Book: Report of the Committee on Infectious Disease. 28<sup>th</sup> ed. Elk Grove Villag, IL: American Academy of Pediatrics: 204–206
2. Wold WSM, Horwitz MS. Adenoviruses (2007) In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM (eds). Fields Virology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven: 2395–2436

---

## Adnexitis

- ▶ Prevotella

---

## Adult leukemia/lymphoma (ATLL)

- ▶ Humane T-lymphotrope Viren (HTLV)

---

## Adulte T-Zell-Leukämie (ATL)

- ▶ Humane T-lymphotrope Viren (HTLV)

---

## Aedes spp.

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

---

## Affenpocken

- ▶ Affenpockenviren, humanpathogene

---

## Affenpockenviren, humanpathogene

JOACHIM J. BUGERT

### Erreger

Affenpockenvirus



**Synonym(e)**

*Affenpockenvirus, Monkeypox virus, Orthopoxvirus simiae.*

**Erregerspezies**

*Monkeypox virus*

**Taxonomie**

Gruppe (Baltimore Klassifikation): Gruppe I (dsDNA); Familie: *Poxviridae*; Unterfamilie: *Chordopoxvirinae* (Wirbeltierpocken); Genus: *Orthopoxvirus*

**Historie**

Der Ausbruch einer pockenähnlichen Erkrankung bei Cynomolgus-Affen in einer Tierversuchsanlage in Kopenhagen 1958 führte zur Erstbeschreibung dieser neuen Spezies von Orthopockenviren. Das *Affenpockenvirus* verursacht in der Folge weitere Ausbrüche bei Cynomolgus-Affen in Gefangenschaft. Im August 1970 entwickelte ein Kind in einer Region Zaires, die seit 6 Monaten pockenfrei war, das klinische Bild einer Variola-Erkrankung. Aus den Hautläsionen dieses Patienten wurde *Affenpockenvirus* isoliert.

Die meisten neuen Fälle dieser Erkrankung wurden seitdem in west- und zentralafrikanischen Ländern, besonders in geografischer Nähe von Regenwäldern beschrieben. Von 1996–1997 kam es zu einem zweiten Affenpockenausbruch in Zaire. Seit 1996 werden Affenpocken in Zaire intensiv von der WHO überwacht. 2003 wurden Affenpocken nach Wisconsin, USA, importiert. Der Sudan ist seit 2006 ein neuer Ausbruchsfokus.

**Morphologie**

Das Monkeypoxvirus ist elektronenmikroskopisch ununterscheidbar von *Variola-* und *Vaccinia-Virus*.

**Genom**

Das Affenpockenvirusgenom unterscheidet sich nicht wesentlich von verschiedenen sequenzierten Variola-Virusgenomen. Die genetische Grundlage des unterschiedlichen Wirtsverhaltens wird untersucht.

Virus (Eintragsdatum)	Genomgröße	Referenznummer / GenBank-Eintrag	Sequenzierzentrum
<i>Chordopoxvirinae</i> <i>Orthopoxvirus</i>			
Monkeypox virus Zaire-96-I-16 (12.12.2001)	196858 bp	NC_003310 AF380138	SRC VB Vector, Department of Molecular Biology of Genomes, Russia

**Vermehrung**

Als Wirtszellen *in vitro* eignen sich epitheliale Affenienzelllinien, wie CV1, BSC-1, RC37 oder VERO-Zellen sowie humane epitheliale Zelllinien wie HeLa. Orthopockenviren vermehren sich wie alle Pockenviren im Zytoplasma der infizierten Zellen. Embryonierte Hühnereier sind geeignet zur Anzucht von in Zellkultur schlecht angehenden Wildtypisolaten und zur Darstellung der typischen Affenpockenläsionen auf der Hühnerchorionallantoismembran (CAM).

**Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität**

Die systemische, generalisierende, exanthematische Infektion mit Affenpockenviren verursacht eine Mortalität von bis zu 10 % (Median 1–5 %). Affenpockenviren sind etwa vierfach weniger kontagiös als Variola-Viren (Kontagionsindex 58 %). Die nachhaltige Immunität nach Impfung weist auf eine eher geringe Oberflächenantigenvariabilität hin.

**Erkrankung**

**Affenpocken**

**Synonym(e)**

WHO International Statistical Classification of Diseases (ICD): ICD-10 B04 Monkeypox.

**Inkubationszeit**

12 Tage (7–17 Tage).

**Leitsymptome**

Fieber, Rückenschmerzen, Pockenexanthem.

**Symptome**

Einem 4-tägigen Prodrom mit Fieber, Schüttelfrost, Kopf-, Rücken- und Muskelschmerzen, unproduktivem Husten (30 %), Unwohlsein und Müdigkeit folgt nach 1–3 Tagen ein pockenförmiges Exanthem, oft beginnend im Gesicht. Die Knoten klären auf zu gekammerten Bläschen im hochinfektiösen Stadium vesiculolum und vereitern nach etwa 4 Tagen zu Pusteln mit zentraler Delle im Suppurationsstadium. Die Pusteln fließen zusammen zu Borken, die im Falle des Überlebens in 12–14 Tagen abfallen und typische Pockenarben hinterlassen. Im Unterschied zu Variola zeigt die Affenpocken-Infektion eine stärker ausgeprägte Lymphadenopathie im Nacken und im Inguinalbereich.

Bei nicht Pockengeimpften häufig Pharyngitis und Tonsillitis, Konjunktivitis mit Lidödem. Selten Erblindung und entstehende Narben. Vorkommen subklinischer Infektionen.

**Pathophysiologie**

Viruseintritt und Infektion: Infektion findet über die Atemwege durch oropharyngeale Sekretionen und Pustelschorf oder Verzehr von Fleisch infizierter Tiere statt. Die Infektionsrate ist gering. Infizierte Schleim-

hautzellen werden von Makrophagen eliminiert und Virus wird in regionalen Lymphknoten deponiert. Zwischen dem dritten und vierten Tag post infectionem treten die intrazellulär replizierenden Viren üblicherweise in den Blutstrom über und verursachen eine erste Virämie. Dieses Geschehen hinterlässt keine pathologischen Veränderungen, die Patienten sind nicht infektiös.

Generalisierung: Die primäre Virämie führt zu einer schnellen Ausbreitung der Virusinfektion in sekundäre Gewebe: Milz, Knochenmark, Lymphknoten und Haut. Die Virusvermehrung in diesen Geweben führt zur sekundären Virämie, die mit Fieber und dem Ausbruch eines generalisierten Exanthems einhergeht.

### Immunantwort

Kreuzimmunität mit *Vaccinia-/Variolavirus*. Bei defizienter Immunantwort erhöht sich die Fallsterblichkeit, unter Umständen mit hämorrhagischem Verlauf. Die Infektion mit Affenpockenvirus hinterlässt eine weniger dauerhafte Immunität als die mit *Vaccinia-* oder *Variola-Virus* (3–5 Jahre). Eine natürliche Resistenz gegen die Affenpockeninfektion gibt es nicht.

### Differenzialdiagnose

Prodromalstadium: Virusgrippe, Masern, virale hämorrhagische Fieber, Typhus abdominalis, Leptospirose.

Exanthematisches Stadium: Masern, Windpocken-Herpes-zoster (*Herpesvirus varicellae*), Herpes simplex, *Vaccinia generalisata*, Tierpockeninfektionen (Affenpocken, Tanapocken), generalisiertes Molluscum contagiosum, Scharlach, Syphilis, Scabies, allergisches Exanthem, Dermatitis herpetiformis, Impetigo, Erythema multiforme, Pityriasis, Purpura haemorrhagica.

Wichtige Hilfe bei der initialen klinischen Differenzialdiagnose ist die Art des Exanthems. Entscheidend sind folgende Kriterien:

Stadium: alle Pockenläsionen sind im gleichen Stadium (Pusteln oder Bläschen);

Form: Pockenläsionen sind rund mit weichen Grenzen und ähneln einander;

Tiefe: Pockenläsionen sind tief;

Tastempfindung: Pockenläsionen sind derb.

Das Exanthem der Windpocken ist bunt (Sternhimmel) und nicht zentrifugal.

### Diagnostik

#### Untersuchungsmaterial

Pockeninhalt, Pockenschorf, Rachenspülflüssigkeit.

#### Diagnostische Verfahren

Orientierende Elektronenmikroskopie (EM; 1 Stunde). PCR (1 Tag) ist die wichtigste, allgemein verfügbare und schnellste Methode zur Differenzierung verschiedener Orthopockenviren. Anzucht (2–5 Tage) auf der Hühnerchorionallantoismembran (CAM) so-

wie in Zellkultur (1–5 Tage). *Affenpockenvirus* zeigt auf der CAM ein deutlich unterschiedliches Bild zu *Variola-Virus*. Bei Nachweis von Affenpockenvirus (Risikogruppe 3) in EM oder PCR muss die bestätigende und weiterführende Diagnostik, insbesondere jede Art von Virusvermehrung, an Konsiliarlaboratorien und Referenzzentren mit den entsprechenden Sicherheitseinstufungen abgegeben werden. Der indirekte Virus-Nachweis erfolgt durch Nachweis von virusspezifischen Antikörpern der Klasse IgM, IgG und IgA durch Immunfluoreszenztest oder ELISA.

### Befund / Interpretation

Nur durch spezialisiertes Personal in Referenzzentren und Konsiliarlaboratorien.

### Therapie

#### Therapeutische Maßnahmen

Symptomatische Pflege und Behandlung von Superinfektionen. Das einzige wirksame Chemotherapeutikum ist zur Zeit Cidofovir™. Neue Wirkstoffe sind in Entwicklung.

### Resistenz

Resistenzentwicklung bei Verabreichung von DNA-Polymerasehemmstoffen (z. B. Cidofovir™) ist möglich.

### Epidemiologie

#### Verbreitung

Zoonose, die bis jetzt nur in Afrika, Dänemark und USA beim Menschen aufgetreten ist (► Abb. 1).

#### Wirtsbereich / Reservoir

Das *Funisciurus*- und das *Heliosciurus*-Eichhörnchen wurden als das natürliche Reservoir des Virus identifiziert. Affen und Menschen sind wahrscheinlich Fehlwirte (geringe Mensch-zu-Mensch-Sekundärübertragungsrate).

#### Risikogruppen

Bevölkerung in Endemiegebieten. Reiseerkrankung. Auftreten in außerafrikanischen Ländern durch Einschleppung, besonders beim Verkauf infizierter Nager als Haustiere.

#### Transmission / Vektoren

Zoonose: Übertragung auf den Menschen durch Kontakt mit infizierten Tieren (Eichhörnchen, Ratten, Primaten) durch Biss, Umgang (als „Haustier“), Kontakt mit tierischem Blut und Sekreten, Nahrungsaufnahme (Fleisch infizierter Tiere) und Tröpfcheninfektion. (Primär)-Übertragbarkeit von Mensch zu Mensch offenbar ansteigend (nachlassender Pockenimpfschutz?) von ursprünglich 30% bei Einzelfällen bis 1993 auf 73% der 1997 in der Demokratischen Republik Kongo dokumentierten Fälle; Sekundär-Übertragungsrate: konstant ca. 10%. Mensch-zu-Mensch-Übertragung



**Abb. 1.** Verbreitung der Affenpockenviren (USA: Wisconsin; Afrika: Kongo, Zaire, Sudan, Zentralafrikanische Republik)

durch Kontakt mit Vesikelflüssigkeit und Krusten (Schmierinfektion). Lange Ketten von Mensch-zu-Mensch-Übertragung sind bei Affenpocken sehr selten. Die Übertragung über vier Generationen mit fünf Wirten in einem 2-Monatsintervall wurde beschrieben. Das Affenpockenvirus hat einen niedrigen Kontagionsindex: 15 % im Vergleich zu 58 % bei Variola-Virus.

### Prävention / Impfstoffe

Variola-Schutzimpfung schützt vor Affenpocken. Variola-Schutzimpfung wird in USA bis zu 14 Tage nach Exposition empfohlen (CDC).

### Ausbruchsmangement

Affenpocken-Ausbrüche sind auf Zentralafrika begrenzt und wurden dort bisher von Teams des CDC (Center for Disease Control, USA) und der MSF (Médicins sans frontières) gemanagt. Für den Fall dass Affenpocken nach Deutschland eingeschleppt werden sollten, wäre den Empfehlungen des Robert-Koch-Instituts zum Seuchenschutz (<http://www.rki.de/INFEKT/ALARM/ANHANG.HTM>) Folge zu leisten.

### Meldepflicht

Meldepflicht im Verdachts-, Erkrankungs- und Todesfall. Krankenhausabsonderungspflicht bei Verdacht und im Krankheitsfall.

## Weiterführende Informationen

### Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Zentrum für Biologische Sicherheit, Robert Koch-Institut, Konsiliarlaboratorium für Pockenviren, Prof. Dr. Georg Pauli, Elektronenmikroskopie: Dr. Norbert Bannert, Nordufer 20, 13353 Berlin, Tel. 030-4547-2549 / 2234, Fax: -2914
- Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin BSL 4, Dr. Stephan Günther, 20359 Hamburg
- Institut für Virologie der Universität Marburg BSL 4, Prof. Dr. HD Klenk, 35037 Marburg

### Web-Adressen

- National Center for Biology Information, Bethesda, MD, USA: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
- Viral Bioinformatics Resource Center: <http://www.biovirus.org>
- Poxvirus Bioinformatics Resource Center: <http://www.poxvirus.org/>

### Schlüsselliteratur

1. Bugert JJ (2006) Pockenviren. In: Burkhardt Mikrobiologische Diagnostik, 2. Aufl. Herausgeber Neumeister, Braun, Kimming, Geiss, Kap 7.4.1, WN 13193
2. Damon IK, Roth CE, Chowdhary V (2006) Discovery of monkeypox in Sudan. *N Engl J Med* 355:962–963
3. Fenner F (1996) Pockenviren. In: Fields N et al. (eds) *Virology*, 3rd edn. Raven Press, Ltd. New York, vol 2, pp 2673–2702
4. Karem KL, Reynolds M, Braden Z, Lou G, Bernard N, Patton J, Damon IK (2005) Characterization of Acute-Phase Humoral Immunity to Monkeypox: Use of Immunoglobulin M Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Detect-

tion of Monkeypox Infection during the 2003 North American Outbreak. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 12:867–872

5. Smee, DF, Sidwell, RW, Kefauver, D, Bray, M, and Huggins, JW (2002) Characterization of Wild-Type and Cidofovir-Resistant Strains of Camelpox, Cowpox, Monkeypox, and Vaccinia Viruses. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 46:1329–1335
6. Yvan JF, Hutin R, Williams J, Malfait P, Pebody R, Loparev VN, Ropp SL, Rodriguez M, Knight JC, Tshioko FK, Khan AS, Szczeniowski MV, Esposito JJ (2001) Outbreak of Human Monkeypox, Democratic Republic of Congo, 1996 to 1997. *Emerging infectious diseases*, vol.7, No. 3: <http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol7no3/hutin.htm>

## African Tick-Bite Fever

- ▶ Rickettsien

## Afrikanische Histoplasmose

- ▶ *Histoplasma capsulatum*

## Aggregatibacter

MARDJAN ARVAND

### Erreger

#### Synonym(e)

Frühere Bezeichnung *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Haemophilus aphrophilus*, *Haemophilus paraphrophilus* und *Haemophilus segnis*.

#### Erregerspezies

*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ist die wichtigste bei Menschen vorkommende Spezies. Weitere Arten sind *A. aphrophilus* und *A. segnis*.

#### Taxonomie

Die Gattung *Aggregatibacter* wurde 2006 neu beschrieben und gehört der Familie Pasteurellaceae an. *A. actinomycetemcomitans* und *A. aphrophilus* gehören der HACEK-Gruppe an, die sich wie folgt zusammensetzt: *A. (früher Haemophilus) aphrophilus*, *A. actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* und *Kingella kingae*. Die Erreger weisen eine besondere Assoziation mit Endokarditis auf und sind infolge hoher Ansprüche an Kulturbedingungen und langsamen Wachstums schwer anzüchtbar.

#### Historie

*A. actinomycetemcomitans* wurde erstmalig 1912 beschrieben. Ursprünglich wurde der Erreger zusammen mit *Actinomyces israelii* in Zusammenhang mit Aktinomykose isoliert.

### Morphologie

Kleine, teilweise kokkoide, gramnegative Stäbchen.

### Genom

Die komplette Genomsequenz von *A. actinomycetemcomitans* D11S-1 ist unter der Accession-Nr. NC\_013416 in GenBank hinterlegt.

### Vermehrung

*A. actinomycetemcomitans* wächst unter mikroaerophilen (5–10 % CO<sub>2</sub>) oder anaeroben Bedingungen auf Blut- bzw. Kochblutagar. Die Kolonien sind nach 2–3-tägiger Bebrütung auf Agar klein, ohne Hämolyse und haben typischerweise ein sternförmig gerunzeltes Zentrum.

### Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Das Leukotoxin von *A. actinomycetemcomitans* ist ein potenzieller Virulenzfaktor.

### Erkrankungen

#### 1. Aktinomykose (Begleitkeim)

Begleitkeim bei der Aktinomykose. *A. actinomycetemcomitans* wird häufig in Assoziation mit *Actinomyces israelii* bei der Aktinomykose isoliert.

#### Synonym(e)

- ▶ Aktinomykose.

#### Inkubationszeit

- ▶ Aktinomykose.

#### Leitsymptome

- ▶ Aktinomykose.

#### Symptome

- ▶ Aktinomykose.

#### Pathophysiologie

- ▶ Aktinomykose.

#### Immunantwort

Keine Daten verfügbar.

#### Differenzialdiagnose

- ▶ Aktinomykose.

#### 2. Parodontitis

*A. actinomycetemcomitans* ist einer der wichtigsten Erreger adulter und juveniler Parodontitis und besonders assoziiert mit der refraktären bzw. aggressiven Form.

#### Synonym(e)

Parodontitis.

#### Inkubationszeit

Sehr lang.

**Leitsymptome**

Zahnfleischrückgang, Zahnlockerung.

**Symptome**

Chronische Entzündung des Zahnhalteapparates.

**Pathophysiologie**

Die Parodontitis wird wie Gingivitis durch bakterielle Plaque ausgelöst, einem zäh anhaftenden Biofilm, der zur Entstehung einer chronischen Entzündung führt, die sich in einer weitgehend irreversiblen Zerstörung des Zahnhalteapparates (Parodontium) zeigt. Bei der Parodontitis kommt es zu röntgenologisch nachweisbarem Knochenabbau.

**Immunantwort**

Lokaler Einstrom von neutrophilen Granulozyten und Makrophagen. Aktivierung von Osteoklasten.

**Differenzialdiagnose**

Gingivitis.

**3. Endokarditis**

*A. actinomycetemcomitans* ist, zusammen mit den anderen Erregern der HACEK-Gruppe, verantwortlich für ca. 3 % der infektiösen Endokarditiden bei nativen Herzklappen. Weitere seltene Manifestationen sind Sepsis, Hirnabszess, Meningitis und lokale Wundinfektionen.

**Synonym(e)**

Keine.

**Inkubationszeit**

Unbekannt.

**Leitsymptome**

Fieber und neu aufgetretenes Herzgeräusch.

**Symptome**

Weitere Symptome der Endokarditis können Splenomegalie, Petechien, Hämaturie, sowie andere Zeichen der Embolisierung und Anämie sein.

**Pathophysiologie**

Nicht bekannt.

**Immunantwort**

Nicht bekannt.

**Differenzialdiagnose**

Nicht bekannt.

**Diagnostik****Untersuchungsmaterial**

Gewebeprobe, Punktat, Eiter bei Aktinomykose und anderen lokalen Infektionen. Blutkultur bei Endokarditis, Sepsis, Osteomyelitis und anderen systemischen Infektionen. Liquor cerebrospinalis und Blutkultur bei Meningitis.

**Diagnostische Verfahren**

**Mikroskopie:** Direkter Nachweis des Erregers im Grampräparat hat bei der Diagnostik der Aktinomykose einen geringen Stellenwert. Kultur stellt das Routineverfahren im mikrobiologischen Labor dar. *A. actinomycetemcomitans* wächst auf Blut- oder Kochblut, nicht aber auf McConkey-Agar. Der Erreger ist stark katalasepositiv, häufig oxidasepositiv und fermentiert Glukose. Molekularbiologische Methoden werden zum Erregernachweis bzw. Identifizierung eingesetzt.

**Befund / Interpretation**

Nachweis aus primär sterilen Untersuchungsmaterialien wie Blut, Herzklappe, Abszesspunktat spricht für die kausale Rolle des Erregers, während der Nachweis aus mit Normalflora besiedelten Proben meist eine Kolonisation anzeigt.

**Therapie****Therapeutische Maßnahmen**

Zur Behandlung der Endokarditis werden Cephalosporine der 3. Generation (Ceftriaxon, Cefotaxim), z. T. in Kombination mit Aminoglykosiden empfohlen. Bei der Therapie der Parodontitis werden neben zahnmedizinischen Maßnahmen Tetrazykline eingesetzt. Cephalosporine, Carbapeneme, Aminopenicilline in Kombination mit  $\beta$ -Laktamaseinhibitoren und Chinolone sind i. d. R. wirksam.

**Resistenz**

Manche *A. actinomycetemcomitans* Stämme sind resistent gegen Penicillin, Erythromycin, Clindamycin und Vancomycin.

**Epidemiologie****Verbreitung**

Weltweit.

**Wirtsbereich / Reservoir**

*A. actinomycetemcomitans* ist Bestandteil der physiologischen Mundflora des Menschen.

**Risikogruppen**

Ein erhöhtes Risiko für Endokarditis besteht bei Vorschädigung der Herzklappen, angeborenen oder erworbenen Herzfehlern, bei Trägern künstlicher und biologischer Herzklappen und Conduits, nach Shuntanlage sowie nach durchgemachter bakterieller Endokarditis. Risikofaktoren für Parodontitis sind u. a. schlechte Mundhygiene mit Plaque- und Zahnsteinbildung, genetische Prädisposition, Tabakkonsum und Diabetes mellitus.

**Transmission / Vektoren**

Die Infektionen mit *A. actinomycetemcomitans* sind i. d. R. endogen, d. h. sie gehen von der körpereigenen Normalflora aus.

## Prävention / Impfstoffe

Bei vorgeschädigten Herzklappen wird eine antibiotische Endokarditisprophylaxe bei chirurgischen bzw. zahnärztlichen Eingriffen empfohlen. Zur Parodontitis-Prophylaxe tragen Zähneputzen, gute Pflege der Zahnzwischenräume, Entfernung von Belägen und professionelle Zahnreinigung bei.

## Ausbruchsmangement

Keine Daten verfügbar.

## Meldepflicht

Keine.

## Weiterführende Informationen

### Referenzzentren / Expertenlaboratorien

Keine.

### Web-Adressen

- [http://leitlinien.dgk.org/images/pdf/leitlinien\\_volltext/2004-10\\_s2\\_endokarditis.pdf](http://leitlinien.dgk.org/images/pdf/leitlinien_volltext/2004-10_s2_endokarditis.pdf)
- <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/019-012.htm>
- <http://www.chirurgie-portal.de/zahnmedizin/parodontose-parodontitis.html>

### Schlüsselliteratur

1. Mutters R (2009) Sonstige, überwiegend langsam wachsende, anspruchsvolle, gramnegative Stäbchen. In: Neumeister, Geiss, Braun, Kimmig (ed), Mikrobiologische Diagnostik. Thieme Verlag, Stuttgart
2. Nørskov-Lauritsen N, Kilian M (2006) Reclassification of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Haemophilus aphrophilus*, *Haemophilus paraphrophilus* and *Haemophilus segnis* as *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* gen. nov., comb. nov., *Aggregatibacter aphrophilus* comb. nov. and *Aggregatibacter segnis* comb. nov., and emended description of *Aggregatibacter aphrophilus* to include V factor-dependent and V factor-independent isolates. *Int J Syst Evol Microbiol* 56:2135–2146
3. Steinberg JP, Del Rio C (2005) Other gram-negative and Gram-variable bacilli. In: Mandell, Bennett, Dolin (eds) *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6<sup>th</sup> edition. Churchill Livingstone, New York

## Aichi-Virus

- ▶ Enteroviren 68–71 und andere Enteroviren

## AIDS

- ▶ Humane Immundefizienzviren (HIV)

## AIDS-Related Diarrhea

- ▶ *Cyclospora cayetanensis*

## Akne vulgaris

- ▶ Propionibakterien

## Aktinische Keratosen

- ▶ Humane Papillomviren (HPV)

## Aktinomykose

- ▶ Aggregatibacter
- ▶ Aktinomyzeten mit fermentativem Kohlenhydratmetabolismus
- ▶ Propionibakterien

## Aktinomyzeten mit fermentativem Kohlenhydratmetabolismus

OLIVER NOLTE

### Erreger

#### Synonym(e)

*Actinomyces georgiae*: *Actinomyces D08*

*Actinomyces gerencseriae*: *Actinomyces israelii* serovar II  
*Actinomyces israelii*: *Proactinomyces israelii*, *Corynebacterium israeli*, *Brevistreptothrix israeli*, *Oospora israeli*, *Nocardia israeli*, *Cohnistreptothrix israeli*, *Actinobacterium israeli*, *Discomyces israeli*, *Streptothrix israeli*

*Actinomyces meyeri*: *Actinobacterium meyeri*

*Actinomyces radingae*: CDC coryneform group E partial\_1

*Actinomyces turicensis*: CDC coryneform group E partial\_2

*Actinomyces viscosus*: *Odontomyces viscosus*

#### Erregerspezies

Gattung: *Actinomyces*

20 humanmedizinisch relevante Arten, darunter: *A. georgiae*, *A. gerencseriae*, *A. israelii*, *A. meyeri*, *A. naeslundii*, *A. neuii* ssp. *anitratus*, *A. neuii* ssp. *neuii*, *A. odontolyticus*, *A. radingae*, *A. turicensis* und *A. viscosus*

#### Taxonomie

Bacteria; Firmicutes; Phylum: Actinobacteria; Order: Actinomycetales; Familie: Actinomycetaceae; Gattung: *Actinomyces*.

Die Gattung *Actinomyces* umfasst gegenwärtig 42 *Actinomyces*-Arten (davon eine mit zwei Subspezies) mit fermentativem Kohlenhydratmetabolismus.

Unterteilung in ‚klassische‘ *Actinomyces* (längere Wachstumszeiten bis zu 14 Tage) und ‚neue‘ *Actinomyces* (Wachstum innerhalb weniger Tage).

## Historie

Die Gattung *Actinomyces* wurde 1878/79 von Harz aus bovinem Gewebe als „Schimmel“ beschrieben. Im selben Jahr wurde beim Menschen die Aktinomykose von Israel beschrieben und 1891 von Wolff und Israel genauer bakteriologisch charakterisiert. Buchanan beschrieb 1917 die Ordnung der Actinomycetales. Erst 1943 gelang es, die Erreger menschlicher und boviner Aktinomykosen sicher zu unterscheiden und zusätzliche *Actinomyces*-Arten abzugrenzen.

## Morphologie

Häufig granulierte, grampositive, gerade oder leicht gebogene, kurze oder längere, 0,2–1,0 µm dicke Fäden mit echten Verzweigungen, wegen ihrer teils myzelartigen Wuchsform historisch auch als „Strahlenpilze“ bezeichnet, Drusenbildung.

## Genom

Das Genom von *A. naeslundii* MG1 wurde vom TIGR-Zentrum vollständig sequenziert (Taxonomy ID: 240017). Es besteht aus 3.040.000 bp bei einem G/C-Gehalt von 68,46 %. Insgesamt wurden 2651 Gene (2591 Protein-kodierende) identifiziert.

## Vermehrung

Fakultativ oder obligate Anaerobier, mesophil und eher langsam wachsend, natürliche Besiedler der Schleimhautoberflächen.

## Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Lokale Invasion möglich bei Kontinuitätstrennung der Haut oder Schleimhaut und negativem Redoxpotential (z. B. durch mangelhafte Blutversorgung und durch reduzierende und nekrotisierende Wirkung gleichzeitig anwesender Begleitbakterien).

## Erkrankungen

### 1. Aktinomykosen

#### Inkubationszeit

Nicht bekannt.

#### Leitsymptome

Je nach Lokalisation und Größe kann es zu verdrängenden Prozessen und den daraus folgenden Symptomen kommen.

#### Symptome

Endogene, subakute bis chronische, granulomatöse-itrige Prozesse, die zu multipler Abszess- und Fistelbildung neigen; pathognomonische, jedoch nicht immer vorhandene, „Strahlenpilz-Drusen“; Lokalisation: zervikofazial, seltener pulmonal oder abdominal; mögliche Metastasierung in das ZNS, Muskulatur, Mediastinum und Abdominalorgane.

#### Pathophysiologie

Ätiologie: synergistische anaerobe oder aerob-anaero-

be Mischinfektionen; häufigste Erreger: *A. israelii* und *A. gerencseriae* sowie *Propionibacterium propionicum*, seltener *A. naeslundii*, *A. viscosus* und *A. meyeri*, ausnahmsweise *A. odontolyticus*. Sehr häufig Mischinfektion (bis zu 10 verschiedene Erreger), die Relevanz der *Actinomyces* Arten dann unklar. Bei Monoinfektionen durch *Actinomyces*-Arten sind diese ätiologisch relevant.

Eintrittspforten: traumatische oder infektiöse Schleimhautläsionen, Aspiration (Lunge) und (Menschen-)Bisswunden.

#### Immunantwort

Nicht ausreichend untersucht

#### Differenzialdiagnose

Jegliche mediastinale, thorakale, zervikale, abdominale Raumforderung wie z. B. Colon Ca, Tuberkulose.

## 2. Canaliculitis lacrimalis

#### Inkubationszeit

Nicht bekannt.

#### Leitsymptome

Chronisches, unilateral gerötetes Auge oft mit Epiphora.

#### Symptome

Akute oder subakut-rezidivierende, nicht-invasive Prozesse, häufig mit Konkrementbildung; Erythem und Schwellung des Augenlids, Konjunktivitis.

Ätiologie: in erster Linie *Propionibacterium propionicum*, *Actinomyces gerencseriae* und *A. israelii* (oft zwei verschiedene Arten).

#### Pathophysiologie

► Aktinomykosen (Erkrankung 1)

#### Immunantwort

Nicht ausreichend untersucht.

#### Differenzialdiagnose

Andere Erreger, wie Fusobakterien, Nocardien, *Candida* und diverse Spezies von *Aspergillus*. Weiterhin ist bei den Patienten unter 20 Jahren oft eine herpetische Infektion zu diagnostizieren. Fremdkörper; Dacryocystitis.

## 3. Intrauterine Infektionen

#### Inkubationszeit

Nicht bekannt.

#### Leitsymptome

Schmerzen.

#### Symptome

Sehr seltene, klinisch meist wenig auffällige Entzündungen des Cavum uteri und des Zervikalkanals in Zusammenhang mit der Anwendung von Intrauterin-

pessaren (IUP); Übergang in invasive oder metastasierende Aktinomykosen der Cervix und des parametranen Bindegewebes, des Uterus, der Tuben oder der Ovarien möglich.

### Pathophysiologie

▶ Aktinomykosen (Erkrankung 1)

Ätiologie: *Actinomyces*-Arten werden bei etwa 7 % Anwenderinnen von IUPs gefunden, die Relevanz des Erregernachweises ist daher häufig fraglich. Intrauterine Abszesse durch *Actinomyces* werden überwiegend nach langer Anwendung von IUPs beschrieben. Eintrittspforte: wahrscheinlich entlang des Fadens des IUPs.

### Immunantwort

Nicht ausreichend untersucht.

### Differenzialdiagnose

Andere Erreger, die Entzündungen des Cavum uteri verursachen und diverse Tumore.

## 4. Parodontitis und Karies

### Inkubationszeit

Nicht bekannt.

### Leitsymptome

Zahnschmerzen.

### Pathophysiologie

▶ Aktinomykosen (Erkrankung 1)

Ätiologie: *A. viscosus*, *A. naeslundii* und *A. odontolyticus* kommt in der komplexen Kausalkette dieser Erkrankungen eine partielle ätiologische Bedeutung zu.

### Immunantwort

Nicht ausreichend untersucht.

## 5. Unspezifische Eiterungen

### Synonyme

Pharyngitiden, Otitis, Urethritiden, kutane und subkutane Eiterungen, Abszesse verschiedener Lokalisationen, Dekubitalgeschwüre, Empyeme

### Inkubationszeit

Nicht bekannt.

### Leitsymptome

Fieber.

### Symptome

Pharyngitiden, Otitis, Urethritiden, kutane und subkutane Eiterungen, Empyeme, Abszesse verschiedener Lokalisationen, Dekubitalgeschwüre.

### Pathophysiologie

▶ Aktinomykosen (Erkrankung 1)

Empyeme (Begleitbakterien nicht obligatorisch) kön-

nen durch *A. bernardiae*, *A. meyeri*, *A. naeslundii*, *A. neuii* ssp. *anitratus*, *A. neuii* ssp. *neuii* (mit anaeroben Begleitkeimen), *A. radingae* (aerobe-anaerobe Mischinfektion) und *A. turicensis* verursacht werden. Diese Aktinomyzeten sind bei hämatogener Streuung auch aus Blutkulturen nachweisbar

### Immunantwort

Nicht ausreichend untersucht.

### Diagnostik

#### Untersuchungsmaterial

Abszess-, Empyemeiter, Fistelsekret, Bronchialsekret, Granulationsgewebe, vorzugsweise durch Inzision oder Punktion gewonnen, Sekret oder Konkremente aus Tränenkanälchen, Abstrich aus Zervikalkanal, entfernte IUPs mit Faden, Blutkulturen. Kontamination mit artengleicher Schleimhautflora vermeiden. Keine Haut-/Schleimhautabstriche; möglichst große Materialmengen rasch in kommerziellen, reduzierenden Transportmedien zum Labor transportieren (NaCl-Lösung schädigt die Erreger).

#### Diagnostische Verfahren

**Mikroskopie:** Methylenblau-Deckglaspräparat zur Beurteilung fraglicher Drusen; Gram-Färbung, Actinomyzeten sind nicht säurefest.

**Kultur:** Parallel in Thioglykolatbouillon und festen Nährböden (aerob, anaerob, erhöhte CO<sub>2</sub>-Spannung); nach 14 Tagen meist unregelmäßige Kolonien („klassische“) bzw. nach wenigen Tagen regelmäßige Kolonien („neue“) *Actinomyces*. Mikroskopische Inspektion transparenter Agarmedien bei schwacher Vergrößerung im Durchlichtmikroskop möglich (Fortner-Verfahren). Insbesondere *A. israelii* und *A. gerencse-riae* können spinnen- oder spinngewebeartige, fädige Mikrokolonien bilden. Vollentwickelte Makrokolonien sind 0,5–5 mm groß, rau, undurchsichtig und bröckelig oder glatt, opak bis durchsichtig und weich, überwiegend weiß bis cremefarben. *A. odontolyticus*, *A. radidentis* und *A. urogenitalis* können ein rotes, *A. graevenitzii* ein dunkles Pigment bilden.

**Differenzierung:** Alle Arten sind Indol- und meistens Katalase-negativ; Differenzierung durch Prüfung physiologischer Leistungen in kommerziellen biochemischen Verfahren oder 16S rDNA Sequenzierung (hohe Spezifität!). Identifizierung einiger Arten (*A. israelii*, *A. naeslundii*, *A. meyeri*) auch in Automaten (bspw. VITEK®2). Für die Differenzierung mittels MALDI-TOF fehlen derzeit noch ausreichende Daten.

Sensibilitätsprüfung: mittels E-Test auf supplementiertem Bruzella-Agar, Ablesung nach 48 h. Routinemäßige Empfindlichkeitsprüfung nicht erforderlich, da durchgehend sensibel für β-Laktamantibiotika.

### Therapie

#### Therapeutische Maßnahmen

Die Kombination aus chirurgischen und antimikrobi-

ellen Maßnahmen führt am schnellsten und zuverlässigsten zur Ausheilung. Antibiotika: vorzugsweise Aminopenicilline (10–15 g/d für 2–3 Wochen) in Kombination mit  $\beta$ -Laktamase-Inhibitoren (umfangreichste Erfahrungen mit Amoxicillin/Clavulansäure), da die Begleitflora häufig  $\beta$ -Laktamase-Bildner enthalten kann. Unter Berücksichtigung von Begleitkeimen/Lokalisation: Clindamycin oder Metronidazol (nicht als Monotherapie) sowie, insbesondere bei abdominalen Aktinomykosen, Aminoglykoside und/oder Cephalosporine der 3. Generation. Zur Behandlung der Canaliculitis lacrimalis reicht häufig die Entfernung der Konkremete aus, ggf. kann zusätzlich eine Penicillin-Lösung in die Tränenkanälchen instilliert werden.

### Resistenz

Ältere Fluorochinolone sind nur schwach aktiv gegen *Actinomyces*. Vereinzelt wurden erhöhte MHK's für Meropenem und Tetracyclin berichtet.

### Epidemiologie

#### Verbreitung

Weltweites Vorkommen der Erreger und – sporadisch – der Erkrankungen. Bei Nutztieren sind *A. hordeovulneris*, *A. israelii*, *A. suis* und *A. viscosus* mit Erkrankungen assoziiert (*A. pyogenes*: siehe *Arcanobacterium*).

#### Wirtsbereich / Reservoir

Normalbewohner der menschlichen und tierischen Schleimhäute, evtl. transiente intestinale Bewohner. *A. turicensis* besiedelt den Gastrointestinaltrakt, *A. meyeri*, *A. israelii* und *A. odontolyticus* sind Bewohner des Oropharynx, *A. radingae* findet sich auf der Haut des Oberkörpers. *A. naeslundii* und *A. viscosus* werden sowohl beim Menschen als auch beim Tier als Krankheitserreger gefunden.

#### Risikogruppen

Sporadisches Auftreten; bisher liegen keine Hinweise auf gehäuftes Vorkommen bei iatrogenen, Neoplasie- oder HIV-assoziierten Immunsuppression vor. Geschlechterverteilung: Männer zu Frauen 2,5:1; Altersgipfel bei Männern zwischen dem zwanzigsten und vierzigsten und bei Frauen zwischen dem zwanzigsten und dreißigsten Lebensjahr.

#### Transmission / Vektoren

Keine Übertragbarkeit und keine Infektionshäufung bekannt und zu erwarten; endogene Infektionen, bis auf den Ausnahmefall einer Erkrankung nach Menschenbiss.

#### Prävention / Impfstoffe

Keine spezifische Prävention möglich. Eine gute Zahnpflege und das Wissen um eine mögliche Aktinomykose bei Benutzung eines Intrauterinpressars sind hilfreich.

### Meldepflicht

Keine.

### Weiterführende Informationen

#### Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Prof. Dr. med. K. P. Schaal, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie, Universitätsklinikum Bonn, Sigmund-Freud-Straße 25, 53105 Bonn, Tel. 0228- 287-110 29, Fax: 0228- 287-191 46, E-Mail: schaal@ mibio3.med.uni-bonn.de

#### Web-Adressen

- Genomanalyse: <http://cmr.jcvi.org>

#### Schlüsselliteratur

1. Hansen JM et al (2009) *Actinomyces* species: A Danish survey on human infections and microbiological characteristics. *The Open Microbiology Journal* 3:113–120
2. Neumeister B, Geiss HK, Braun RW, Kimmig P (Hrsg) (2009): *Mikrobiologische Diagnostik* 2. Auflage Thieme Verlag
3. Schaal K, Yassin A, Stackebrandt E (2006) The Family Actinomycetaceae: The Genera *Actinomyces*, *Actinobaculum*, *Arcanobacterium*, *Varibaculum*, and *Mobiluncus*. In: *The Prokaryotes*, Verlag Springer New York, S:430–537

## Aktinomyzetom

- ▶ Nocardia

## Akute epidemische Myalgie

- ▶ Coxsackieviren

## Akutes Respiratorisches Syndrom (ARD)

- ▶ Adenoviren

## Alcaligenes/Achromobacter

MICHAEL HOGARDT, ISABEL SPÄTH

### Erreger

#### Erregerspezies

*Alcaligenes faecalis* subsp. *faecalis*, *Achromobacter xylosoxidans* subsp. *xylosoxidans*, *Achromobacter pitechaudi*

#### Taxonomie

Familie: *Alcaligenaceae*; Gattung: *Alcaligenes*; Typspezies: *Alcaligenes faecalis*; Gattung: *Achromobacter*; Typspezies: *Achromobacter xylosoxidans*  
Zur Gattung *Alcaligenes* zählen *A. faecalis* mit den 3 Subspezies *A. faecalis* subsp. *faecalis*, *A. faecalis* subsp.

*parafaecalis*, *A. faecalis* subsp. *phenolicus* und *A. aquatilis*. Die Gattung *Achromobacter* umfasst *A. xylosoxidans* mit den 2 Subspezies *A. xylosoxidans* subsp. *denitrificans* und *A. xylosoxidans* subsp. *xylosoxidans* sowie *A. piechaudii*, *A. ruhlandii*, *A. insolitus* und *A. spanius*. Eine klinische Bedeutung haben die unter Erregerspezies genannten Arten.

### Historie

Die Gattung *Alcaligenes* wurde erstmals 1919 von Castellani und Chalmers beschrieben. 1984 schlugen Kersters und DeLey eine Zusammenführung der Gattungen *Achromobacter* und *Alcaligenes* vor. 1998 wurde jedoch von Yabuuchi mittels 16S rRNA-Genvergleich gezeigt, dass sich beide Gattungen in ihrem GC-Gehalt deutlich unterscheiden und die getrennten Gattungsnamen bleiben erhalten. Auch weiterhin wurde die Gattung *Alcaligenes* häufig reklassifiziert. Heute werden daher viele ehemalige *Alcaligenes*-Spezies zu den Gattungen *Deleya*, *Halomonas*, *Wautersia* etc. gezählt.

### Morphologie

Peritrich begeißelte, gramnegative Stäbchenbakterien.

### Genom

Einige Plasmide von *Achromobacter species* sequenziert, siehe auch [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov).

### Vermehrung

Wachstum strikt aerob innerhalb von 24 Stunden.

### Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Über Virulenzfaktoren von *Alcaligenes* spp./*Achromobacter* spp. ist wenig bekannt. *A. faecalis* subsp. *faecalis* ist die einzige *Alcaligenes*-Spezies mit humanpathogener Bedeutung. In der Gattung *Achromobacter* spielt v. a. *A. xylosoxidans* subsp. *xylosoxidans* eine Rolle als Infektionserreger und wird häufig im Rahmen nosokomialer Infektionen wie Kathetersepsen und Pneumonien sowie bei Patienten mit Cystischer Fibrose (CF) isoliert. *A. piechaudii* wurde vereinzelt als Erreger von Ohrinfektionen und Bakteriämien beschrieben. Die anderen Spezies werden als apathogen angesehen.

### Erkrankung

Wundinfektionen, Ohrinfektionen, Pneumonien, Sepsis

### Synonyme

Nicht bekannt.

### Inkubationszeit

Nicht bekannt.

### Leitsymptome

Unspezifisch, je nach Lokalisation der Infektion.

### Symptome

Dem jeweiligen Krankheitsbild entsprechend.

### Pathophysiologie

Nicht bekannt.

### Immunantwort

Phagozytose, Antikörperreaktionen.

### Differenzialdiagnose

Infektionen durch andere nosokomiale Erreger. *A. xylosoxidans* subsp. *xylosoxidans* wird bei CF-Patienten in bis zu 10 % jedoch meist im Rahmen von Mischinfektion mit anderen CF-Erregern nachgewiesen.

### Diagnostik

#### Untersuchungsmaterial

Wundabstriche, Ohrabstriche, respiratorische Materialien, Blutkulturen.

#### Diagnostische Verfahren

*Alcaligenes* spp./*Achromobacter* spp. wachsen strikt aerob auf Blut- und MacConkey-Agar bei 37 °C. Auf Blutagar bildet *A. faecalis* subsp. *faecalis* uncharakteristische, nicht pigmentierte Kolonien. Einige Stämme entwickeln stark vergrünende Kolonien mit fruchtartigem Geruch. *A. xylosoxidans* subsp. *xylosoxidans* bildet nicht-pigmentierte Kolonien, die leicht mit Pseudomonaden verwechselt werden können. Alle *Alcaligenes* spp./*Achromobacter* spp. sind Oxidase-positiv. Für die biochemische Spezies-Differenzierung sind vor allem die oxidative Säurebildung aus Zuckern und die Reduktion von Nitrat und Nitrit von Bedeutung. Anhand der Fähigkeit zur Zuckerverwertung werden die asaccharolytischen (*A. faecalis* subsp. *faecalis*, *A. piechaudii*) von den saccharolytischen Spezies (*A. xylosoxidans* subsp. *xylosoxidans*) unterschieden.

#### Befund / Interpretation

Die klinische Bedeutung (Besiedelung oder Infektion) eines kulturellen Nachweises von *Alcaligenes* spp./*Achromobacter* spp. muss von Fall zu Fall geprüft werden. Bei CF-Patienten kommen stabile Verläufe, aber auch Fälle mit deutlicher Verschlechterung der Lungenfunktion vor.

### Therapie

#### Therapeutische Maßnahmen

Antibiotische Therapie nach Resistenztestung.

#### Resistenz

*Alcaligenes*-/*Achromobacter*-Stämme zeigen häufig eine Resistenz für Ampicillin und Aminoglykoside. Piperacillin, Carbapeneme, Trimethoprim-Sulfamethoxazol und Tetracykline sind dagegen meist wirksam.

## Epidemiologie

### Verbreitung

Ubiquitär.

### Wirtsbereich / Reservoir

Natürliche Standorte sind Erdböden, Oberflächengewässer und kontaminierte Feuchtbereiche im Krankenhaus.

### Risikopersonen

Immunsupprimierte Patienten, Patienten mit Cystischer Fibrose als Grunderkrankung

### Transmission / Vektoren

*Alcaligenes* spp./*Achromobacter* spp. können über verunreinigte Vernebler-, Inkubator-, Respirator- oder Waschflüssigkeiten auf den Patienten übertragen werden.

### Prävention / Impfstoffe

Einhaltung krankenhaushygienischer Maßnahmen. (Katheterinfektionen!)

### Ausbruchsmangement

Nicht erforderlich.

### Meldepflicht

Meldepflicht nach IfSG nur im Rahmen eines gehäuferten Auftretens als nosokomiale Infektionen.

## Weiterführende Informationen

### Referenzzentren / Expertenlaboratorien

Keine bekannt.

### Web-Adressen

<http://www.bacterio.cict.fr/>

### Schlüsselliteratur

1. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) (2009) Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practices of Infectious Diseases. Seventh edition, Elsevier Churchill Livingstone
2. Neumeister B, Geiss Heinrich K, Braun RW, Kimmig P (Hrsg) (2009) Mikrobiologische Diagnostik: „Nonfermenter: *Pseudomonas* spp. und verwandte Spezies“. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

## Alenquer-Virus

- ▶ Bunyaviren

## Aleppobeule

- ▶ Leishmanien

## Alkalische inkrustierende Zystitis

- ▶ *Corynebacterium*, sonstige Spezies

## Alkhurma-Virus

- ▶ Flaviviren, seltene humanpathogene

## Allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA)

- ▶ Aspergillus

## Alphaviren

LOTHAR ZÖLLER, GERHARD DOBLER

### Erreger

#### Erregerspezies

*Chikungunya-Virus*, *Mayaro-Virus*, *O'nyong-nyong-Virus*, *Ross-River-Virus*, *Sindbis-Virus*, *Ockelbo-Virus*, *Babanki-Virus*, *Barmah-Forest-Virus*, *Semliki-Forest-Virus*, *Venezuelan-Equine-Encephalitis-Virus*, *Everglades-Virus*, *Mucambo-Virus*, *Tonate-Virus*, *Eastern-Equine-Encephalitis-Virus*, *Western-Equine-Encephalitis-Virus*, *Highlands-J-Virus*, *Pixuna-Virus*, *Rio-Negro-Virus*

#### Taxonomie

Das Genus *Alphavirus* ist eines von zwei Genera der Familie *Togaviridae* (weiteres Genus in der Familie: *Rubivirus*). Es enthält mindestens 24 Virusspezies. Mehr als ein Drittel davon besitzt eine medizinische Relevanz (▶ Tab. 1). Die durch Arthropoden übertragenen Viren des Genus *Alphavirus* werden epidemiologisch den so genannten Arboviren zugeordnet.

#### Historie

Als erstes Alphavirus wurde 1930 das *Western-Equine-Encephalitis-Virus* in den Vereinigten Staaten isoliert. 1941 trat in den USA eine WEE-Epidemie auf, bei der 300.000 Pferde und über 3.000 Menschen erkrankten. In den Dreißigerjahren wurden auch das *Eastern-Equine-Encephalitis-Virus* und das *Venezuelan-Equine-Encephalitis-Virus* isoliert, 1942 folgte die Isolierung des *Semliki-Forest-Virus* in Uganda, in den Fünfzigerjahren die Entdeckung des *Sindbis-Virus* in Ägypten und des *Ross-River-Virus* in Australien. Große VEE-Ausbrüche ereigneten sich in Venezuela und Kolumbien in den Jahren 1962–1963, 1967 und 1995. Insgesamt wurden dabei mehr als 300.000 Menschen infiziert. Vier Prozent erlitten schwere neurologische Schäden, 2.000 starben an der Infektion.

■ **Tab. 1. Humanpathogene Alphaviren. Spezies sind kursiv dargestellt, Subtypen in Normalschrift**

<b>Virus Subtyp</b>	<b>serol. Gruppe</b>	<b>Fieber</b>	<b>Arthritis/ Arthralgie</b>	<b>Exanthem</b>	<b>Enzephalitis</b>	<b>Sonstiges</b>	<b>Verbreitung</b>
<i>Chikungunya</i> (CHIK)	SFV	X	X	X		Petechien	Afrika, Südostasien, Indien, Philippinen
<i>Mayaro</i> (MAY)	SFV	X	X	X			trop. Südamerika, Panama, Trinidad
<i>O'nyong-nyong</i> (ONN)	SFV	X	X	X			tropisches Afrika
<i>Ross River</i> (RRV)	SFV		X	X			Australien, Papua Neuguinea, Teile Indonesiens, westpazifische Inseln
<i>Sindbis</i> (SIN) Ockelbo Babanki	WEE	X	X	X			Afrika, Indien, Südostasien, Philippinen, Australien, GUS-Staaten, Europa
Barmah Forest	Barmah Forest		X	X			Australien
<i>Semliki Forest</i> (SFV)	SFV	X	X		X		Afrika
<i>Venezuelan Equine Encephalitis</i> (VEE)	VEE	X			X		Nördl. Südamerika, Zentralamerika
<i>Everglades</i> (EVE)		X			X		Südflorida
<i>Mucambo</i> (MUC) Tonate		X			X		Brasilien, Trinidad, Panama, Mexiko
<i>Eastern Equine Encephalitis</i> (EEE)	EEE				X		östl. und nördl. Zentralamerika und angrenzende Gebiete Kanadas
<i>Western Equine Encephalitis</i> (WEE)	WEE				X		westl. und zentr. Gebiete der USA, Südamerika
<i>Highlands</i> (HJ) <sup>1</sup>	WEE				X		östl. USA

### Morphologie

Die sphärischen Virionen haben einen Durchmesser von 70 nm. Die in die Lipidhülle integrierten Spikes bestehen aus zwei viralen Glykoproteinen, die Heterodimere bilden. Die Hülle umschließt ein ca. 40 nm großes Nukleokapsid, das aus dem Nukleokapsidprotein und der viralen linearen Plus-Einzelstrang-RNA besteht. Sowohl die Anordnung der Spikes auf der

Hülle als auch der Aufbau des Nukleokapsids folgen einer ikosaedrischen Symmetrie.

### Genom

Die einzelsträngige genomische Plusstrang-RNA ist polyadenyliert mit einem cap am 5'-Ende und dient als mRNA für die Nicht-Strukturproteine des Virus. Das Genomprodukt wird als Polyprotein translatiert

und durch eine im nsP2 befindliche Protease in die Proteine nsP1, nsP2, nsP3 und nsP4 prozessiert. Polyproteine, die nsP2 enthalten, wirken dabei als Enzyme. Zur Replikation wird eine Negativstrang-RNA-Kopie produziert. Diese dient als Template bei der Synthese der genomischen RNA sowie einer subgenomischen 26S mRNA, die das 3'-Drittel des viralen Genoms repräsentiert und die Strukturproteine kodiert. Diese RNA wird in ein Polyprotein translatiert, das bei Alphaviren durch das Zusammenwirken einer Autoprotease-Aktivität des Kapsid-Proteins und zellulärer Proteasen in die einzelnen Strukturproteine prozessiert wird. Das Kapsid-Protein assoziiert mit der viralen RNA im Cytoplasma zum Nukleokapsid. Die Glykoproteine werden im endoplasmatischen Retikulum synthetisiert und erreichen über den Golgi-Apparat die Plasmamembran, in die sie integriert werden. Die in Genbanken hinterlegten und veröffentlichten Nukleotid- und Aminosäuresequenzen von Alphaviren sind auf folgender Internet-Seite abrufbar: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>.

### Vermehrung

Alphaviren induzieren *in vitro* in allen Vertebratenzellen cytopathische Effekte. In Insektenzellen replizieren sie hingegen ohne Zytolyse. Im Vertebratenwirt findet die Virusvermehrung vornehmlich in den entsprechenden Zielorganen statt. In den Vektoren werden persistierende Infektionen hervorgerufen.

### Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die meisten pathologischen Veränderungen kommen durch eine direkte Zellschädigung zustande, erst sekundär durch die inflammatorische Reaktion. Die häufigen Myalgien können durch eine Virusvermehrung im Muskelgewebe oder die Einwirkung von Entzündungsmediatoren erklärt werden. Viruselimination und Immunschutz werden hauptsächlich durch neutralisierende Antikörper vermittelt. Alle Alphaviren sind serologisch miteinander verwandt (► Tab. 1). Die Aminosäuresequenzhomologie beträgt mindestens 40 % bei den Struktur- und 60 % bei den Nichtstrukturproteinen. Wichtige antigene Domänen für Neutralisation und Hämagglutination befinden sich auf den Glykoproteinen.

## Erkrankungen

### 1. Fieber, arbovirales

#### Synonym(e)

Chikungunya-Fieber, Sindbis-Fieber, Ockelbo-Fieber, Mayaro-Fieber, O'nyong-nyong-Fieber.

#### Inkubationszeit

Die Inkubationszeit der natürlichen Infektionen beträgt im Allgemeinen einige Tage, bei der Chikungunya-Infektion ca. 4–7 (1–12) Tage.

### Leitsymptome

Fieber, Arthritis, Arthralgie, Exanthem, Petechien, Myalgien.

### Symptome

Erreger: *Chikungunya-Virus*, *O'nyong-nyong-Virus*, *Mayaro-Virus*, *Sindbis-Virus* (► Tab. 1). Es handelt sich um eine Gruppe febriler Erkrankungen, die für gewöhnlich eine Woche oder kürzer dauern und oft Dengue-ähnlich verlaufen. Sie beginnen gewöhnlich mit Kopfschmerzen, allgemeinem Krankheitsgefühl, Arthralgien oder Myalgien und gelegentlich mit Übelkeit und Erbrechen. Konjunktivitis, Photophobie oder Pharynxerythem findet man häufig als Begleitsymptome. Das Fieber verläuft oft biphasisch. Bei Kindern können Fieberkrämpfe auftreten. Exantheme und Arthralgien/Polyarthritiden finden man typischerweise bei Infektionen mit Mayaro-, Sindbis-, Chikungunya- und O'nyong-nyong-Virus. Beim Chikungunya-Fieber treten die Polyarthralgien symmetrisch auf und können die Fingergelenke ebenso betreffen wie die großen Gelenke. Meist wird über eine ausgeprägte Gelenksteifigkeit geklagt. Arthralgien und Polyarthritiden können über mehrere Monate persistieren und auch zu Gelenkdestruktionen führen (*Chikungunya-Virus*, *Sindbis-Virus*, *Ockelbo-Virus*). Etwa 3 Jahre nach der Infektion besteht bei 12 % der Patienten noch ein unterschiedlich schwer ausgeprägtes Beschwerdebild. Milde hämorrhagische Manifestationen (Petechien) wurden bei Infektionen durch *Chikungunya-Virus* in Südostasien und Indien beschrieben.

### Pathophysiologie

Das Spektrum der Alphavirus-Infektionen beim Menschen reicht von der asymptomatischen Infektion über unspezifische fieberhafte Erkrankungen bis hin zur fatalen Enzephalitis. Nach der Inokulation des Virus kommt es zur Virämie und zur Beteiligung der Zielorgane. Für Chikungunya-Fieber konnte eine Virusvermehrung in Synovial-Fibroblasten gezeigt werden, die zu einer anhaltenden entzündlichen Reaktion mit möglicher Destruktion des Knorpels führt.

### Immunantwort

Bei allen Alphavirus-Infektionen entwickelt sich eine typische humorale Immunantwort, die die Virämie begrenzt und in den meisten Fällen klinisch zur Genesung führt. Anfangs überwiegen IgM-, später IgG-Antikörper. Das Nukleokapsidprotein ist das Hauptantigen. Es besitzt gruppenreaktive und typspezifische Epitope. Neutralisierende Antikörper richten sich gegen die Glykoproteine E1 und E2 und verleihen Immunschutz. Die Infektion hinterlässt eine dauerhafte Virustyp-spezifische Immunität.

### Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch sind – je nach Leitsymptom – zahlreiche andere Infektionskrankheiten und andere

Erkrankungen zu berücksichtigen. Beim Leitsymptom Fieber ist u.a. an Dengue-Fieber, Influenza, in Zusammenhang mit einem Exanthem auch an Röteln, Masern oder eine Enterovirus-Infektion zu denken. Dabei kann die Reiseanamnese schon Hinweise für in Frage kommende Alphavirus-Infektionen geben, deren Verbreitung geografisch begrenzt ist. Bei über Monate anhaltenden, chronischen Arthritiden müssen auch Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises ausgeschlossen werden.

## 2. Epidemische Polyarthritits

### Synonym(e)

Ross-River-Fieber, Ross-River-Infektion, Barmah-Forest-Infektion.

### Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beträgt 10–11 (3–21) Tage.

### Leitsymptome

Polyarthralgie, Polyarthritits, Exanthem, Fieber.

### Symptome

Erreger: *Ross-River-Virus*, *Barmah-Forest-Virus*. Es handelt sich um eine selbstlimitierende Erkrankung, in deren Vordergrund schwere Arthralgien oder Arthritiden stehen. In der Mehrzahl der Fälle findet sich im zeitlichen Zusammenhang mit den Gelenkbeschwerden ein makulöses bis papulöses Exanthem, während Allgemeinsymptome nur mild sind oder fehlen. Fieber tritt nur bei einem Drittel bis zur Hälfte der Erkrankten auf, steht also nicht im Vordergrund. Konjunktivitis, Pharyngitis, Parästhesien und Übelkeit kommen als Begleitsymptome seltener vor. Hand-, Sprung-, Knie- und Fingergelenke sind am häufigsten betroffen. Die Beschwerden sind meist nach 1–2 Wochen abgeklungen. Fünf Prozent der Patienten klagen noch 6 Monate nach Erkrankungsbeginn über Gelenkbeschwerden. Von Verläufen mit bis zu einem Jahr persistierenden Arthralgien wurde berichtet. Infektionen durch *Ross-River-Virus* und *Barmah-Forest-Virus* sind klinisch nicht unterscheidbar, wenngleich statistisch bei der *Ross-River-Virus*-Infektion häufiger eine Gelenksymptomatik, bei der Barmah-Forest-Infektion häufiger ein Exanthem beobachtet wird.

### Pathophysiologie

Nach primärer Replikation des *Ross-River-Virus* in Skelettmuskelzellen kommt es zur Virämie, die durch die Bildung von Interferon und Antikörpern geklärt wird. Die Pathogenese der Gelenkmanifestationen ist weitgehend ungeklärt. Vermutlich kommt es durch die Infektion der Synovialfibroblasten durch das Virus zur Einwirkung von Entzündungsmediatoren auf das Gelenk. So produzieren z. B. infizierte Synovialfibroblasten das Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1), das auch bei der Pathogenese anderer viraler Arthritiden (z. B. Chikungunya-Fieber) und der Rheuma-

toiden Arthritis eine Rolle spielt. Chronische Symptome sind wahrscheinlich durch immunologische Mechanismen bedingt.

### Immunantwort

Die Immunantwort bei Ross-River-Virus-Infektionen erfolgt analog zu den übrigen Alphavirus-Infektionen (► Erkrankung 1: Fieber, arbovirales).

### Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch sind unter Beachtung der epidemiologischen Situation andere, in den Verbreitungsgebieten des Ross River- und Barmah Forest-Virus vorkommende virale Infektionen mit Gelenketeiligung (z. B. Chikungunya-Fieber, Dengue-Fieber, Zika-Fieber) zu erwägen. Ferner ist auch an die Lyme-Borreliose, das akute rheumatische Fieber, die reaktive Arthritis, die rheumatoide Arthritis oder an den Lupus erythematoses zu denken.

## 3. Enzephalitis, arbovirale

### Synonym(e)

Western-Equine-Enzephalitis (WEE), Eastern-Equine-Enzephalitis (EEE), Venezuelan-Equine-Enzephalitis (VEE).

### Inkubationszeit

Bei den viralen Enzephalitiden (WEE, EEE, VEE) beträgt die Inkubationszeit 1–6 Tage.

### Leitsymptome

Fieber, Meningitis, Enzephalitis.

### Symptome

Es handelt sich um akute entzündliche Viruskrankheiten von kurzer Dauer, die Gehirn, Rückenmark und Meningen betreffen können. Die durch die verschiedenen Erreger hervorgerufenen klinischen Manifestationen sind ähnlich, unterscheiden sich aber im Schweregrad. Die meisten Infektionen verlaufen asymptomatisch. Blande Infektionen gehen häufig nur mit Kopfschmerzen oder aseptischer Meningitis einher. Schwere Infektionen zeichnen sich gewöhnlich durch einen akuten Beginn mit Kopfschmerzen, hohem Fieber, meningealer Reizung, Stupor, Desorientiertheit, Koma, Tremor, gelegentlich Krampfanfällen und spastischer Lähmung aus. Häufig bleiben neurologische Residuen zurück. Die EEE ist die am schwersten verlaufende arbovirale Enzephalitis mit einer Letalität von 50–75 %. Die WEE hingegen weist nur eine Letalität von 3–7 % bei Enzephalitis-Manifestationen auf, bei der VEE beträgt sie ca. 2 %. Dem Krankheitsbild können febrile Prodromi von bis zu 11 Tagen Dauer vorausgehen. Die Manifestationsindizes für die Enzephalitis sind bei der WEE (Kinder 1/50, Erwachsene 1/1000) und VEE (1/100) gering, bei der EEE (Kinder 1/17, Erwachsene 1/40) hingegen hoch.

## Pathophysiologie

Die Mehrzahl der Infektionen beim Menschen verlaufen entweder asymptomatisch, als unspezifische febrile Erkrankung oder als aseptische Meningitis. Die histopathologischen Befunde sind denen anderer viraler Enzephalitiden ähnlich und umfassen entzündliche Zellinfiltration und neuronale Degeneration. Die Viren dringen, möglicherweise über eine endotheliale Infektion oder über den Nervus olfactorius ins ZNS ein, wo sie eine neuronale Infektion sowie eine inflammatorische Reaktion hervorrufen. Alle Regionen des Gehirns können betroffen sein.

## Immunantwort

Zum Zeitpunkt des Beginns der ZNS-Symptomatik als Organmanifestation einer Allgemeininfektion sind in den meisten Fällen spezifische IgM- und wenige Tage später auch IgG-Antikörper im Serum und, aufgrund der intrathekalen Antikörperproduktion, auch im Liquor vorhanden. Eine Virämie kann nach Einsetzen der humoralen Immunantwort gewöhnlich nicht mehr nachgewiesen werden.

## Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch sind je nach Ausprägung der neurologischen Symptomatik andere Erreger viraler ZNS-Infektionen in Betracht zu ziehen. In Frage kommen primär Herpesviren und Coxsackieviren, aber auch – je nach geografischer Anamnese – andere Arboviren (California-Enzephalitis-, West-Nil-, St.-Louis-Enzephalitis-, Roci-Enzephalitis-Virus). Ätiologisch klärend ist letztlich der spezifische labordiagnostische Nachweis.

## Diagnostik

### Untersuchungsmaterial

**Virusnachweis:** (Kultur, Versuchstier, PCR): EDTA-Blut, Serum, Hirnbiopat.

**Serologische Verfahren:** Vollblut ohne Zusätze oder Serum.

### Diagnostische Verfahren

#### Viruskultur

Alphaviren lassen sich auf verschiedenen Säugetier- und Stechmücken-Zelllinien anzüchten. Die Virusisolierung ist ausschließlich im Verlauf der ersten Erkrankungstage erfolgversprechend und kann aus Serum, Plasma oder Hirnbiopaten durchgeführt werden. Die Identifizierung der Isolate erfolgt mithilfe spezifischer monoklonaler oder polyklonaler Antikörper oder molekularbiologischer.

Auch die intrazerebrale Inokulation von neugeborenen Mäusen mit Serum oder Hirngewebsmaterial gilt als eine sehr empfindliche Methode der Virusisolierung.

**Nukleinsäureamplifikationstests:** Auch spezifische Nukleinsäureamplifikationstests (in der Regel PCR) stehen mittlerweile zum Genus-spezifischen (pan-Alphavirus-PCR) oder Typ-spezifischen Nachweis zur Verfügung.

**Serologische Methoden:** Der Antikörpernachweis spielt in der Diagnostik der Alphavirus-Infektionen die wichtigste Rolle. Alle Alphaviren sind serologisch verwandt und reagieren in den immundiagnostischen Techniken wie dem indirekten Immunfluoreszenztest oder dem Enzymimmuntest (ELISA) kreuz. Spezifisch reagiert der Neutralisationstest (NT), mit dem sich Infektionen durch eng verwandte Virusspezies am sichersten unterscheiden lassen. Eine frische oder kurz zurückliegende Infektion wird anhand eines signifikanten Titeranstiegs im Serumpaar nachgewiesen. Mithilfe des IgM( $\mu$ )-capture-ELISA kann bereits aus einem Akutphasenserum ab der ersten vollendeten Erkrankungswoche die Diagnose gestellt werden.

## Befund / Interpretation

Der direkte Virusnachweis ist ebenso wie der Nachweis von spezifischem IgM bei entsprechender Symptomatik und Reiseanamnese diagnostisch beweisend. Auch ein vierfacher Titeranstieg oder eine Serokonversion in IgG-spezifischen Tests oder in Tests, die nicht zwischen den Immunglobulinklassen differenzieren, beweisen ebenfalls eine frische Infektion. Ansonsten spricht der IgG-Antikörpernachweis für eine zurückliegende Infektion. Bei den serologischen Tests sind die beschriebenen Kreuzreaktionen, vor allem innerhalb der serologischen Gruppen, zu beachten. Die infizierende Virusspezies lässt sich aber häufig aus dem serologischen Befund in der Zusammenschau mit Symptomatik und Infektionsort wahrscheinlich machen.

## Therapie

### Therapeutische Maßnahmen

Die Therapie beschränkt sich auf symptomatische und supportive Maßnahmen. Bei Gelenkmanifestationen (*Chikungunya-Virus*, *Ross-River-Virus*) sollten Aspirin bzw. nichtsteroidale Antiphlogistika eingesetzt werden. Bei therapierefraktären *Chikungunya*-Infektionen wurden mit Chloroquinphosphat (250 mg/d) Erfolge erzielt.

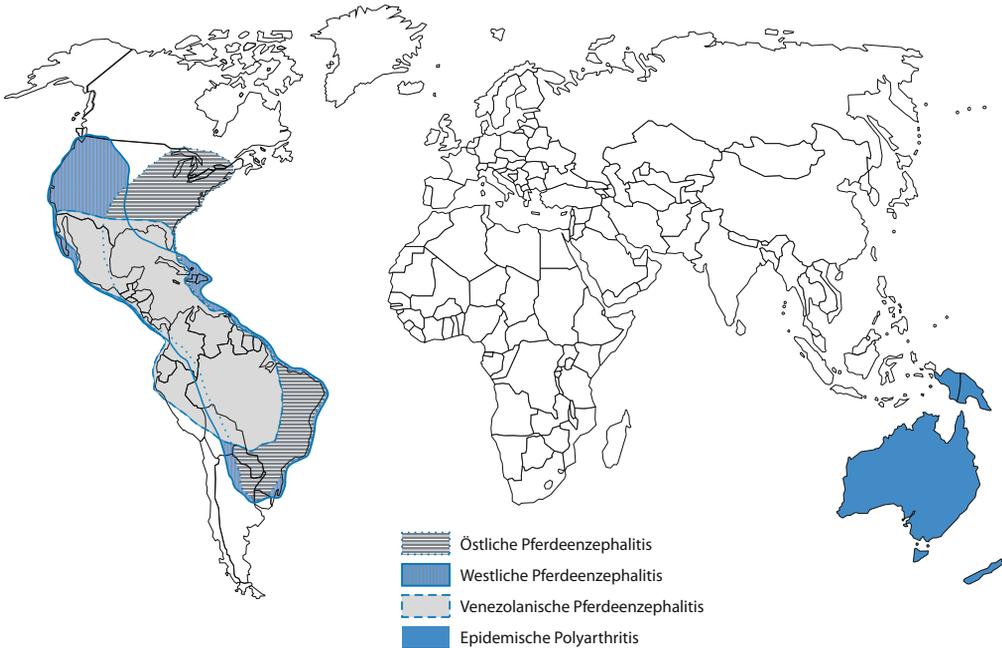
### Resistenz

Eine Suszeptibilität gegenüber bekannten Virostatika besteht nicht.

## Epidemiologie

### Verbreitung

Alphaviren, als Genus betrachtet, kommen weltweit vor, wenngleich keine einzelne Virusspezies global verbreitet ist (► Abb. 1; ► Tab. 1). Prinzipiell können sie in zwei ökologischen Übertragungszyklen zirkulieren: Beim sylvatischen Zyklus sind tierische Vertebraten die natürlichen Amplifikationswirte und der Arthropodenvektor ist eine Stechmückenart mit Affinität zu diesem Wirt (z. B. *Western-Equine-Enzephalitis-Virus/Culex tarsalis*; *Chikungunya-Virus/Aedes furcifer*).



▣ **Abb. 1.** Verbreitung humanpathogener Alphavirus-Infektionen.

*taylori*, *Aedes dalzielii*). Beim urbanen Übertragungszyklus dient der Mensch als wichtigster Vertebratenwirt. Als Vektoren fungieren hier anthropophile *Aedes aegypti* oder *Aedes albopictus* (z. B. *Chikungunya-Virus*/*Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*; *Ross-River-Virus*/*Aedes polynesiensis*).

### Epidemiologische Aspekte spezieller Alphavirus-Infektionen

**Chikungunya-Virus:** In Afrika wird *Chikungunya-Virus* in den tropischen Savannen und Wäldern durch verschiedene *Aedes*-Arten übertragen. Als Reservoirwirte dienen Cercopithecus-Affen und Paviane. Die Übertragung findet hauptsächlich in der Regenzeit statt. Infektionsfälle beim Menschen treten endemisch oder in Form kleinerer Epidemien im Rahmen der sylvatischen Übertragung auf. Größere Ausbrüche kommen in urbanen Regionen vor. Hier sind insbesondere *Aedes aegypti* und *Aedes albopictus* als Vektoren beteiligt und der Mensch ist einziger Amplifikationswirt (urbaner Übertragungszyklus). Epidemien traten in der Vergangenheit in verschiedenen Teilen Südasiens, Indiens und Afrikas (vorwiegend Südafrika) auf. Im Dezember 2005 begann auf der Insel Réunion und anderen Inseln des Indischen Ozeans eine Chikungunya-Pandemie, die sich mittlerweile über Indien nach Südostasien (Thailand, Indonesien, Malaysia) ausbreitete. Allein auf Réunion erkrankten ca. 255.000 Menschen, 33 % der gesamten Bevölkerung. Im Jahr 2007 schleppte ein Reisender aus Indien Chikungunya-Virus nach Norditalien ein, was zu einem

epidemischen Auftreten mit 334 Fällen führte. Über 50 Fälle wurden bisher nach Deutschland importiert, hauptsächlich von der Insel Mauritius.

**O'nyong-nyong-Virus:** Das Virus trat erstmals 1959 als Erreger einer größeren Epidemie in Ostafrika auf, die bis zu ihrem Ende in den späten 60er Jahren über 2 Millionen Menschen erfasste. Seither ist es im tropischen Afrika endemisch.

**Ross-River-Virus:** Das Virus tritt endemisch und epidemisch in den tropischen und gemäßigten Klimazonen Australiens, in Papua-Neuguinea sowie Teilen Indonesiens auf und verursacht immer wieder Ausbrüche. Starke Regenfälle können das epidemische Auftreten mit Infektionsraten von bis zu 1/100 bei der betroffenen Bevölkerung induzieren. Die Antikörperprävalenz beträgt in den hyperendemischen Regionen (Murray Valley) bis zu 39 %. Im Südpazifik verursachte das Virus erstmals 1979 eine Epidemie mit über 50.000 klinischen Fällen auf den Fiji-Inseln und trat später auch auf anderen Inseln auf. Der Mensch scheint dabei eine Rolle als Amplifikationswirt gespielt zu haben. Mit einer Ausbreitung von RRV nach Südostasien und Südamerika muss gerechnet werden.

**Sindbis-Virus:** Der Erreger ist in weiten Teilen Europas, Afrikas und Australiens verbreitet und wird durch *Culex spp.* übertragen. Hauptreservoir sind verschiedene Vogelarten. Hyperendemiegebiete sind das Niltal sowie Südafrika. Die Antikörperprävalenz in der Durchschnittsbevölkerung reicht dort bis zu 30 %. Epidemien mit Hunderten bis Tausenden von Erkrankungsfällen wurden beschrieben. In Europa tritt *Sind-*

*bis-Virus* (Subtyp Ockelbo) zwischen dem 60. und 65. nördlichen Breitengrad auf, vorwiegend in Schweden, Finnland und Karelien. SIN-Infektionen betreffen dort vor allem Erwachsene, die sich beruflich (Holzfäller) oder hobbymäßig (Pilzsammler) häufig in Wäldern aufhalten.

**Eastern- und Western-Equine-Encephalitis-Virus:** Die EEE kommt an der Ostküste der Vereinigten Staaten von Kanada bis zum nördlichen Südamerika vor, wobei die meisten Endemiegebiete von Neu England bis Florida und an der Golfküste lokalisiert sind. Kleinere Ausbrüche kommen nahezu jährlich vor. Vögel fungieren als Amplifikationswirte, während Pferde ebenso wie der Mensch Endwirte sind, die zur Verbreitung des Virus nicht beitragen. Das an der Westküste der USA verbreitete Western-Equine-Encephalitis-Virus folgt einem analogen Infektionszyklus mit Vögeln als Amplifikations- und Mensch und Pferd als Endwirten. 1941 ereignete sich die größte WEE-Epidemie mit über 300.000 Enzephalitis-Fällen bei Pferden und über 3300 beim Menschen.

**Venezuelan-Equine-Encephalitis-Virus:** Die VEE tritt in einem enzootischen und in einem epizootischen Infektionszyklus auf. Bei Ersterem sind Pferde nicht als Amplifikationswirte beteiligt. Vielmehr unterhält die Infektkette *Culex/Nager* die Naturherde. Der Mensch kann sich in den Endemiegebieten infizieren. Bei der epizootischen Form treten – bevorzugt in der Regenzeit – große Epidemien bei Pferden auf, oft gefolgt von Ausbrüchen beim Menschen. Die Pferde fungieren dabei als effiziente Amplifikationswirte. Bei Epidemien können zwischen 10 und 60 % der Bevölkerung in den entsprechenden Gebieten erkranken. Zahlreiche Stechmücken-Arten können als Überträger fungieren.

„Emerging“ **Alphaviren:** Weitere Alphaviren mit potenzieller humanpathogener Bedeutung sind die in Brasilien und Argentinien verbreiteten und zum VEE-Komplex gehörenden *Rio-Negro-Virus* und *Pixuna-Virus*.

### Wirtsbereich / Reservoir

Alphaviren können eine große Zahl von Vertebraten- und Arthropoden-Spezies infizieren. Die einzelnen Viruspezies besitzen allerdings unterschiedlich breite Wirtsspektren.

Hauptwirte sind Vögel, Nager und Primaten, wenngleich Pferde, Kängurus, Fledermäuse und andere Tiere ebenso eine Rolle spielen. Zumeist entwickeln die natürlichen Vertebratenwirte keine Erkrankung. Die Naturherde werden durch einen Arthropoden-Vertebraten-Zyklus unterhalten, in dem Vögel und Kleinnager die wirksamsten Amplifikationswirte darstellen. Die Amplifikationswirte bestimmen sich aus der Fähigkeit des Virus, in ihnen eine übertragungsrelevante Virämie zu induzieren sowie aus den Wirtspräferenzen der übertragenden Stechmücken. Der Mensch ist in der Regel nur Nebenwirt und trägt meist nicht zur

Erhaltung des Virus in der Natur bei. Seine Involvierung ergibt sich aus dem Kontakt mit dem jeweiligen Naturherd und hängt von der Wirtsaffinität der lokal relevanten Stechmückenarten ab.

### Risikogruppen

Bewohner von Endemiegebieten und Reisende in solche Gebiete haben ein erhöhtes Infektionsrisiko. In Abhängigkeit von Vektor und Klima kann das Risiko saisonal begrenzt sein (s. o.). Die Erreger der VEE, WEE und EEE gelten überdies als potenzielle Biokampfstoffe.

### Transmission / Vektoren

Alle humanpathogenen Alphaviren werden durch Stechmücken übertragen. Die Insekten sind lebenslang infiziert und erkranken selbst nicht. Um das Virus übertragen zu können, müssen sie bei der Blutmahlzeit eine ausreichend große Virusmenge aufnehmen. Die Viren penetrieren dann den Gastrointestinaltrakt der Insekten und erreichen über das Haemocoel die Speicheldrüsen, wo sie eine persistierende Infektion induzieren. Es bestehen die folgenden Virus-Vektor-Assoziationen: CHIK/*Aedes aegypti* und *Aedes albopictus*; ONN/*Anopheles* spp.; MAY/*Mansonia* und *Haemagogus* spp.; SIN/verschiedene *Culex* spp., insbesondere *Culex univittatus*, ebenso *Culex morsitans* und *Aedes communis*; RRV/*Culex annulirostris*, *Aedes vigilax*, *Aedes polynesiensis* und andere *Aedes* spp.; EEE/*Culiseta melanura* unter Vögeln; *Aedes* spp. und *Coquilletidia* spp. von Vögeln und Vertebraten zum Menschen; WEE/*Culex tarsalis*; VEE/*Culex* spp., *Aedes* spp., *Mansonia* spp., *Psorophora* spp., *Haemagogus* spp., *Sabethes* spp. und *Anopheles* spp.

### Prävention / Impfstoffe

Persönliche protektive Maßnahmen in den Endemiegebieten richten sich auf die Vermeidung der Exposition gegenüber den relevanten Vektoren, z. B. durch Anwendung von Repellentien, Bettnetzen u.ä. Wenngleich keine Vakzinen für die breite Anwendung am Menschen zur Verfügung stehen, gibt es doch Impfstoffe, die sich bei Laborpersonal oder anderen Personen mit hohem Erkrankungsrisiko als protektiv erwiesen haben. Hierzu gehören inaktivierte Virusimpfstoffe gegen EEE, WEE und VEE sowie eine attenuierte Lebendvakzine gegen VEE (TC-83; verfügbar über US Army Medical Research and Material Command, Fort Detrick, Frederick, Maryland, USA). Die Schutzrate ist allerdings begrenzt (80 % bei der Lebendvakzine) und bei den Totimpfstoffen nur kurzdauernd. Ähnliche Präparate stehen auch der Veterinärmedizin zur Verfügung. Für RRV gibt es einen Prototyp-Totimpfstoff, der im Tierversuch protektive Wirkung zeigte, aber beim Menschen noch nicht angewandt wurde. Eine attenuierte Lebendvakzine gegen CHIK wurde an Freiwilligen erfolgreich getestet. Die Entwicklung rekombinanter Vakzinen ist noch im experimentellen Stadium.

## Ausbruchsmanagement

Maßnahmen der Vektorkontrolle umfassen die Vernichtung von Stechmücken-Brutplätzen oder das Residual Spraying in menschlichen Behausungen. Realistische Erfolgsaussichten bestehen allerdings nur bei Vektoren, die eine Rolle im Rahmen des beschriebenen urbanen Zyklus spielen (z. B. *Aedes aegypti*).

## Meldepflicht

Alphaviren sind in §§ 6, 7 Infektionsschutzgesetz nicht ausdrücklich benannt. Dennoch könnte – insbesondere im Hinblick auf die mögliche Verwendung der Erreger als Biokampfstoffe – beim Auftreten von Alphavirus-induzierten Enzephalitiden die Bestimmung des § 6, Abs. 5 IfSG in Frage kommen, wonach jede bedrohliche Krankheit oder Krankheitshäufung zu melden ist, wenn diese auf eine schwerwiegende Gefahr für die Allgemeinheit hinweist.

## Weiterführende Informationen

### Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Nationales Referenzzentrum für tropische Infektionserreger (NRZ) am Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Leitung: Herr Prof. Dr. B. Fleischer, Herr Prof. Dr. E. Tannich, Bernhard-Nocht-Straße 74, 20359 Hamburg, Tel.: 040 428 18-401, Fax: 040 428 18-400, E-Mail: Labor-diagnostik@bni-hamburg.de, Homepage: <http://www.bni-hamburg.de/>

### Web-Adressen

- Centers for Disease Control and Prevention: <http://www.cdc.gov>
- All the Virology (mit weiteren Links): <http://www.tulane.edu/~dmsander/garryfavwebindex.html>

### Schlüsselliteratur

1. Griffin, DE (2001) Alphaviruses. In: Knipe PM et al. (Hrsg) *Fields Virology*, 4. Ausgabe, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia vol 2, pp 917–962
2. Heymann DL (Hrsg) (2004) *Control of communicable diseases Manual*. 18. Ausgabe American Public Health Association, Washington
3. Schlesinger S, Schlesinger MJ (2001) *Togaviridae: The Viruses and their replication*. In: Knipe PM et al. (Hrsg) *Fields Virology*, 4. Ausgabe, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia vol 2, pp 895–916
4. Tidona CA, Darai G (eds) (2001) *The Springer Index of Viruses*. Springer Berlin Heidelberg New York Tokio

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

PATRICK SCHEID

### Erreger

#### Synonym(e)

Limaxamöben.

### Erregerspezies

*Acanthamoeba* spp. (mehrere humanpathogene Stämme aus verschiedenen Spezies), *Naegleria fowleri* (*N. australiensis* und *N. italica*: eingestuft als potentiell pathogen), *Balamuthia mandrillaris*. Im Einzelfall wurde *Sappinia diploidea* bzw. *S. pedata* als Auslöser einer Amöben-assoziierten Enzephalitis beschrieben. Bislang unklar ist, ob *Hartmannella* sp. und *Vahlkampfia* sp. sowie *Paravahlkampfia francinae* tatsächlich als pathogene Organismen eine Rolle spielen. 2010 wurde *Dictyostelium polycephalum* mit einer Keratitis in Verbindung gebracht.

### Taxonomie

Stamm: Sarcomastigophora (Rhizopoda); Unterstamm: Sarcodina; Klasse: Lobosea; Ordnung: Amoebida (Centramoebida, Acanthopodida); Familie: Acanthamoebidae; Gattungen: *Acanthamoeba* und *Balamuthia*; Familie Hartmannellidae: Gattung *Hartmannella*

Ordnung: Schizopyrenida; Familie: Vahlkampfiidae; Gattung: *Naegleria*; Ordnung: Flabellinea; Gattung: *Sappinia*; Klasse: Schleimpilze (Eumetazoa); Ordnung: Dictyosteliida; Familie: Dictyosteliidae; Gattung: *Dictyostelium*

### Historie

Erste Keratitisfälle durch Acanthamöben wurden 1973/74 beschrieben. 1992 folgte der erste europäische Fall einer Acanthamöben-GAE. *Balamuthia mandrillaris* wurde 1990 in einem trächtigen Mandrill (im San Diego Wildlife Park) erstmals nachgewiesen. Der erste *B.-mandrillaris*-GAE-Fall bei einem europäischen Patienten wurde 1998 bekannt. Naeglerieninfektionen mit der Folge der primären Amöben-Meningoenzephalitis wurden ab Anfang der Sechzigerjahre des letzten Jahrhunderts beschrieben. *Naegleria fowleri* (auch als *N. aerobia* und *N. invadens* bezeichnet) wurde 1970 durch Fowler als Erreger der PAME bestätigt.

### Morphologie

Die frei lebenden Amöben (FLA) kommen in ihrer Lokomotionsform als Trophozoiten sowie in ihrer Dauerform als Zysten vor. Sie besitzen einen charakteristischen großen Kern mit Karyosom.

Die Acanthamöben-Trophozoiten sind 15–55 µm groß, die Zysten doppelwandig und sehr resistent. Aufgrund der Zystenmorphologie und -größe werden die Acanthamöben in drei Gruppen eingeteilt: Gruppe I: sternförmig, Durchmesser > 19 µm; Gruppe II: polygonal, Durchmesser ≤ 18 µm; Gruppe III: rund oder mit abgerundeten Ecken, Durchmesser ≤ 18 µm. Aufgrund molekularbiologischer Untersuchungen werden sie in 15 Sequenztypen (18S rRNA Gensequenzierung), T1–15, differenziert. Acanthamöben sind von Naeglerien gut durch die bei Kontakt mit Flüssigmedien ausgebildeten Acanthopodien zu unterscheiden. Die *Balamuthia*-Trophozoiten sind ca. 12–60 µm

groß, deren Zysten ca. 6–30 µm und kugelförmig mit dicker Zystenwand.

Naeglerien sind ca. 15–30 µm große, zystenbildende Amöben mit Lobopodien. Bei Kontakt mit einem flüssigen Medium bilden Naeglerien zwei Flagellen aus („Amöboflagellaten“). Die Zysten sind 7–16 µm groß, rund und besitzen charakteristische Poren.

### Genom

Naeglerien besitzen 16 Chromosomen, Acanthamöben 80. Die in Genbanken hinterlegten und veröffentlichten Nukleotid- und Aminosäuresequenzen von *Naegleria* sp., *Balamuthia* sp. und *Acanthamoeba* sp. sind auf folgender Internetseite zu finden: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.

### Vermehrung

FLA vermehren sich i. d. R. durch Zweiteilung im Trophozoitenstadium. Die Naeglerien teilen sich, im Gegensatz zu den Acanthamöben oder *Balamuthia* sp. durch eine promitotische Zweiteilung.

### Pathogenität / Virulenz / Antigenvariabilität

Die zytopathogenen Mechanismen von *N. fowleri* sind Phagozytose (Trogozytose; wichtiger Faktor: Nf-actin-Gen) sowie die Abgabe von zytolytischen Substanzen (Proteinasen). Die Fähigkeit von Acanthamöben, an Kontaktlinsen zu adhären sowie der Immunantwort weitgehend zu entgehen, sind wichtige Faktoren in der Pathogenese einer Acanthamöbenkeratitis. Acanthamöben können IgG- und IgA-Antikörper durch Proteasen degradieren.

## Erkrankungen

### 1. Primäre Amöbenmeningoenzephalitis (PAM bzw. PAME)

Verursacht durch *Naegleria fowleri*.

#### Synonym(e)

Naeglerieninfektion; Schwimmbadamöbiasis, Naegleriasis.

#### Inkubationszeit

Stunden bis Tage.

#### Leitsymptome

Oft unspezifisch: Kopfschmerzen, Anorexie; akuter fulminanter Verlauf.

#### Symptome

Diffuse Meningoenzephalitis mit Kopfschmerzen, Fieber, Anorexie. Im weiteren Verlauf Übelkeit, Erbrechen, Geschmacks- und Geruchsdefizite sowie Nackensteifigkeit. Meist sind gesunde junge Menschen betroffen, die sich beim Schwimmen in Süßwasser (Schwimmteiche, Badeteiche, Schwimmbäder) infiziert haben. Die Patienten sind verwirrt und ruhelos, bevor sie in ein Koma fallen. Der Tod setzt gewöhnlich

1–14 Tage nach dem Auftreten der ersten Symptome ein.

### Pathophysiologie

Naeglerien-Trophozoiten penetrieren die nasale Mucosa und gelangen über die olfaktorischen Nerven zum Gehirn. Dort rufen sie eine Entzündung sowie eine massive Gewebszerstörung hervor. Die zerebralen Hemisphären sind geschwollen und ödematös. Im Cortex finden sich viele fokale Haemorrhagien. Die Trophozoiten vermehren sich im Frontalhirn, ohne jedoch Zysten zu bilden. Der Liquordruck kann erhöht sein; der Liquor erscheint hämorrhagisch und die Zellzahl ist bei fortgeschrittener Erkrankung deutlich erhöht.

### Immunantwort

Infizierte bilden spezifische Antikörper (IgG und IgM) gegen Naeglerien.

### Differenzialdiagnose

Die PAME ähnelt in der Anfangsphase einer bakteriellen Meningitis. Insbesondere bei Kindern mit einer Meningoenzephalitis, bei denen anamnestisch das Baden in entsprechenden Süßwassergewässern innerhalb einer Woche vor Krankheitsbeginn eruierbar ist, muss differenzialdiagnostisch an die PAME gedacht werden. Grundsätzlich ist bei jeder eitrigen Meningoenzephalitis, bei der kein Bakteriennachweis erbracht werden kann, eine PAME in Betracht zu ziehen.

## 2. Granulomatöse Amöbenmeningoenzephalitis (GAE)

Verursacht durch *Acanthamoeba* sp.

#### Synonym(e)

Acanthamöbeninfektion.

#### Inkubationszeit

Circa 10 Tage bis Monate.

#### Leitsymptome

Oft unspezifisch: Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit.

#### Symptome

Gedächtnisstörungen, Krampfanfälle, Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit und Hemiparesen. Verlauf oft subakut bis chronisch.

### Pathophysiologie

Die GAE ist (im Gegensatz zur Naeglerieninfektion) durch fokale, granuläre Gehirnläsionen charakterisiert. Ödembildung ist beschrieben. Im Zuge der Erkrankung kommt es zu Gehirnekrosen mit hämorrhagischen Foci. Auch Zysten werden im Gehirngewebe gebildet. Proteingehalt und Glucosekonzentration im Liquor sind häufig erhöht. Meist ist der Sequenztyp T4 beteiligt, aber auch die Typen T1, T10 und T12

werden bei Fällen nachgewiesen. Die Erreger gelangen nicht von außen (wie bei der PAME), sondern nach Eintritt an einem Primärfokus (meist Haut oder Lunge) über den Blutweg ins ZNS.

#### Immunantwort

Spezifische Antikörper gegen Acanthamöben wurden im Serum nachgewiesen.

#### Differenzialdiagnose

Durch andere Erreger hervorgerufene fokale Meningoenzephalitiden bzw. schleichend beginnende andere Enzephalitiden.

### 3. Acanthamöbenkeratitis

#### Synonym(e)

Bei entsprechendem Zusammenhang: Kontaktlinsen-assoziierte Acanthamöbenkeratitis.

#### Inkubationszeit

Tage bis Wochen.

#### Leitsymptome

Augenschmerzen, Visusverlust.

#### Symptome

Starke Augenschmerzen (oft einseitig), Fremdkörpergefühl im Auge und Beeinträchtigung des Sehvermögens sind die prädominanten Symptome. Typisch ist ein weißliches, entzündliches Ringinfiltrat. Bei Nichtbehandlung: Konjunktivitis, Skleritis oder Uveitis sowie kompletter Verlust des Sehvermögens.

#### Pathophysiologie

Der Kontakt erfolgt in kontaminiertem Wasser oder durch nicht suffizient gereinigte (meist weiche) Kontaktlinsen. Die Trophoziten dringen in die Kornea, z. B. durch kleinste Läsionen, ein und verursachen eine Keratitis, die sich über Wochen und Monate langsam zur chronisch progressiven ulzerativen Keratitis entwickelt. Das helle Ringinfiltrat besteht aus Leukozyten, Makrophagen und Lymphozyten. Die Ulzeration der Kornea kann in fortgeschrittenen Fällen zur Perforation führen. Meist ist der T4-Typ beteiligt, aber auch die Typen T3, T5, T6, T11, T12 und T15 sind bei Fällen beschrieben worden.

#### Immunantwort

Makrophagen und Neutrophile sind im Gewebe um die Zysten gehäuft zu finden. Die Makrophagen scheinen eine Rolle beim Schutz gegen Acanthamöben-assoziierte Augeninfektionen zu bieten.

#### Differenzialdiagnose

Aufgrund von Ko-Infektionen wird die Diagnose oft erschwert. Differenzialdiagnostisch muss die Acanthamöbenkeratitis von Keratitiden abgegrenzt werden, die durch andere Erreger, z. B. *Herpes simplex*, *Pseudomonas aeruginosa* oder Pilze hervorgerufen werden.

Initial wird die Acanthamöbenkeratitis häufig erkannt. Grundsätzlich sollte bei einer Antibiotika-resistenten Keratitis immer an eine Acanthamöbenkeratitis gedacht werden.

### 4. Kutane Acanthamoebiasis sowie FLA-Pneumonie

#### Synonym(e)

Granulomatöse Hautinfektion durch *Acanthamoeba* sp.

#### Inkubationszeit

Wochen bis Monate.

#### Leitsymptome

Hautläsionen, Pneumonie.

#### Symptome

Ulzera, erythematöse Bläschen.

#### Pathophysiologie

Bei der kutanen Form handelt es sich um eine granulomatöse, entzündliche Hautreaktion. Ausgehend von Hautläsionen ist eine hämatogene Streuung in das ZNS (GAE) und andere Organe möglich. Betroffen sind nicht nur immunkompromitierte Personen. Auch bei der Pneumonie-Form kommt es am Primärfokus zu schweren Entzündungen.

#### Differenzialdiagnose

Durch andere Erreger (Pilze, Viren, Mykobakterien) hervorgerufene Hautläsionen und Pneumonien bzw. entzündliche Hautreaktionen nach Eindringen eines Fremdkörpers.

### 5. Granulomatöse Amöbenenzephalitis (GAE)

Verursacht durch *Balamuthia mandrillaris*.

#### Synonym(e)

Balamuthia-Infektion, „granulomatöse Balamuthia-Enzephalitis“.

#### Inkubationszeit

Wochen bis Monate.

#### Leitsymptome

Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, subakuter bis chronischer Verlauf.

#### Symptome

Verwirrtheit, Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit und Fieber. Die Symptomatik gleicht der durch Acanthamöben verursachten GAE (fokale granulomatöse Enzephalitis). Der schleichende Beginn der Symptome sowie der chronische Verlauf bis zum Tod sind charakteristisch. Sowohl immunkompetente als auch immunkompromitierte Menschen (v. a. Kinder) werden infiziert.

#### Pathophysiologie

Nach Aufnahme über den Respirationstrakt oder über Hautverletzungen breitet sich *B. mandrillaris* auf dem

Blutweg oder über den Nervus olfactorius aus. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass auch die orale Aufnahme von *B. mandrillaris* zur GAE führen kann. Der Befall anderer Organe wie z. B. der Haut, der Lunge, der Nieren und der Nebennieren ist möglich. Histopathologisch zeigt eine *B.-mandrillaris*-Infektion eine chronische Entzündung mit zahlreichen Lymphozyten, Monozyten und Plasmazellen. Trophozysten und Zysten sind vasotrop und tendieren zur Clusterbildung um die Blutgefäße, was der Grund für die Nekrosen im Gehirn sein könnte.

### Differenzialdiagnose

Durch andere Erreger (z. B. Acanthamöben, Naeglerien) hervorgerufene (eher fokale) Meningoenzephalitis, herdförmige Meningoenzephalitiden nicht-infektiöser Genese.

## 6. Amöben als Wirte und Vehikel pathogener Mikroorganismen

### Synonym(e)

Vektoren, Trojanische Pferde.

FLA (auch Arten ohne humanpathogene Relevanz) können als Wirte und Vehikel für pathogene Mikroorganismen dienen, die sie als sog. Endozytobionten beherbergen. Bakterien, Viren und sogar Eukaryonten können als Endozytobionten in Amöben gefunden werden und sind insbesondere in den Amöbenzysten vor ungünstigen Umwelteinflüssen (wie z. B. Desinfektionsmittel, Chlor o. ä.) gut geschützt.

Legionellen, Salmonellen, *Campylobacter* spp., Mykobakterien, Chlamydien, Parachlamydien, *Vibrio cholerae*, *Chlamydomyxa pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Francisella tularensis*, *Comamonas acidovorans*, *Burkholderia* sp., *Cryptococcus neoformans*, *Simkania nevegensis*, *Listeria monocytogenes*, Adenoviren, Polioviren, Echoviren, *Mimivirus* („Giant Virus“) und Coxsackie-B3-Viren sind nur einige Beispiele für in FLA (*in vitro* oder *in vivo*) nachgewiesene Endozytobionten, die sich intrazellulär vermehren. Das intrazelluläre Wachstum von Mikroorganismen in zystenbildenden FLA ist oft assoziiert mit einer erhöhten Virulenz dieser Endozytobionten. Nach einer Passage auf Amöben konnte für *Legionella pneumophila* eine höhere Invasivität für epitheliale Zellen bzw. Makrophagen festgestellt werden. Selbst MRSA werden mit FLA assoziiert.

### Diagnostik

#### Untersuchungsmaterial

Auf den direkten Erregernachweis kann bei GAE und PAME nicht verzichtet werden. Der Goldstandard für den Nachweis von FLA ist die Kultur auf geeigneten Agarplatten. Bei Verdacht auf GAE und PAME ist Liquor das Untersuchungsmaterial der Wahl (FLA werden meist jedoch erst post mortem histologisch er-

kannt). Bei Verdacht auf Acanthamöbenkeratitis sollten Korneageschabsel, Hornhautabstriche (oder Hornhautepithelproben) bzw. die getragenen Kontaktlinsen im Behälter eingesandt werden. Dabei sollte keine physiologische Kochsalzlösung verwendet werden.

Bei Hautläsionen und FLA-Pneumonien: Nachweis in Hautbiopsien, BAL oder Lungengewebe.

Bei Verdacht auf eine Kontamination von Gewässern, Leitungen, Oberflächen etc. sind Proben des Biofilms Erfolg versprechend. Wasserproben sollten aus dem Uferbereich (Pflanzenbewuchs) entnommen werden.

### Diagnostische Verfahren

Mikroskopische Untersuchung direkt nach Probenentnahme oder die Kultur auf speziellen Nährmedien bei verschiedenen Temperaturen. Nur durch die kulturelle Diagnostik können das gesamte Spektrum der FLA sowie mögliche Endozytobionten nachgewiesen werden.

Acanthamöben: Bei Verdacht auf GAE ist der mikroskopische Nachweis der vegetativen Stadien im Liquor (Phasenkontrast) zu führen bzw. der kulturelle Nachweis anzustreben. Naeglerien sind gegenüber anderen FLA durch den sog. Flagellaten-Transformationstest zu unterscheiden. *Naegleria fowleri* lässt sich durch den sog. Temperatur-Toleranz-Test nachweisen (Wachstum bei > 40 °C). Die bisher bekannten Fälle von Enzephalitis durch *B. mandrillaris* wurden durch direkten Immunfluoreszenztest an Gehirnschnitten diagnostiziert. Die kulturelle Anzucht ist ebenso wie eine Kultivierung auf animalischen Zelllinien (Vero-Zellen) möglich. Die PCR kann zur gezielten Diagnostik sowie zum Nachweis und zur Speziesdifferenzierung von FLA eingesetzt werden. Der indirekte Erregernachweis ist bei allen Infektionen mit FLA aufgrund der Ubiquität der FLA (und der damit verbundenen Seropositivität der Bevölkerung) nur von geringem diagnostischem Wert.

### Befund / Interpretation

Die kulturelle Anzucht ist sensitiv, die Speziesdifferenzierung anhand mikroskopisch sichtbarer, morphologischer Merkmale zielführend. Die PCR ist sehr spezifisch und sensitiv. Eine temporäre Besiedlung der Nasenschleimhaut mit Acanthamöben kommt auch bei Gesunden vor. Insbesondere beim Nachweis von Endozytobionten in Amöben aus menschlichem Untersuchungsmaterial muss eine Beteiligung der Endozytobionten am Krankheitsgeschehen diskutiert werden.

### Therapie

#### Therapeutische Maßnahmen

In der Regel werden Kombinationstherapien eingesetzt. PAME: hochdosierte systemische und intrathekale Gabe von Amphotericin B und Miconazol, kombiniert mit Rifampicin (oral). GAE: *In vitro* zeigen

Präparate wie Pentamidin oder Ketoconazol, Miconazol, Paromomycin oder Neomycin Wirksamkeit. 2008 wurde auch Miltefosin bei einem GAE-Patienten erfolgreich eingesetzt. Es gibt Hinweise auf weniger virulente Stämme, die auch nach erfolgtem Erregernachweis im Liquor medikamentös erreicht werden können.

Kutane Acanthamöbeninfektion: Itraconazol, Ketoconazol oder Pentamidin, ergänzt z. B. durch Amphotericin B.

Acanthamöbenkeratitis: Kombination von lokal appliziertem Propamidin und Miconazol sowie Ketoconazol; bei fortgeschrittenen Fällen Clotrimazol.

In einigen Fällen ist eine Keratoplastik unumgänglich. Auch eine Kryotherapie wird zur Therapie vorgeschlagen.

Balamuthia-Infektionen: Trimethoprim-Sulphamethoxazol, Pentamidin, Miconazol, Ketoconazol, Phenothiazin oder Albendazol, kombiniert mit Itraconazol. Auch die Kombination Miltefosin + Fluconazol + Albendazol wurde erfolgreich angewandt.

## Epidemiologie

### Verbreitung

Frei lebende Amöben werden weltweit in Süßwasser (Flüssen, Seen), Meerwasser und in feuchtem Boden gefunden. Acanthamöben wurden in Schwimmbädern, Swimmingpools, Klimaanlage, Befeuchtungsanlagen, Trinkwasserleitungsnetzen, Mineralwasserflaschen, Augenwaschstationen, Dentaleinheiten bei Zahnärzten, Dialysemaschinen und Kontaktlinsenbehältern nachgewiesen. Die Zysten überstehen auch nach Austrocknung noch mehr als 20 Jahre. Die thermophilen Naeglerien wurden aus Badegewässern, Schwimmbecken, Industrieabwässern, Kühlwasser und Trinkwasserversorgungsleitungen isoliert. Nur wenige Isolierungen aus der Umwelt (z. B. aus Staub) sind für *B. mandrillaris* beschrieben.

### Wirtsbereich / Reservoir

Acanthamöben: Fische, Reptilien und Säugetiere. *Balamuthia mandrillaris*: Mandrill, Gorilla, Pferde, Hunde und Schafe.

### Risikogruppen

PAME: Schwimmer in warmen, kontaminierten Seen/Teichen oder ungenügend gechlorten bzw. desinfizierten Swimmingpools. GAE: Immunkompromittierte Personen (z. B. HIV-Infizierte) bzw. Personen nach Behandlung mit Immunsuppressiva und Zytostatika. Träger unsachgemäß gereinigter (meist weicher) Kontaktlinsen können eine Acanthamöbenkeratitis akquirieren (ca. 20 Fälle/Million Kontaktlinsenträger). Das Tragen der Linsen während des Schwimmens oder Mikroläsionen in der Kornea stellen hierbei eine Risikoerhöhung dar.

### Transmission / Vektoren

Das invasive Stadium der Naeglerien ist der Trophozoit, der den Menschen intranasal infiziert. Entlang des Nervus olfactorius gelangen die Naeglerien-Trophoziten in das ZNS. Die Acanthamöben-Infektion erfolgt über die Atemwege, Läsionen bzw. Ulzerationen der Haut oder Schleimhaut. Hämatogen gelangen sie ins ZNS. Auch die Lunge wird als potenzielle Eintrittspforte diskutiert. Der Aufnahmeweg von *B. mandrillaris* gleicht dem von *Acanthamoeba* sp.

Im Tierversuch wurde nachgewiesen, dass intranasal applizierte *B.-mandrillaris*-Trophoziten das Gehirn über den Nervus olfactorius infizieren. Die orale Aufnahme von *B. mandrillaris* kann zur GAE führen.

### Prävention / Impfstoffe

Impfstoffe gegen FLA gibt es nicht. Die Vermeidung des Kontakts mit potenziell kontaminiertem Wasser (z. B. Seen mit starkem Pflanzenbewuchs) verhindert die Exposition. Schwimmbäder oder Swimmingpools sind gut zu reinigen und adäquat zu chlören. Wegen der Gefahr einer Kontaktlinsen-assoziierten Acanthamöbenkeratitis ist stets eine gründliche Reinigung von Kontaktlinsen mit amöbizid und zystizid wirkenden Mitteln oder Verfahren notwendig (Kontaktlinsenpflege). Das Schwimmen mit Kontaktlinsen sollte man vermeiden.

### Ausbruchmanagement

Im Falle der Verbreitung von FLA bzw. deren Endozytobionten über Trinkwasserleitungen o. ä. kann eine (evtl. mehrfache) Hochchlorung hilfreich sein.

### Meldepflicht

Eine Meldepflicht besteht nicht.

## Weiterführende Informationen

### Referenzzentren / Expertenlaboratorien

- Zentrales Institut des Sanitätsdienstes der Bundeswehr, Labor für Medizinische Parasitologie, Laborabteilung Medizin, Andernacher Str. 100, 56070 Koblenz
- Medizinische Universität Wien, Klin. Institut für Hygiene, Abt. für Med. Parasitologie, Kinderspitalgasse 15, 1095 Wien, Österreich

### Web-Adressen

- Identification/Diagnosis: [www.dpd.cdc.gov/dpdx](http://www.dpd.cdc.gov/dpdx)

### Schlüsselliteratur

1. Marciano-Cabral F, Cabral G (2003) Acanthamoeba spp. as Agents of Disease in Humans. *Clinical Microbiology REVIEWS*, pp 273–307
2. Martinez AJ (1985) Free-living-amebas; natural history, prevention, diagnosis, pathology, and treatment of disease. CRC Press, Boca Raton

**Amöben-Colitis**

- ▶ Entamoeba histolytica

**Amöben-Dysenterie**

- ▶ Entamoeba histolytica

**Amöbenleberabszess**

- ▶ Entamoeba histolytica

**Amöbenruhr**

- ▶ Entamoeba histolytica

**Amöbiasis**

- ▶ Entamoeba histolytica

**Amöbom**

- ▶ Entamoeba histolytica

**Anale intraepitheliale Neoplasie (AIN)**

- ▶ Humane Papillomviren (HPV)

**Analkarzinom**

- ▶ Humane Papillomviren (HPV)

**Anämie, aplastische**

- ▶ Parvoviren

**Anämie, normochrome aplastische**

- ▶ Parvoviren

**Ancylostoma spp.**

- ▶ Hakenwürmer

**Andes-Virus**

- ▶ Hantaviren

**Angina Plaut-Vincent**

- ▶ Fusobacterium
- ▶ Treponemen

**Angina tonsillaris**

- ▶ Streptococcus pyogenes

**Angina ulceromembranacea**

- ▶ Treponemen

**Angioödem**

- ▶ Trichophyton interdigitale

**Angiostrongyliasis**

- ▶ Nematoden, seltene Arten

**Angiostrongylus cantonensis**

- ▶ Nematoden, seltene Arten

**Anisakiasis**

- ▶ Nematoden, seltene Arten

**Anisakis spp.**

- ▶ Nematoden, seltene Arten

**Anogenitales Karzinom**

- ▶ Humane Papillomviren (HPV)

**Anopheles spp.**

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

**Anopheles-A-Virus**

- ▶ Bunyaviren

**Anthrax**

- ▶ Bacillus anthracis
- ▶ Bioterrorismus, infektiologische Aspekte