

12 Infektionskrankheiten der Haut

- 12.1 Bakterielle Infektionskrankheiten der Haut – 245**
 - 12.1.1 Ökologie der Haut – 246
 - 12.1.2 Oberflächliche Hautinfektionen durch Keime der residenten Keimflora – 248
 - 12.1.3 Streptokokkeninfektionen – 249
 - 12.1.4 Staphylokokkeninfektionen – 257
 - 12.1.5 Infektionen durch gramnegative Bakterien – 263
 - 12.1.6 Hautinfektionen durch seltenere bakterielle Erreger – 265
 - 12.1.7 Lyme-Borreliose (Erythema-migrans-Krankheit) – 267
 - 12.1.8 Rickettsiosen – 270
 - 12.1.9 Bartonellosen – 271
- 12.2 Virusinfektionen der Haut – 273**
 - 12.2.1 Grundlagen – 273
 - 12.2.2 Exanthematische Viruskrankheiten – 276
 - 12.2.3 Hautmanifestationen von Enterovirus-Infektionen – 279
 - 12.2.4 Infektionen mit Pockenviren – 280
 - 12.2.5 Infektionen durch humane Papillomviren – 282
 - 12.2.6 Infektionen durch die Herpesvirusgruppe – 290
- 12.3 Pilzkrankheiten (Mykosen) – 305**
 - 12.3.1 Dermatomykosen – 306
 - 12.3.2 Hefepilzmykosen der Haut – 314
 - 12.3.3 Diagnostische Methoden bei Dermatomykosen – 320
 - 12.3.4 Subkutane Mykosen – 321
 - 12.3.5 Systemmykosen – 323
 - 12.3.6 Opportunistische Mykosen – 325
- 12.4 Infektionskrankheiten durch Mykobakterien – 326**
 - 12.4.1 Tuberkulose – 327
 - 12.4.2 Tuberkulide – 334
 - 12.4.3 Infektionen mit atypischen Mykobakterien – 335
 - 12.4.4 Lepra – 337
- 12.5 Infektionen durch Aktinomyzeten – 340**
 - 12.5.1 Aktinomykose – 340
 - 12.5.2 Nokardiose – 341
- 12.6 Epizoonosen – 341**
 - 12.6.1 Hautkrankheiten durch Insekten – 341
 - 12.6.2 Hautkrankheiten durch Spinnentiere (Milben, Spinnen, Zecken) – 346

- 12.7 **Protozoenkrankheiten der Haut** – 353
 - 12.7.1 Amöbiasis – 353
 - 12.7.2 Krankheiten durch Flagellaten – 353
 - 12.7.3 Infektion mit *Pneumocystis carinii* – 356
- 12.8 **Hautinfektionen durch Würmer** – 356

12.1 Bakterielle Infektionskrankheiten der Haut

Die Haut ist das Grenzorgan zur mikrobiologischen Umwelt; die Inzidenz bakterieller Infektionen ist daher höher als an jedem anderen Organ, und die Zahl möglicher Erreger außerordentlich hoch. Grundsätzlich kann eine bakterielle Hautinfektion *primär*, d.h. durch direkte Inokulation, oder *sekundär* durch Superinfektion präexistenter Läsionen (z.B. Ekzeme) zustandekommen. In ersterem Fall ist eine (meist erkennbare) Eintrittspforte erforderlich, in der Regel liegt nur ein *einzig*er Keim vor; in letzterem ist die Eintrittspforte vorgegeben, und meist liegt eine *Mischinfektion* vor. Schließlich kann die Hautinfektion auch auf metastatischem Weg erfolgen (z.B. bei Endocarditis lenta).

Die Eigenschaften des ursächlichen Erregers beeinflussen entscheidend die klinische Symptomatik. Manche sind sehr *invasiv* und breiten sich schnell im Gewebe aus (Streptokokken); andere verbleiben eher

an der Eintrittspforte und führen zu abszedierenden Entzündungen (Staphylokokken). Viele produzieren *Toxine*, die zu Systemreaktionen führen (Strepto- und Staphylokokken, Clostridien, Gramnegative etc.).

Der mikrobiologische Nachweis des Erregers ist für eine optimale Antibiotikatherapie notwendig, wegen häufiger Kontamination durch Hautkeime oder mangelnder Anzüchtung jedoch häufig nicht möglich. Schwierig ist er besonders bei tiefen Prozessen (Kultur aus Biopsiematerial bringt bessere Ergebnisse als aus Aspiraten!). Die Therapie wird stets entsprechend der klinischen Diagnose begonnen und gegebenenfalls durch das Kulturergebnis korrigiert.

Einteilung der bakteriellen Infektionskrankheiten. Diese kann grundsätzlich entweder ätiologisch (Art des Erregers) oder nach morphologischen Gesichtspunkten (klinische Bilder) erfolgen. Bei beiden Einteilungsprinzipien ergeben sich Überschneidungen. Daher erfolgt in Tabelle 12.1 eine Zusammenstellung nach klinischen Kriterien, die weitere Abhandlung nach ätiologischen Gruppen.

■ Tabelle 12.1. Wichtige bakterielle Infektionen der Haut (Auswahl)

Überwucherung der residenten Hautflora		Erythrasma, Trichomykosis palmellina, Intertrigo
Primäre Pyodermien	Nicht-follikuläre	Impetigo Ekthyma Paronychie Erysipel
	Follikuläre	Lymphangitis Follikulitis Furunkel, Karbunkel Hidrosadenitis axillaris
Sekundäre Pyodermien. Superinfektion präexistenter Läsionen		Wunden, Verbrennungen Ekzeme Ichthyosen Ulzera Mykosen, Viruskrankheiten Akne vulgaris Bullöse Dermatosen Phlegmone
Tiefe einschmelzende Infekte		Infektiöse Gangrän (Gasbrand, synergistische Gangrän)
Hautinfekte durch seltene Erreger		Hautdiphtherie Milzbrand Pest, Tularämie Erysipeloid Rotz Melidiose etc. Gramnegative Infekte Borreliose Verjauchende Entzündung (fusospirilläres Gemisch)
Hautsymptome bei systemischen Infektionen	Metastatische Läsionen	Endocarditis lenta Sepsis: Neisserien, Streptokokken, Staphylokokken, Pyocyaneus Bazilläre Angiomatose
	Hautsymptome ohne Keimabsiedelung	Periphere symmetrische Gangrän »Streptokokkosen«: Scharlach, nekrotisierende Vaskulitis, Purpura fulminans Staphylococcal scalded skin syndrome

12.1.1 Ökologie der Haut

Im Verhältnis zum Keimangebot sind Infektionen der Haut immer noch selten, da diese mit einem sehr wirksamen Schutzsystem ausgerüstet ist.

Dieses Schutzsystem besteht in erster Linie aus der **mechanischen Barriere** der Hornschicht, die pathogene Keime in der Regel nicht durchbrechen können, aus der relativen **Trockenheit** der Hautoberfläche und ihrem **niedrigen pH-Wert** (etwa 5,5), dessen Bedeutung in der Vergangenheit allerdings überschätzt wurde. Hinzu kommt eine Reihe körpereigener Inhaltsstoffe des Oberflächenfilms mit keimabwehrender Wirkung: Lipide und freie Fettsäuren, Lysozym, Defensine und Immunglobuline (z.B. sekretorisches IgA aus den Talg- und Schweißdrüsen). Ein sehr wichtiger Faktor ist schließlich die **symbiontische Keimflora** der Haut, die die Hautoberfläche weitgehend unempfindlich gegenüber der Invasion auch von großen Mengen pathogener Keime macht, und schließlich **antagonistische Interaktionen** der verschiedenen pathogenen Keimpopulationen selbst (Antagonismus grampositiver und gramnegativer Keime, von Staphylokokken gegen Streptokokken, von Staphylokokkenstämmen untereinander, Produktion Penizillin-ähnlicher Substanzen durch Dermatophyten u.a.m.).

Die symbiontische Keimflora spielt auf der Haut eine ähnliche Rolle wie die Stammgäste in einem Wiener Kaffeehaus: Sie besetzen dauernd in einer strengen Hierarchie die besten Plätze, nähren sich von den Produkten des Hauses und lassen Fremde, wenn überhaupt, nur kurzfristig herein.

Diese Schutzmechanismen sind klarerweise nur bei intakter Hornschicht wirksam; wird diese verletzt, bricht die Abwehr zusammen. Die meisten bakteriellen Infektionen sind daher nur bei Kontinuitätstrennungen, Vorhandensein präexistenter Schäden oder traumatischer Inokulation möglich. Typische Beispiele: Bagatelltraumen, Kratzeffekte, Rhagaden, Insektenstiche, Wundnähte oder auch nur Hyperhydratation der Hornschicht (Okklusivverband!).

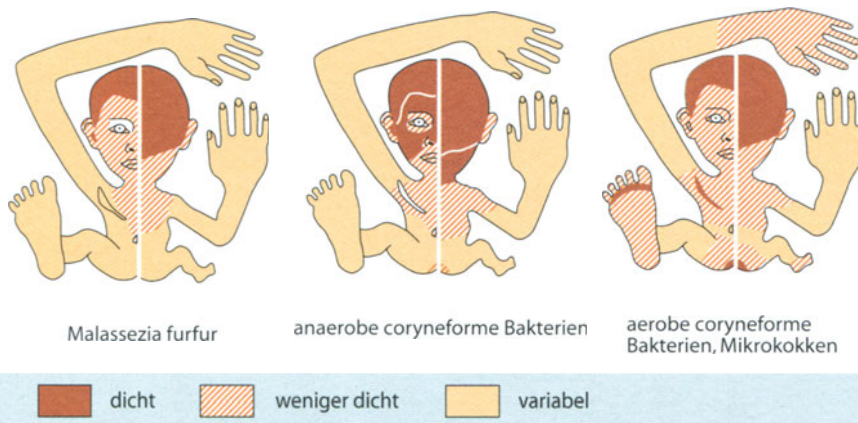
Die **Mikroflora der Haut** setzt sich aus sämtlichen Keimen zusammen, die im Milieu der Hautoberfläche siedeln. Dieser lebendige Überzug ist allerdings nicht homogen, sondern setzt sich aus Einzelkolonien zusammen, deren Großteil in den Haarfollikeln liegt. Regional bestehen in Dichte und Zusammensetzung erhebliche Schwankungen (zwischen 10^2 und 10^6 Keimen/cm² – ■ Abb. 12.1). Vom funktionellen und praktischen Standpunkt ist es vorteilhaft, zwischen einer residenten und einer transienten Hautflora zu unterscheiden (■ Tabelle 12.2).

Die **residente Flora** besteht aus mit dem Organismus in Symbiose bzw. Gleichgewicht lebenden »domestizierten« Keimen: Diese halten sich permanent auf der Haut auf, besiedeln gewisse bevorzugte Stammplätze, stehen untereinander in einem strengen sozialen Gefüge und wehren eindringende fremde Keime ab. Die residente Flora umfaßt die große Masse der Hautkeime, baut sich jedoch aus nur wenigen apathogenen bzw. fakultativ pathogenen Keimgruppen auf. Im Gegensatz dazu spiegelt die **transiente Flora** das Angebot der Umgebung wider: Es handelt sich um Anflugkeime, die sich im Gefüge der residenten Flora wie Fremdkörper verhalten und nur kurze Zeit (Tage, Wochen) an der Hautoberfläche behaupten können. Die transiente Flora ist zwar an Masse erheblich spärlicher, an Artenvielfalt jedoch viel heterogener. Sie umfaßt neben apathogenen auch pathogene Keime (Streptokokken, Staphylococcus aureus, Neisserien, Gramnegative).

Cave

Die transiente Flora der Hände (z.B. *E. coli*, *P. aeruginosa*) spielt die Hauptrolle bei der Übertragung nosokomialer Infekte und der Ausbreitung antibiotikaresistenter Keime. Sie ist das Objekt der im Spital obligatorischen Handhygiene.

Die Grenzziehung zwischen residenter und transientser Flora ist etwas künstlich. Einerseits können normalerweise harmlose residente Keime unter geeigneten Umständen (Immundefizienz) schwere Infektionen



■ Abb. 12.1. Verschiedene Verteilungsmuster der residenten Bakterienflora der Haut. (Nach Leyden et al., 1993)

■ Tabelle 12.2. Charakteristika der Hautkeimpopulationen

Residente Flora	Transiente Flora
massenhaft	spärlich
monoton	divers
im Gleichgewicht untereinander und mit dem physiologischen Milieu der Haut	kann sich auf der Haut nicht halten
permanent	temporär
soziales Gefüge	Fremdkörper im System der Hautflora
bestimmt Individualität mit Schutzfunktion	spiegelt Angebot der Umwelt wider
apathogen, fakultativ pathogen	apathogen + pathogen

verursachen (z.B. *Staphylococcus epidermidis* oder *Korynebakterium jeikeium* – benannt nach den Initialen des Patienten JK, von dem die Erstisolation gelang). Andererseits können sich nicht so selten pathogene Keime, z.B. *Staphylococcus aureus*, durch längere Zeit (Jahre!) symptomlos an der Hautoberfläche (bzw. im Nasenraum) halten (»Keimträger«). Man spricht hier auch von einer »passager residenten« Keimflora.

Keime der residenten Keimflora

Drei Hauptgruppen bilden das Gros der residenten Keimflora: Staphylokokken, koryneforme Bakterien und der Hefepilz *Malassezia*. Daneben bestehen zwei kleinere Gruppen: Mikrokokken und gramnegative Keime. Alle können am gesamten Integument vorkommen, ihre relative Verteilung ist jedoch sehr verschieden. Manche der Gruppen umfassen mehrere bis zahlreiche Spezies mit oft sehr verschiedenen Eigenschaften; viele sind lipophil.

Staphylokokken. Koagulase-negative Staphylokokken besiedeln besonders dicht die feuchten und talgarmen Körperareale (Intertrigostellen, Hände, Füße) sowie nässende Hautläsionen (Ekzeme). Hauptvertreter sind *S. epidermidis*, *hominis*, *saprophyticus* und *xylosus*. *S. aureus* ist koagulasepositiv, definitionsgemäß Teil der transienten Flora und der für die Haut hauptsächlich pathogene Keim; auch er kann (vorübergehend oder dauernd) von der Haut gesunder Personen isoliert werden: von der Nasenhöhle in bis zu 30 %, deutlich seltener von Perineum und Intertrigostellen (häufig auch von nässenden Hautläsionen).

Koryneforme. Es handelt sich um pleomorphe Stäbchen, wegen ihrer Ähnlichkeit zum *Corynebacterium diphtheriae* früher auch als »Diphtheroide« bezeichnet. Die verschiedenen Genera besitzen sehr unterschiedliche Eigenschaften: *Corynebacterium* (das häufigste und artenreichste; z.B. *C. minutissimum* – »Erreger« des Erythrasma-, jeikeium, xerosis) ist aerob, lipophil (wächst besser auf lipidhaltigem Agar), manchmal lipolytisch (besitzt Lipase) und besiedelt weite Teile der Haut. *Propionibacterium* (z.B. *acnes*, *granulosum*) ist anaerob, lipophil und lipolytisch; es besiedelt die seborrhischen Areale und ist »Erreger« der Akne. Die Dichte aller lipophilen Koryneformen nimmt bei der pubertätsbedingten Ankurbelung der Talgproduktion sprunghaft zu; bei lipolytischen geht damit die Produktion von Lipase einher,

die die Triglyzeride des Talgs in freie Fettsäuren spaltet. Letztere besitzen eine deutliche Hemmwirkung auf viele Keimarten. *Brevibacterium* und *Dermabacter* sind aerob und nicht lipophil. Sie siedeln auch an nicht-seborrhischen Arealen (Intertrigines, Füße) und produzieren durch Zersetzung von Proteinen und Sterolen üblen Körpergeruch.

Malassezia furfur (früher *Pityrosporum ovale* bzw. *orbiculare*). Dies ist ein lipophiler, dimorpher Sproßpilz, der in hohen Dichten (bis $10^5/\text{cm}^2$) die seborrhischen Areale (Kapillitium, Meatus acusticus, Nacken und obere Rumpfgegend) besiedelt. Er ist »Erreger« der Pityriasis versicolor und des seborrhischen Ekzems.

Mikrokokken. Grampositive kokkoide Keime, vermutlich den Koryneformen verwandt. Verhalten ähnlich den koagulase negativen Staphylokokken; das einzig bekannte klinische Bild bei überschießender Proliferation ist die »pitted keratolysis«. Hauptvertreter: *M. luteus*.

Gramnegative Keime. Hauptvertreter sind *Acinetobacter* spp; finden sich in Intertrigoarealen, Zehenzwischenräumen; selten Erreger von Hospitalismus-Infektionen. Andere selten isolierte passager residente Gramnegative sind *E. coli* (Perineum), Klebsiellen und *Pseudomonas* (Zwischenzehenräume).

Regulation der residenten Keimflora. Das innige Verhältnis von Haut und Hautflora beruht auf dem für die Hautkeime angepaßten Nährstoffangebot (Aminosäuren, Lipide etc.) und besonderen Adhärenzeigenschaften von Keimen und Wirtsepithel. Es besteht ein dynamisches Gleichgewicht der Keime, das durch die Verschiedenheiten der Hautregion und das insgesamt suboptimale Lebensklima (Trockenheit) bestimmt wird.

Es ist somit einleuchtend, daß etwa die seborrhischen Areale vorwiegend durch lipophile Keime besiedelt werden und besonders trockene Regionen (z.B. Unterschenkel) generell sehr keimarm, nahezu steril, sind. Auch innerhalb des Haarfollikels, der ja mit Vorzug kolonisiert wird, besteht eine durch Angebot und Nachfrage bestimmte konstante Rangordnung: zuoberst, am Follikelostium, finden sich vorwiegend *Malassezia* und Kokken, etwas tiefer aerobe, an der Basis anaerobe Koryneforme.

Dieses Keimgleichgewicht wird leicht gestört, wenn die Lebensbedingungen der Keime günstiger werden: Erhöhung der Feuchtigkeit (Schwitzen) oder vermehrtes Lipidangebot (Seborrhoe) führt zur überschießenden Proliferation, die durchaus einseitig betont sein und zu klinischen wahrnehmbaren Läsionen führen kann: Akne vulgaris, Pityriasis versicolor u.a.m. Eingriffe in das Gleichgewicht bringen ferner Antibiotikabehandlung und Immundefizienz.

Die residente Keimflora besteht für jede Person individuell aus bestimmten Subtypen und trägt nicht unwesentlich zur Charakteristik des Betreffenden bei (Körpergeruch). Die Subtypen sind langfristig fixiert.

Die Dichte der residenten Flora ist stark von individuellen Faktoren abhängig: Menschen, die mehr zum Schwitzen neigen, sind dichter besiedelt (Männer daher in der Regel mehr als Frauen); »saubere« Menschen



▣ Abb. 12.2. »Impetiginisation« eines Nickel-Kontaktexzems

tragen nicht notwendig weniger Keime als »unsaubere« (Wasser und auch Seifen dringen kaum in die besonders keimreichen Haarfollikel ein). Bestimmte Körperregionen sind privilegiert: Besonders keimreich sind Hände (Kontaktorgan), Haare (Staubfänger), feuchte und warme Körperstellen (Nasenhöhle!, Intertrigostellen – insbesondere Perinealregion, deren leicht alkalisches Milieu das Keimwachstum fördert, Zehenzwischenräume).

Pathologische Veränderungen der Haut, die mit Vergrößerung der Oberfläche (Schuppen) und Erhöhung der Feuchtigkeit (nässende Dermatosen) einhergehen, erlauben eine starke Proliferation der residenten Keimflora und sind auch häufiger von pathogenen Keimen (hauptsächlich *Staphylococcus aureus*) besiedelt, wobei diese klinisch meist unbemerkt bleiben. Wird die Keimbeseidlung klinisch manifest (eitrige Krusten, Entzündung), spricht man von **Impetiginisation** (▣ Abb. 12.2). Keimträger finden sich somit vorwiegend unter Hautkrankheiten (Ekzem, Ichthyose); die von den pathogenen Keimen besiedelten Areale sind die Hautläsionen selbst, zusätzlich aber auch die genannten privilegierten Körperareale der Keimträger.

12.1.2 Oberflächliche Hautinfektionen durch Keime der residenten Keimflora

Unter für sie günstigen Umständen (feuchtwarmes Klima, mangelnde Hygiene, Diabetes) können Keime der residenten Flora proliferieren und zu klinischen Symptomen führen.

Intertrigo (s. S. 200). Hierbei handelt es sich um eine besonders bei alten, wenig mobilen, adipösen Personen auftretende Mazeration der Intertrigostellen (Genitokrural-, Axillär-, Submammärregion, zwischen Fettfalten) mit Proliferation residenter Keime (Mikrokokken, Korynebakterien). Klinisch scharf begrenzte (genaue Begrenzung auf Kontaktflächen!) feuchte Erytheme, übelriechende Beläge. Bei chronischem Bestand kann sich aus der Intertrigo das intertriginöse Ekzem entwickeln (Juckreiz, Lichenifikation).



▣ Abb. 12.3. Erythrasma. Kaum entzündliche, scharf begrenzte, homogene bräunliche Verfärbung von Intertrigostellen (hier der Achsel)

Differentialdiagnose. Erythrasma, intertriginöse Kandidiasis, Psoriasis inversa.

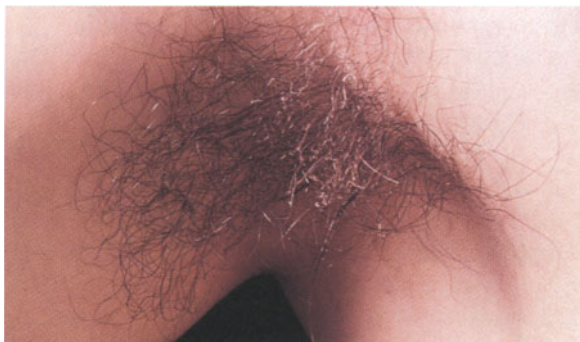
Therapie. Antiseptische Seifen, ev. kurzfristig (!) Steroidsalben.

Erythrasma (▣ Abb. 12.3). Eine Läsion der Intertrigoregionen von typischer Morphologie, die durch rasenartigen Bewuchs durch verschiedene pigmentproduzierende Korynebakterien (*Corynebacterium minutissimum*) hervorgerufen wird.

Epidemiologie. Weltweit häufig, insbesondere in den Tropen; in gemäßigten Breiten bis zu 20 % der Erwachsenen. Häufiger bei Männern.

Klinik. Trockene, polyzyklisch scharf begrenzte, homogene, leicht pityriasiform schuppene Herde von hell- bis dunkelbrauner, manchmal rötlicher Farbe; nur geringe Entzündung, Hauttextur unverändert. Die Herde breiten sich langsam aus und bestehen unbehandelt unlimitiert. Das Erythrasma ist meist symptomlos, gelegentlich milder Juckreiz. Selten (meist bei Diabetes) disseminierte Herde am Rumpf. Ein zweiter Manifestationsort des Erythrasma ist der Interdigitalraum: schuppene, mazerierte und fissurierte, kaum pigmentierte Läsionen. Klinisch von Interdigitalmykose nicht unterscheidbar.

Diagnose. Klinisch; Kultur. Schnelltest: Rotfluoreszenz im Wood-Licht (Koryneforme produzieren ein Porphyrin).



■ Abb. 12.4. Trichomycosis palmellina. Stromkabelartig eingescheidete Achselhaare

Differentialdiagnose. Epidermomykose, Intertrigo, intertriginöses Ekzem, Psoriasis inversa, Pityriasis versicolor.

Therapie. Lokaltherapie mit (Breitband)antibiotika, evtl. auch Azolantimykotika; antiseptische Seifen. Systemtherapie ist überflüssig. Rezidive sind häufig.

Trichomycosis (Trichobacteriosis) palmellina (■ Abb. 12.4). Ein häufiger, weltweit verbreiteter Befund bei Personen mit starker Schweißneigung und bescheidener Körperhygiene. Inkrustierung der Achselhaare mit Bakterien (v.a. Korynebakterien), Hornschichtdebris und Schweißsalzen. Die Haare werden stromkabelartig von dieser Hülle umgeben (durch Bakterienpigmente gelbliche bis rötliche Farbe). **Therapie.** Antiseptische Seifen.

»Pitted Keratolysis« (**Keratoma sulcatum**). Verquellung und »wurmstichartige« Mazeration der Fußsohlenhaut durch Okklusionseffekt bei Personen mit starkem Fußschweiß und Proliferation residenter Keime (Mikrokokken). Übler Geruch (Fettsäuremetaboliten der Bakterien). **Therapie.** Antiseptische Seifen.

Pityriasis versicolor (s. S. 314).

12.1.3 Streptokokkeninfektionen

Streptokokken sind eine große und heterogene Bakteriengruppe, die wichtige, aber relativ wenige menschenpathogene Keime und eine große Zahl von Kommensalen der Schleimhäute (Mund-Rachenhöhle, Respirations- und Gastrointestinaltrakt) und Tierpathogenen (weitgehende Wirtsspezifität!) umfaßt. Eine molekulare Klassifikation steht noch aus, die Einteilung erfolgt nach biochemischen Kriterien: Hämolyseverhalten, **Lancefield-Klassifikation** und Serotypen.

Der parallele Gebrauch von 3 Kriterien ist erforderlich, weil keines auf alle Streptokokken anwendbar ist (so exprimieren α -hämolytische Streptokokken z.B. meist kein C-Antigen).

Hämolyse auf Blutagar: man unterscheidet die (unvollständige, »vergrünende«) α -Hämolyse und die (vollständige) β -Hämolyse; viele Streptokokken hämolysieren überhaupt nicht (γ -Hämolyse). Erstere beruht auf Oxidation des Eisens im Häm, dadurch Änderung des Absorptionsspektrums: grüner Hof um die Bakterienkolonien. Letztere erfolgt durch Exotoxine (Streptolysine O und S): gelber Hämolysehof. β -Hämolyse ist zumeist mit **Pathogenität** korreliert, α -Hämolyse wird hingegen bei **Kommensalen** gefunden (allerdings sind die α -hämolytischen *S. mutans* und *salivarius* Haupterreger der Karies; *S. sanguis* und *viridans* können zur Endocarditis lenta führen).

Lancefield-Klassifikation: Gruppen A bis U, nach dem antigenetisch verschiedenen C-Polysaccharidantigen der Zellwand. Die meisten Pathogene gehören den Gruppen A-D, F und G an.

Serotyp: nach Proteinantigenen der Zelloberfläche (M-, T-antigene u.a.).

Die hauptsächlichlichen Pathogene sind β -hämolytische Streptokokken der Gruppe A (*S. pyogenes*). β -hämolytische Streptokokken der Gruppe B (*S. agalactiae*) kolonisieren in unterschiedlichem Maß (3–50 %) den unteren weiblichen Genitaltrakt und können zu schweren perinatalen Infektionen des Neugeborenen führen.

S. pyogenes tritt in über 90 Serotypen auf, die durch antigene Unterschiede des hochvariablen M-Proteins an ihrer Oberfläche definiert sind. Das M-Protein ist der wichtigste Virulenzfaktor der Streptokokken: es vermittelt Adhärenz und inhibiert die alternative Komplementaktivierung, und damit Opsonisierung mit C3 und Phagozytose durch Neutrophile. *S. pyogenes* exprimiert meist nur ein M-Protein, das die biologische Aktivität des Keimes bestimmt: hoch invasive Kokken häufig M1, M3, M18 u.a., »nephritogene« Kokken oft M12, Keime aus Hautinfektionen M2, M49 etc. Nach einer Infektion mit *S. pyogenes* entsteht eine typenspezifische (gegen das jeweilige M-Protein), nicht aber eine gruppenspezifische Immunität.

Weitere Virulenzfaktoren sind die Lipoteichonsäure, Faktor F (ein Adhäsion für Wirtszellen) und ein reiches Arsenal von Enzymen (u.a. DNasen, Hyaluronidase, Proteinase, Streptokinase, C5a-Peptidase) und Exotoxinen (pyrogene Toxine A-C, Streptolysine). Verschiedene Stämme unterscheiden sich erheblich nach Art und Menge der produzierten Enzyme und Toxine.

Streptokokken-Pyrogene Exotoxine (SPE) (syn. Erythrotoxische Toxine, Scharlachtoxin). SPE sind Teil einer Gruppe bakterieller Polypeptid-Exotoxine mit Analogien in Struktur und Wirkung und hohen Sequenzhomologien (Staphylokokken-Toxic shock syndrome-Toxin -1, Staphylokokken-Enterotoxine u.a.); es handelt sich um hochpotente und stark immunogene Polypeptide (20–30 kD), die von lysogenen Phagen produziert werden und als Superantigene wirken. SPE werden von fast allen *S. pyogenes* produziert; sie sind für das Exanthem bei Scharlach, aber auch für Leber-, Nieren- und Herztoxizität sowie potentiell letalen Schock im Rahmen von Scharlach und schweren Streptokokkeninfektionen verantwortlich. Man unterscheidet 3 Typen (SPE-A, -B und -C). SPE-A ist der potenteste Typ und war bis vor ca. 60 Jahren

dominierend, trat danach hinter die milderen SPE-B und -C zurück und wird heute wieder häufiger isoliert.

Der Scharlach, früher eine schwere Bedrohung mit hoher Mortalität, wurde (beginnend noch vor der Penizillinära!) zu einer relativ seltenen und milde verlaufenden Krankheit. Ursache war der genannte längerfristige Shift zu Bildnern von milderen SPE. Die letzten Jahre brachten jedoch eine Renaissance der SPE-A-Bildner, die sich (weniger) als Häufung und schwererer Verlauf des Scharlach, sowie durch das epidemische Auftreten foudroyanter Hautinfektionen (Streptokokkengangrän, nekrotisierende Faszitis etc.) mit den Systemzeichen des schweren Scharlachs manifestierte (»Streptokokken-Toxisches Schock Syndrom«) – SPE-A-Bildung ist häufig mit »invasiven« M-Proteinen assoziiert (M 1, M 3 etc.).

Etwa 10 % der Erwachsenen und 5 % der Kinder sind Träger von *S. pyogenes* (meist an den Tonsillen, selten an der Haut – z.B. perianal). Die Übertragung erfolgt meist durch Kontaktinfektion. Epidemische Streptokokkeninfekte sind relativ häufig (auch im Krankenhausbereich). Die häufigsten durch *S. pyogenes* erregten Krankheitsbilder sind die **akute Streptokokkenangina** (die – bei Bildung von SPE – als **Scharlach** abläuft) und **Hautinfekte**. Bei letzteren unterscheidet man zwischen **oberflächlichen** (Impetigo), **tiefen** (Erysipel, Phlegmone u.a.) Infekten und **Toxinkrankheiten** (Scharlach, Streptokokken-Toxisches Schock Syndrom). Eine gefürchtete Manifestation ist ferner die Puerperalsepsis.

Eine charakteristische Eigenschaft von *S. pyogenes* ist weiters die Auslösung postinfektiöser (insbesondere nach Tonsillitis!), immunologisch mediierter **Folgekrankheiten**: akutes rheumatisches Fieber, akute Glomerulonephritis, reaktive Arthritis, Erythema nodosum. Infekte der Haut lösen zwar **nicht** rheumatisches Fieber aus, sind aber die häufigste Ursache der akuten Glomerulonephritis (die meisten nephritogenen Serotypen sind gleichzeitig Erreger der Streptokokkenimpetigo). Anders als die Streptokokkentonsillitis führen Hautinfekte meist nur zu ungenügender (typenspezifischer) Immunabwehr und zu nur unverlässlichem Anstieg der Antistreptolysine; zum Nachweis einer abgelaufenen Infektion sind Antikörper gegen DNase oder Hyaluronidase brauchbarer.

Therapie der Streptokokkeninfektionen. Penizilline sind nach wie vor Mittel erster Wahl; bei β -hämolisierenden Streptokokken sind praktisch keine Penizillin-resistenten Stämme bekannt. Die Wahl der Regimen muß auf individueller Basis erfolgen: Oberflächliche Infektionen sind mit Oralpenizillinen meist ausreichend behandelt. Schwerer verlaufende tiefe Infektionen werden mit i.v. Penizillin G bzw. Amoxycillin-Clavulansäure behandelt. Alternativpräparate sind Zephalosporine und Makrolide. Bei schwersten Infektionen (nekrotisierende Faszitis) Clindamycin.

Impetigo contagiosa (Streptokokkenimpetigo; »kleinblasige Impetigo«)

Eine zunächst vesikulöse, später krustige oberflächliche Streptokokkeninfektion der Haut.

Epidemiologie. Sehr ansteckend, Auftreten v.a. bei Kindern mit saisonaler Häufung in der warmen Jahreszeit. Die Übertragung erfolgt durch Schmierinfektion. Die Impetigo tritt meist in kleinen Epidemien (Familie, Nachbarschaft, Schule, Ferienlager etc.) – häufiger unter schlechten hygienischen Verhältnissen – auf. Im Volksmund wird sie, unschön aber treffend, »Schmutzflechte« genannt.

Klinik (■ Abb. 12.5). Der Beginn erfolgt gewöhnlich nach einem Bagateltrauma (kleine Verletzung, Insektenstich etc.). Es entstehen oberflächliche, kleine, dünnwandige Bläschen mit entzündlichem Halo, die schnell pustulieren, eintrocknen und sich in honiggelbe Krusten umwandeln. Bei Ablösen der Krusten entsteht ein nässendes Erythem. Prädilektionsstellen: Extremitäten und Gesicht. Die Weiterverbreitung von der Erstläsion erfolgt durch Satellitenläsionen und Autoinokulation (Kratzen). Peripheres Wachstum der Läsionen bis Münzgröße, im Zentrum häufig Spontanheilung. Allgemeinerscheinungen bestehen nicht, die Laborwerte sind fast stets im Rahmen der Norm; milde Leukozytose kommt vor. Histologie: subkorneale Pustel.

Differentialdiagnose. Staphylokokkenbedingte Impetigo: ähnlich, im Initialstadium jedoch größere Blasen (die Krusten bestehen aus »schwefelgelbem« Eiter). Im Abstrich findet man meistens sowohl Streptokokken als auch *Staphylococcus aureus*.

Verlauf und Therapie. Selbstlimitiert, kann jedoch über Wochen bestehen bleiben (besonders wenn Basisläsionen



■ Abb. 12.5. Impetigo contagiosa (Streptokokken-Impetigo). Honiggelbe nummuläre, scharf begrenzte, konfluierende Krusten der Gesichtsmitte

wie Ekzeme etc. vorhanden sind). Komplikationen wie Lymphadenitis, Lymphangitis oder Sepsis sind selten. Gefährlichste Komplikation ist die akute Glomerulonephritis (ca. 15 % bei Infektionen mit einem nephritogenen Serotyp). Von den Hautherden kann eine (symptomatische oder asymptomatische) Besiedlung des Rachenraumes erfolgen. Die Behandlung erfolgt mit oralem Penizillin, mindestens über 10 Tage, lokal mit mazerierenden und antibiotischen Salben (z.B. Fusidinsäure, Mupirocin).

Ekthyma (■ Abb. 12.6)

Es handelt sich um Läsionen, die ähnlich der Impetigo contagiosa beginnen, jedoch später am Blasengrund eine Nekrose entwickeln. Vorkommen häufig bei Erwachsenen unter schlechten Hygieneverhältnissen. Prädisponierende Faktoren: mechanischer Druck und Kältetraumen.

Differentialdiagnose. Metastatische Läsionen bei Sepsis durch *Pseudomonas aeruginosa*.

Lymphangitis

Lymphangitis ist eine tiefe, akute, durch *S. pyogenes* bedingte Entzündung eines oder mehrerer Lymphgefäße.

Klinik. Von einer Eintrittspforte aus (infizierte Wunde, Abszeß etc.), häufig bis zur regionären Lymphknotenstation ziehende, strichförmige, schmerzhaft Rötung. Assoziiert ist stets eine – manchmal einschmelzende – Lymphadenitis. Von hier kann es potentiell zur Sepsis oder zu ausgedehnten Abszessen kommen.

Differentialdiagnose. Oberflächliche Thrombophlebitis (schmerzhaft, strangartige Verdickung).

Therapie. Penizillin.



■ Abb. 12.6. Ekthymata. Impetigo-ähnliche Pyodermie mit nekrotisierendem Grund

Erysipel

Eine akute Infektion der Lymphspalten und -gefäße der papillären Dermis durch *S. pyogenes*, die durch eine sich schnell ausbreitende erythematöse Schwellung und Allgemeinsymptome gekennzeichnet ist.

Ähnliche klinische Bilder können ausnahmsweise durch Streptokokken anderer Gruppen, angeblich auch von *S. aureus* und *H. influenzae* hervorgerufen werden.

Epidemiologie. Eine häufige, alle Alterskategorien betreffende Krankheit, die durch Eindringen von Streptokokken durch eine Hautläsion (»Eintrittspforte«) hervorgerufen wird.

Klinik. Das Erysipel beginnt akut: Um die Eintrittspforte entsteht eine subjektiv brennende Rötung und Schwellung, die sich innerhalb von Stunden mit unregelmäßigen, »flammenartigen« Ausläufern (Ausdruck der Ausbreitung entlang der Lymphgefäße) zentripetal ausdehnt. Es entsteht eine wohl abgegrenzte, hellrote, heiße, plateauartige homogene Schwellung der Haut, die an ihrem Rand mit einer fühlbaren Stufe in die normale Umgebung übergeht. Die Haut ist gespannt und glänzend. Manchmal bilden sich im Verlauf der Lymphbahn Satellitenerysipela (»Erysipelas saltans«) (■ Abb. 12.7). In Körperregionen mit locker gewebtem Bindegewebe (Gesicht, Skrotum) bilden sich oft mächtige Schwellungen aus, die Abgrenzung des Erysipels ist dann unscharf.

Eintrittspforte können Wunden sein (»Wundrose«), häufiger sind es jedoch Kratzeffekte, Rhagaden und Fissuren im Rahmen einer Interdigitalmykose (wichtig!) oder von chronischen Ekzemen, etwa Gehörgangs-, Naseneingangs- und Mamillarekzem, Perlèche etc. Die Prädilektionsstellen sind daher Fuß, Unterschenkel und Gesicht (letzteres häufig in »schmetterlingsförmiger« Verteilung) (■ Abb. 12.8). Bei besonders schwerem Verlauf können in der Läsion Blasen auftreten (**bullöses Erysipel**). Insbesondere in abhängigen Körperbezirken kommt es zur Einblutung (**hämorrhagisches Erysipel**). Die schwerste Verlaufsform ist das **gangränisierende Erysipel** (■ Abb. 12.9). Akutkomplikationen sind Phlegmone und Sepsis (bei sukzessivem Übergang eines Erysipels in eine Phlegmone spricht man auch von einer »Erysipelphlegmone«). Histologie: schütterere neutrophile Durchsetzung der papillären Dermis, vorwiegend in Lymphspalten.

Fallbericht

Ein 45jähriger Mechaniker litt seit Jahren an einem quälenden und juckenden Gehörgangsekzem, wurde wechselweise von Haut- zu HNO-Ärzten und zurück-



■ Abb. 12.7. Erysipelas saltans. Ein aus 2 Portionen bestehendes Erysipel, durch einen lymphangitischen Streifen miteinander verbunden. Beachte die Eintrittspforte (Schnittwunde unterer Bildrand) und die klaffenden Follikelostien im Bereich des Erysipels (durch das entzündliche Ödem – »Peau d'orange«-Zeichen)



■ Abb. 12.9. Hämorrhagisch-nekrotisierendes Erysipel nach Laparotomie

geschickt und mit Kortisontropfen – vorübergehend wirksam – behandelt. Nur gewohnheitsmäßiges Stochern mit spitzen Gegenständen hielt den Juckreiz unter Kontrolle. Eines Tages stellte sich unter Fieber bis 38 °C eine von der Ohrmuschel ausgehende schmerzhafte Rötung und Schwellung der rechten Gesichtshälfte mit Kollateralödem der Augenlider und regionärer Lymphknotenschwellung ein. Trotz sofortiger i.v. Penicillintherapie traten Blasen und anschließend Nekrosen der Ohrmuschel auf.



■ Abb. 12.8. Gesichtserysipel. Wegen der oft massiven Schwellung (Lidödeme!) ist bei Gesichtserysipeln die Begrenzung häufig unscharf

Gleichzeitig mit Beginn des Erysipels, ihm sogar manchmal vorausgehend, stellen sich intensive Allgemeinsymptome ein: hohes Fieber (bis 40 °C), Schüttelfrost, Nausea, regionäre Lymphadenitis. Labor: Leukozytose (bis zu 20.000), stark erhöhte Senkung, Akutphasenproteine.

Verlauf. Das Erysipel ist im Prinzip selbstlimitiert; ohne Behandlung kommt es nach einer bis mehreren Wochen zum Abfiebern, Abblässen und Abschwellen (dabei zeigt die Haut eine charakteristische feine Fältelung) sowie – bei unkompliziertem Verlauf – zur Restitutio ad integrum. Ohne Behandlung besteht allerdings hohe Rezidivneigung, da Streptokokken im Gewebe latent liegen bleiben können. Je häufiger Rezidive erfolgen, desto geringer pflegen die Systemzeichen zu sein. Prädisponierende Faktoren sind Diabetes mellitus, venöse und Lymphödeme (z.B. M. Milroy).

In manchen Fällen stellt sich ein **chronisch-rezidivierendes Erysipel** ein, das zur Verlötung der ableitenden Lymphbahnen und zum Lymphödem führen kann. Diese können zu gigantischen Schwellungen des betroffenen Körperteils (meist einer unteren Extremität) führen: »Elephantiasis nostras« (■ Abb. 12.10). Die Oberfläche der bizarr verformten Extremität ist höckerig (Lymphzysten, im späteren Verlauf reaktive verruköse epidermale Hyperplasie).



■ Abb. 12.10. Exzessives Lymphödem (Elephantiasis) des linken Beines bei chronisch rezidivierendem Erysipel



■ Abb. 12.11. Akuter Schub eines chronisch rezidivierenden Erysipels nach Mastektomie. Lymphödeme des Armes nach Mastektomie und Axillardissektion sind eine Prädilektionssituation für Erysipela. Differentialdiagnose: Erysipelas carcinomatosum

Fallbericht

Ein 27-jähriger Fußballer litt seit Jahren an einer chronisch-rezidivierenden Interdigitalmykose. Nach einem ersten Erysipel des rechten Beines, das mit Oralpenicillin behandelt worden war, blieb eine kaum merkliche Schwellung des Fußes zurück. Im Lauf von 2 Jahren erlitt er insgesamt 16 Rückfälle, wobei kaum

mehr Fieber oder Krankheitsgefühl auftraten. Trotz Dauer-Penicillintherapie kam es jedoch zur immer unförmigeren Anschwellung seines rechten Beines, die ihn schließlich zwang, den Sport aufzugeben.

Diagnose und Differentialdiagnose. In der Regel leicht, in gewissen Ausnahmefällen schwer: Erysipeloid (s. unten), akute Dermatitis im Gesichtsbereich (Haut wegen Spongiose matt), tiefe Beinvenenthrombose (häufige Fehldiagnose), Phlegmone (teigige Schwellung), Akrodermatitis chronica atrophicans (burgunderfarben), angioneurotisches Ödem, akuter Gichtanfall, diabetische Gangrän, inzipienter Herpes zoster, inflammatorisches Karzinom (■ Abb. 12.11) u.a.m. Die Diagnose erfolgt zunächst klinisch; kultureller Nachweis des Erregers schlägt oft fehl (Nachweisrate bei ca. 20 %). Bessere Ergebnisse liefert der IF-Nachweis mit gruppenspezifischen anti-Streptokokkenantikörpern (bei 70 %).

Therapie. In der Regel intravenöse hochdosierte Penizillingaben, über zumindest 10 Tage verabreicht, bei Verdacht auf Erysipelphlegmone (wegen Gefahr begleitender Staphylokokken) mit penizillinasefesten Antibiotika kombiniert (z.B. Flucloxacillin 4–8 g oder Sulbactam 3–4 g, jeweils in 3–4 Einzelgaben). Antiphlogistische Lokaltherapie (Bauschen). Inzision ist sinnlos (keine Einschmelzung)! Bei chronisch-rezidivierendem Erysipel sollte eine orale Langzeitpenizillintherapie (Monate) erfolgen. Selbstverständlich Ausschaltung von Eintrittspforten zur Verhinderung von Reinfektionen.

Phlegmone

Eine bedrohliche akute, einschmelzende Entzündung der gesamten (auch der tiefen) Dermis und oft Subkutis, die gewisse Ähnlichkeiten zum Erysipel hat, jedoch ein schwereres Krankheitsbild als dieses ist: Sie führt zur Nekrose und Zerstörung oft großer Gewebspartien und potentiell zur überwältigenden Infektion (Sepsis). Sie ist meist durch Streptokokken und/oder Staphylokokken bedingt, doch können auch andere Keime sehr ähnliche Bilder hervorrufen (Gramnegative, Gasbrand u.a.).

Terminologie: Im Deutschen wird zwischen Erysipel und Phlegmone unterschieden, im Englischen gibt es für beide nur den Begriff »Cellulitis«. Beide Terminologien haben eine rationale Grundlage: Erysipel und Phlegmone sind zwar real existierende Einheiten, doch gibt es häufig Mischformen, die im Deutschen nur hölzern als »Erysipel-phlegmone« bezeichnet werden können. Diese terminologische Diskrepanz war vermutlich auch der Grund für die alte Streitfrage, ob ein Erysipel auch durch andere Keime als Streptokokken hervorgerufen werden kann. Ein klassisches Erysipel wird wahrscheinlich immer durch Streptokokken verursacht, Phlegmonen jedoch durch eine Vielzahl von Keimen.

Klinik. Die Phlegmone ist eine tiefreichende, sehr schmerzhaft entzündliche Schwellung, die im Gegensatz zum Erysipel unscharf von der Umgebung abgegrenzt ist,

keine flammenartigen Ausläufer besitzt und einen eher dunkellividen Farbcharakter hat. Die Schwellung ist voluminöser und teigig weich; sie kann blasige Läsionen und Nekrosen entwickeln. Ihr Beginn ist nicht so abrupt wie beim Erysipel, sie breitet sich auch nicht so schnell aus. Systemzeichen (Fieber, Krankheitsgefühl, Übelkeit etc.) entwickeln sich langsamer (einige Tage), sind jedoch oft beträchtlich. Labor: Leukozytose bis 30–40.000, sehr hohe Senkung, Akutphasenproteine.

Die Phlegmone nimmt ihren Ausgang entweder von tiefen Traumen (Operations-, Stichwunden etc.), von tiefen Substanzdefekten (Ulcus cruris, diabetische Gangrän) oder Infektionsherden (Osteomyelitis, Bursitis, septische Thrombophlebitis wie z.B. nach Drogeninjektion, Furunkel, Fremdkörper etc.). Sie ist die klassische Komplikation nach Kriegsverletzungen und bei Operationswundeninfektion (wobei die Keime sowohl vom Patienten selbst wie aus dem medizinischen Milieu stammen können). Schließlich kann auch ein Erysipel zur Phlegmone werden (Erysipelphlegmone). Prädilektionsstellen sind wieder die Beine, Perianalgegend (Fisteln!), Bauchwand (nach Laparotomien); bei letzteren sind Gramnegative als Ursache wahrscheinlich.

Verlauf. Phlegmonen sind (im Gegensatz zum Erysipel) diffus abszedierende Entzündungen; sie brechen daher oft durch, bilden Fistelgänge und Nekrosen. Bleibt die Abszedierung spontan oder durch Antibiotikabehandlung aus, resultieren nach längerer Dauer Fibrose, Sklerose, Adhärenz und unregelmäßig Einziehungen (Folge der Pannikulitis).

Differentialdiagnose. Neben dem Erysipel sind vor allem Phlegmonen durch andere Keime (gramnegative: E.coli, Klebsiellen etc.), Anaerobier, Gasbrand (Krepitation!), Milzbrand auszuschließen. Da für diese Erreger andere Antibiotika eingesetzt werden müssen, ist die Bakterienkultur anzustreben (nach Inzision).

Therapie. Wie bei Erysipel, jedoch länger und stets mit penicillinasefesten Penizillinen. Bei Verdacht auf gramnegative Keime bzw. Anaerobier Zephalosporine bzw. Metronidazol. Breite Inzision, Drainage (durch den Chirurgen).

Streptokokkengangrän (nekrotisierende Faszitis) und Streptokokken-Toxisches Schock-Syndrom

Die nekrotisierende Faszitis ist eine foudroyant verlaufende Infektion mit hoch invasiven (Serotypen M1, M3, M18) und toxogenen (SPE-A) *S. pyogenes*, die meist als erysipelähnliche nekrotisierende Läsion beginnt, sich entlang der tiefen Faszien ausbreitet und in einen septischen Schock mit Multiorganversagen übergehen kann (»Streptokokken-Toxisches Schock-Syndrom«) (STSS).

Der Begriff des »STSS« wurde vor einigen Jahren in Anlehnung an das durch Staphylokokken-Exotoxine verursachte, klinisch und pathogenetisch ähnliche »Toxische Schock-Syndrom« (TSS, s. unten) geprägt. Ein wichtiger Unterschied ist, daß beim STSS in der Regel eine offensichtliche und höchst schmerzhaft Primärläsion vorliegt (nekrotisierende Faszitis), während beim TSS diese entweder symptomlos (Tampons) oder ein weniger prominenter Staphylokokkeninfekt ist.

Das STSS ist Folge der Toxinwirkung von SPE-A; dieses wirkt gleichzeitig toxisch auf Gefäßendothelien (capillary leak), blockiert die Entgiftungsmechanismen der Leber und führt als Superantigen zur maximalen Immunaktivierung mit explosiver Mediatorüberflutung (IFN- γ , TNF- α , - β). Das STSS entspricht der Systemsymptomatik bei »toxischem« bzw. »septischem« Scharlach. Nekrotisierende Faszitis ist die häufigste Ursache des STSS, doch kann ein solches (neben Scharlach bzw. Wundscharlach) auch bei Phlegmonen, unkomplizierten Erysipelen und sogar bei asymptomatischer Inokulation von *S. pyogenes* auftreten.

Dermatologisches Bild. Die nekrotisierende Faszitis ist meist an den Extremitäten lokalisiert und tritt aus voller Gesundheit, oft nach Bagatelltraumen (oder auch ohne die Anamnese eines solchen) auf. Die erysipelähnliche, manchmal bullöse Initialläsion wandelt sich schnell in eine sämtliche Gewebsschichten erfassende solide, durch intravasale Koagulation häufig hämorrhagische Nekrose um, die sich zentripetal ausbreitet (entlang der tiefen Faszien oft schneller als an der Haut). Besonders dramatisch verläuft dieser Prozess im Bereich der äußeren Genitalien (meist des Mannes) durch Aszension in die Faszienräume des kleinen Beckens (sog. **Fournier-Gangrän**).

Systemzeichen: Kurz (1–3 Tage) nach Beginn der Infektion grippeähnliche Prodromi (Fieber, Erbrechen, Diarrhöe, Myalgien), denen bald das Vollbild des toxischen Schocks folgt: hohes Fieber, schwere Diarrhöen, Oligurie, Somnolenz und psychiatrische Symptome, Hepato- und Kardiotoxizität, Lungenödem, Hypotonie < 90 mm Hg mit möglichem Übergang in irreversiblen Schock. Begleitend oft ein scarlatiniformes Exanthem (oder auch Erythrodermie). Der Exitus letalis kann innerhalb einiger Tage oder, bei protrahierterem Verlauf, nach einigen Wochen eintreten. Der Erreger kann in ca. 50 % aus dem Blut isoliert werden.

Vor ca 20 Jahren traten die nekrotisierende Faszitis und STSS in mehreren Epidemien »neu« auf und fanden großen Widerhall in der Laienpresse (»Killerkokken«, »flesh eating bacteria«).

Fallbericht

Eine 86jährige, sehr agile Frau war bis auf eine chronische asthmoide Bronchitis (unter niedriger Kortikoideinstellung) und kompensierte Herzschwäche gesund. Nach einem Bagatell-Schürftaum am rechten Fingerknöchel stellte sich eine schmerzhaft Rötung von Handrücken und -gelenk ein. Der beigezogene Chirurg empfahl Ruhigstellung. Zwei Tage später hatte sich die Rötung auf fast den ge-

samten Arm ausgebreitet, am geschwollenen Handrücken waren Blasen aufgetreten, es bestand Fieber über 39°C und eine schmerzhafte Lymphadenitis axillaris. Die Patientin wurde aufgenommen und unter der Diagnose eines bullösen Erysipels mit hochdosiertem i.v. Penizillin behandelt. Die Patientin verfiel zusehends und wurde apathisch; das Labor zeigte extrem hohe Senkung, Leukozytose, Akutphasenproteine, Albuminurie und pathologische Leber- und Nierenparameter. Unter der Antibiotikatherapie sistierte die Progression, die Entzündung nahm ab, aber Handrücken und Unterarm entwickelten eine teigig-weiche Schwellung, es stellte sich eine Fallhand ein. Es wurde auf Clindamycin umgestellt. Einige Tage später bildeten sich über dem Handgelenk und in der Mitte des Unterarms je ein Einschmelzungsherd, die durchbrachen. Darunter kamen nekrotische Sehnen zur Ansicht. Die Kultur aus dem Eiter ergab hämolytische Streptokokken. Die Entzündung nahm weiter ab, der Zustand der Patientin und das Labor besserten sich deutlich. In der vierten Woche wurde die nicht mehr entzündliche Haut zwischen den beiden Substanzdefekten eröffnet; es zeigte sich eine durchgehende Nekrose der Faszien und Sehnen, die abgetragen wurde. Die Wunde wurde primär verschlossen und heilte innerhalb von zwei Wochen ab. Gleichzeitig stellte sich jedoch eine zunehmende kardiale Dekompensation ein, verbunden mit allgemeinem Verfall. Die Patientin begann dahinzudämmern und verstarb schließlich.

Therapie. Dringlichste Maßnahme ist das sofortige chirurgische Debridement der ergriffenen Gewebspartien zur Elimination der Keime. Die antibiotische Therapie muß aus einer Kombination von Proteinsynthesehemmern (Clindamycin, alternativ Makrolide) zwecks Unterbrechung der Toxinproduktion und Betalaktamen zur Eradikation der Keime bestehen, zusätzlich Einstellung des Flüssigkeit- und Elektrolythaushalts und des Blutdrucks. Intravenöse Immunglobuline (Antitoxine!) und systemische Kortikosteroide (Unterbrechung der Zytokinkaskade) sind fallweise indiziert.

Prognose: die Mortalität des STSS liegt bei 25–30 %, wenn es auf Basis einer nekrotisierenden Fasziiitis entstand, noch höher (bis 50 %). Entscheidend ist die schnelle Diagnosestellung (oft Aufgabe des Dermatologen) zwecks unverzüglicher Einleitung der Therapie (Aufgabe des Chirurgen und der Intensivmedizin).

Differentialdiagnose: Das STSS muß vom Staphylokokken-bedingten TSS unterschieden werden (s. unten). Eine nekrotisierende Fasziiitis (bzw. ähnliche Zustandsbilder) können auch durch Mischinfektionen mit anderen Keimen bzw. nur durch andere Keime (z.B. gramnegative Phlegmone) hervorgerufen werden. Der

Begriff »nekrotisierende Fasziiitis« ist nicht für Streptokokken reserviert, die Anzüchtung des Keimes daher unbedingt anzustreben!

Beispiel für Mischinfektionen: die synergistische nekrotisierende Fasziiitis (syn. gramnegative anaerobe kutane Gangrän), eine vorwiegend bei Diabetikern auftretende Infektion mit anaeroben Streptokokken und/oder Bacteroides spp. und gramnegativen Keimen (Klebsiellen, E.coli, Proteus), oder die weniger foudroyant verlaufende progressive synergistische Gangrän (symbiotische Flora aus Strep-tokokken und gramnegativen Keimen – Auftreten nach abdominalen Operationen, besonders bei Verschluss der Hautwunden mit Klammern; auch in Nachbarschaft von Fisteln und Ulzera).

Hautsymptome durch extrakutane Streptokokkeninfekte

Scharlach. Eine mit einem charakteristischen Exanthem assoziierte Infektion mit SPE-bildenden *S. pyogenes* (meist Tonsillopharyngitis, seltener Wundinfektion) bei unzureichender Immunität gegen SPE. Für das klassische schwere Krankheitsbild ist SPE-A verantwortlich, Infektionen mit SPE-B und -C verlaufen milder.

Epidemiologie. Scharlach war früher eine universell häufige und ernste Krankheit, die im Zuge der Zurückdrängung SPE-A-bildender *S. pyogenes* seltener und milder wurde und erst heute wieder langsam ansteigt (s. oben). Scharlach (nicht aber Wundscharlach) tritt fast ausschließlich bei Kindern auf. Im Zug der Erkrankung werden SPE-Antitoxine gebildet, die zur dauernden (typenspezifischen) Immunität führen. Da eine gruppenspezifische Immunität oft ausbleibt, kommt es bei abermaliger Infektion zu Tonsillitis ohne Exanthem. Bei immundefizienten Individuen unterbleibt die Antitoxinbildung, Rezidive von Scharlach können daher auftreten.

Klinik. Nach 2- bis 4-tägiger Inkubationszeit kommt es zur akuten Pharyngotonsillitis, Fieber bis 40 °C, Schüttelfrost, Kopf- und Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Das Fieber kulminiert am 2. Tag und sinkt dann innerhalb einer Woche auf Normalwerte. Rachen, weicher Gaumen und Tonsillen sind düster gerötet und geschwollen (»Enanthem«), an den Tonsillen gelbliche Beläge, diffuse Rötung der Zunge mit akzentuierten Papillen (»Erdbeersprache«). 1–2 Tage nach Beginn der Pharyngitis tritt das charakteristische kleinfleckige Exanthem auf, das an Gesicht und Hals beginnt und sich rapide (etwa 36 h) über den gesamten Körper ausbreitet; besondere Betonung der großen Beugen, Handflächen, Fußsohlen und Perioralregion bleiben typischerweise ausgespart. Die Effloreszenzen weisen häufig Petechien auf und sind »sandpapierartig« rau (charakteristischer Palpationsbefund). Das Exanthem bleibt 4–5 Tage bestehen und beginnt dann in der Reihenfolge des Auftretens abzuschuppen. Die Desquamation erfolgt oft großflächig, insbesondere an Handflächen und Fußsohlen (»handschuhartig«).

Labor. Leukozytose, Eosinophilie (im späteren Verlauf), erhöhte Senkung.

Therapie. Penizillin, alternativ Cephalosporine oder Makrolide.

Verlauf: heute meist unkompliziert, selten Auftreten einer nekrotisierenden Tonsillitis. Früher waren schwere Verläufe (»toxischer« Scharlach) mit Symptomen analog dem STSS häufig.

Hautveränderungen bei Sepsis und Endocarditis. Bakterielle Endokarditis tritt im Rahmen der Sepsis auf. Akute Formen werden meist von Staph. aureus, subakute von Streptokokken der Viridans-Gruppe verursacht (Endocarditis lenta). Besonders letztere kann (in 20–40 %) von charakteristischen Hautläsionen begleitet sein, die zwar oft wenig auffällig, aber dennoch diagnostisch wichtige dermatologische Alarmzeichen sind (sog. **septische Vaskulitis**).

Die Läsionen treten als schütter verteilte, oft einzelne kleine Hautblutungen vorwiegend der Akren (Finger, Handflächen, Fußsohlen) in Erscheinung (**Petechien**). Bei stärker entzündlichem Charakter spricht man von **Janeway-Flecken** bzw. **Osler-Knoten** (linsengroße, düsterrote, schmerzhafte urtikarielle Knötchen mit weißlich-atrophem oder nekrotisierendem Zentrum). Weitere Manifestation sind die **subungualen Splitterblutungen**: schmale, strichförmige, in der Längsrichtung verlaufende Blutungen unterhalb der Nagelplatte, die mit dem Nagel auswachsen. Dieses hochcharakteristische Zeichen findet sich auch bei Kollagenosen (SLE, Dermatomyositis) und Glomerulonephritis. **Differentialdiagnose:** traumatische Blutungen (sind im Gegensatz zu Splitterblutungen distal).

Diese Symptome können auch bei anderen Erregern, z.B. bei Gonokokkensepsis, auftreten. Sie werden teils als embolisches Geschehen (Petechien, Janeway-Läsionen), teils als abakterielle Immunkomplex-Vaskulitis (Osler-Knötchen) interpretiert.

Folgekrankheiten der Haut nach Streptokokkeninfektionen

Extrakutane Streptokokkeninfektionen können Intoleranzreaktionen der Haut auslösen oder als Trigger von Dermatosen wirksam werden. Diese schon historische Modellvorstellung wurde zwar früher überschätzt, hat aber auch heute noch ihre Gültigkeit; zum Teil wird für diesen »Herd«-Effekt die Wirkung von Streptokokkentoxinen als Superantigene angenommen (Psoriasis). Bei folgenden Dermatosen gilt ein derartiger Zusammenhang als (zumindest empirisch) abgesichert: Erythema nodosum, Urtikaria, E. anulare centrifugum, Sweet-Syndrom, Psoriasis, Immunkomplexvaskulitis u.a.m. Bei den folgenden Dermatosen besteht ein **spezifischer** Zusammenhang zu Streptokokkeninfekten:

Erythema marginatum (Erythema rheumaticum). Ein morphologisch charakteristisches »gyriertes« Exanthem, das in etwa 20 % der Fälle von akutem rheumatischem Fieber auftritt (meist gleichzeitig, gelegentlich schon vor der typischen Gelenks- und Allgemeinsymptomatik).

Klinik. Ein Exanthem aus quaddelähnlichen Erythemen, die durch extrem rasche (»zum Zusehen«) periphere Ausbreitung, zentrale Abblassung und Konfluenz der randbetonten Einzelläsionen bizarre polyzyklische, landkartenartig konfigurierte Zeichnungen ergeben (► s. Abb. 11.29. Prädilektionsstellen: Rumpf, insbesondere die Achselfalten).

Purpura fulminans. Dies ist ein seltenes, perakutes komplexes Zustandsbild, das durch hämorrhagische Infarzierung der Haut durch intravaskuläre Gerinnung und anschließende Verbrauchskoagulopathie gekennzeichnet ist. Als Auslöser wird ein lokalisiertes oder generalisiertes Sanarelli-Shwartzman-Phänomen angenommen. Die Purpura fulminans ist ein **postinfektiöses** Syndrom, oft nach scheinbar harmlosen Infekten (Streptokokkenpharyngitis, Varizellen, Scharlach, Masern), und verläuft ohne Therapie häufig tödlich. Auftreten vorwiegend in der Kindheit.

In Terminologie und Klassifikation herrscht nicht völlige Einheitlichkeit, da von der eigentlichen Purpura fulminans ein ähnliches, aber nicht identes Zustandsbild nicht konsequent getrennt wird: die **periphere symmetrische Gangrän** (► s. Abb. 12.18). Diese tritt im Rahmen schwerer septischer Zustände mit Schock ein (Meningo-, Pneumo-, Strepto- und Staphylokokken, Klebsiellen, E. coli, Aspergillen); bei ihrer Genese spielt der Schock vermutlich eine ebenso wichtige Rolle wie die Verbrauchskoagulopathie. Sie kann in jedem Lebensalter auftreten, auch sie ist natürlich bedrohlich.

Im Verlauf oder auch in der Rekonvaleszenzphase des Infekts kommt es **klinisch** unter Fieber und Schüttelfrost zu massiven, sich rapide ausbreitenden, scharf und unregelmäßig begrenzten Hautblutungen. Prädilektionsstellen: Extremitäten, Aufliegestellen. Die Hämorrhagien entwickeln sich innerhalb weniger Stunden zu ausgedehnten tiefen Gangränen.

Histologie. Okklusion der Gefäße durch Fibrinthromben, Hämorrhagien, Nekrosen.

Therapie. Augenblicklicher Versuch der Unterbrechung der Verbrauchskoagulopathie durch Heparin, erst dann Substitution der Gerinnungsfaktoren; Antibiotikatherapie. Nach Stillstand des Prozesses sind meist ausgedehnte Transplantationen, oft auch Amputationen erforderlich.

Cave

Die Therapie der Purpura fulminans ist nach der Klinik auszurichten, da sowohl Koagulation wie Blutung überwiegen kann.

12.1.4 Staphylokokkeninfektionen

Staphylokokken sind im Gegensatz zu Streptokokken omnipräsente, zählebige Keime, die in der Regel mit dem Wirtsorganismus im Gleichgewicht leben. Zahlreichen apathogenen (bzw. nur unter besonderen Umständen pathogenen – z.B. *Staph. epidermidis*) steht ein einziger Vertreter pathogener Staphylokokken gegenüber: *Staph. aureus* (der Name leitet sich vom goldgelben Ring um Kolonien durch beta-Hämolyse auf Blutagar her). *Staph. aureus* produziert Koagulase (das wesentlichste Kriterium seiner Pathogenität; Fibringerinnsel begünstigen das Keimwachstum) und eine Reihe von Toxinen und Enzymen. *Staph. aureus* ist der häufigste pathogene Keim und für eine breite Palette von Infektionskrankheiten verantwortlich.

Die wichtigsten Toxine sind: α -, β -, γ -, δ -Toxin (zytolytisch), Leukozidin (schädigt phagozytische Zellen), Exfoliatin A und B, Toxic-shock-syndrom-Toxin 1 (TSST-1), Enterotoxin A-C, Bakteriozin (ein gegen Streptokokken gerichtetes Toxin). Manche dieser Toxine wirken als Superantigene. *Staph. aureus* produziert ferner Sphingomyelase (Ursache der Hämolyse), DNase, die oben genannte Koagulase und andere Enzyme, z.B. Penicillinase. Er besitzt schließlich eine mukoide »Mikrokapsel«, die der Opsonisierung und Phagozytose entgegenwirkt.

Die pathogene Wirkung von *Staph. aureus* beruht auf der Produktion dieser Substanzen, andererseits auf seiner starken proinflammatorischen Wirkung durch Aktivierung der Komplementkaskade (vornehmlich auf dem alternativen Weg).

Staph. aureus ist nicht selten klinisch symptomloser Teil der »transient« residenten Keimflora, Keimträger sind mit ca. 30 % der Bevölkerung häufig (Nasenraum!). Aus Hautinfekten gezüchtete Staphylokokken unterscheiden sich im Spektrum produzierter Toxine und Enzyme nicht von Zufallsisolaten aus der transienten Flora. Wirtsfaktoren sind daher offensichtlich von größerer Bedeutung als bei Streptokokkeninfekten: sie sind selten primäre, häufig jedoch sekundäre Invasoren (Wunden, Fremdkörper etc., präexistente Dermatosen). Das Angen der Infektion wird entscheidend durch systemische Faktoren reguliert (Abwehrschwäche, Diabetes, Niereninsuffizienz, Marasmus, Steroidtherapie).

Staph. aureus wird in fünf Phagengruppen (I–V) und 5 Antigengruppen eingeteilt. Ähnlich wie bei den Streptokokken findet sich eine gewisse Läsionsspezifität der verschiedenen Typen: Staphylokokken der Phagengruppe II sind z.B. die (nahezu) ausschließlichen Erreger der bullösen Impetigo und des SSS-Syndroms, von Furunkeln und Phlegmonen v.a. Gruppe-I- und -III-

Staphylokokken. Diese Einteilung hat insofern an Bedeutung verloren, als die wichtigen Methicillin-resistenten Staphylokokken nach ihr nicht klassifizierbar sind.

Methicillin-resistente Staphylokokken (MRSA). Im Unterschied zu den Streptokokken sind die meisten heute isolierten Staphylokokkenstämme Penicillin-G-resistent (Penicillinasebildner). Darüber hinaus sind zunehmend Keime auch gegen penicillinasefeste Betalaktame, und darüber hinaus die meisten anderen Antibiotika (z.B. Cephalosporine und Aminoglykoside) unempfindlich. Diese sog. Methicillin- (Oxacillin) resistenten Staphylokokken sind gefürchtete Problemkeime (Hospitalismuskeime), die meist nur auf hochpotente und sehr teure Antibiotika wie Vancomycin und Teicoplanin ansprechen.

Erregerreservoir und Infektionsquelle der MRSA sind gesunde Keimträger (Nasenrachenraum). MRSA sind primär nicht virulenter als Methicillin-empfindliche; ihre Gefahr liegt in der Übertragung (z.B. vom Krankenhauspersonal) über die Hände bzw. durch Tröpfcheninfektion auf immundefiziente Patienten, bei denen sie zu opportunistischen Infektionen führen können. Immundefiziente Patienten werden durch Abstriche (Nasenrachenraum, Haut) regelmäßig auf Kolonisierung bzw. Infektion durch MRSA untersucht. Positivenfalls werden sie in Einzelzimmer gelegt und mit täglichen desinfizierenden Bädern (z.B. Chlorhexidin) und Applikation von Mupirocin-Salbe in die Nasenhöhle (3 x/Tag) behandelt, bis die Abstriche negativ sind. Eine Antibiotikabehandlung ist nur bei klinischen Symptomen indiziert.

Das Personal hat besondere hygienische Maßnahmen zu befolgen. Vor und nach Patientenkontakt sind die Hände zu desinfizieren, Einmalhandschuhe und ein eigener Überkittel (pro Patient) zu tragen und eine tägliche Wischdesinfektion horizontaler Flächen durchzuführen. Ein Screening des Personals wird nur durchgeführt, wenn MRSA an der Station gehäuft auftritt; im positiven Fall gleichfalls Behandlung der Nasenhöhle mit Mupirocin-Salbe. Die Arbeit kann fortgesetzt werden, da Infektiosität schon nach 24 Stunden nicht mehr gegeben ist.

12.1.4.1 Nicht folliculäre Pyodermien

Impetigo contagiosa (Staphylokokkenimpetigo, bullöse Impetigo).

Epidemiologie, Altersprädisposition und Übertragungsweise entsprechen der Streptokokkenimpetigo. Erreger: *S. aureus* (Phagengruppe II).

Klinik (Abb. 12.12). Erstläsion ist eine bis über nußgroße, von einem geröteten Hof umgebene, pralle, mit seröser Flüssigkeit gefüllte Blase, die nach kurzer Zeit trübe und eitrig wird (evtl. Hypopyonbildung) und zu gelben, oft hämorrhagischen Krusten eintrocknet (Leitsymptom). Schnelle Ausbreitung der Läsionen. Subjektive Beschwerden sind gering: Milder Juckreiz verführt zum Kratzen und Verbreiten der Keime. Allgemeinerscheinungen fehlen gewöhnlich; bei ausgedehntem Befall leichtes Fieber und regionale Lymphknotenschwellung.



■ Abb. 12.12. Bullöse Impetigo (Staphylokokkenimpetigo). Multiple, anfangs pralle, hier überwiegend schon geplatze große Blasen, düsterrote Erosionen, Blasenreste

Histologie. Subkorneale Blasenbildung durch Akantholyse der Zellen im und unter dem Stratum granulosum.

Pathogenese. In-loco-Produktion von epidermolytischen Toxinen (Exfoliatine A und B).

Exfoliatine sind hitzestabile Serinproteasen, die Desmoglein 1 spalten und dadurch zur subcornealen Akantholyse führen. Es sind 24 kD Glykoproteine, die teils in Plasmiden, teils chromosomal kodiert werden. Eine Wirkung als Superantigene wurde beschrieben, wird aber einem Artefakt zugeschrieben. Sie werden fast nur von Gruppe-II-Staphylokokken (Typen 3A-C, 55, 71) erzeugt.

Komplikationen. Meist keine; unbehandelt Spontanheilung nach einigen Wochen. In seltenen Fällen Lymphangitis, Lymphadenitis, Phlegmone, sogar Sepsis. Selten breitet sich der Prozeß zur **generalisierten** bullösen Impetigo aus, die bei Konfluenz zu einem dem SSS-Syndrom (s.unten) ähnlichen, schweren Zustandsbild werden kann. Ist der ursächliche Keim ein starker Epidermolytisinbildner, kann es (auch bei wenig ausgedehnten Formen) zu Toxinämie und damit zum echten SSS-Syndrom kommen.

Fallbericht

Der 4jährige Michael hatte sich beim sommerlichen Spiel im Park an der rechten Rumpfseite eine leichte Abschürfung zugezogen. Tags darauf entstanden in der Umgebung mit klarer Flüssigkeit gefüllte Bläschen, die innerhalb von drei Tagen an Menge und Größe stark zusetzten: Sie bedeckten ein handflächengroßes Areal, waren bis zu einem Zentimeter groß, prall, manche geplatzt, manche zu größeren Hohlräumen konfluert, die ganze Region diffus gerötet. Der praktische Arzt äußerte den Verdacht auf einen »Pilz« und verschrieb eine Salbe. Drei Tage später stellte sich

Fieber bis 38 °C ein, Michael wurde weinerlich und abweisend. Bei der Untersuchung zeigte sich eine ausgedehnte bullöse Impetigo rechtsseitig am Rumpf mit eitrigen Krusten und nässenden Erosionen. Zusätzlich fanden sich an der linken Achsel, Hals und beiden Leisten unscharf begrenzte, hellrote, großflächige Erytheme, in denen das Nikolskizeichen positiv war. Nach intravenöser Behandlung mit Flucloxacillin und entsprechender Lokalthherapie Abheilung in einigen Tagen.

Therapie. Systemische Antibiotikabehandlung ist nur in ausgedehnteren Fällen und bei Allgemeinsymptomen (Fieber) erforderlich: penizillinasefeste Penizilline. Abkrusten mit antiseptischen fetten Salben.

Bulla repens (Umlauf) (■ Abb. 12.13). Der Impetigo entsprechende Pusteln an Körperstellen mit besonders dickem Stratum corneum (Fingerspitzen, Handflächen, Fußsohlen). Die Dicke der Pusteldecke bewirkt, daß die Pusteln nicht leicht platzen, sich dadurch peripher vergrößern und um die Zirkumferenz des Fingers wandern (daher der Name). **Therapie.** Öffnen der Pusteln, Antibiotika-Salben-Verbände.

Paronychie

Eine eitrige Entzündung des Paronychiums; man unterscheidet eine akute und eine chronische Paronychie.

Die **akute Paronychie** ist durch Rötung, Schmerzhaftigkeit und eitrige Einschmelzung des Paronychiums gekennzeichnet. Sie betrifft meist nur einen Finger und geht oft auf Verletzungen des Nagelhäutchens zurück (Maniküre). Komplikationen: vorübergehende oder permanente Schädigung der Nagelmatrix (Onychodystrophie, evtl. Nagelverlust). Therapie. Antibiotika lokal und systemisch, evt. Inzision.

Differentialdiagnose. Nagelfalznekrosen bei Kollagenosen, seltene Infektionskrankheiten (Milzbrand, Tularämie, Lues).



■ Abb. 12.13. Bulla repens. Staphylokokken-Impetigo am Paronychium. Wegen (anatomisch bedingt) dicker Hornschicht feste und langlebige Blasen

Bei der **chronischen Paronychie** ist das Paronychium geschwollen, dunkellivide verfärbt, das Nagelhäutchen fehlt. Gewöhnlich sind mehrere oder alle Finger betroffen. Die Schmerzhaftigkeit ist viel geringer, Eiterung selten. Sie geht meist auf wiederholte, unterschwellige Traumen zurück, z.B. Waschlaugen. Prädisposition: Diabetes.

Therapie. Ausschaltung der Traumen, Diabeteseinstellung, lokale und evtl. systemische Antibiotika.

Differentialdiagnose. Kandidaparonychie.

Die chronische bakterielle Paronychie kann extrem therapieresistent sein (u.a. wegen der oft schwierigen Beseitigung des ursächlichen chronischen Traumas).

Panaritium

Eine eitrig-einschmelzende Entzündung der Fingerkuppe und -ventralseiten. Das Panaritium kann ausschließlich auf das Unterhautgewebe beschränkt sein, oder auch tiefere Regionen umfassen (Sehnenscheiden). Inzision (Chirurg!), Antibiotika.

»Staphylococcal scalded skin syndrome« (SSS-Syndrom, »Syndrom der verbrühten Haut«)

Eine durch großflächige Erytheme und Hautablösung charakterisierte Krankheit von Kleinkindern, die auf hämatogener Verbreitung von Exfoliatinen aus einem in der Regel extrakutanen Infekt mit Gruppe II-Staphylokokken beruht und unbehandelt häufig zum Tode führt.

Das SSS-Syndrom wurde vor mehr als 100 Jahren erstmals beschrieben (»Dermatitis exfoliativa neonatorum Ritter von Rittershain«). Es war eine in der Vor-Antibiotikaära gefürchtete, epidemisch in Gebäranstalten, Findlings- und Waisenhäusern auftretende und an die damals schlechteren hygienischen Standards und beengten Raumverhältnisse gebundene Seuche.

Epidemiologie. Eine heute selten und sporadisch auftretende Infektionskrankheit des Kindesalters (Altersgipfel bis 4 Jahre). Vereinzelt kommen Fälle bei älteren Personen mit Immundefizienz oder eingeschränkter Nierenfunktion vor.

Pathogenese. Das SSS-Syndrom wird von starken Toxinbildnern verursacht und beruht auf massiver Exfoliatinausschüttung in die Blutbahn. Folge ist universelle epidermale Akantholyse und die Entstehung eines Krankheitsbildes, das mit Verbrühungen der Haut verblüffende Ähnlichkeit haben kann. Historisch war der klassische Sitz des Kokkeninfekts der Nabelschnurstumpf (eitriges Omphalitis), heute ist es der Nasopharyngealbereich (eitriges Rhinitis, Tonsillitis), seltener auch die direkte Infektion der Haut (bullöse Impetigo).



■ Abb. 12.14a,b. Staphylococcal scalded skin syndrome. **a** Beginnende großflächige Exfoliation an der Stirn. Beachte die eitrige Konjunktivitis (*rechts*) und die typische periorifizielle Verkrustung (eitriges Rhinitis). **b** Stadium exfoliativum mit Übergang ins Stadium desquamativum. Die großflächigen Erosionen nassen nicht mehr, eine großfetzige, feinlamellöse »Blätterkuchen-artige« Abschuppung stellt sich ein

Prozesse gegen Mütter, denen die Verbrühung ihres am SSS-Syndrom erkrankten Kindes durch unachtsames heißes Baden zur Last gelegt wurde, sind belegt.

Klinik (■ Abb. 12.14). Prodromalphase: Vor dem eigentlichen Beginn tritt manchmal ein kleinfleckiges exanthematisches Vorstadium auf, das später in die typischen Hautläsionen übergeht (»Staphylokokkenscharlach« – kommt auch als passagere Minimalvariante vor).

Mikrobielle Superantigene erzeugen mit Vorliebe skarlatiniforme Exantheme. Dies ist beim Scharlach selbst so, beim Streptokokken- sowie beim Staphylokokken-Toxic-shock-syndrom, beim SSS-Syndrom, und schließlich beim Kawasaki-Syndrom, bei dem gleichfalls Superantigenwirkungen vermutet werden.

In der Initialphase (**Stadium erythematosum**) entwickelt das Kind schummerige, hellrote, unscharf begrenzte Erytheme in charakteristischer Verteilung und Reihenfolge: zunächst das Gesicht (besonders perioral), die großen Beugen (Hals, Axillen, Leisten) und schließlich der übrige Körper. Die Kinder sind weinerlich, die Haut ist brennend schmerzhaft und ist gegenüber Berührung äußerst empfindlich. Die Allgemeinerscheinungen anfangs eher gering (Fieber, Leukozytose).

Nach einigen Stunden bis Tagen Übergang in das **Stadium exfoliativum**: Bedingt durch die Akantholyse, löst sich die Epidermis spontan oder durch leichten Druck (Aufliegstellen, Reiben in den Intertrigostellen) großflächig ab. Das Nikolski-Zeichen ist positiv (sowohl in den erythematösen als auch in den scheinbar unbefallenen Hautarealen – Unterschied zur toxischen epidermalen Nekrolyse!). Es entstehen ausgedehnte Erosionen, v.a. an den mechanisch beanspruchten Körperteilen, an deren Rändern die losgelöste Epidermis fetzig zusammengeschoben ist. Spontane Blasenbildung kommt vor, prägt aber nicht das Bild. Die Blasen sind dann eher großflächig, schlaff und platzen leicht. Die Schleimhäute (Mund, Augen, Genitale) sind typischerweise unbefallen.

Wird in diesem Stadium nicht therapeutisch eingegriffen, kann es durch Flüssigkeitsverlust, hämodynamischen Schock und Sepsis zum Tod kommen (ungefähr 50 %). Bei korrekter Behandlung kommt die Krankheit innerhalb einiger Stunden zum Stillstand, und das Kind tritt in das **Stadium desquamativum** ein: schnelle Reepithelisierung der Erosionen und großflächige, feinlamellöse Abschuppung.

Histologie. Subkorneale Akantholyse, geringfügige Entzündungsreaktion.

Therapie. Penizillinaseresistentes Penizillin in hoher Dosierung; bei Bedarf Infusionstherapie zum Flüssigkeits- und Elektrolyteausgleich. Blande Lokaltherapie. Kortikoide sind kontraindiziert!

Differentialdiagnose. Verbrühung, Sonnenbrand, toxische epidermale Nekrolyse, Kawasaki-Syndrom.

Die Differentialdiagnose zur toxischen epidermalen Nekrolyse (s. Kap. »Intoleranzreaktionen der Haut«) ist die bedeutsamste, da diese beiden Krankheiten einander sehr ähnlich sein können (und früher auch gleichgesetzt bzw. verwechselt wurden). Die toxische epidermale Nekrolyse ist eine primär **exanthematische** Krankheit mit prominentem **Schleimhautbefall**; sie stellt eine viel größere Bedrohung dar, bedarf intensiverer Therapie und heilt oft nicht mit Restitutio ad integrum ab. Sie beruht auf einer Nekrose der gesamten Epidermis; in Zweifelsfällen kann daher durch eine Biopsie oder durch exfoliative Zytologie (Tzanck-Test) die Diagnose gestellt werden: Beim SSS-Syndrom finden sich akantholytische Zellen des Str. granulosum, bei der toxischen epidermalen Nekrolyse nekrotische Keratinozyten und Entzündungszellen.

Staphylokokken-Toxic shock syndrome (TSS)

Ein lebensbedrohliches Zustandsbild, das durch massive Ausschüttung des TSST-1 aus einem extrakutanen Staphylokokkenfokus entsteht. Bei der Anfang der 80er Jahre aufgetretenen Epidemie (vorwiegend in den USA) war dieser Fokus zu etwa 80 % Tampons menstruierender Frauen, der Rest tiefe Staphylokokkeninfekte. Die Toxinbildner sind überwiegend penizillinasefeste Staphylokokken der Phagengruppe I.

Die Inzidenz tamponverursachten TSS ist durch entsprechende Aufklärung (z.B. Tampons nicht längere Zeit belassen!) weitgehend zurückgegangen; geblieben ist die Inzidenz des TSS durch tiefe Infektionen.

TSST-1 ist ein 29 kD-Protein mit 50 % Homologie zum Streptokokken-SPE-A. Es ist für mehr als 50 % der Fälle von TSS verantwortlich, alternative Ursachen sind Enterotoxine A-L (gleichfalls Superantigene). Es wird chromosomal kodiert. Toxinbildner wurden in der überwiegenden Mehrzahl Erkrankter nachgewiesen, finden sich jedoch auch bei 20% gesunder Frauen im Genitalbereich.

Pathogenese. Das TSS entwickelt sich, wenn Toxinbildner in Abszeßhöhlen oder Fremdkörpern (z.B. Tampons, Holzsplitter etc.) geschützt proliferieren können (Fremdkörper interferieren mit der Opsonisierung durch Komplement). TSST-1 führt als Superantigen zur massiven Immunstimulierung und Zytokinausschüttung.

Klinik. Ein schnell und oft scheinbar aus heiterem Himmel einsetzendes Bild, das durch Fieber, Muskelschmerzen, Erbrechen, Durchfall, Hypotension und ein skarlatiniformes Exanthem gekennzeichnet ist. Bei Ausbleiben adäquater Behandlung Fortschreiten in oft letalen Schock. Begleitende Organsymptome seitens des ZNS (Eintrübung des Bewußtseins), Niere (Retention), Leber (toxische Hepatitis) und Skelettmuskel (Myolyse). In der Abheilungsphase stellt sich 1–2 Wochen nach Krankheitsbeginn eine generalisierte Abschuppung ein (an Handflächen und Fußsohlen charakteristischerweise handschuhförmig).

Labor. Hohe Senkung, Akutphasenproteine, Erhöhung von CPK, Myoglobinurie, Erhöhung der Lebertransaminasen und Nierenparameter, Leukozytose und Thrombopenie.

Differentialdiagnose. Scharlach, Streptokokken-Toxic shock-syndrome, Kawasaki-Syndrom, Meningokokkensepsis, Medikamentenexantheme.

Therapie. Flüssigkeitseratz, hochdosierte penizillinasefeste Antibiotika (Cloxacillin), Beseitigung des Staphylokokkenfokus (z.B. Entleerung von Abszessen). Mortalität bei 5 %; Rezidive sind nicht selten (fehlende Antikörperbildung!).

Fallbericht

Eine 41jährige Patientin wurde in einem peripheren Krankenhaus einer vaginalen Uterusexstirpation unterzogen. Drei Tage danach stellte sich am Introitus vaginae ein tiefes, schmerzhaftes entzündliches Infiltrat ein, einen Tag darauf Unwohlsein, Erbrechen und Fieber. Wegen eines ausgedehnten Exanthems wurde der Verdacht einer Medikamentenallergie ausgesprochen und die Patientin an die Hautklinik transferiert. Hier wurde wegen des Verdachts einer Wundinfektion eine hochdosierte Antibiotikatherapie begonnen (Penizillin G, Ampicillin und Cloxacillin). Trotzdem fieberte die Patientin am selben Tag bis über 39°C, ihr Sensorium trübte sich ein und ihr Blutdruck sank auf 80/40 mmHg, die Laborwerte zeigten neben hoher Leukozytose stark erhöhte Leberenzyme und Kreatinin. Die Patientin wurde noch in der Nacht an die Intensivstation transferiert und einer Schocktherapie – unter der Beibehaltung der Antibiotika – unterzogen. Die Patientin erholte sich innerhalb kurzem; eine Woche später erfolgte eine generalisierte massive Abschuppung mit Betonung von Handflächen und Fußsohlen. Eine Kultur aus dem inzidierten abszedierenden Infiltrat im Operationsbereich ergab *Staph. aureus* der Phagengruppe I.

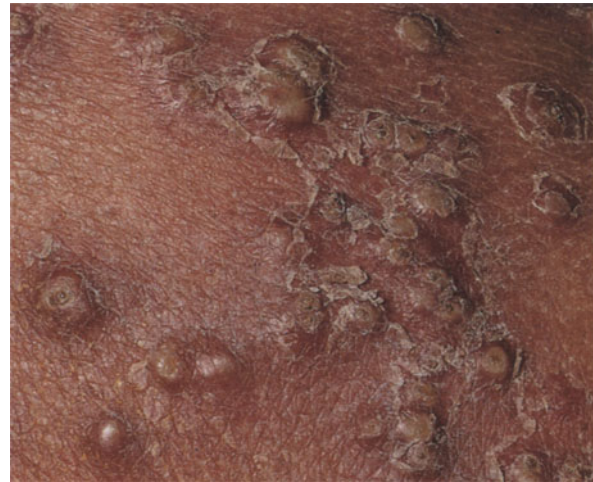


Abb. 12.15. Abszedierende Follikulitis. Follikelbezogene Pusteln

Dermatitis des Kopfes, Akne vulgaris oder auch nur höhere Feuchtigkeit durch Schwitzen: Das im Infundibulum vorhandene Hornmaterial quillt, verstopft den Porus und führt zur weiteren Keimproliferation. Es resultiert eine zunächst milde Entzündung, die bald eitrig werden und gelegentlich auch die tiefen Follikelanteile ergreifen kann (Furunkel). Follikulitis wird häufig durch Okklusivverbände ausgelöst (Feuchte-Kammer-Milieu).

Cave

Disseminierte Follikulitis findet sich häufig dort, wo Schwitzen und Druck (Okklusion) koinzidieren: Rücken, Hinterbacken (Sessel, Sessellehne).

12.1.4.2 Follikuläre Pyodermien

Diese sind häufiger als die nicht-follikulären Pyodermien, da die Haarfollikel das natürliche Keimreservoir der Haut darstellen und auch häufig pathogene Staphylokokken beinhalten können. Die Infektion des Follikels kann in eine oberflächliche oder eine tiefe Follikulitis (Befall des Follikelinfundibulums bzw. des Gesamtfollikel) resultieren: Im üblichen Sprachgebrauch ist »Follikulitis« für die oberflächliche Variante reserviert.

Follikulitis

Follikulitis ist eine sehr häufige und oft eitrig-infektiöse Infektion der oberen (infundibulären) Portionen der Haarfollikel. Sie kann grundsätzlich an allen haartragenden Regionen auftreten. Prädispositionsstellen sind der behaarte Kopf, Gesicht und Rumpf. Hauptsächlicher Erreger ist *Staph. aureus*, doch können viele andere ein analoges Bild hervorrufen (*Malassezia furfur*, Koryneforme, Gramnegative).

Klinik (Abb. 12.15). Meist multiple entzündliche, häufig intensiv juckende Papeln um und an Haarfollikelöffnungen, oft mit stecknadelkopfgroßen zentralen Pusteln, die von einem Haar durchbohrt sind.

Pathogenese. Das Haarfollikelinfundibulum beherbergt nicht selten auch pathogene Staphylokokken, die unter für sie günstigen Umständen proliferieren: seborrhoische

Differentialdiagnose. Pityrosporum- und gramnegative Follikulitis, Kortikoid-, INH- und Halogenakne.

Therapie. Desinfizierende und austrocknende Maßnahmen (antiseptische Shampoos oder Seifen, alkoholische Lösungen), evtl. Öffnen der Pusteln.

Furunkel, Karbunkel

Furunkel ist eine häufige, sehr schmerzhaft, nekrotisierende und abszedierende Entzündung des gesamten Haarfollikels inklusive der Matrix und des umgebenden Gewebes durch *Staph. aureus*. Furunkel können episodisch ohne besondere Disposition auftreten; schubartig gehäuft (**Furunkulose**) bei wegbereitenden Dermatosen (z.B. Follikulitis, Seborrhoe, Acne vulgaris) sowie bei Diabetes mellitus, Abwehrschwäche und bei *Staph. aureus*-Keimträgerstatus. Furunkel sind von regionärer Lymphadenitis begleitet, können zu Sepsis führen und heilen unter Verödung des Haarfollikels aus (irreversibler Haarverlust). **Karbunkel** sind mehrere gleichzeitig an benachbarten Haarfollikeln auftretende Furunkel.

Klinik (Abb. 12.16). Furunkel sind akut entzündliche, sehr schmerzhaft und zu Beginn derb infiltrierte Knoten



■ Abb. 12.16. Furunkulose. Tiefe, abszedierende, follikelbezogene Infiltrate

mit oft beträchtlichem perifokalem Ödem (z.B. kolaterales Lidödem). Die regionären Lymphknoten sind vergrößert und schmerzhaft. Nach einigen Tagen Einschmelzen (Fluktuation), Spontanöffnung und Ausstoßung eines zentralen nekrotischen Pfropfs (Haarfollikel). Prädilektionsstellen sind Gesicht, Kapillitium, Nacken, Nates. Allgemeinerscheinungen: Fieber, Leukozytose.

Gesichtsfurunkel sind besonders schmerzhaft und auch gefährlicher, da Eiter und Keime durch die Blutbahn ins ZNS verschleppt werden können (lebensbedrohliche Sinus-cavernosus-Thrombose). Exprimieren und Stichinzision eines Gesichtsfurunkels sind daher kontraindiziert.

Manche Dermatologen beziehen das Ausdrückverbot von Gesichtsfurunkeln vorwiegend auf den Patienten.

Karbunkel sind analog den Furunkeln, jedoch größer, schmerzhafter und bilden mehrere Fistelöffnungen, aus denen sich Eiter entleert. Die Gefahr der Sepsis ist weitaus größer als beim Furunkel.

Therapie. Beim noch nicht eingeschmolzenen (»unreifen«) Furunkel Durchblutungs- und Einschmelzungs-fördernde Maßnahmen: »Zugsalben« (Ichthyol), Hitzeapplikation (heiße Bauschen, Kurzwellen-Bestrahlung). Beim »reifen« Furunkel (Fluktuation) Stichinzision. Systemische Antibiotikatherapie ist stets erforderlich, wenn der Furunkel besonders groß ist oder systemische Symptome (Fieber) verursacht, sowie beim Gesichtsfurunkel und Karbunkel.

Bei Furunkulose ist nach dispositionellen Faktoren zu suchen (Diabetes, Niereninsuffizienz, IgA-Defizienz etc., Staphylokokken-Keimträgerstatus – auch bei Angehörigen!). Jedenfalls ist eine längerfristige systematische antiseptische Prophylaxe angezeigt (antiseptische Shampoos, Seifen, Bäder). Bei Keimträgern (Nasenhöhle!) prophylaktische Applikation von Mupirocin-Salbe.

Differentialdiagnose. Tiefe Trichomykose (furunkuloider Typ, Kerion Celsi).

Folliculitis decalvans ist eine Sonderform einer staphylokokkenbedingten tiefen Follikulitis am Kapillitium, die zu vernarbender Alopezie führt. (s. S. 725)

12.1.4.3 An Schweißdrüsen gebundene Pyodermien

Hidrosadenitis suppurativa (Schweißdrüsenabszeß). Eine äußerst schmerzhaft, eitrig-einschmelzende Entzündung apokriner Drüsen im Axillarbereich. Die akute tritt als Einzelläsion auf und ist meist von episodischem Charakter. Die chronisch-rezidivierende Hidrosadenitis ist Teilsymptom des follikulären Okklusionssyndroms (s. S. 734).

Klinik. Ein bis nußgroßer, heftig entzündlicher und schmerzhafter Knoten in der Axilla. Nach einigen Tagen Bestandsdauer Einschmelzung (Fluktuation) und spontaner Durchbruch.

Therapie. Stichinzision, evtl. in Kurznarkose. Systemische Antibiotikagaben nicht unbedingt erforderlich.

Periporitis suppurativa. Eine eitrig-eitrige Entzündung der ekkrinen Schweißdrüsenausführungsgänge vorwiegend bei Säuglingen und Kleinkindern. Die Läsion beginnt oberflächlich, Übergang zu furunkelartiger tiefer Entzündung ist möglich.



■ Abb. 12.17. Periporitis suppurativa. Furunkelähnliche, einschmelzende Pyodermien am Kapillitium eines Säuglings

Klinik (■ Abb. 12.17). Oberflächliche, von einem roten Randsaum umgebene Pustel. Bei Kindern sind die Prädispositionsstellen die Auflagestellen (Kombination von mechanischer Reizung und Hyperhidrose): Hinterkopf, Schultern, Gesäß. Bei Erwachsenen kommen analoge Läsionen in den Achseln vor. **Therapie.** Austrocknen und lokal antiseptische Maßnahmen, evtl. Öffnen der Pusteln.

12.1.5 Infektionen durch gramnegative Bakterien

Gramnegative Keime sind nur an bestimmten Lokalisationen (z.B. Perineum) Teil der residenten Flora. Ihre Hauptmanifestationen an der Haut sind sekundäre Besiedelung präexistenter Läsionen, Phlegmonen und Hauterscheinungen im Rahmen einer Sepsis. Gramnegative setzen bei Zelltod Endotoxine frei (Lipopolysaccharide), die zur Produktion von IL-1 und TNF aus Makrophagen führen. Es können Fieber, Schock, Blutkoagulation und Hämorrhagien sowie durch das generalisierte Shwartzman-Phänomen eine disseminierte intravaskuläre Gerinnung resultieren.

Pseudomonas aeruginosa (Pyocyaneus)

Pseudomonas aeruginosa ist ein gramnegativer aerober Keim von ubiquitärem Vorkommen. Er ist fast ausschließlich bei Patienten mit schlechter Abwehrlage pathogen, kann bei diesen aber sehr ernste Infektionen hervorrufen. Er kann als Teil der transienten Keimflora die Haut besiedeln (Intertrigostellen – Zwischenzehenräume! und äußerer Gehörgang) und kommt ferner häufig im Stuhl vor.

Pseudomonas entfaltet seine toxische Wirkung wie alle Gramnegative durch Endotoxin, produziert aber auch Exotoxine und Enzyme (Kollagenase, Elastase).

Pseudomonas kann nicht durch intakte Haut eindringen. Typischerweise findet er sich als Sekundärkeim auf prä-existenten Geschwüren, Brandwunden oder Traumen: heftige Entzündung, charakteristisch faulig-fruchtiger Geruch; blau-grüne Verfärbung des Wundsekrets (Produktion verschiedener Pigmente, darunter ein blaues, Pyocyanin, und ein gelbgrünes, Fluorescein – Nachweis im Wood-Licht!). Ein ähnlich günstiges Milieu für *Pseudomonas* ergibt sich in nässenden Dermatosen (Ekzemen) oder auch bei Mazeration der Haut durch chronische Durchfeuchtung (Wasserbettkeim!). Die Kolonisation mit *Pseudomonas* ist hoch bei häufigen Benutzern von Whirlpools und Hottubs; sie kann zur *Pseudomonas*follikulitis führen.

Chronische Mazeration ist auch der Wegbereiter für die **Pyozyaneusparonychie**. Charakteristisches Zeichen: Grünverfärbung des Nagels durch Pyozyaneuspigmente (»green nail syndrome«). Eine weitere typische Infektion

ist eine heftig entzündliche Otitis externa, die bei Diabetikern durch Ausbreitung in Knorpel und Knochen und schließlich Dissemination (*Pseudomonas*sepsis) zum Tode führen kann.

Pseudomonassepsis ist ein schweres, fieberhaftes Zustandsbild, das bei Individuen mit schlechter Abwehr (Frühgeborene, Marasmus, Immundefizienz) auftritt und in der Mehrzahl der Fälle zum Tode führt. An der Haut treten charakteristische ekthymaartige Ulzerationen auf (häufig in den Intertrigostellen – **Ekthyma gangränosum**), weiters disseminierte hämorrhagische noduläre und bullöse Läsionen sowie Phlegmone und Gangrän. Selten entwickelt sich eine disseminierte intravaskuläre Koagulation (*Purpura fulminans*). Auch die bei gesunden Personen ungefährliche *Pseudomonas*follikulitis kann bei Immundefizienten in eine *Pseudomonas*sepsis münden. **Histologie.** Septische Vaskulitis mit massivem perivaskulärem Ödem und Hämorrhagien.

Therapie. Oberflächliche Infektionen werden mit austrocknenden Maßnahmen, lokaler Antisepsis und allenfalls Aminoglykosidantibiotika behandelt. Schwere Infekte bedürfen einer hochdosierten antibiotischen Therapie (Aminoglykoside in Kombination mit Ticarcillin, Piperacillin) und chirurgischen Debridements.

Meningokokken

Neisseria meningitidis sind den Gonokokken verwandte gramnegative Diplokokken. Die von ihr erregten Krankheiten sind Meningitis sowie die akute und die chronische Meningokokkensepsis. Hauterscheinungen treten bei den beiden letzteren Manifestationen auf.

Meningokokken haben als Virulenzfaktoren Pili (Adhäsion an Epithelien, insbesondere des Nasopharynx) und eine Polysaccharidkapsel (12 Serotypen – Schutz vor Phagozytose). Eine spezifische IgA-Protease zerstört das sekretorische IgA und ermöglicht die Kolonisation der Schleimhaut.

Epidemiologie. Meningokokken sind weltweit verbreitet, der Mensch ist ihr einziger Wirt. Die erwachsene Bevölkerung ist zu mehr als drei Viertel durch protektive Antikörper geschützt, ca. 30 % sind Keimträger. Bei noch ungeschützten Personen (Kinder, meist bis 4 Jahre) kann es zu schweren akuten (selten chronischen) Infektionen kommen, deren Schwerpunkt ZNS und Haut ist. Die Infektion breitet sich epidemisch aus (Familie, Kindergarten, Schulen, Kasernen).

Krankheitsverlauf. Voraussetzung zur Krankheit ist die Kolonisierung des Nasopharynx. Da schon ca. 1 Woche danach bakterizide Antikörper erscheinen, kommt es nur bei einem kleinen Teil der Betroffenen zur Krankheit. Diese äußert sich zunächst als grippeähnliches Vorstadium, dem rapid einsetzendes Fieber mit Kopf-

schmerz, Meningismus und Stupor folgt; ca. 75 % der Fälle entwickeln Hautsymptome.

Aus dieser Infektion (oft aber auch de novo) kann die **fulminante Meningokokkensepsis** (Waterhouse-Friderichsen) entstehen: eine generalisierte Shwartzman-Reaktion, die durch disseminierte intravasale Koagulation und Schock innerhalb weniger Stunden zum Tod führt. Selten entstehen chronische Verlaufsformen von Meningokokkensepsis, die durch Arthritis und Hautläsionen ähnlich der Endocarditis lenta gekennzeichnet ist.

Gruppe-C-Meningokokken sind mit besonders schwerem Verlauf assoziiert. Solcher wird auch bei hereditärer Defizienz der späten Komplementfaktoren beobachtet. Personen mit hohen IgA-Antikörperspiegeln sind paradoxerweise nicht immun, da die Bindung dieser Antikörper die Komplement-medierte Lyse verhindert.

Hautläsionen. Die akute Meningokokkeninfektion ist durch disseminierte Exantheme mit meist petechialer, gelegentlich urtikarieller oder makulöser Morphologie gekennzeichnet. Bei Verdachtsfällen ist die Inspektion des **ganzen** Integuments erforderlich! Schwerere Verläufe zeigen flächigere Blutungen mit zentralen Nekrosen und hämorrhagischen Blasen. Maximale Ausprägung ist die periphere symmetrische Gangrän (Abb. 12.18).

Histologie. Nekrotisierende Vaskulitis, intravasale Gerinnung, Hämorrhagien.

Die Hautläsionen sind durch direkte septische Vaskulitis, Immunkomplexvaskulitis und lokales wie generalisiertes Shwartzman-Phänomen bedingt.



Abb. 12.18a,b. Meningokokkensepsis. **a** Disseminierte, teils großflächige hämorrhagische Nekrosen. **b** Hämorrhagische Nekrose der Akren bei disseminierter intravasaler Koagulation

Labor. Leukozytose, Komplementverbrauch, zirkulierende Immunkomplexe (Antigen: das Kapsel-Polysaccharid), kultureller Erregernachweis positiv aus Liquor, seltener aus dem Blut; schnell und verlässlich ist ein Latex-Agglutinationstest.

Therapie. Hochdosiertes Penizillin G (2 Mill. i.v., 2-stündlich, durch mindestens 10 Tage). Prophylaxe: Aktivimpfung.

Prognose. Rechtzeitig behandelte Meningokokkeninfektion heilt zu 90 % aus, unbehandelt nimmt sie meist einen letalen Ausgang. Schwere Meningokokkensepsis mit disseminierter intravaskulärer Koagulation ist auch heute noch meist tödlich.

Infektionen mit *Hämophilus influenzae*

Dieser gramnegative Kokkobazillus (dessen einziges Reservoir gleichfalls der Mensch ist) ist einer der häufigsten Ursachen lebensbedrohlicher Infektionen im Kindesalter. Hauptmanifestationen sind Meningitis, Infektionen des oberen (Epiglottitis!) und unteren Respirationstrakts und Arthritis. Die Haut ist selten befallen: erysipelähnliche gerötete Schwellung meist im Wangenbereich bei Kleinkindern, in Verbindung mit Infektionen des Respirationstrakts. Therapie: wegen der Häufigkeit von Resistenz gegen Ampicillin (früher Mittel der Wahl) Ceftriaxon.

Gramnegative Enterobakterien

E. coli, Klebsiellen, Proteus, Enterobakter, Serratia, u.a. sind Bewohner des Gastrointestinaltrakts. Sie finden sich gelegentlich als Teil der residenten Hautflora sowie als Sekundärkeime auf präexistenten Läsionen (Ulzera, im Rahmen der Akne vulgaris »gramnegative Follikulitis«). Ihre schwerste Manifestation an der Haut ist die Phlegmone.

Phlegmone durch gramnegative Keime. Dieser Prozeß ist der synergistischen progressiven Gangrän bzw. nekrotisierenden Faszitis analog (s.oben): eine seltene, aber potentiell lebensgefährliche Komplikation im Anschluß an spontane Darmperforationen, Fisteln oder Darmchirurgie, fast ausschließlich bei Diabetikern oder immundefizienten Personen; sie kann auch von Dekubitalgeschwüren oder (selten, aber ein typisches Zustandsbild) von Geschwüren auf Basis einer Windeldermatitis ausgehen. Klinik: eine sich schnell ausbreitende schmerzhafte Schwellung im Bereich der Eintrittspforte (meistens die Bauchwand). Nicht selten besteht das Symptom des **Crepitus**: Knistern durch die Läsion durchsetzende Gasblasen – Verdacht auf Begleitinfektion mit anaeroben Gramnegativen – *Bacteroides fragilis*. Systemzeichen: hohes Fieber, Leukozytose. Bei Sepsis metastatische disseminierte Hautherde ähnlich dem Ekthyma gangränosum.

Eine gramnegative Phlegmone kann leicht mit Gasbrand (auch bei diesem besteht Crepitus!) verwechselt werden; dieser verläuft jedoch lokal viel aggressiver (häorrhagisch-gangränös).

Klebsiella ozaenae und rhinoscleromatis sind die Erreger seltener chronischer produktiver Entzündungen der Nasenschleimhaut, der Ozäna und dem Rhinosklerom.

Therapie. Aminoglykoside, Quinolone; bei Verdacht auf Begleitinfektion mit Anaerobiern Kombination mit Metronidazol. Inzision, rasches und aggressives Debridement der Nekrosen und lokale Antibiotikatherapie.

12.1.6 Hautinfektionen durch seltene bakterielle Erreger

Erysipeloid (Schweinerotlauf)

Erreger. Erysipelothrix insidiosa (auch rhusiopathiae), ein grampositives Stäbchen, das hauptsächlich systemische Infektionen an Schweinen und Geflügel hervorruft, aber auch in Fischen und Meerestieren vorkommt. Die Infektion wird fast immer beim Hantieren mit Schweinefleisch erworben.

Klinik. (Abb. 12.19). Nach 2- bis 7tägiger Inkubationszeit kommt es, fast stets an den Fingern und Händen, zu einer schmerzhaften, violett-roten, sich langsam vergrößernden Schwellung um die Verletzungsstelle. Periphere Ausbreitung, manchmal bis an den Vorderarm; die Läsion bleibt stets wohl abgegrenzt mit aufgeworfenen Rändern, bildet sich jedoch häufig zentral zurück. Begleitsymptome: Lymphadenitis, mildes Fieber. Seltene Komplikation: septisches Zustandsbild mit Endokarditis. **Differentialdiagnose:** Erysipel.

Verlauf und Therapie. Im unbehandelten Zustand selbstlimitiert, doch monatelang chronisch-rezidivierend. Hochdosiertes Penizillin über mindestens 10 Tage.



Abb. 12.19. Erysipeloid. Umschriebene, erysipelähnliche Rötung der medialen Handseite. Beachte: Reste der Eintrittspforte am Daumengrundgelenk (Verletzung bei Hantieren mit Fleisch). Bogige Begrenzung, keine flammenartigen Ausläufer (Ursache: Erysipeloid breitet sich nur langsam aus. Es überschreitet nur selten das Handgelenk)

Tularämie (Hasenpest)

Erreger. Francisella tularensis; kommt in zahlreichen wildlebenden Kleinsäugetieren vor (Hasen, Fuchs, Eichhörnchen etc.). Infektion meist durch direkten Kontakt, wahrscheinlich auch über Zeckenstiche.

Klinik Inkubationszeit 10–14 Tage. Häufigste Erscheinungsform: die **ulzeroglanduläre** Form der Tularämie: eine häorrhagische Papulopustel an der Inokulationsstelle (meist Hand oder Finger), die sich vergrößert und schnell nekrotisiert. Schmerzhaft regionale Lymphadenitis. Systemzeichen: Fieber, Abgeschlagenheit, Myalgien, gelegentlich makulöse Exantheme. Seltene Komplikation: Dissemination mit sepsisartigem Zustandsbild, Pneumonie. Häufige Begleitreaktionen sind Erythema multiforme und Erythema nodosum. Erfolgt die Inokulation des Erregers nicht an der Haut, richtet sich die Symptomatik nach der Eintrittspforte: **okuloglanduläre, pulmonale** und **typhoide** Form (Eintrittspforte: Darmepithel).

Differentialdiagnose. Der tularämische Primäraffekt kann leicht mit Furunkeln, Paronychie, Ekthyma oder auch Milzbrand und Sporotrichose verwechselt werden. Wegen der sehr deutlichen regionalen Lymphknotenschwellung kommen ferner andere seltene Infektionskrankheiten wie Katzenkratzkrankheit, Rotz, Pest etc. in Betracht. Die Diagnose erfolgt klinisch, mit dem Tularämieschnelltest (Nachweis agglutinierender Antikörper an Keimsuspension) und serologisch. Biopsie, Ausstrich und Gramfärbung sowie konventionelle Kulturen sind nicht diagnostisch.

Verlauf. Unbehandelt schleppend über mehrere Wochen; Mortalität der ulzeroglandulären Form gering (5 %), bei den pulmonalen und intestinalen etwa 30 %.

Therapie. Streptomycin, Doxycyclin.

Infektionen durch Pasteurella multocida

Ein gramnegatives Stäbchen, das häufig im oberen Respirationstrakt gesunder Katzen, Hunde und Nager vorkommt.

Klinik. Eine heftig entzündliche, ulzerierende Reaktion in und um Bißverletzungen. In schweren Fällen Gewebnekrose und Phlegmonen.

Therapie. Penizillin.

Milzbrand (Anthrax)

Erreger. Bacillus anthracis; ein großes grampositives Stäbchen, Sporenbildner. Der Erreger führt hauptsächlich zu Infektionen von Tieren (Rinder, Pferde, Schafe etc.). Die Infektion des Menschen erfolgt meist durch



■ Abb. 12.20. Anthrax (Milzbrand). Rötung und »gallertige« Schwellung des Daumens. Beachte die Inokulationsstelle an der Grundphalanx

Inokulation von Sporen; solche finden sich häufig an Weiden (durch Tierexkremate), wo sie jahrelang überdauern können, oder an Tierprodukten (Häute, Haare). Der Milzbrand ist eine typische berufsbedingte Infektion: Landarbeiter, Arbeiter in der Tierkörper verarbeitenden Industrie, Lederarbeiter, Kürschner etc.

Klinik (■ Abb. 12.20). Der *Bacillus anthracis* bedarf einer präexistente Hautläsion (meistens Inokulation). Es entsteht die sog. **Pustula maligna**, eine anfangs wenig auffällige entzündliche Läsion (Knötchen oder Pustel), die sich aber schnell ausbreitet und zu einer »gelatinösen«, hämorrhagischen Nekrose mit Satellitenbläschen umwandelt; sie ist typischerweise schmerzlos. Begleitende Systemerscheinungen: meist milde regionale Lymphadenitis, jedoch hohes Fieber, toxischer Schock. Komplikationen sind sekundäre Dissemination mit Befall von ZNS (Meningitis) und Lungen, Milztumor. Bei Inokulation durch den Respirations- oder Gastrointestinaltrakt kommt es zu einer primären Infektion dieser Organe (sehr schlechte Prognose). **Therapie.** Penizillin, hochdosiert.

Gasbrand

Der obligate Anaerobier *Clostridium perfringens* ist ein seltener Erreger schwerwiegender Infektionen. Normalerweise ein Bewohner des Darmes, kann er in nekrotischem Gewebe Fuß fassen und zu einer sich schnell ausbreitenden Phlegmone führen. Im Unterschied zum eigentlichen Gasbrand ist diese **anaerobe Zellulitis** wenig schmerzhaft, die Haut darüber intakt; aus dem graubraunen, faulig riechenden von Gasblasen durchsetzten Sekret lassen sich die Erreger nachweisen.

Der Gasbrand (**anaerobe Myositis**) entwickelt sich unter ähnlichen Umständen, ist jedoch durch Befall der Muskeln, schwere toxische Systemzeichen (Fieber, Schock,

■ Tabelle 12.3. Erreger seltener bakterieller Hautinfektionen

Keim	Herkunft	Hautmanifestation
<i>Bacteroides</i> (fragilis, melaninogenicus)	Gastrointestinaltrakt, Genitaltrakt	Phlegmonen, Thrombophlebitis
Fusobakterium	Gastrointestinaltrakt	Angina Plaut Vincent; nekrotisierende Gingivitis
<i>Pseudomonas mallei</i>	Pferde (Rotz) direkter Kontakt	Phlegmone an Inokulationsstelle, Sepsis
<i>Yersinia pestis</i>	Reservoir: Nagetiere Vektor: Flöhe	Pest (Bubonen-Pest, Pest-Sepsis, Pest-Pneumonie)
<i>Leptospira</i>	Reservoir: Rinder, Schweine, Hunde direkter oder indirekter Kontakt	M. Weil urtikarielle, makulöse, petechiale Exantheme E. nodosum
<i>Listeria monocytogenes</i>	frei lebende Tiere, Vögel, Boden direkter Kontakt, Infektion durch Gastrointestinaltrakt	urtikarielle, petechiale Exantheme im Rahmen der neonatalen Listeriose papulopustulöse Infiltrate an Inokulationsstelle
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Reservoir: Mensch direkter Kontakt	Wunddiphtherie, primäre kutane Diphtherie (ulzerös)
<i>Vibrio</i> sp. (vulnificus, parahämolyticus)	Meeresfische, Muscheln direkter Kontakt	Pusteln, Phlegmonen, Lymphadenitis

Nierenversagen) und schmerzhafte Schwellung und blasige Nekrosen der Haut gekennzeichnet. Beginn und Ausbreitung sind rapide.

Therapie. Chirurgische Entfernung der Nekrosen, beim Gasbrand auch der betroffenen Muskulatur. Hyperbarer Sauerstoff (Überdruckkammer). Hochdosiertes Penizillin G in Kombination mit Metronidazol, Clindamycin.

Weitere seltene bakterielle Infektionskrankheiten siehe [Tabelle 12.3](#)

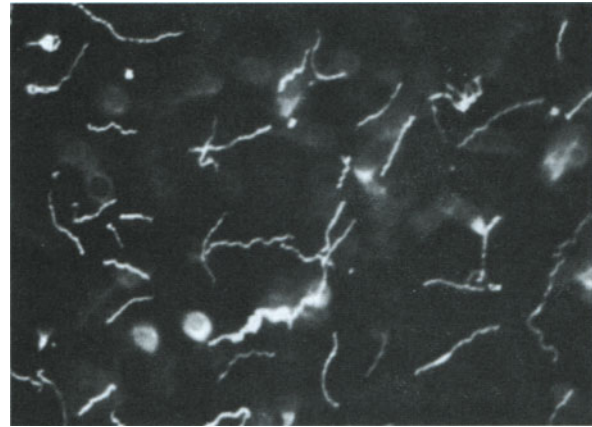
12.1.7 Lyme-Borreliose (Erythema-migrans-Krankheit)

Eine durch Zeckenstich übertragene, in Stadien ablaufende Systemkrankheit durch *Borrelia burgdorferi* mit Hauptmanifestation an Haut, Nervensystem, Herz und Gelenken. Borrelien sind relativ große, bewegliche und mit der Giemsa-Färbung darstellbare Spirochäten.

Historisches. Die Lyme-Borreliose umfaßt ein Spektrum von Manifestationen, die jede für sich seit langem bekannt waren; bei den Hauterscheinungen war der Zusammenhang mit Zeckenstichen klar und ein infektiöses Agens wurde vermutet. Die Klärung erfolgte erst 1982 durch die Isolierung einer bislang unbekanntes Borrelie (Burgdorfer, USA) aus *Ixodes dammini* und aus Hautläsionen bzw. Liquor- und Gelenkergußmaterial erkrankter Personen. Paradoxerweise war schon 1948 Lehnhoff der Nachweis von Spirochäten im Erythema migrans gelungen, doch konnte sich diese Entdeckung nicht durchsetzen. Die historischen Bezeichnungen der Erscheinungsbilder sind heute noch in Gebrauch; als Dachbegriff hat sich der Ausdruck »Lyme-Borreliose« durchgesetzt (nach dem Fischerstädtchen Old Lyme in Connecticut, dem Zentrum eines Endemiegebietes).

Erreger ([Abb. 12.21](#)) ist *B. burgdorferi* sensu lato (s. l.); drei (der bisher 10 bekannten) Arten gelten als humanpathogen: *B. afzelii*, *B. garinii* (Vorkommen beider in Europa und Asien) und *B. burgdorferi* sensu stricto (s. s.) (Europa, USA). Diese sind morphologisch gleich, aber serologisch (hinsichtlich der Hauptantigene OspA und OspB – »outer surface proteins«) und im Spektrum der erzeugten Krankheitsbilder etwas unterschiedlich.

Hauptwirte von *B. burgdorferi*. Diese sind eine Reihe von Zecken der Gattung *Ixodes* (sogenannter »Holzbock«; *I. ricinus* in Europa, *I. scapularis* (früher: *dammini*) und *I. pacificus* in den USA, *I. persulcatus* in Asien) ([Abb. 12.22](#)). Möglicherweise können auch Insekten als Vektoren fungieren. Die Übertragung erfolgt horizontal (d.h. von Zecken im Larven- und Nymphenstadium auf Nagetiere und umgekehrt; von erwachsenen Zecken auf Wild, andere größere Tiere und den Menschen). Die Durchseuchung der Zecken schwankt regional stark (bis zu 35 %), wobei eine Überlappung mit den Endemiegebieten der Frühsommermeningoenzephalitis besteht.



[Abb. 12.21.](#) *Borrelia burgdorferi*, Kultur. (Univ. Prof. Dr. Elisabeth Aberer, Univ.-Hautklinik, Graz). Dunkelfeld, x 63



[Abb. 12.22.](#) *Ixodes ricinus* (Holzbock)

Der Stich einer infizierten Zecke führt in etwa zwei Drittel der Fälle zur Infektion; frühzeitige Entfernung kann die Infektion verhindern (Übertritt der Borrelien oft erst nach 24–48 Stunden).

Cave

Ein Zeckenstich ist keine Indikation für eine prophylaktische Antibiotikabehandlung!

Epidemiologie. Die Lyme-Borreliose ist in gemäßigten Breiten weltweit verbreitet. Hauptendemiegebiete sind das nördliche Mitteleuropa und die Ost- und Westküste der USA (hier ist die Borreliose die häufigste vektorübertragene Infektionskrankheit). Die Durchseuchung der gesunden Bevölkerung beträgt in Mitteleuropa 10–15 %. Die Inzidenz der Borreliose ist in ländlichen Gebieten und bei Land- und Forstberufen höher.

Pathogenese und Verlauf. Die Lyme-Borreliose hat einen stadienhaften Verlauf mit Ähnlichkeiten zu anderen Spirochätosen (Syphilis), wobei jedoch jedes Stadium ausbleiben bzw. übersprungen werden kann. Nach dem Zeckenstich breiten sich die Borrelien zunächst zentrifugal in der Dermis aus (Erythema migrans). Schon

während dieses ersten Stadiums kann es zur Borreliämie kommen (grippeähnliche Symptome, disseminierte *E. migrans*). Die humorale Immunantwort stellt sich nach 3–4 Wochen (IgM) bzw. 4–6 Wochen (IgG) ein; letztere können lebenslang bestehen bleiben. Wochen bis Monate später folgt das Stadium der hämatogenen Aussaat, wobei die Borrelien einen charakteristischen Tropismus zur Haut, dem Nervensystem, der Synovia und dem Herzen zeigen. Jahre später stellt sich das chronische Spätstadium ein (Gelenke, Haut, Zentralnervensystem). In diesem ist die Frage der Persistenz lebender Borrelien oder deren Antigene noch ungeklärt; jedenfalls kommen sekundäre, vielleicht Autoimmunmechanismen zur Geltung, die die Chronizität und Antibiotikaresistenz der Symptome bewirken. Der Übertritt **unbehandelter** Fälle vom ersten Stadium in das zweite, und vom zweiten in das dritte liegt jeweils bei etwa 10 %.

Der Verlauf der Borreliose in den USA und in Europa unterscheidet sich: Systemzeichen und Manifestationen an Herz und Gelenken sind in den USA häufiger und schwerer, Atrophia cutis idiopathica kommt kaum vor.

Klinische Bilder

Stadium I (Lokalinfektion), Erythema (chronicum) migrans (Abb. 12.23 u. 12.24) ist das häufigste und das Leitsymptom der Lyme-Borreliose. Es findet sich meist bei Kindern und jungen Erwachsenen. Tage bis wenige Wochen nach dem Zeckenstich entsteht um die Stichstelle ein scheibenförmiges Erythem (meist blaß und subjektiv symptomlos, selten intensiv rot und brennend), das sich langsam peripher ausbreitet und im Zentrum partiell oder gänzlich zurückbildet. Der resultierende Ring kann im Extremfall über den gesamten Körper wandern, manchmal entstehen Rezidive vom Zentrum aus. Das Erythema migrans ist selbstlimitiert, doch von unterschiedlicher Bestandsdauer (Wochen bis Monate). Nicht selten entstehen mehrere, regellos disseminierte Erythema-migrans-Herde (hämatogene Dissemination, allenfalls multiple Zeckenstiche).

Allgemeinsymptome sind wechselnd ausgeprägt: Fieber, Krankheitsgefühl, Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, Myalgien, Arthralgien.

Differentialdiagnose. Erysipel, fixes Arzneimittelexanthem, gyrierte Erytheme.

Das **Lymphozytom** ist eine seltenere Manifestation des späten Frühstadiums (Wochen bis Monate nach Infektion): meist solitäre livid-bräunliche, kalottenförmige, mittelweiche Knoten, die unbehandelt nach längerer Bestandsdauer (Monate) abklingen (Abb. 12.25). Das Lymphozytom stellt eine pseudolymphomatöse Reaktion auf *B. burgdorferi* dar und entsteht häufig im Areal eines spontan rückgebildeten Erythema migrans. Das Lymphozytom hat eine sehr ausgeprägte lokale Prädisposition (Regionalfaktoren? Temperatureffekt?): Ohr läppchen,



Abb. 12.23. Borreliose: Erythema chronicum migrans. Beachte das zentrale Rezidiv



Abb. 12.24. Borreliose: Erythema chronicum migrans. Nicht selten findet sich – wie hier – lediglich ein zartes, über den Körper wanderndes Kreissegment. Zeckenstichstelle: Schläfe



Abb. 12.25. Borreliose: Lymphozytom. Eine mäßig derbe, unscharf begrenzte bräunlich-rote Schwellung, dem Ohr läppchen »tropfenförmig« anhängend

Helix, Mamillen, seltener Gesicht, Genitale, Rumpf. Befallen sind wieder meist Kinder und junge Erwachsene.

Differentialdiagnose. Spindelzellnävus, Mastozytom, malignes Lymphom.

Stadium II (Systemische Infektion). Mehrere Wochen bis Monate nach Beginn des Erythema migrans kommt es bei 10–15 % der Betroffenen zu Organmanifestationen, die vorwiegend das Zentralnervensystem betreffen. Das unter dem Namen Garin-Bujadoux-Bannwarth-Meningopolyneuritis bekannte Syndrom ist durch die Trias von sensomotorischer Radikuloneuritis, Hirnnervenausfällen (Fazialisparese!) und lymphozytärer Meningitis (Enzephalitis, zerebelläre Ataxie, Chorea) gekennzeichnet. Im Kindesalter verläuft das Stadium II meist milde, häufig ist eine periphere Fazialisparese der einzige Befund. Liquor: lymphozytäre Pleozytose, Eiweiß-Erhöhung mit oligoklonaler IgM-Erhöhung.

In Europa selten, in den USA jedoch häufiger beobachtet, sind kardiale Manifestationen: Reizleitungsstörungen bis zum kompletten AV-Block, Peri- und Myokarditis. Weitere seltene Manifestationen: intermittierende Arthritis, Myositis, Hepatitis.

Stadium III (Chronische Infektion). Monate bis Jahre (Jahrzehnte) nach dem Zeckenstich (der deshalb meist nicht mehr erinnert wird), entwickelt sich eine Oligoarthritis meist eines, manchmal mehrerer großer Gelenke (typischerweise das Kniegelenk; Differentialdiagnose: juvenile rheumatoide Arthritis).

Dermatologisches Leitsymptom ist die **Akrodermatitis chronica atrophicans** (Atrophia cutis idiopathica) (■ Abb. 12.26): eine häufig einseitig und meist an der unteren Extremität auftretende, dunkellivide, subjektiv nahezu asymptomatische ödematöse Schwellung der Haut mit unscharfer Begrenzung (**infiltratives Stadium**). Nach monatelangem Bestand tritt die Läsion in das **atrophische Stadium**: Die Ödeme verschwinden, die Haut wird zigarettenpapierartig dünn, die Hautgefäße schimmern durch (»wie bei einem anatomischen Präparat«). Fakultative Begleitsymptome: fibromatöse Verdickung der Haut über den Ellbögen und Knien (»Akrofibromatose«) und pseudosklerodermatische Fibrosierung. Prädilektionsalter: junges bis mittleres Erwachsenenalter. Häufig assoziiert: Radikuloneuritis.

Cave

Das atrophische Stadium ist ein Endzustand und wird daher durch Antibiotikatherapie nicht beeinflusst.

Differentialdiagnose. Perniones (letztere sind fast stets symmetrisch), chronisch-rezidivierendes Erysipel, Klippel-Trenaunay-Syndrom.



■ Abb. 12.26. Borreliose: Atrophia cutis idiopathica am rechten Bein. Diffuse »burgunderfarbene« Rötung des gesamten Unterschenkels und Fußes. Beachte: Schwellung der Knöchelregion, beginnende Atrophie in der Unterschenkelmitte (erkennbar an den sich deutlich durchzeichnenden Hautvenen – keine Varizen!)

Eine seltene, schwerwiegende Manifestation ist die sogenannte **tertiäre Neuroborreliose**. Es handelt sich um eine unscharf definierte Enzephalopathie, die manchmal unter dem Bild einer Multiplen Sklerose abläuft. Die Zugehörigkeit dieser Krankheit zur Lyme-Borreliose ist umstritten. Andere Zustände, die als postinfektiöse Manifestationen der Lyme-Borreliose gedeutet wurden, sind das »**chronic fatigue syndrome**« und **Fibromyalgien**. Alle diese Zustände sind antibiotikaresistent.

Lyme-Borreliose in der Schwangerschaft. Maternale Infektion mit *B. burgdorferi* kann zu Befall der Frucht, und (wahrscheinlich selten) zu Mißbildungen und Abort bzw. Totgeburt führen. Bei korrekter Therapie bleiben diese Schäden aus.

Diagnostik. Zur Verfügung stehen Kultur und direkter Erregernachweis (als Routinemethoden nicht geeignet), Serodiagnostik und PCR. Die Hautmanifestationen sind (klinisch bzw. histologisch) meist eindeutig diagnostizierbar. Erythema migrans ist in ca. 50 % seronegativ, Nachweis der Serokonversion nach 6–8 Wochen ist indiziert. Bei Akrodermatitis chronica atrophicans finden sich in fast 100 % hohe IgG-Titer. Bei Verdacht auf Neuroborreliose bzw. Befall innerer Organe ist die Serologie (aus Blut, Liquor, Gelenkspunktat etc.) angezeigt, die durch PCR ergänzt werden kann. Zur Serologie stehen verschiedene Methoden und Antigene (Ganzzell-, rekombinante OspA und -B, Flagellin) zur Verfügung. Als Suchtest wird ein ELISA- oder Immunfluoreszenztest durchgeführt, dem ein Westernblot als Bestätigungstest angeschlossen werden kann (Zwei-Test-Verfahren).

Cave

Positive Borrelien-Serologie ohne klinische Symptomatik ist keine Indikation für antibiotische Behandlung!

Therapie. Im ersten Stadium ist orale Therapie ausreichend (Dauer 2–3 Wochen); Doxycyclin (2 x 100 mg/Tag) und Amoxicillin (3 x 500–1000 mg/Tag) sind praktisch gleichwertig und führen bei frühem Therapiebeginn so gut wie immer zur Ausheilung. Makrolidantibiotika sind weniger verlässlich. Spätere Stadien bedürfen einer intravenösen Behandlung (3–4 Wochen Dauer). Mittel der Wahl ist Ceftriaxon (2 g/Tag).

Bei früher disseminierter Erkrankung (Stadium II) kommt es bei ca. 15 % innerhalb von 24 Stunden zu einer Jarisch-Herxheimer-Reaktion (s. S. 884).

Chronische Organmanifestationen im Stadium II und III, insbesondere des ZNS, sollten mit hochdosierter Penizillintherapie (4mal täglich 5 Mill. E. Na.-Penizillin als Kurzinfusion oder Cefotaxim 3 x 2 g) behandelt werden. Bei Befall der Gelenke und des ZNS sind zusätzlich Kortikosteroide oder NSAID indiziert. Kardiale Komplikationen machen gelegentlich den Einsatz von Schrittmachern, chronische Arthritis Synovektomie erforderlich. Prophylaktische Antibiotikabehandlung nach Zeckenstich oder bei symptomloser Seropositivität ist nicht angezeigt. Die Lyme-Borreliose wird (vorwiegend in den USA, aber auch in Europa) oft überdiagnostiziert und überbehandelt (»Borrelienhysterie«). Eine aktive Impfung mit rekombinantem OspA (Antikörper gegen dieses haben protektive Wirkung) war in Erprobung, wurde jedoch kürzlich zurückgezogen.

Mögliche andere Dermatosen durch Borrelia burgdorferi. Im Zuge des stürmischen Fortschritts in der Kenntnis der Lyme-Borreliose wurde eine Reihe anderer Krankheitsbilder spekulativ mit diesem Erreger in Zusammenhang gebracht: die plaqueförmige umschriebene Sklerodermie (Morphea), die makulöse Anetodermie (Typ Pellizzari-Jadassohn), Lichen sclerosus u.a.m.

12.1.8 Rickettsiosen

Eine Gruppe schwerer, meist mit Exanthen einhergehender Infektionskrankheiten, die durch Arthropoden übertragen werden. Hauptvertreter sind der Flecktyphus und das Rocky Mountain Spotted Fever.

Erreger. Rickettsien sind gramnegative, obligat intrazelluläre Kokkobazillen; sie können in Zellkulturen und auf der Chorionallantoismembran gezüchtet werden. Sie sind weltweit verbreitet und, mit Ausnahme von R. prowazekii, Erreger von Zoonosen (■ Tabelle 12.4).

Epidemiologie. Rickettsiosen sind weltweit verbreitet, ihr Vorkommen entspricht der Ausbreitung des jeweiligen Vektors. Die Erreger der Fleckfiebergruppe werden von Zecken übertragen und daher bei landwirtschaftlicher und Freizeitbetätigung erworben; steigende Inzidenz. Die der Flecktyphusgruppe werden durch Ektoparasiten übertragen und sind daher an schlechte Lebensverhältnisse geknüpft. Ihre Inzidenz ist in der entwickelten Welt derzeit sehr gering. Das Fièvre-boutonneuse kann als »Urlaubsdermatose« beobachtet werden.

Pathogenese. Die Rickettsien werden beim Biß bzw. Stich in die Haut verbracht (bei der Zecke bei längerdauerndem Saugakt; bei Läusen und Flöhen durch Kontamination der Bißstelle mit infektiösem Kot); Vermehrung in den Endothelzellen und Dissemination über die Blutbahn (septische Vaskulitis). Die Existenz von Toxinen ist wahrscheinlich, ihr Nachweis steht noch aus. Zumindest R. prowazekii kann latent verbleiben und (selten) noch nach Jahrzehnten rezidivieren (Brill-Zinsser-Krankheit).

Klinik. Epidemischer Flecktyphus tritt epidemisch an Orten und in Zeiten der Not auf (Krieg, Massenquartiere, Kriegsgefangenenlager etc.). Inkubationszeit ist 1–2 Wochen; Krankheitsbeginn mit Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerz, Schwäche. Ab dem 5. Krankheitstag ein makulöses Exanthem (Beginn in den Achseln, Ausbreitung auf Rumpf und später Extremitäten), das teils

■ Tabelle 12.4. Wichtige Rickettsiosen

Krankheit	Erreger	Vektor	Tierreservoir	Verbreitung
Flecktyphus-Gruppe				
Epidemischer Flecktyphus	R. prowazekii	Kleiderlaus	–	derzeit fast ausschließlich in der Dritten Welt
Endemischer Flecktyphus	R. typhi	Flöhe	Nagetiere (Ratten)	Dritte Welt
Flußfieber	R. tsutsugamushi	Milbe	Nagetiere	Südostasien, Australien
Fleckfieber-Gruppe				
Rocky Mountains spotted fever	R. rickettsii	Zecken	Hunde, Nagetiere	USA – Ostküste
Boutonneuse-Fieber	R. conorii	Zecken	Hunde, Nagetiere	Afrika, Indien
Rickettsienpocken	R. akari	Milben	Hausmaus	USA – Ostküste, Rußland
Q-Fieber	Coxiella burnetii	–	Rinder, Schafe	USA, Australien

konfluiert und hämorrhagisch wird. Gleichzeitig ZNS-Symptome (Meningoenzephalitis) mit Delirium und Koma. Ohne Behandlung häufig Tod innerhalb von 2–3 Wochen an Kreislaufschock oder Pneumonie.

Flecktyphus forderte in den beiden Weltkriegen hohe Verluste vorwiegend in Osteuropa. Die Zahl der in Rußland in den Wirren nach der Oktoberrevolution an Flecktyphus gestorbenen Personen schätzt man auf 3 Millionen. Heute ist der Flecktyphus noch in Afrika und Südamerika verbreitet.

Endemischer Flecktyphus zeigt analogen, aber viel milderen Verlauf. Das Exanthem ist makulopapulös, kaum hämorrhagisch, Mortalität gering.

Das **Rocky Mountain Spotted Fever** ist die schwerste Verlaufsform der Rickettsiosen und beginnt nach einer Inkubationszeit von ca. 1 Woche mit heftigen Allgemeinsymptomen (s. oben), My- und Arthralgien; ca. 5 Tage später ein makulös-hämorrhagisches Exanthem: Beginn an Handflächen und Fußsohlen, zentripetale Ausbreitung auf den Rumpf, gleichzeitig ZNS-Symptome (Anfälle, Koma), Splenomegalie, Hepatitis, Myokarditis, Ödeme, hämodynamischer Schock. Bei schwerem Verlauf disseminierte intravasale Koagulation. Mortalität zwischen 20 und 80 %. Differentialdiagnose: Meningokokkensepsis, Purpura fulminans, toxisches Schocksyndrom, Masern.

Die Verteilungstypen der Exantheme sind für die Fleckfieber- bzw. Flecktyphusgruppen diagnostisch wichtig (akralbetont vs. rumpfbetont). Warum so nahe verwandte Erreger zu so unterschiedlichen Verteilungsmustern führen, ist unklar.

Fleckfiebertypen der Alten Welt sind analoge, aber milde verlaufende Krankheitsbilder. Ausbreitung in Afrika, Indien, Rußland, Australien. Klinisch entsteht am Ort des Zeckenstiches eine umschriebene schwärzliche Nekrose; nach einigen Tagen ein generalisiertes makulopapulöses, selten hämorrhagisches Exanthem. Mortalität gering.

Andere Rickettsiosen. Die sogenannten »Rickettsienpocken« sind eine seltene durch Nagetiermilben übertragene milde Infektionskrankheit, die im Gegensatz zu allen anderen Rickettsiosen durch ein makulovesikulöses Exanthem gekennzeichnet ist (DD: Varizellen). Ehrlichiose ist eine milde exanthematische fieberhafte Krankheit, die durch Hundezecken übertragen wird (Ehrlichia canis ist der Erreger einer febrilen Panzytopenie bei Hunden). Q-Fieber ist eine weltweit, vorwiegend in Australien und den USA verbreitete Rickettsiose durch C. burneti, die als einzige nicht durch einen Vektor, sondern durch Inhalation übertragen wird (Pneumonie, Hepatitis). Keine Hautläsionen.

Diagnostik. Weil-Felix-Reaktion (unspezifisch – ein Rickettsienantigen kreuzreagiert mit dem O-Antigen von Proteus-vulgaris-Stämmen); Komplementbindungsreaktion.

Therapie. Doxycyclin (2x100 mg/Tag) bis 4 Tage nach dem Abfiebern. Alternativ: Chloramphenicol. Die Behandlung

muß wegen der schnellen Krankheitsentwicklung schon vor der serologischen Diagnose begonnen werden.

12.1.9 Bartonellose

Bartonellen sind kurze, aerobe, gramnegative Stäbchen, die schwer zu kultivieren sind (Blutagares). Man unterscheidet 3 wichtige menschenpathogene Spezies: B. bacilliformis, B. quintana und B. henselae. B. bacilliformis ist ein intrazellulärer, B. quintana ein intra- und extrazellulärer Parasit.

Das Genus Bartonella wurde erst kürzlich aus den Rickettsiales ausgegliedert und mit den Genera Rochalimaea und Grahamella fusioniert.

Infektion mit B. bacilliformis

Dieser Keim ist in den hohen Andenregionen verbreitet und Erreger der Bartonellose (im engeren Sinn) (syn. Carrion-Krankheit). Der Mensch ist das einzige Reservoir, Vektor ist die Sandfliege. Die Krankheit kann sich als akute Systemkrankheit (**Oroya-Fieber**) oder als benigne chronische, mit warzenähnlichen Gefäßtumoren ablaufende Form (**Verruga peruana**) manifestieren.

Der Medizinstudent Daniel Alcides Carrión wies 1885 durch einen Selbstversuch (Inokulation von Material aus einer Verruga peruana) nach, daß beide Manifestationen Erscheinungsbilder derselben Krankheit sind: Er starb am Oroya-Fieber.

Pathogenese. Nach dem Stich der Sandfliege dringen die Bartonellen in die Endothelzellen ein und breiten sich im gesamten Gefäßsystem und MPS aus. Am Ende der Inkubationszeit treten sie in die Erythrozyten über, die sie in wechselndem Ausmaß besiedeln (wenige bis fast 100 %). Folge ist Hämolyse und Anämie. Überlebt der Patient diese **hämatische** Phase, verschwinden die Keime aus der Blutbahn; er tritt in die **Gewebephase** ein, die durch warzige Proliferationen der mit Bartonellen besiedelten Gefäße gekennzeichnet ist.

Oroya-Fieber. Die Krankheit setzt ca. 3 Wochen nach Infektion ein und verläuft häufig milde: Fieber, Kopfschmerz, Inappetenz, Spontangesung nach 2–3 Wochen. Seltener foudroyanter Verlauf mit Hepatosplenomegalie, Ikterus, hämolytischer Anämie, Delirium und schließlich Tod. Die Überlebenden entwickeln etwa zur Hälfte nach 1–2 Monaten disseminierte **Verrugas**.

Verruga peruana. Granuloma pyogenicum-ähnliche verruköse Gefäßtumoren der Haut, Schleimhaut und auch innerer Organe – bis zu Hunderte, vorwiegend an Gesicht und Extremitäten, entweder als **miliare** oder **knotige** Läsionen, selten als **tiefe** periartikuläre Infiltrate. Die Verrugas bleiben bis zu einem Jahr bestehen und heilen dann narbenlos ab. Verruga peruana führt zu keinen weiteren

Akutphasen. Nach beiden Krankheiten besteht lebenslange Immunität.

Das Oroya-Fieber tritt hauptsächlich bei Ortsfremden auf; die Krankheit wurde etwa dadurch bekannt, daß beim Bau der zentralen peruanischen Eisenbahn über die Anden 8.000 Arbeiter aus der Küstenregion daran verstarben. Einheimische hingegen sind häufig asymptomatische Keimträger oder entwickeln Verrugas auch ohne vorherige Akutphase.

Diagnose. In der hämatischen Phase Nachweis der Stäbchen in Blutaustriichen (Erythrozyten), in **Verrugas** in Biopsien (Endothelzellen – Giemsa). Serologisch Nachweis von Agglutininen, komplementfixierender Antikörper, IFA-IgG und -IgM, ELISA.

Therapie. Penizillin, Tetracykline, Erythromycin, Chloramphenicol. Oroya-Fieber spricht innerhalb weniger Tage, Verrugas zögerlicher an.

Infektionen mit *B. quintana*

Dieser Keim ist weltweit verbreitet. Der Mensch ist das einzige Reservoir, Vektor ist die Kleiderlaus. Epidemisches Auftreten erfordert eine hohe Durchseuchung mit Läusen – Krieg (beide Weltkriege – Osteuropa), schlechte sozioökonomische Verhältnisse, Unterstandlosigkeit.

Schützengrabenfieber (syn. Trench fever, Wolhynisches Fieber, Fünftagefieber). Die Inkubationszeit ist 1–5 Wochen, der klinische Verlauf variabel: Etwa die Hälfte der Infizierten entwickeln nur eine einzige 3–6 Tage dauernde grippeähnliche Krankheit, die meisten übrigen ein malaria-ähnliches Bild: Fieberattacken mit profusem nächtlichen Schweiß, Knochenschmerzen (Schienbeine!), Myalgien. Nach ca. 5 Tagen Wiederholung der Fieberperiode. Diese Zyklen dauern bis zu einem Jahr an und bleiben schließlich aus. Manchmal makulopapulöse Exantheme (Rumpf).

Das Trench fever ist keine bedrohliche Krankheit, war aber in den Militärs des ersten Weltkriegs nach der Grippe die zweithäufigste Ursache von Krankenständen.

Bei Immundefizienten (AIDS, Lymphome etc.) ist *B. quintana* einer der Erreger der bazillären Angiomatose, von Sepsis und Endokarditis.

Diagnose. Blutkultur; serologische Tests (Komplementfixation, passive Hämagglutination, ELISA, IFA), PCR.

Therapie. Doxycyclin, Makrolide (Azithromycin).

Infektionen durch *B. henselae*

Dieser Keim ist weltweit verbreitet und bevorzugt warme und feuchte Klimen. Hauptbefallen ist die Hauskatze,

außer ihr ist der Mensch das einzige Reservoir. Katzen sind in Abhängigkeit vom regionalen Klima, jedenfalls erheblich durchseucht (in den USA im Durchschnitt ca. 30 %). Die Übertragung unter den Katzen erfolgt durch den Katzenfloh, auf den Menschen durch Kratz- oder Bißwunden bakteriämischer Katzen, möglicherweise gleichfalls durch den Katzenfloh. Übertragung Mensch-Mensch kommt nicht vor. Die Infektion des immunkompetenten Menschen ist die **Katzenkratzkrankheit**; sie ist keine sehr seltene Krankheit (in den USA ca. 1/10.000/Jahr). Beim Immundefizienten entsteht die **bazilläre Angiomatose** oder rezidivierende Bakteriämie mit Fieber, Endokarditis.

Pathogenese. Die Keime leben intra- und extrazellulär. Beim Immunkompetenten rufen sie eine granulomatöse (Fremdkörperriesenzellen, Nekrose) und einschmelzende, beim Immundefizienten eine vaskuloproliferative Reaktion hervor.

Klinik. Die **typische Katzenkratzkrankheit** entwickelt sich 3–10 Tage nach Infektion als bis mehrere Millimeter großes rundes, dunkelrotes Knötchen in einer Kratz- bzw. Bißwunde. 1–2 Wochen später folgt die Vergrößerung regionaler Lymphknoten, die nach Wochen mehrere Zentimeter erreichen, sich dann meist innerhalb von Monaten langsam zurückbilden oder (ca. 10 %) einschmelzen und durchbrechen. Systemsymptome sind milde (Fieber, Arthralgien, Kopfschmerz etc.) oder fehlen. Bei Einbringung der Erreger ins Auge kann die Infektion als **okuloglanduläres Syndrom** in Erscheinung treten.

In 5–10 % entwickelt sich die sog. **atypische Katzenkratzkrankheit**, die durch längeres und höheres Fieber, schwerere Allgemeinerscheinungen und manchmal Hepatosplenomegalie gekennzeichnet ist. Ihr liegt eine disseminierte Infektion (z.B. granulomatöse Hepatitis) vermutlich auf Basis schlechterer Abwehrlage zugrunde. Selten werden auch neurologische Komplikationen (Enzephalopathie, Anfälle, Myelopathie, Radikulitis, Aggressivität u.a.m.), Neuroretinitis sowie Endokarditis beobachtet. Alle diese Komplikationen sind in der Regel beim Immunkompetenten spontan rückbildungsfähig.

Die **bazilläre Angiomatose** ist eine fast durchwegs bei schwer immundefizienten Personen (AIDS, Organtransplantierte, Lymphome) vorkommende Manifestation. Sie ist durch mehrere bis Hunderte braunlivide angiomartige Knoten von einigen Millimetern bis Zentimetern Größe gekennzeichnet. Drei Typen werden unterschieden: oberflächliche, ähnlich dem Granuloma pyogenicum, hyperpigmentierte indurierte Plaques und subkutane Knoten. Histologisch entsprechen sie lobulären kapillären Angiomen. Unbehandelt nimmt die bazilläre Angiomatose einen progredienten Verlauf und disseminiert schließlich in alle Körperorgane, insbesondere in solche mit hohem Anteil an MPS: Leber, Milz, Knochenmark,

Lymphknoten (sog. »Peliosis« z.B. hepatitis). Bei disseminierter Krankheit bestehen auch Systemzeichen (Fieber, Gewichtsverlust, nächtlicher Schweiß, abdominale Symptomatik).

Die bazilläre Angiomatose ähnelt klinisch-morphologisch und histologisch den Verrugas peruanae, ist aber eine typische Manifestation des Endstadiums von AIDS (während Personen mit V. peruana immunkompetent sind). Sie wird, seltener als durch B. henselae, auch durch B. quintana erregt.

Diagnose. Serologisch (IFA-IgG, -IgM; ELISA), Kultur, Erregernachweis an Ausstrichen und Biopsiematerial mit der Warthin-Starry-Versilberungsmethode. PCR.

Therapie. Während die Katzenkratzkrankheit beim Immunkompetenten von Antibiotika wenig beeinflusst wird, ist die Wirksamkeit bei den atypischen Fällen und beim Immundefizienten oft dramatisch. Mittel erster Wahl sind Makrolide (Azithro-, Clarithromycin) und Rifampin, bei bazillärer Angiomatose evtl. in Kombination (6 Wochen oder länger).

12.2 Virusinfektionen der Haut

➊ **Virusinfekte zählen zu den häufigsten Hautkrankheiten (z.B. Viruswarzen, Herpes simplex), doch sind nur drei Gruppen von Viren befähigt, die Epidermalzellen zu infizieren und in ihnen zu replizieren: Herpes-, Papillom- und Pockenviren. Grundsätzlich kann die Infektion der Haut über 3 Wege erfolgen: direkte exogene Infektion (z.B. Viruswarzen), Besiedlung aus einem extrakutanen Fokus (z.B. Herpes zoster) und hämatogene Dissemination bei Systeminfektionen (z.B. Varizellen).**

Zahlreich sind ferner virale Systeminfekte, die durch Besiedlung der Endothelien oder Immunreaktionen Hautsymptome erzeugen: exanthematische Viruskrankheiten, Immunkomplex-Vaskulitis (z.B. Hepatitis B); die HIV-Infektion führt durch Immundefizienz zum Auftreten opportunistischer Infektionen und des Kaposi-Sarkoms der Haut. Einige Virusinfekte der Haut neigen zu latenter Infektion (Herpes-, Papillomviren) und Reaktivierung. Die Infektion mit High-risk-Papillomviren führt zur neoplastischen Transformation und ist Ursache von Karzinomen der Genitalregion. Antivirale Chemotherapeutika stehen nur für Herpesviren und das HIV zur Verfügung.

12.2.1 Grundlagen

Viren sind bekanntlich obligate intrazelluläre Parasiten, die selbst weder Energie generieren noch Protein synthetisieren und nur mit Hilfe der Wirtszelle replizieren können. Sie sind zwischen 20 und 300 nm groß, sphärisch, stab-, ziegel- oder fadenartig (■ Abb. 12.27) und bestehen

aus einem Kern aus DNS oder RNS (»Core«), einem Proteinmantel (»Kapsid«) – zusammen Nukleocapsid bezeichnet, manche zusätzlich auch aus einer Lipoproteinhülle (»Envelope«) (■ Tabelle 12.5).

Core. Das Virusgenom besteht entweder aus einzel- oder doppelsträngiger DNS oder RNS, ist entweder linear angeordnet oder zirkulär; DNS ist immer unsegmentiert, RNS häufig segmentiert.

Kapsid. Dieses besteht aus meist identischen dreieckigen Bausteinen (»Kapsomeren«), die entweder als Eikosaeder (ein kugelförmiger Körper mit 20 Seitenflächen) oder helikal organisiert sind. Das Kapsid wird durch Selbstaggregation zusammengefügt.

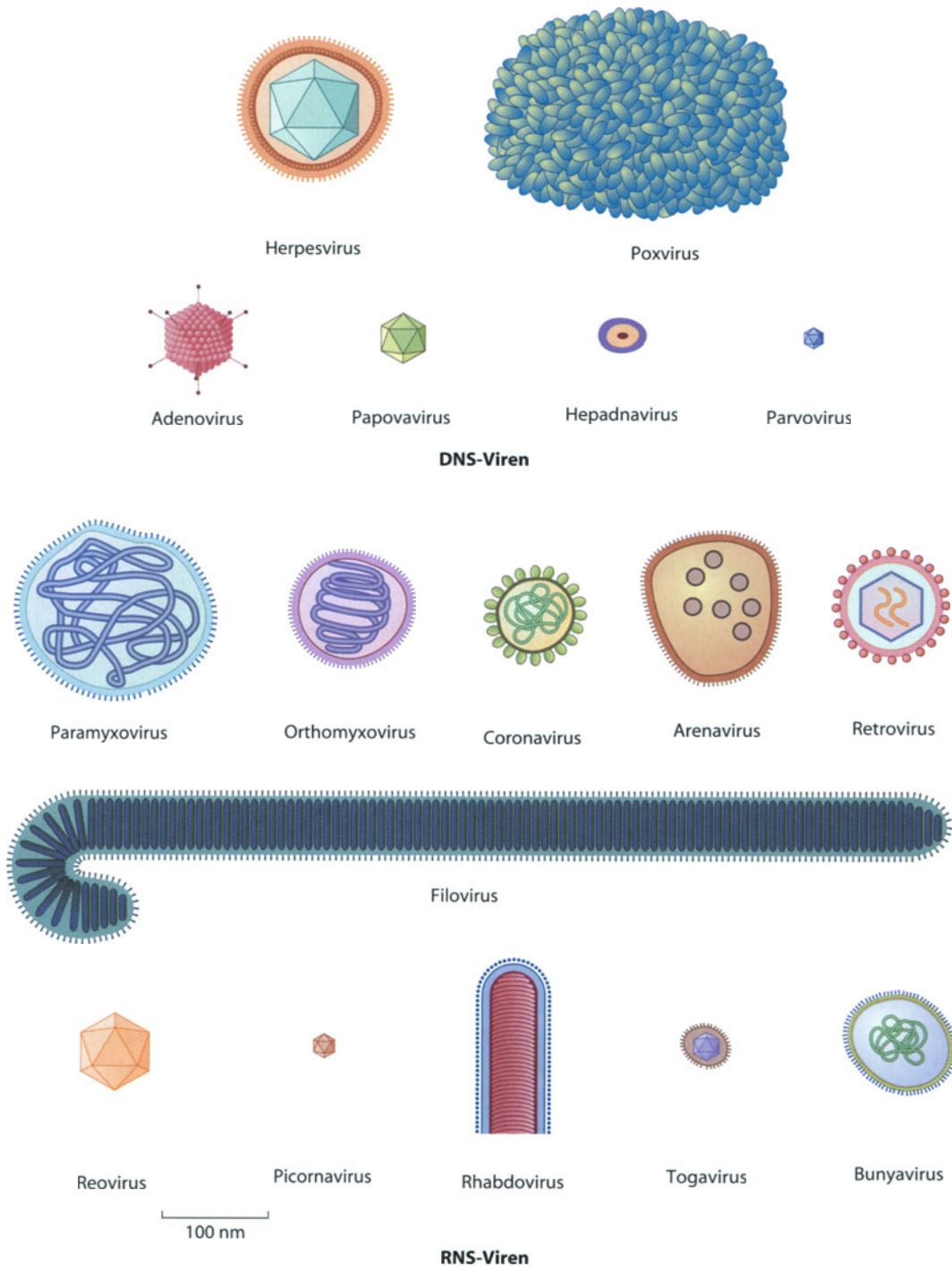
Envelope. Dieses entstammt der Zellmembran der Wirtszelle und enthält Virusproteine. Es macht Viren empfindlicher gegen Denaturierung, ist aber (gemeinsam mit Kapsidantigenen) Mittler der Adhäsion an die spezifischen Rezeptoren der Wirtszelle und Träger der wichtigsten Epitope, gegen die die Immunantwort erfolgt.

Virusreplikation. Das Virus bleibt an der Wirtszelle haften (unspezifisch oder Rezeptor-mediiert), wird in endozytotischen Vesikeln phagozytiert, seiner Hüllen entledigt (saures pH der Vesikel!) und das Virusgenom ins Zellinnere verbracht. Hier erfolgt zunächst die mRNS- und Proteinsynthese für die sog. »early proteins« (vorwiegend virale Enzyme, das wichtigste ist die Viruspolymerase); anschließend erfolgt die Replikation des Virusgenoms und schließlich die mRNS- und Proteinsynthese für die »late proteins« (vorwiegend Strukturproteine). Abschließend erfolgt der Zusammenbau der Genom- und Proteinpartikel zum vollständigen Virus; dieses wird (bei hüllenlosen Viren) durch Membranruptur freigesetzt oder (bei Viren mit Hüllen) durch »budding« (Ausknospungen der Wirtszellmembran, die zur Virushülle werden). Ausnahme: Herpesviren (Kernmembran der Wirtszelle).

DNS-Viren replizieren im Zellkern und benützen zur mRNS-Synthese die Wirts-RNS-Polymerase; Ausnahme: Pockenviren (replizieren im Zytoplasma, besitzen eigene mRNS-Polymerase). RNS-Viren replizieren im Zytoplasma (Ausnahme: Influenzavirus) und benützen verschiedene Strategien bzw. viruseigene Enzyme zur Synthese ihrer mRNS. Die mRNS-abhängige Proteinsynthese erfolgt in den Ribosomen. Die Virusreplikation erfolgt durch viruseigene DNS-bzw. RNS-Polymerasen (»Replikasen«) (Ausnahme: Parvovirus – wirtseigene).

Die virusinfizierte Zelle. Für die Zelle kann eine Virusinfektion folgende Konsequenzen haben:

■ **Lytische Schädigung (Zelltod):** Ursachen: Hemmung der zellulären Proteinproduktion unter Wahrung der Produktion der Virusproteine. Morphologisch oft als vakuolisierende Degeneration (Herpesviren). Zusätzlich: immunologische Attacke gegen virusinfizierte Zellen (zytotoxische Lymphozyten, ADCC, Immunkomplexbildung);



■ Abb. 12.27. Größe und Formen einiger medizinisch wichtiger Viren. (Aus: W. Levinson und E. Jawetz, 1996)

— Subletale Schädigung: die Zelle ist morphologisch und funktionell gestört: »zytopathogener Effekt« in der Zellkultur; Einschlußkörperchen (umschriebene, meist eosinophile Zellregionen, die Virusproteine oder -partikel enthalten; manche HPV-Infektionen, Poxviren); Ausbildung vielkerniger Riesenzellen durch Membranfusion infizierter Zellen (Herpes-, Paramyxoviren, HIV). Die Funktion kann durch virusbedingte Stoff-

wechselsteuerung gestört sein (z.B. Hyperproliferation bei Viruspapillomen);
 — Neoplastische Transformation.
 — Keinerlei morphologische und funktionelle Folgen.

Persistente Infektion. Viren können manchmal langfristig im Körper intakt erhalten bleiben. Dies kann verschiedene Ursachen haben: Einbau in das Wirtsgenom

■ Tabelle 12.5. Klassifikation medizinisch wichtiger Viren (nach Levinson & Jawetz, 1996)

Familie	Hülle	Kapsid-Symmetrie	Größe (nm)	DNS		Wichtige Vertreter
				MWx10 ⁶	Struktur	
DNS-Viren						
Parvovirus	-	IH	22	2	SS, linear	B19-Virus
Papovavirus	-	IH	55	3-5	DS, zirkulär	Papillomviren
Adenovirus	-	IH	75	23	DS, linear	Adenoviren
Hepadnavirus	+	IH	42	1,5	DS, inkomplett, zirkulär	Hepatitis-B-Virus
Herpesvirus	+	IH	100	100-150	DS, linear	Herpes simplex-, Varizellen-Zoster-, Epstein Barr-, Zytomegalie-Virus
Poxvirus	+	Komplex	250-400	125-185	DS, linear	Variola-, Vakzinia-, Molluscum contagiosum-Virus
RNS-Viren						
Picornavirus	-	IH	28	2,5	SS, linear	Enteroviren (Polio-, Coxsackie-ECHO-, Hepatitis-A-Virus), Rhinoviren
Calicivirus	-	IH	38	2,7	SS, linear	Hepatitis-E-Virus
Reovirus	-	IH	75	15	DS, linear, segmentiert	Reovirus, Rotavirus
Flavivirus	+	IH	45	4	SS, linear	Gelbfieber-, Dengue-, Hepatitis C-Virus
Togavirus	+	IH	60	4	SS, linear	Rubeolen-Virus
Retrovirus	+	IH	100	7	SS, linear, 2 Segmente	HIV, HTLV
Orthomyxovirus	+	Hel	80-120	4	SS, linear, segmentiert	Influenza-Virus
Paramyxovirus	+	Hel	150	6	SS, linear	Masern-, Mumpsvirus
Rhabdovirus	+	Hel	75-180	4	SS, linear	Rabies-Virus
Filovirus	+	Hel	80	4	SS, linear	Ebola-, Marburg-Virus
Koronavirus	+	Hel	100	5	SS, linear	Korona-Virus («common cold»)
Arenavirus	+	Hel	80-130	5	SS, zirkulär, 2 Segmente	lymphozytäre Choriomeningitis-Virus, Lassafieber-Virus
Bunyavirus	+	Hel	100	5	SS, zirkulär, segmentiert	Hantavirus
Deltavirus	+	Hel	37	0,5	SS, zirkulär	Hepatitis-D-Virus

Abkürzungen: IH = eikosahedral; Hel = helikal; SS = einsträngig; DS = doppelsträngig

(HIV; High-risk-Papillomviren); rascher Antigenwechsel; Immuntoleranz, Immunsuppression; Unerreichbarkeit für neutralisierende Antikörper: Zell-Zellinfektion unter Vermeidung des Extrazellularraums (Herpesviren!); immunologisch privilegierte Region (ZNS) – »sanctuary sites«. Folgende wichtige Arten von Viruspersistenz werden unterschieden:

■ **Chronische Carrier-Infektion:** eine chronische, oft asymptomatische Infektion, bei der beständig (über Jahre!) infektiöse Viruspartikel produziert werden. Beispiele: chronische Hepatitis B, neonatale Rubeolen- und Zytomegalievirus-Infektion.

■ **Latente Infektion:** nach der Erstinfektion bleiben die Viren in den spezifischen Zellen liegen, ohne jedoch zu replizieren; bei Reaktivierung wird die Virusproduktion wieder aufgenommen. Beispiele: Herpes simplex-, Varizella-Herpes-zoster-Virus.

■ **»Slow virus«-Infektionen:** durch sehr langsame Ausbreitung des Virus im Organismus extrem lange In-

kubationszeit (Jahre). Beispiel: subakute sklerosierende Panenzephalitis (nach Maserninfektion).

Virulenz. Diese ist bei Viren großen Schwankungen unterworfen (Grundlage der Lebendimpfungen) und beruht auf aktiver Störung der Abwehr durch das Virus selbst (andererseits ist auch die Empfänglichkeit der Zielzellen variabel). Einige bekannte Mechanismen sind:

■ Synthese von löslichem IL-1- und/oder TNF-Rezeptor (Störung der Interaktion von Immunzellen mit Zielstrukturen), z.B. Vakziniavirus.

■ Abregulierung der MHC-I-Moleküle an der Wirtszellmembran (Erschwernis der Attacke zytotoxischer Zellen), bei HIV.

■ Inhibierung von Komplement (Herpesviren).

■ Blockierung der Interferonsynthese (Epstein-Barr-, Adenovirus).

Antivirale Abwehr. Wesentliches Instrument der **unspezifischen Abwehr** sind die Makrophagen und die **Interferone**: eine heterogene Gruppe von Glykoproteinen, die von verschiedenen Zelltypen schon Stunden nach Virusinfektion produziert werden und die Virusreplikation durch Blockierung der Translation von Virusproteinen hemmen (**kein** Effekt auf extrazelluläre Viruspartikel!). Die Wirkung der Interferone ist nicht virus-, jedoch speziesspezifisch.

Virusinfektionen provozieren **spezifische Abwehrmechanismen** sowohl in Form einer humoralen als auch einer zellvermittelten Immunantwort. Erstere verhindert Reinfektionen (»Immunität«), trägt aber wenig zur Abheilung der Erstinfektion bei (Antikörper meist erst in der Abheilungsphase). Neutralisierende Antikörper binden an die Virusoberfläche und bewirken deren Quervernetzung. Dadurch verhindern sie die Erkennung des Wirtszellrezeptors, die Entfernung der Hülle nach eventuellem Eindringen in die Wirtszelle und beschleunigen die Phagozytose durch Makrophagen (Opsonisierung). Komplementbindende Antikörper binden an Virusdeterminanten der Wirts-Zellmembran und ermöglichen die komplementbedingte Lyse. Die antikörpervermittelte Immunität kann lebenslang (Masern, Rubeolen) oder nur einige Monate dauern (respiratorische Viren).

Die zellvermittelte Immunabwehr ist der wesentliche Mechanismus der Abheilung; sie beruht vorwiegend auf der Bildung zytotoxischer CD8⁺-Lymphozyten. Diese erkennen virale Antigene, die in Verbindung mit MHC-I-Molekülen präsentiert werden und töten die infizierte Wirtszelle entweder durch Produktion von **Perforinen** oder durch Aktivierung des Fas-Proteins (**Apoptose**).

Diagnostik von Viruskrankheiten. Manche der Virusinfektionen der Haut sind klinisch unverwechselbar (Herpes zoster, Viruswarzen, Mollusca etc.). Im Zweifelsfall kann in vielen Fällen die Histologie bzw. Elektronenmikroskopie Klärung bringen. Ein wertvoller Schnelltest, leider nur bei Infektionen durch die Herpesviren anwendbar, ist der Tzanck-Test (zytologischer Nachweis von Virusriesenzellen – s. S. 119). Eine Erweiterung der histologischen und zytologischen Methoden sind markierte spezifische Antikörper gegen Virusantigene.

Der Tzanck-Test erfreut sich bei Dermatologenschülern größerer Beliebtheit als der Pilzbefund, denn er ist (scheinbar) einfach, elegant und appetitlich. Allerdings auch häufig überflüssig.

Exanthematische Viruskrankheiten sind klinisch seltener pathognomonisch. Der im Alltag wenig gebrauchte »Goldstandard« ist die Viruskultur (aus Rachenspülflüssigkeit, Blut, Bläschenflüssigkeit etc.) in Zellkulturen: Sie ist zeitaufwendig und wegen des Transports an

Speziallabors unsicher. Bei der Zellkultur wird zunächst die Anwesenheit eines Virus durch den zytopathogenen Effekt festgestellt und dieses dann durch eine Batterie spezifischer Antikörper identifiziert (Radioimmuno-, Fluoreszenzassays, ELISA). Der serologische Antikörpernachweis aus dem Blut bedient sich analoger Tests; er ist langwierig, da die definitive Diagnose erst durch den Titerverlauf gestellt werden kann (vierfacher Titeranstieg). Amplifikationsmethoden (PCR) werden heute vielfach schon routinemäßig eingesetzt.

12.2.2 Exanthematische Viruskrankheiten

Masern (Morbilli; engl. Rubeola, Measles)

Erreger. Ein Paramyxovirus (RNS-Virus); als hülltragendes Virus gegen Hitze, UV-Licht und verschiedene Chemikalien empfindlich. Es existiert nur 1 Serotyp. Die Glykoproteine F und H der Hülle (»spikes«) besitzen Hämagglutinin- bzw. Fusionsprotein- (Hämolysin)eigenschaften.

Epidemiologie. Weltweites Vorkommen, hauptsächlich bei Kindern, mit nahezu 100%iger Kontagiosität bei nicht-immunen Personen (in nicht-immunisierter Bevölkerung können verheerende Epidemien auftreten – z.B. Hawaii im 19. Jh.). Der Mensch ist das einzige Virusreservoir. Säuglinge unter 4 Monate sind durch maternale Antikörper geschützt. Masern treten saisonal gehäuft auf (Frühlingsbeginn), in ungeimpften Populationen Epidemien in 2–5-jährigen Abständen. Ansteckung durch Tröpfcheninfektion. Bedrohliche Verläufe bei Mangelernährung und Immundefizienz (AIDS).

Pathogenese. Das Virus tritt über den oberen Respirationstrakt in die Blutbahn ein, besiedelt das MPS und erreicht hämatogen die Haut. Das Exanthem ist Folge der Attacke zytotoxischer T-Zellen auf befallene Endothelzellen. In den Läsionen werden vielkernige Riesenzellen gefunden (Fusionsproteine!). Kurz nach Auftreten des Exanthems verschwindet das Virus aus der Blutbahn (Ende der Infektiosität). Masern hinterlassen lebenslange Immunität.

Klinik. Inkubationszeit 10–14 Tage, daran anschließend Prodrome (Fieber, Rhinitis, Konjunktivitis, Husten) über etwa 4 Tage und schließlich Beginn des Exanthems, das nach einer knappen Woche spontan abklingt. Das Exanthem besteht aus schnell konfluierenden makulopapulösen Erythemen, die im Gesicht beginnen und sich rasch auf Rumpf und schließlich Extremitäten ausbreiten. Häufig milde Purpurakomponente. In der Mundhöhle finden sich, beginnend 1–2 Tage vor Ausbruch des Exanthems, die diagnostisch wichtigen Koplik-Flecke (multiple, hellrote, stecknadelkopfgroße Flecke mit weißlichem Zentrum, v.a. an der Wangenschleimhaut gegen-

über dem 2. Molaren). Gleichzeitig kommen auch die Systemzeichen zum Höhepunkt. Anschließend schnelle Rückbildung des Exanthems in der Reihenfolge des Auftretens, meist unter pityriasiformer Schuppung.

Komplikationen. Eine Sonderform mit schwerer Purpura und Systemtoxizität (hohe Mortalität!) sind die hämorrhagischen Masern (»schwarze Masern«). Die gefürchtete Masernenzephalitis (etwa 1/1.000) führt in ca. 10 % zum Tod, in 40 % zu bleibenden Hirnschäden. Weitere Komplikationen sind die primäre Masern-Riesenzellpneumonie, thrombozytopenische Purpura und sekundäre bakterielle Infekte (Folge einer bei Masern charakteristischen passageren Immundefizienz: bakterielle Pneumonien, Otitis media, Reaktivations-Tuberkulose etc.).

Nach Masernimpfung mit Tot-Impfstoff kommen atypische Verläufe mit uncharakteristischen makulourti-kariellen Exanthemen zur Beobachtung.

Labor. Leukopenie, Nachweis von Antikörpern (neutralisierende, hämagglutinierende und komplement-bindende – Routine-KBR, ELISA etc.).

Therapie. Symptomatisch, Vitamin A, Therapie bakterieller Begleitinfektionen.

Prävention. Attenuierte Lebendvaccine (nach dem 15. Lebensmonat). Nicht indiziert bei Schwangeren und Immundefizienz (asymptomatische HIV-infizierte Kinder sollten jedoch geimpft werden!).

Prognose. Mortalität am höchsten bei älteren Säuglingen (ca. 1/30.000) und Immundefizienz. Ein Ausrottungsprogramm der WHO ist im Gange.

Röteln (Rubeolen; engl. Rubella, »German measles«)

Erreger. Ein Togavirus (RNS-Virus). In der Hülle Spikes mit Hämagglutinin-Aktivität. Es existiert nur 1 Serotyp. Der Mensch ist das einzige Reservoir. Das Rubeolenvirus ist züchtbar, bewirkt aber keinen zytopathogenen Effekt.

Epidemiologie. Weltweites Vorkommen, vorwiegend bei Kindern, aber auch jungen Erwachsenen. Periodische Epidemien mit etwa 5jährigen Abständen. Übertragung durch Tröpfcheninfektion. Eine wichtige Infektionsquelle sind Ausscheider (Kinder nach Rötelnembryopathie). Der Infektion folgt eine lebenslange Immunität. Säuglinge < 4 Monaten sind durch maternale Antikörper geschützt.

Pathogenese. Das Virus tritt durch den Nasopharynx ein und gelangt in regionäre Lymphknoten und Blutbahn; hämatogene Dissemination in innere Organe und Haut. Pathomechanismus des Exanthems ist unklar.

Klinik. Ähnlich den Masern, aber kürzerer und milderer Verlauf. Inkubationszeit 2–3 Wochen, anschließend Prodrome (Fieber, Kopfschmerzen, Konjunktivitis, Rhinitis, Husten; bei Erwachsenen viel stärker ausgeprägt als bei Kindern!). Das Exanthem besteht aus diskreten, hellroten Erythemen, die im Gesicht beginnen, sich schnell auf Rumpf und Extremitäten ausbreiten. Konfluenz ist kein typisches Merkmal; gelegentlich am Rumpf. Charakteristischer Befund: generalisierte Lymphknotenschwellung mit Betonung der subokzipitalen, retroaurikulären und zervikalen Lymphknoten. Das Exanthem heilt in der Regel nach ca. 3 Tagen ab. Begleitsymptomatik: Splenomegalie, Arthralgien (besonders bei erwachsenen Frauen).

Komplikationen. Enzephalitis und thrombozytopenische Purpura; beides ist sehr selten und milder als bei Masern.

Labor. Mäßige Leukopenie, Nachweis von Antikörpern (neutralisierende, komplementfixierende und hämagglutinierende – ELISA, Latex-Agglutinationstest, radiale Hämolysen). Von besonderer Bedeutung ist der serologische Nachweis bei Schwangeren: IgM-Antikörper sprechen für Infektion (IgG für Immunität).

Prognose. Grundsätzlich gut. Rubeolenvakzination wird weniger wegen der Krankheit selbst als wegen der Rubeolenembryopathie durchgeführt.

Rötelnembryopathie. Bei Rubeoleninfektion der Mutter während des ersten Trimenons (insbesondere des ersten Schwangerschaftsmonats) kommt es in 50 % zu ausgedehnten Mißbildungen der Frucht, u.a. an Herz (z.B. offener Ductus Botalli), Augen (z.B. Katarakte) und ZNS (z.B. Taubheit, geistige Retardierung) und Knochen. Säuglinge mit Rötelnembryopathie scheiden über Monate aktives Virus aus.

Prävention. Attenuierte Lebendvaccine, Verabreichung nach dem 15. Lebensmonat. Nicht indiziert bei Schwangeren (!) und Immundefizienten.

Differentialdiagnose. Masern, rubeoliforme Exantheme.

Das Rubeolenexanthem ist morphologisch relativ wenig charakteristisch; Exantheme verschiedener Art (Arzneimittlexantheme, Virusexantheme) werden daher häufig als »rubeoliform« bezeichnet.

Eine Reihe von Viren kann fieberhafte, »grippeähnliche« Krankheitsbilder mit rubeoliformen Exanthemen hervorrufen, hauptsächlich Enteroviren (Coxsackie- und ECHO-Viren), das Epstein-Barr-Virus und HIV (akute HIV-Infektion). Die virale Genese solcher Exantheme (im Unterschied zu Intoleranzreaktionen der Haut) wird durch die Prodromi, katarrhalischen Erscheinungen, Lymphadenopathie, Fieber und milde Leukopenie

nahegelegt; in der Regel sind die Schwellung der Nackenlymphknoten und die katarrhalische Symptomatik geringer ausgeprägt als bei Rubeolen. Die endgültige Diagnose erfolgt meist erst retrospektiv durch Viruskultur (Rachenspülflüssigkeit) oder Serologie.

Erythema infectiosum (Ringelröteln)

Erreger. Parvovirus B19, ein »nacktes« DNS-Virus.

Epidemiologie. Weltweit verbreitet, hauptsächlich Kinder (5–14 Jahre), selten jüngere Erwachsene. Epidemisches Auftreten (Frühjahr); das Virus ist mittelmäßig kontagiös. Besonders häufig in Zentraleuropa; bis zu 60 % der Erwachsenen sind seropositiv. Ansteckung durch Tröpfcheninfektion. Infektion über Blutprodukte wurde beschrieben, diaplazentare Übertragung ist möglich. Infizierte Personen sind nur in der Prodromalzeit ansteckend (mit Einsetzen des Exanthems verschwindet das Virus aus Nasensekret und Blut).

Pathogenese. Das Virus wird über den Respirationstrakt aufgenommen und hämatogen disseminiert (Immunkomplexe?). Es infiziert Erythroblasten im Knochenmark und kann diese zerstören.

Klinik. Inkubationszeit 4–14 Tage. Prodrome: Fieber, Arthralgien. Bei Kindern stellt sich das typische Exanthem mit dunkelroten Knötchen an den Wangen ein, die schnell konfluieren und eine wohl abgegrenzte plattenartige Rötung ergeben (»Ohrfeigengesicht«). Anschließend tritt ein papulourtikarielles Exanthem mit auffallend bizarren, streifenförmigen und kringeligen Figuren an Oberarmen und Oberschenkeln auf und breitet sich zentripetal über den Rumpf aus (■ Abb. 12.28). Nach 1–3 Wochen wellenhafter Aktivität spontanes Abklingen.

Bei Erwachsenen (Frauen!) verläuft die Infektion schwerer, ohne oder mit nur uncharakteristischen Exanthemen: eine bis mehrere Wochen dauernde, akut ein-



■ Abb. 12.28. Ringelröteln. Charakteristische netzartige Figur, durch zentrale Abblässung makulo-urtikarieller Effloreszenzen entstanden

setzende akralbetonte Polyarthralgie, milde Systemzeichen.

Komplikationen. Bei Patienten mit chronischer hämolytischer Anämie ist die Parvovirus-B19-Infektion häufigste Ursache aplastischer Krisen (Zerstörung der Erythrozyten-Vorstufen). Bei Immundefizienten (z.B. AIDS) kann sie zur chronischen Anämie führen, bei fetaler Infektion zu schwerer Anämie, Herzversagen, Hydrops fetalis und Abort (Fruchttod in ca. 5 %).

Labor. Gelegentlich milde Leukopenie, Retikulozytopenie, Anämie.

Diagnose. RIA, ELISA zum Nachweis von IgM-Antikörpern; Virusnachweis mit DNS-Hybridisation oder, besser, PCR (virale DNS im Serum).

»Gloves and socks-Syndrom«. Ein selbstlimitiertes (1–2 Wochen), morphologisch charakteristisches virales Syndrom bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen, das in mehr als 50 % durch Parvovirus B19 hervorgerufen wird (Rest durch diverse andere Viren, z.B. Enteroviren, EBV, CMV etc.). Es beginnt mit akralen Ödemen und Erythemen mit Purpurakomponente, die durch Konfluenz zu diffusem Befall der Handschuh- und Sockenregionen führen (scharfes Abschneiden nach proximal). Im späteren Verlauf auch analoge Läsionen an Extremitäten, Gesäß, Gesicht und Mundschleimhaut. Milde Allgemeinsymptome, Fieber.

Exanthema subitum (Roseola infantum)

Erreger. Humane Herpesviren 6 und 7 (dem Zytomegalievirus ähnliche Herpesviren).

Epidemiologie. Weltweit verbreitet, relativ häufig bei Säuglingen im 2. Lebenshalbjahr. Kontagiosität eher gering (familiäre Häufung selten, keine Epidemien), saisonale Häufung in Frühjahr und Herbst. Bis zu 80 % der Bevölkerung sind seropositiv.

Pathogenese. Das Virus ist lymphotrop und befällt sowohl B- als auch T-Zellen. Es verbleibt hier latent, kann aber bei Immundefizienz reaktiviert werden und eine Pneumonie verursachen. Ursache des Exanthems unklar.

Klinik. Nach einer Inkubationszeit von etwa 2 Wochen stellt sich hohes (40°C), 3–5 Tage andauerndes Fieber ein, das plötzlich mit dem Eintritt des Exanthems abflaut. Letzteres besteht aus kleinen, nicht konfluierenden Erythemen (Rumpf). Das Exanthem besteht 1–2 Tage und verschwindet dann spontan ohne Abschuppung. Subokzipitale Lymphknotenvergrößerung. Komplikation: Krampfanfälle.

Labor. Leukopenie.

12.2.3 Hautmanifestationen von Enterovirus-Infektionen

Enteroviren und Rhinoviren sind die beiden humanpathogenen Gruppen der Picornaviren (»nackte« RNS-Viren). Die Enteroviren umfassen die Polioviren (1–3), die Coxsackieviren A (1–24) und B (1–6), die ECHOviren (1–34) und einige neuere Enterovirus-Arten (68–72). Wegen des Fehlens der Hülle sind Enteroviren relativ resistent. Der Mensch ist der einzige natürliche Wirt.

Coxsackie- und ECHOviren können eine Vielzahl von Krankheiten verursachen: aseptische Meningitis und Enzephalitis, periphere Paralysen, Sepsis, Myoperikarditis, Pleurodynie (Bornholm-Krankheit), akute hämorrhagische Konjunktivitis. Die Prognose ist in der Regel gut (vollständige Wiederherstellung); mit hoher Mortalität verbunden sind lediglich die generalisierte Erkrankung des Neugeborenen und die Myoperikarditis. Auch die von Enteroviren hervorgerufenen Dermatosen (Exantheme, Hand-Fuß-Mund-Krankheit und Herpangina) sind gutartig.

Hand-Fuß-Mund-Krankheit (syn. Hand-foot-mouth-disease)

Erreger. Coxsackieviren A16, seltener A5, 7, 9, B2 und 5.

Epidemiologie. Weltweit verbreitet, hauptsächlich bei Kindern unter 10 Jahren. Die Erreger sind hoch kontagiös. Übertragung durch Abwässer, gelegentlich auch als Aerosol. Epidemisches Auftreten in der warmen Jahreszeit.

Pathogenese. Die Viren dringen durch den Gastrointestinaltrakt ein (Mundschleimhaut, Ileum), erreichen über die Lymphknoten die Blutbahn (Virämie nach 3 Tagen) und besiedeln die Haut.

Klinik. Inkubationszeit 3–6 Tage. Prodrome (Fieber, Bauchschmerzen) sind kurz (1 Tag). Das Exanthem beginnt mit kleinen Erythemen an Zunge, hartem Gaumen und Wangenschleimhaut (5 bis 10 Läsionen), die sich schnell in kurzlebige Bläschen und dann in seichte, schmierig belegte Ulzera mit erythematösem Halo umwandeln. Die Läsionen sind sehr schmerzhaft (Essen!). Gleichzeitig oder kurz darauf entstehen analoge Läsionen an den Akren, meist zahlreich, vorwiegend an den Dorsalseiten von Händen und Füßen bzw. Fingern und Zehen: erythematöse Papeln, Umwandlung in Vesikeln und Krusten. Zusätzlich oft uncharakteristische makulopapulöse Läsionen an den Hinterbacken. Meist nur milde oder fehlende Systemzeichen (Fieber, Durchfall, Arthralgien). Spontane Abheilung nach etwa 1 Woche.

Histologie. Vakuolisierende Degeneration der Epidermis, intraepidermale Blasenbildung, lympholeukozytäres Infiltrat der Dermis. Spärlich eosinophile Einschlusskörperchen.

Diagnose. Kultur, Elektronenmikroskopie. Antikörper sind nur während der akuten Phase nachweisbar und verschwinden schon in der Rekonvaleszenz!

Differentialdiagnose. Chronisch-rezidivierende Aphthen, Herpangina, Gingivostomatitis herpetica, Erythema multiforme.

Herpangina

Erreger. Coxsackie-Virus A1–10, 16, 22, selten auch B1–5 und ECHOviren.

Epidemiologie. Weltweites Vorkommen, hauptsächlich bei Kindern, gehäuft im Sommer. Erreger hoch kontagiös, Ausscheidung im Stuhl noch Wochen nach Abklingen der Infektion. Dauernde Immunität gegen den ursächlichen Virustyp.

Klinik (■ Abb. 12.29). Inkubationszeit ca. 4 Tage. Aus voller Gesundheit auftretendes hohes Fieber (>40°C) über mehrere Tage, begleitet von Kopf-, Nacken-, Gelenk- und Bauchschmerzen, Erbrechen, manchmal Krämpfe. Gleichzeitig Auftreten multipler kleiner grauweißer, papulovesikulöser Läsionen, charakteristischerweise am weichen Gaumen und den Tonsillennischen (umgeben ringartig den Schlund). Umwandlung in oberflächliche, schmierig belegte schmerzhaft Ulzera. Diffuse Rachenrötung. Spontanheilung nach ca. 1 Woche.

Labor. Milde Leukozytose, selten Thrombozytopenie.

Diagnose und Differentialdiagnose. Wie bei Hand-Fuß-Mundkrankheit.

Infektionen mit ECHOviren

ECHOviren sind gemeinsam mit den Coxsackieviren die führende Ursache der aseptischen Meningitis. Daneben rufen sie Diarrhoen bei Kindern und eine Reihe grippeähnlicher Krankheitsbilder hervor, die mit oder ohne ru-



■ Abb. 12.29. Herpangina. Multiple kreisrunde oberflächliche Erosionen am weichen Gaumen

beoliformen Exanthenen ablaufen können. Die Krankheiten kommen weltweit vor und werden durch Abwässer übertragen. Nachweis: Viruskultur.

12.2.4 Infektionen mit Pockenviren

Pocken (Variola vera)

Erreger. Poxvirus variolae, ein quaderförmiges hüllentragendes DNS-Virus. Pockenviren sind die größten und komplexesten Viren. Sie werden im Zytoplasma repliziert. Poxvirus variolae hat nur einen einzigen, stabilen Serotyp – diesem Umstand ist die geglückte Eradikation durch Vakzinierung zu verdanken.

Epidemiologie. Pocken stellten noch in den 60er Jahren eine weltweit verbreitete, epidemische Infektionskrankheit mit hoher Mortalität und einem Spektrum klinischer Unterformen dar. Die Ausbreitungsgebiete waren v.a. Afrika, der indische Subkontinent und Südamerika, mehrere Millionen Menschen waren befallen. Die Infektion erfolgte durch infektiöse Aerosole oder direkten Kontakt. Durch eine großangelegte Impfkampagne der WHO wurde Variola 1977 (als einzige Infektionskrankheit bislang!) ausgerottet; da Tierreservoirs nicht bestehen, ist nicht wieder mit einem Aufflackern zu rechnen.

Klinik. Es handelte sich um eine exanthematische, mit schwersten Systemmanifestationen (Fieber, ZNS-Symptome, Pneumonie) einhergehende Krankheit, die sich nach einer Inkubationszeit von 1–2 Wochen zuerst durch makulopapulöse, später pustulöse, dicht-sitzende konfluierende Läsionen am gesamten Körper mit Prädilektion des Rumpfes auszeichnete. Im Gegensatz zu vesikopustulösen Eruptionen anderer Natur (z.B. Varizellen) waren diese Blasen alle im selben Entwicklungsstadium und genabelt. Die Prognose hing von der Verlaufsform ab, die durchschnittliche Mortalität lag bei etwa 25 %. Foudroyante und hämorrhagische Pocken verliefen fast stets tödlich.

Differentialdiagnose. Schwer verlaufende Varizellen (etwa bei Immundefizienten) können echten Pocken täuschend ähneln. In solchen Fällen müssen daher die Pocken immer noch durch geeignete Tests ausgeschlossen werden:

- zytologischer Abstrich aus dem Bläscheninhalt: eosinophile sog. Guarnierische Einschlusskörperchen;
- Elektronenmikroskopie (negative-stain): typische Quaderviren, Unterscheidung von anderen Pocken-Viren allerdings nur schwer möglich;
- Viruskultur aus dem Bläscheninhalt und Identifikation mittels spezifischer Antisera.

Pockenschutzimpfung. Die Impfung wurde mit einer Lebendvaccine, einem attenuierten Kuhpockenvirus (Vakziniavirus) durchgeführt und war in Österreich bis 1. Januar 1980 Pflicht. Derzeit ist sie nur mehr beim US-Militär möglich.

Die Impfung erfolgte an Kleinkindern durch lokale Aufbringung des Impfstoffs in 2 oberflächliche Hautschnitte. In diesen entwickelte sich je eine genabelte Pustel, die verkrustete und abgestoßen wurde. Komplikationen der Impfung waren mannigfaltig: Nekrose der Impfreaktion (*Vaccinia gangraenosa*), Ausbreitung durch Satellitenpusteln (*Vaccinia progressiva*), Übertragung durch Schmierinfektion an andere Körperstellen (*Vaccinia inoculata*) oder an noch nicht geimpfte Personen (*Vaccinia translata*).

Das Vakziniavirus hat eine besondere Prädilektion für präexistente Hautläsionen, insbesondere Ekzeme (Neurodermitis – bei dieser ist die

Pockenschutzimpfung kontraindiziert). Mit Vakziniavirus superinfizierte Neurodermitis wird als *Eczema vaccinatum* bezeichnet: eine hochfieberhafte Systemkrankheit, die durch generalisierte Aussaat von Vakziniäläsionen gekennzeichnet ist und narbig abheilt. Durch Virämie kann es zu Befall innerer Organe kommen, wobei die gefürchtetste Komplikation die Vakzinienzephalitis ist.

Das Vakziniavirus wird heute als potentieller Vektor für Gentherapie eingesetzt.

Kuhpocken

Erreger. Kuhpockenvirus, ein morphologisch mit dem Pockenvirus identisches, serologisch jedoch verschiedenes Virus tierischer Herkunft.

Epidemiologie. Weit verbreitete Infektionskrankheit der Rinder (vesikulöse Läsionen am Euter), die nur fakultativ auf den Menschen übergreift und hauptsächlich berufsbedingt erworben wird (Melker).

Klinik. Nach ca. einwöchiger Inkubationszeit multiple vesikulopustulöse Läsionen v.a. an Händen und im Gesicht, begleitet von Fieber, Lymphangitis und Lymphadenitis. Spontanheilung nach mehrwöchigem Verlauf.

Melkerknoten

Erreger. Paravakziniavirus, ebenfalls ein Pockenvirus tierischer Herkunft (►s. Abb. 12.54, s. S. 297). Parapoxviren sind notorisch resistent gegen Hitze und Austrocknung. Sie können serologisch und ultrastrukturell von Poxviren unterschieden werden.

Epidemiologie. Weltweit verbreitete Virusinfektion der Rinder (chronisch-rezidivierende papulokrusted Läsionen v.a. an den Eutern), die auf Menschen übertragen werden kann. Die Übertragung erfolgt durch direkten Kontakt (berufsbedingt: Melker, Schlachthausarbeiter etc.) oder über unbelebte Gegenstände.

Klinik (■Abb. 12.30) Meist nur ein oder wenige, kaum schmerzhaft, flache, gerötete Knoten, die im Zentrum vesikulös, erosiv, krustös werden und nach etwa 4–6 Wochen spontan abheilt. Lymphknotenschwellung und Allgemeinerscheinungen fehlen fast immer. Inkubationszeit ca. 1 Woche. Die Infektion hinterlässt meist lebenslange Immunität.



■Abb. 12.30. Melkerknoten. Ein derber hämorrhagischer, zentral exulzierter Knoten

Histologie. Psoriasiforme Hyperplasie der Epidermis mit Spongiose und ballonierender Degeneration.

Fallbericht

Ein 6-jähriger Bauernknabe wird mit Verbrühungen II. Grades (ca. 25 %) aufgenommen. Er war beim Spielen in einen Bottich heißen Wassers gefallen, in dem Melkkübel gereinigt wurden. Die Verbrühung heilt innerhalb einer Woche komplikationslos ab. Knapp vor der Entlassung fallen im Verbrennungsareal multiple rötliche Papeln auf, die rasch wachsen und innerhalb einiger Tage Linsengröße erreichen. Eine Biopsie ergibt eine hypertrophe Epidermis, ballonierende Degeneration und eosinophile Einschlusskörperchen. Die Elektronenmikroskopie zeigt zahlreiche intrazytoplasmatische Quaderviren mit der charakteristischen Morphologie von Paravakzinaviren. Die Papeln heilen nach ca. 3 Wochen spontan ab. Die Anamnese ergab, daß manche der Kühe »eitrig« Veränderungen an den Eutern gehabt hatten.

Orf (Ecthyma contagiosum)

Erreger. Ein Parapoxvirus.

Epidemiologie. Virale Infektionskrankheit von Schafen, weltweit verbreitet und relativ häufig, die sich durch squamokrustöse und ulzeröse Veränderungen um Nase und Maul manifestiert. Das Virus ist direkt (fast stets beruflich) und über unbelebte Gegenstände auf den Menschen übertragbar.

Klinik. Analog dem Melkerknoten, oft entzündlicher und durch fungierenden Aufbau tumorähnlich. **Differentialdiagnose.** Plattenepithelkarzinom, Melkerknoten, Granuloma pyogenicum.

Histologie. Ausgeprägte pseudoepitheliomatöse Hyperplasie.

Molluscum contagiosum (Dellwarzen)

Erreger. Ein durch seine Größe ausgezeichnetes Poxvirus. Kultur bislang noch nicht gelungen. Zwei Virustypen (I und II) sind bekannt.

Epidemiologie. Eine weltweit verbreitete, häufige, benigne Virusinfektion der Haut. Sie tritt hauptsächlich bei Kindern auf, Übertragung wahrscheinlich durch Schmierinfektion. Knaben sind häufiger betroffen als Mädchen. Bei jungen Erwachsenen (zweiter Gipfel) Übertragung durch Sexualkontakte (»sexually transmitted infection« – häufig bei Homosexuellen). Molluscum contagiosum ist besonders häufig bei Kindern mit Neurodermitis und bei Immundefizienz (HIV-Infektion).



▣ Abb. 12.31a,b. Mollusca contagiosa. **a** Kugelige, wächserne transluzente Läsionen mit zentralem Porus. **b** Im Porus erkennt man den exprimierbaren »Molluscum-Brei«

Klinik (▣ Abb. 12.31) Die Initialläsion ist eine kleine, weiche, hautfarbene Papel, die langsam anwächst, aber nur selten > 6 mm groß wird. Die Läsion wirkt »durchscheinend«, zystisch, besitzt eine glänzende Oberfläche und einen zentralen Krater. Bei Quetschen kann aus diesem ein weißlicher talgartiger Brei exprimiert werden (»Molluskumbrei«). Die Zahl der Läsionen reicht von einzelnen bis zu Hunderten, die den gesamten Körper und (selten!) auch die Schleimhäute bedecken können. Hauptlokalisationen: Gesicht (Augenlider!), Rumpf, große Beugen, Genitalien (besonders wichtig: die Analfalte; hier bleiben oft einzelne Molluska zurück, von denen ein Rezidiv ausgehen kann). Komplikationen: Ekzematisation, pyogene Superinfektion.

Histologie. Eine epidermale Zyste, innerhalb welcher die Keratinozyten geschwollen und von sog. Molluskumkörperchen erfüllt sind (Feulgen-positive intrazytoplasmatische große Viruspartikel). Diese Einschlusskörperchen treten in mittleren Lagen des Zystenepithels in Erscheinung, reifen bei Wanderung in die höheren Schichten, werden schließlich in das Zystenzentrum abgestoßen und bilden dort den Molluskumbrei.

Therapie. Exprimieren oder Entfernung mit scharfem Löffel. Obwohl im Grunde eine selbstlimitierte Krankheit (Dauer üblicherweise mehrere Monate), kommt es nicht selten durch Autoinokulation zu Rezidiven.

Die Entfernung von Mollusken mit dem scharfen Löffel bei Kleinkindern, obwohl nicht wirklich schmerzhaft, gerät regelmäßig zu einem wahren Drama, das weder die Anwesenheit der Mutter oder mütterlicher Schwestern noch eine vordem stoische Gelassenheit des Kindes verhindern kann. Oft bleibt nur die ungerne gewählte Kurznarkose oder die Bitte an die Mutter, die Mollusken zuhause mit den Fingernägeln (unter Alkoholdesinfektion) auszudrücken. Dies wird oft nicht ungerne akzeptiert, da die Mollusken Mitessern ähnlich sind.

12.2.5 Infektionen durch humane Papillomviren

P. Fritsch, R. Höpfl

➊ Viruswarzen (Verrucae vulgares) sind außerordentlich häufige, in mehreren klinischen Erscheinungsformen auftretende und durch humane Papillomviren (HPV) erregte Akanthome der Haut bzw. Schleimhaut. Bislang sind mehr als 80 HPV-Typen bekannt; man unterscheidet solche mit Tropismus zur Haut oder zur Mukosa, außerdem je nach onkogenem Potential »Low-risk«- und »High-risk«-Typen. Die HPV-Infektion ist weit überwiegend von benignem, selbstlimitiertem Charakter. Nur in bestimmten, aber bedeutsamen Ausnahmefällen kann es zu maligner Entartung kommen. Genitale Viruswarzen werden zu den STI gerechnet.

Es besteht zwar das alte Dogma, daß »klassische« Viruswarzen nur äußerst selten maligne entarten, »high risk«-HPV, eine Subgruppe der Schleimhaut HPV-Typen, spielen jedoch eine Schlüsselrolle bei der Entstehung anogenitaler Karzinome (s. unten). Sie rufen klinisch kaum auffällige, flache, nicht »warzige« Läsionen hervor, die histologisch durch Atypien gekennzeichnet sind (intraepitheliale Neoplasien); sie sind Krebsvorläufer. Eine andere HPV-Gruppe, die ursprünglich in Patienten mit Epidermodysplasia verruciformis entdeckt wurde, kann bei immun-supprimierten Personen zu epithelialen Karzinomen der Haut führen.

Erreger

HPV sind Vertreter der Familie der Papovaviridae (Akronym für die Gattungen Papilloma-, Polyomaviren und Simian Virus 40). Papillomaviren sind streng speziesspezifisch und bei Tieren Erreger von Papillomen mit starker Tendenz zur Entartung (z. B. Fibropapillome bei Rindern – ein häufiges veterinärmedizinisches Problem). HPV sind hüllenlose runde DNS-Viren mit Tropismus für Plattenepithelien. Ihr Core besteht aus einer ringförmigen doppelsträngigen Virus-DNS mit etwa achtausend Basenpaaren. Sie kodieren für die bei der Synthese benötigten genregulierenden »early« Proteine (E1-E7) und die zwei »late« Strukturproteine des Kapsids (L1, L2). In der Wirtszelle (Keratinocyten) liegt die Virus-DNS in der Regel in Plasmidform vor. Lediglich bei High-risk-HPV kann es zur Inkorporation von Virus-DNS in das Wirtsgenom kommen. Man vermutet, daß eine dadurch bedingte lebenslange Persistenz von HPV-DNS besonders dann problematisch ist, wenn die Integration in der Nähe von zellulären Onkogenen erfolgt.

Während ihrer Evolution haben sich Papillomviren in ihren Wirten synchron durch langsames Ansammeln von Punktmutationen entwickelt und sind speziesspezifisch in Form latenter Infektion weit verbreitet. Da DNS-Viren wie die Papillomviren die zuverlässigen DNS-Reparationsmechanismen der Wirtszelle benutzen, sind alle Papillomviren in ihrer Genomorganisation relativ ähnlich und zeigen erhebliche Homologien in ausgewählten Abschnitten.

Systematik der HPV. Ursprünglich glaubte man, daß nur wenige HPV-Typen existierten und die Vielfalt klinischer Erscheinungsformen durch Terrainfaktoren bedingt sei. Es trifft jedoch das Gegenteil zu: Viele der bis jetzt bekannten HPV-Typen sind mit spezifischen klinischen Bildern korreliert (Unterschiede in Morphologie, Prädisloktionsstellen, Histologie und biologischer Charakteristik; **■** Tabelle 12.6 u. 12.7).

Da HPV nicht in Zellkulturen propagiert werden können und ein serologisches Klassifikationssystem nicht besteht, muß die Genotypenbestimmung mit molekularbiologischen Methoden aus Gewebematerial erfolgen. Mittlerweile sind die meisten bekannten HPV-Typen sequenziert. In einer Konsensuskonferenz wurde definiert: Unterschiedliche Typen müssen in ausgewählten Abschnitten weniger als 90 % Sequenzhomologie aufweisen, Subtypen sind zwischen 90 % und 98 % homolog. Ein Stammbaum, entwickelt nach den Charakteristiken der molekularen Evolution, zeigt eine klare Organisation der HPV in Gruppen, die gut (wenn auch nicht stets) mit den bekannten Tropismen (Haut oder Schleimhaut) und der Onkogenität einzelner HPV-Typen korreliert (**■** Abb. 12.32). Für die Routinediagnostik reichen Hybridisierungsverfahren (**■** Abb. 12.33).

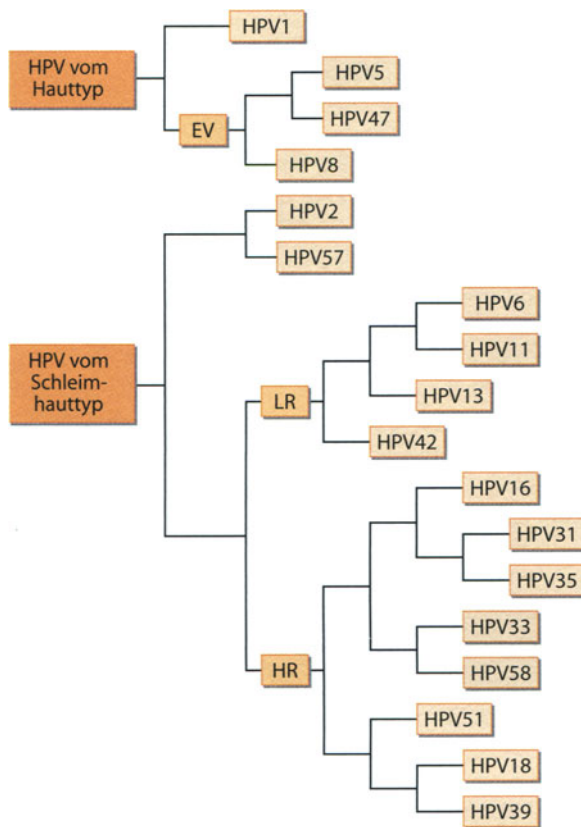
Prinzip der Hybridisierungstechnologien: Einzelsträngige Nukleinsäurefragmente lagern sich bei hohem Grad von Homologie aneinander und bilden stabile Hybriddoppelstränge aus. Zuerst wird z. B. bei

■ Tabelle 12.6. Die wichtigsten Typen humaner Papillomviren (Nomenklaturkommission Seattle, 1991)

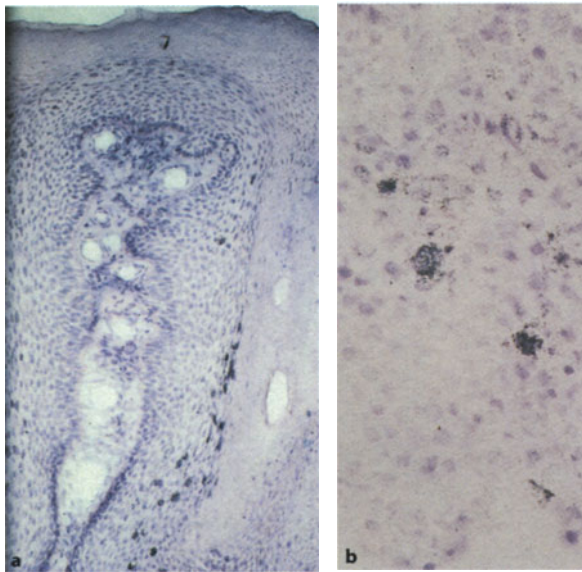
Kutane HPV 1, 2, 3, 4, 7, 10, 49, 57, 63, 65	Untergruppe: HPV der Epidermodysplasia verruciformis 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 47
Schleimhaut HPV low risk 6, 11, 13, 32, 40, 42, 43, 44	high risk 16, 18, 26, 30, 31, 33, 39, 45, 52, 56, 58, 66, 68

■ Tabelle 12.7. Charakteristische Erreger bei klinischen Warzentypen

Warzentyp	HPV-Typ (Haupterreger)
Verrucae plantares	1, 2, 4
Verrucae vulgares	1, 2, 3, 4
Fleischhauerwarzen	7
Verrucae planae juveniles	3, 10
Epidermodysplasia verruciformis	5, 8 (intermediate risk) + diverse der E. v. Gruppe
Condylomata acuminata, Larynxpapillome	6, 11
Condylomata plana	6, 11 (low risk) 16, 18, 31 (high risk)
Bowenoide Papulose	16
Morbus Heck	13, 32



■ Abb. 12.32. Stammbaum der humanen Papillomviren (van Ranst et al., 1993)



■ Abb. 12.33a,b. Nachweis von HPV-DNS durch In situ-Hybridisierung und Autoradiographie. **a** Condyloma acuminatum. HPV-11-DNS-tragende Keratinozyten finden sich vorwiegend im St. granulosum. Beachte die regelrechte Schichtung des Papilloms. **b** Condyloma planum. HPV-16-DNS-tragende Keratinozyten finden sich regellos im Papillomgewebe verstreut. Die normale Schichtung der Haut ist aufgehoben. HE, x54

der In-situ-Hybridisierung die im Gewebe zu untersuchende (doppelsträngige) virale DNS in Einzelstränge getrennt und unter geeigneten Bedingungen mit der gleichfalls einzelsträngigen (meist radioaktiv) markierten Referenz-DNS oder -RNS inkubiert. Bei Vorliegen von Homologie erscheint das Gewebe markiert. Alternativ wird die DNS aus dem Gewebe extrahiert, durch Restriktionsenzyme zerlegt und die in Gelen aufgetrennten Bruchstücke nach Transfer auf Nitrozellulose in Form von charakteristischen Bandenmustern nachgewiesen (Southern-Blot).

Antikörper, die Hybride erkennen, ermöglichen einen nicht-radioaktiven DNS-Nachweis (Hybrid Capture Assays).

HPV-Typen mit besonderen Eigenschaften. HPV-16, HPV-18 und andere werden als High-risk-HPV hervorgehoben; sie kommen vorwiegend in planen Kondylomen vor (s. unten) und sind an der Entstehung genitoanaler Karzinome (Zervixkarzinom!) beteiligt. Bei den High-risk-HPV-Typen werden oft einzelne virale DNS-Bruchstücke in das zelluläre Genom eingebaut; es werden daher, auch Jahrzehnte nach Abklingen der Infektion, Frühproteine produziert. Einige dieser Proteine mit transformierenden Eigenschaften haben die Fähigkeit, zelluläre Kontrollmechanismen lahmzulegen (HPV16 E6 inaktiviert das Tumorsuppressorprotein p53, HPV16 E7 das Retinoblastomprotein). Das Selbstmordprogramm (Apoptose) für geschädigte Zellen ist dadurch in infizierten Zellen gestört (**Tumorinitiation**). Die mehrstufige Krebsentwicklung wird durch **Tumorpromotoren** bewirkt.

Eine zweite Untergruppe (HPV-5, -8 und eine Reihe anderer – ► s. Tabelle 12.6) führt wahrscheinlich bei Personen mit normaler Immunlage nur zu klinisch stummen Infektionen, bei Patienten mit Epidermodysplasia verruciformis oder erworbenen Immundefekten (Nierentransplantation!) jedoch zu sehr extensivem Befall und bei Einwirkung zusätzlicher karzinogener Faktoren (UV-Licht!) häufig zu Plattenepithelkarzinomen. Bei diesen kutanen HPV-Typen spielen andere Mechanismus der Transformation eine Rolle (Frühprotein E2). HPV-7 schließlich ist wahrscheinlich animalen Ursprungs und ruft vorwiegend bei Fleischern sehr hartnäckige Verrucae vulgares der Hände hervor (■ Abb. 12.34).

Epidemiologie. Kutane Viruswarzen sind weltweit verbreitet, gehören zu den häufigsten Virusläsionen und haben einen Inzidenzspitzen im 2. Lebensjahrzehnt. Die Infektion erfolgt direkt durch Kontakt mit einem Warzenträger oder auch über unbelebte Vektoren (fast epidemisches Auftreten in Schulklassen – Übertragung durch Inokulation virustragender Hornschüppchen vom Boden des Turnsaals, am Schwimmbecken etc.). Bei Schleimhautwarzen erfolgt die Übertragung vorwiegend durch sexuelle Kontakte (das Auftreten von Kondylomen bei Kindern ist nur ein Hinweis, aber kein Beweis für Mißbrauch!). Die Inkubationszeit beträgt mehrere Wochen bis Monate (oder Jahre). Die Inzidenz der genitalen Viruswarzen hat sich in den letzten 15 Jahren verdoppelt.



■ Abb. 12.34. Exzessive Verrucae vulgares der Hände bei einem Fleischhauer (»Fleischerwarzen«)

Cave

Schmierinfektion von Verrucae vulgares spielt bei der Entstehung von Condylomata acuminata keine Rolle. Patienten mit letzteren haben nicht häufiger Warzen der Hände als die Normalbevölkerung, hingegen zeigen zwei Drittel ihrer Geschlechtspartner gleichfalls Kondylome.

Biologie der HPV-Infektion

Die Viren gelangen durch kleine Verletzungen zu den Basalzellen und infizieren diese. Ein spezifischer Rezeptor, der den Eintritt in die Wirtszelle vermittelt, wird vermutet, ist aber noch nicht nachgewiesen. In Basalzellen können sich die Viren nicht vermehren, die Virusreplikation erfolgt suprabasal. Mit fortschreitender Differenzierung (und Aszension) der Keratinozyten schreitet auch die Expression viraler Gene fort, es kommt zur Synthese viraler Strukturproteine und schließlich reifer Viruspartikel im Stratum granulosum und Stratum corneum. Hier kann man virale Einschlußkörperchen bzw. Virus-DNS auch histologisch erkennen (s. unten). Mit den Hornzellen werden die Viruspartikel schließlich in die Umgebung abgeschilfert. HPV-Replikation ist mit starker Proliferation aller Epithelschichten außer der Basalschicht gekoppelt und führt zu Akanthose, Para- und Hyperkeratose.

Viruswarzen besitzen zwei bemerkenswerte Aspekte: die Neigung zu **Spontanregression** und die Neigung zu **Viruspersistenz**.

Spontanregression. Die Spontanregression kann nach sehr verschieden langer Zeit (Wochen bis Jahre) erfolgen und ist Resultat einer zellulären Immunreaktion – Antikörper spielen hier keine Rolle. Die Regression kann sehr schnell und an allen bestehenden Warzen gleichzeitig ablaufen. Dieses Phänomen ist seit altersher bekannt und wird häufig als psychogen induziert interpretiert.

Darauf basiert die auch heute noch weitgeübte sog. Suggestivtherapie der Viruswarzen, die im harmlosesten Fall die Pinselung mit auffälligen Farben (etwa Eosin) umfaßt, in bizarreren Fällen das bekannte »Besprechen« von Warzen etc.

Die spontane Abheilung von Warzen ist meist mit bleibender Immunität verknüpft.

Wegen der außerordentlichen Verbreitung der HPV ist es wahrscheinlich, daß jedes Individuum zumindest einmal eine Minimalinfektion durchgemacht hat. Zumeist hat es damit sein Bewenden, die wenigen Läsionen werden durch Änderung der Immunitätslage eliminiert, Rezidive bleiben aus. Bei schlechter Abwehrlage oder durch eine noch nicht klar definierte individuelle Disposition (etwa 10 % der Schulkinder) kommt es zu multiplen Warzen, die über Jahre bestehen bleiben und schließlich gleichfalls spontan abheilen. Bei noch schlechterer Abwehrlage entstehen weit ausgebreitete Infektionen (Volksmund: »Warzenkönig«). Solche Kinder stellen oft eine Crux medici dar, da es nach Behandlung häufig zu Rezidiven kommt, gelegentlich bis weit in das Erwachsenenalter. Den Extremfall in diesem Spektrum stellt die sog. Epidermodysplasia verruciformis (Lewandowsky-Lutz) dar.

Subklinische Infektion, Viruspersistenz bzw. -latenz. Die HPV-Infektion kann klinisch inapparent verlaufen oder nach Spontanremission bzw. erfolgreicher Therapie weiterhin latent bestehen bleiben. Man kann im Umkreis von 1–2 cm einer Viruswarze in scheinbar unbedingter Haut HPV-DNS nachweisen (eine der Ursachen der hohen Rezidivrate nach Therapie!). Durch Applikation von 3 % Essigsäure kann man subklinische Kondylome sichtbar machen. Viruslatenz nach klinischer Ausheilung einer HPV-Infektion ist wahrscheinlich die Regel. Das Ausmaß der latenten Durchseuchung der Bevölkerung mit HPV-Viren ist nicht bekannt, aber zweifellos sehr hoch. Hierfür spricht auch das häufige (40 %) Auftreten ausgedehnter Viruswarzen bei Absinken der Immunlage (z. B. nach Transplantationen).

Fallbericht

Ein 57-jähriger Psychiater kommt mit zwei kleinen Warzen am rechten Zeigefinger und einer an der Grundphalanx des linken Daumens zur Beratung. Alle Warzen tragen deutliche Spuren des Kratzens. Nach einigen initialen Worten erklärt er sein eigentliches Problem: Diese Warzen hätte er, genau an derselben Stelle, während seiner Pubertät gehabt, und sie wären nach 2 Jahren Kratzens verschwunden. Diese hier seien jedoch nach drei Jahren Kratzens immer noch da. Wodurch unterscheidet sich der Frühling der Warzen vom Herbst?

Viruswarzen vom Hauttyp

Verrucae vulgares (■ Abb. 12.35). Der häufigste Typ. Sie kommen vorwiegend an den Dorsalseiten der Finger und Handrücken vor: hautfarbene, hyperkeratotische halbkugelige oder flache Knoten mit charakteristischer papillärer, rauher Oberfläche. Gelegentlich finden sich riesenhafte oder auch durch zentrale Regression siegelringartige Warzen. Ursprünglich einzelstehend, können Verrucae vulgares zu größeren plattenartigen Konvoluten konfluieren. Ein unangenehmes therapeutisches Problem sind die perionychialen Warzen (Gefahr der Verletzung der Nagelmatrix); sie können auch per se zur Onychodystrophie führen.

Verrucae plantares (■ Abb. 12.36). Diese können als einzelstehende, endophytische und tiefe Läsionen (**Myrmezien**) oder oberflächlich und zu Beeten aggregiert auftreten (**Mosaikwarzen**). Aufgrund ihrer Lokalisation an den Fußsohlen können Plantarwarzen wegen des beständigen Druckes nicht exophytisch wachsen, werden in die Dermis eingedrückt (schmerzhaft!) und wachsen »umgestülpt«. Plantarwarzen sind zwar als knotige Verdickungen tastbar, man sieht jedoch häufig lediglich einen zentralen Porus (Umstülpungsstelle).

Verrucae planae juveniles (■ Abb. 12.37). Diese multiplen, kaum tastbaren, flach erhabenen Läsionen



■ Abb. 12.35. Verrucae vulgares. Beachte den für Viruswarzen typischen »papillären« Aufbau



■ Abb. 12.36. Verrucae plantares. Rechte Ferse: Mosaikwarzen; linke Ferse: Myrmezien



■ Abb. 12.37. Lineare Anordnung von Verrucae planae (Autoinokulation)

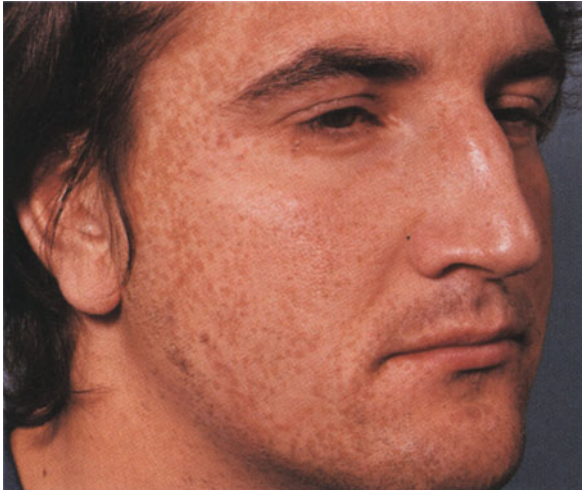
unterscheiden sich von der umgebenden Haut meist nur durch eine matte und etwas sattere Farbe (wegen der papillären Oberfläche) und können mit Epheliden und flachen Verrucae seborrhoicae verwechselt werden. Sie finden sich vorwiegend im Gesicht und auf den Handrücken und sind oft artifiziell verteilt (etwa strichförmig durch Autoinokulation beim Kratzen). Sie treten oft eruptiv auf, zeigen aber auch häufig schnelle Spontaninvolution und sprechen gut auf Therapie an.

Filiforme Warzen. Dünne, zapfenartige verruköse Gebilde hauptsächlich im Gesicht und an der Halsgegend.

Epidermodysplasia verruciformis (EV). Hierbei handelt es sich um eine exzessive generalisierte, jeglicher Therapie trotztende Verrukose.

Sämtliche der Warzentypen können auftreten und weite Teile des Körpers bedecken. Besonders auffällig sind jedoch plane Warzen im Gesicht und am Rumpf (Läsionen von »seborrhoischem« bzw. Pityriasis versicolor-ähnlichem Aussehen) (■ Abb. 12.38). Zugrunde liegt ein spezifischer Immundefekt in Assoziation mit MHC II gegenüber HPV, der familiär gehäuft, jedoch ohne klar definierbaren Vererbungsmodus auftritt (früher als Genodermatose klassifiziert).

Bedeutsam ist die sehr häufige maligne Entartung der Virusläsionen (Plattenepithelkarzinome bis 30 %). Diese entstehen fast stets an lichtexponierten Arealen und beruhen wahrscheinlich auf einem kokarzinogenen Effekt von UV-Licht bei erfolgter Tumorentstehung durch HPV. Patienten mit Epidermodysplasia verruciformis können zahlreiche verschiedene kutane HPV-Typen, bevorzugt der EV-Gruppe, tragen. Allerdings ist die karzinogene Potenz verschiedener EV-HPV-Typen sehr unterschiedlich: In den Karzinomen bei Epidermodysplasia verruciformis kann man trotz der Erregervielfalt fast stets nur HPV-Typ-5 und -8 nachweisen (persistieren in Plasmidform, im Gegensatz zu den oben genannten genitoanal High-risk-HPV-Typen).



■ Abb. 12.38. Verrucae planae vom «Pityriasis versicolor»-Typ bei Epidermodysplasie verruciformis

Viruswarzen vom Schleimhauttyp

Condylomata acuminata (Feigwarzen) (■ Abb. 12.39 u.

12.40). Diese Erscheinungsform der Viruswarzen ist an feuchte und warme Lokalisationen gebunden: Genitoanalbereich, Intertrigostellen (ausnahmsweise). Prädisloktionsstellen sind die am meisten mechanisch beanspruchten Stellen: Frenulum, inneres Präputialblatt und Sulcus coronarius beim Mann; hintere Kommissur und Labia minora bei der Frau – bei dieser kann die ganze Vagina und die Cervix besiedelt sein. Es handelt sich um hautfarbene bis rötliche multiple, weiche, warzige Gebilde, die sich relativ schnell vermehren und zu größeren papillomatösen Knoten oder plattenartigen Vegetationen anwachsen können (»Hahnenkamm«- bzw. »Feigen«-ähnlich). Condylomata acuminata werden meist durch Geschlechtsverkehr übertragen und können einen



■ Abb. 12.39. Condylomata acuminata. Die Kondylome werden durch Applikation von Essigsäure weißlich verfärbt und dadurch leichter erkennbar (Essigsäureprobe)



■ Abb. 12.40. Alte, hyperpigmentierte Condylomata acuminata



■ Abb. 12.41. Ausgedehnte Condylomata acuminata am inneren Präputialblatt mit Ausbildung von Fisteln

hartnäckigen, immer wieder rezidivierenden Verlauf nehmen. Bei starker Ausprägung und mangelnder Reinlichkeit kann es durch Sekretstau zu bakterieller Superinfektion und schmerzhafter Entzündung kommen. Eine seltene Komplikation ist invasives Wachstum (perforierende Condylomata acuminata) mit Entwicklung von Fisteln (■ Abb. 12.41). Problematisch aufgrund ihrer Lokalisation sind Condylomata der Fossa navicularis urethrae und solche des Analkanals bzw. Anoderms. In diesen Fällen ist lediglich operative Therapie erfolgreich (s. unten). Anale Condylome sind bei 50 % der Frauen assoziiert (Schmierinfektion), bei Männern fast ausschließlich Folge homosexueller Aktivität.

Als gefährlichste Verlaufsform gelten die extrem seltenen und destruierend wachsenden sog. »Riesenscondylomata acuminata« (Buschke-Löwenstein) (■ Abb. 12.42). Hierbei handelt es sich jedoch um den Übergang in bzw. schon um das Vorliegen eines wohldifferenzierten Plattenepithelkarzinoms (verruköses Karzinom; s. S. 604). In diesen nicht oder erst sehr spät metastasierenden Tumoren liegen keine High-risk-HPV-Typen vor!

Differentialdiagnose. Condylomata lata (breitbasig, bräunliche Farbe; papillärer Aufbau fehlt) sowie Condylomata plana (s. unten).

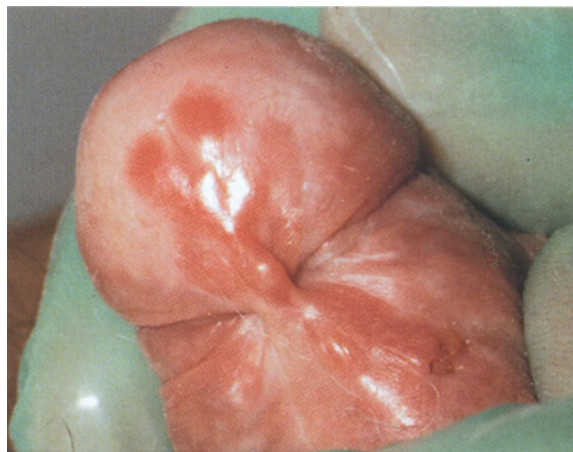


■ Abb. 12.42. Buschke-Löwenstein-Tumor am Perineum einer Patientin; daneben zahlreiche, teils pigmentierte Condylomata acuminata

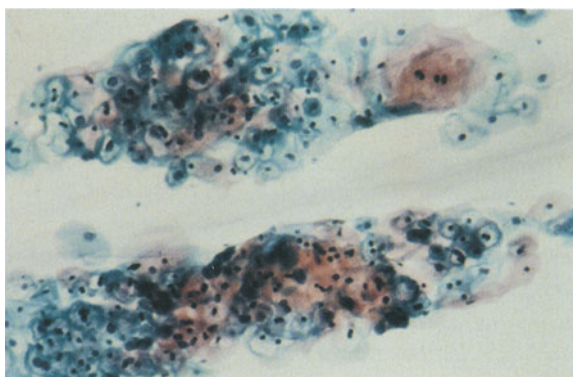
Falsche Orthographie der Condylomata acuminata ist ebenso ver-räterisch für mangelnde klassische Bildung wie »der« Virus oder das »Exzem«. Man schreibt sie mit einem »c«, weil sie sich von »acuminatus« (spitz) ableiten, hingegen mit Akkulatoren nichts zu tun haben. In der Nachkriegszeit arbeitete in Wien ein »falscher« Arzt, dem man allerdings bald auf die Schliche kam, weil er immer »Condylomata acculuminata« schrieb. Man fragt sich, wie schnell er damit heute auf-fallen würde.

Condylomata plana (■ Abb. 12.43). Eine bis vor einigen Jahren unbekannte Manifestationsform genitaler HPV-Infektion, die jedoch zumindest ebenso häufig ist wie Condylomata acuminata. Es handelt sich um multiple, unscheinbare, flach erhabene Papeln am äußeren Genitale beider Geschlechter, im Analkanal sowie vor allem in-travaginal und an der Zervix (»zervikale Dysplasie«) Hier sind sie oft erst durch Kolposkopie erkennbar. Aus-geprägtere dysplastische Läsionen imponieren klinisch als rötlicher Fleck und erscheinen an der Zervix bei Durch-führung der Jodprobe als Glykogen-negativ.

Alle HPV-bedingten Läsionen sind zytologisch durch sogenannte **Koilozyten** charakterisiert (Epithelzellen mit zytopathogenem Effekt durch HPV – große perinukleäre Vakuolen, oft Doppelkernigkeit; ■ Abb. 12.44). Bei an-haltend suspekten Abstrichbefunden nach Papanicolaou muß biopsiert werden. Plane Kondylome zeigen im histologischen Bild häufiger als Condylomata acuminata Kernatypien, nach deren Ausmaß die Gradeinteilung (zervikale intraepitheliale Dysplasie/CIN I-III) erfolgt. Höhergradige Läsionen sind durch Kernatypien in allen Epithelschichten, atypische Mitosen, aber nur wenige Koilozyten charakterisiert (CIN III). Die Bezeichnungen für extrazervikale Läsionen wie Erythroplasie, M. Bowen oder Leukoplakie werden nach neuerer gynäkologischer Nomenklatur je nach Lokalisation und Histologie durch die Begriffe vulväre, vaginale, anale oder penile intraepi-theliale Neoplasie (VIN, VAIN, AIN, PIN) ersetzt.



■ Abb. 12.43. Condylomata plana. Multiple erythematöse Papeln mit kaum papillärer Oberfläche. Beachte: die narbige Veränderung des Frenulum präputii ist posttraumatisch (kein Zusammenhang mit HPV-Infektion)



■ Abb. 12.44. Koilozyten in Zervikalabstrich (P. Krause, Univ.-Frauenklinik Innsbruck)

Condylomata plana sind, ebenso wie Condylomata acuminata, eine »sexually transmitted infection«. Die Infektiosität ist relativ hoch (ca. 60 %), die Inkubationszeit beträgt 4–6 Wochen. Als häufigster Erreger finden sich ähnlich wie bei Condylomata acuminata die HPV-Typen 6 und 11 und in etwa 20 % High-risk-HPV-Typen.

Cave

Flache Kondylome durch Low-risk- bzw. High-risk-HPV können klinisch nicht voneinander unterschieden werden; auch sind Infektionen mit mehreren HPV-Typen gleichzeitig wahrscheinlich häufig. Je höher der Grad der histologischen Unruhe, desto öfter werden jedoch High-risk-HPV-Typen nachgewiesen (etwa 50 %) und desto sicherer ist die Läsion als Präkanzerose ein-zustufen (s. unten). Die Typenbestimmung durch Hybri-disierungstechnologien ist deshalb außerordentlich schwierig. Eine solche Untersuchung als Massenscreen-ing könnte von großem gesundheitspolitischen Inter-esse sein (Zervixkarzinome enthalten in etwa 90 % HPV-DNS), wird jedoch bislang erst in wenigen Zentren

durchgeführt. Serologische Methoden, die durch die in letzter Zeit mögliche gentechnologische Herstellung von dreidimensional intakten HPV-Antigenen entwickelt werden konnten, sind für epidemiologische Fragestellungen bedeutsam, jedoch nicht für die Routine, da nur ca. 50 % aller Infizierten Antikörper bilden. Die klinisch inapparente Durchseuchung mit High-risk-HPV in der gesunden Bevölkerung ist noch nicht genau bekannt. Im Rahmen der Krebsvorsorge wurden bei 10 % der Frauen mit völlig normalen kolposkopischen und zytologischen Zervixbefunden HPV-DNS gefunden. Ein solcher Befund gibt zwar noch nicht Anlaß zu radikaler Therapie, wohl aber zu regelmäßiger Kontrolle.

Eine Sonderform von Condylomata plana ist die sog. »bowenoide Papulose«: multiple flache rötliche oder pigmentierte Papillome am äußeren Genitale (vorwiegend bei Männern), die in nahezu 100 % der Fälle durch HPV-16 erregt sind. Dem unauffälligen klinischen Bild mit entfernter Ähnlichkeit zum Lichen ruber stehen in der Histologie erhebliche Kernatypien und Mitosen nach Art eines M. Bowen gegenüber. Die Läsionen sind jedoch sehr chronisch und kommen häufig zu spontaner Regression (allerdings nach Monaten bis Jahren). Die Gefahr einer neoplastischen Transformation ist erheblich geringer als bei flachen Kondylomen der Zervix. Trotzdem ist die »bowenoide Papulose« als Infektionsquelle von High-risk-HPV-Typen und als Vorläuferläsion von nach jahrzehntelanger Latenz entstehenden obliquen Präkanzerosen (Erythroplasie, s. S. 601) wichtig.

Larynxpapillome. Diese werden fast ausschließlich durch HPV 6 und 11 erregt und verursachen schwerwiegende chronisch-rezidivierende Atemwegsobstruktionen. Wegen ihrer Erregerspezifität und der Prädisposition von Kindern glaubt man, daß die Infektion beim Geburtsvorgang von mütterlichen Kondylomen erfolgt (wegen der Seltenheit dieser Komplikation jedoch nach derzeitigem Wissensstand keine Indikation zur Sektio!). Larynxpapillome haben einen zweiten Inzidenzspitzen bei 40–60 Jahren; auch hier wurde HPV-6 nachgewiesen (Reaktivierung eines latenten Infektes?). Die Inzidenz maligner Transformation ist bei letzteren mit 20 % relativ häufig. Juvenile Larynxpapillome entarten fast stets nur nach Röntgenbestrahlung.

Mundschleimhautwarzen (fokale epitheliale Hyperplasie, Morbus Heck). Ein Krankheitsbild, dessen HPV-Ätiologie (HPV 13, 32) erst in den letzten Jahren erkannt wurde. Es ist durch multiple hautfarbene bis weißliche Papeln der gesamten Mundschleimhaut (Lippen, Wangen, Zunge) gekennzeichnet; gehäuft bei Indianern und Eskimos.

Differentialdiagnose. Leukoplakien, »White Sponge«-Nävus.

Maligne Entartung HPV-induzierter Läsionen. Tierische Papillomviren induzieren häufig maligne Tumoren. HPV hielt man früher diesbezüglich für eine Ausnahme. Die Irrigkeit dieser Annahme zeigte sich zuerst am Beispiel der Epidermodysplasia verruciformis.

Bereits von Pionieren der »great plains« in den USA wurde über legendäre Kreuzungen zwischen Antilopen und Kaninchen berichtet. Die wirkliche Ursache der Kaninchen-»Hörner«, das »cottontail rabbit«-Papillomavirus, wurde als eines der ersten bekannten Tumoviren von Shope 1933 in die Krebsforschung eingeführt.

Ist die Epidermodysplasie die Erkrankung mit der höchsten Inzidenz HPV-induzierter Plattenepithelkarzinome, so sind plane Kondylome als Vorläufer genitoanaler Karzinome die gravierendsten. In mehr als 90 % invasiv wachsender Zervixkarzinome kann High-risk-HPV-DNS nachgewiesen werden. Allerdings ist die maligne Transformation kein frühes Ereignis, da die Inzidenzspitzen von planen Kondylomen und Zervixkarzinomen 20 bis 30 Jahre auseinanderliegen. Auch scheint die Häufigkeit der malignen Transformation nicht besonders hoch zu sein: Nur 5–10 % der Befallenen entwickeln innerhalb von 18 Monaten mittelschwere bis schwere zervikale Dysplasien oder sogar Karzinome *in situ*, während 70 % in dieser Zeit spontan abheilen. High-risk-HPV wurden auch in Vulva-, Penis- und Analkarzinomen gefunden. Solche entstehen offensichtlich gleichfalls aus planen Kondylomen, doch scheint hier die Häufigkeit maligner Transformation niedriger zu sein. Als Grund hierfür vermutet man, daß an der Zervix zusätzliche anatomische, chemische (Nikotin!) oder infektiöse kokarzinogene Faktoren wirksam sind.

Auch in Larynxkarzinomen und Karzinomen der Mundschleimhaut wurde HPV-DNS nachgewiesen. Zuletzt wurde bei Nierentransplantierten ein Zusammenhang von epithelialen kutanen Karzinomen mit HPV offensichtlich. Mit der Entdeckung immer neuer HPV-Typen in Immunsupprimierten durch Einsatz von Sequenzierungsmethoden und PCR wird eine Rolle von HPV auch bei epithelialen Tumoren der Normalbevölkerung (der Quelle der Infektion) wahrscheinlicher.

Histologie. Viruswarzen sind durch starke Hyperkeratose, charakteristische ausgezipfelte pseudoepitheliomatöse Hyperplasie, eine bei manchen Warzentypen recht ausgeprägte Vakuolisierung im Stratum spinosum, sehr typische klumpige Beschaffenheit und Reichlichkeit der Keratohyalinkörner sowie durch eosinophile intranukleäre Einschlusskörperchen in der Höhe des Stratum granulosum gekennzeichnet. Weitere charakteristische Befunde sind Koilozyten (► s. Abb. 12.44) (koilos = hohl) und die sog. Pseudoparakeratose (kernähnliche Virus-DNS innerhalb der Hornschicht, oft in säulenförmiger Anordnung). Bowenoide Papeln zeigen

Akanthose, gestörte Stratifizierung, zahlreiche und atypische Mitosen bei Fehlen der übrigen histologischen Merkmale von Viruswarzen.

Diagnostik. Viruswarzen sind meist leicht klinisch diagnostizierbar. Flache Kondylome können mit Hilfe der Essigsäureprobe (► s. Abb. 12.39) besser sichtbar gemacht werden. In Zweifelsfällen können Viruswarzen histologisch von klinisch ähnlichen Läsionen abgegrenzt werden (seborrhoische Warzen, Plattenepithelkarzinom, Keratoakanthomen, »white sponge nevus«, Leukoplakien etc.). Der Virusnachweis kann durch Elektronenmikroskopie (nur bei Vorhandensein des Viruskapsids möglich!), durch Immunzytochemie (Peroxidase-Markierung des viralen Kapsidantigens in den obersten Schichten der Papillome; sensitiver und weniger aufwendig als Elektronenmikroskopie, Virustypisierung nicht möglich) und schließlich durch PCR erfolgen (Virusnachweis auch im unauffälligen Nachbargewebe möglich!). Die Typendiagnostik erfolgt mit molekularbiologischen Methoden inklusive Sequenzierung (für die Routine genügt der Hybrid Capture Assay).

Therapie

Ziel der Therapie ist die Entfernung der Warzen, nicht jedoch die Elimination der HPV (durch keine Therapieform erreichbar!). Bisher ist keine gänzlich befriedigende Therapieform bekannt. Die Angaben über Erfolgsraten der verschiedenen Verfahren schwanken außerordentlich: sowohl Effizienz wie Rezidivraten werden zwischen 20 und 95 % angegeben; mit Rezidivraten von 25 % innerhalb von 3 Monaten muß jedenfalls gerechnet werden. Ein leider häufig verletzter Grundsatz ist, daß Viruswarzen der Haut eine benigne, selbstlimitierte Infektion darstellen und daher nur in besonderen Fällen invasiv behandelt werden sollten – zuerst ist allen konservativen Maßnahmen der Vorzug zu geben (keratolytische Salben oder Kollodien, Hauthobeln; dies besonders bei Plantarwarzen, da hierbei durch Verdünnung der Hyperkeratose die eingestülpten spornartigen Plantarwarzen langsam auswärts wandern und dadurch die Schmerzen gemildert werden). Dies führt häufig zur (induzierten oder vielleicht auch spontanen) Abstoßung der Warzen. Bleibt dies aus, kann aggressiver vorgegangen werden (Exkochleation), wobei jedoch nicht selten ein Rezidiv zustande kommt. Ähnliches gilt für die Behandlung mit flüssigem Stickstoff. Die rezidivreichsten Methoden sind die elektroakustische Entfernung und die (leider immer wieder durchgeführte) Exzision.

Oft wirksam, aber nicht unproblematisch ist die Warzentherapie durch Kontaktsensibilisierung. Hierfür wurde früher Dinitrochlorobenzol (DNCB) verwendet, das jedoch heute wegen möglicher Karzinogenität aus dem therapeutischen Instrumentarium gestrichen wurde. Ein nicht ganz so gut wirksames Nachfolgepräparat ist Diphenylcyclopropenon (DPCP). Es wird eine auf den Applikationsort beschränkte Kon-

taktdermatitis erzeugt und durch diese die Abstoßung gelegentlich auch distanter Viruswarzen herbeigeführt (mögliche Immunreaktion gegen Virusantigene). Die DPCP-Therapie eignet sich v. a. für Warzen in Lokalisationen, wo chirurgische Eingriffe durch Narbenbildung zu permanentem Schaden führen können (z. B. perionychiale Warzen). Weitere chemische Warzenmittel sind 5-Fluorouracil (wirksam, aber etwas aggressiv) und Cantharidin (aggressiv, aber wenig wirksam).

Condylomata acuminata können zwar meist problemlos mit destruktiven Methoden entfernt werden, doch rezidivieren sie in 30–70 % der Fälle; auch Spontanheilungen kommen in 20–30 % vor. Generell ist die Behandlung umso erfolgreicher, je kleiner sie sind und je kürzer sie bestanden haben. Sie sprechen nahezu spezifisch auf Lokalapplikation von Podophyllin (30 %ig in alkoholischer Lösung) an. Podophyllin ist ein zytostatisches Substanzgemisch mit stark irritierender Wirkung, das daher nur vom Arzt angewendet werden soll.

Die Lösung wird auf die Kondylome aufgetragen (wenig!), der Überschuß sorgsam abgetupft und nach ca. einer Stunde vom Patienten mit Wasser (Sitzbad etc.) abgebadet. Innerhalb von 1 Tag kommt es zu einer (bei planmäßigem Ablauf) leichten entzündlichen Reaktion mit Koagulationsnekrose der Kondylome, die spontan abgestoßen werden. Podophyllin darf nie an 2 Tagen hintereinander angewendet werden, da die Irritation oft mit Verzögerung auftritt!

Condylomata acuminata des weiblichen Genitales können die gesamte Vagina bis zur Zervix besiedeln; in diesem Falle ist ein Versuch mit Podophyllin (besonders vorsichtig!) möglich; bei Schwangeren ist dies jedoch kontraindiziert (Resorption → Gefahr von Uteruskontraktionen und Abortus).

Kommerzielle Präparate enthalten das weniger irritative Podophyllotoxin (0,5 %) (darf auch vom Patienten selbst appliziert werden; Wirkung jedoch weniger sicher, Gefahr der Unter- und Überbehandlung).

Podophyllin wirkt besonders gut bei weichen, nicht hyperkeratotischen Kondylomen. Bei älteren Kondylomen (härter und »warziger«) kann eine Koagulation mit Trichloressigsäure (oder 70 %iger Brenztraubensäure) versucht werden (äußerst aggressiv, dem Arzt vorbehalten!) oder eine elektroakustische Abtragung erfolgen. Diese ist der letzte Ausweg, da die Gefahr der Narbenbildung besteht (cave Strikturen des Introitus vaginae oder der Urethra). Unblutig und schnell ist die Behandlung mit dem CO₂-Laser (besonders für ausgedehnte Läsionen geeignet); die Rezidivraten sind kaum besser als bei konventionellen Methoden.

Partnermanagement bei genitalen Viruswarzen: klinische Kontrolle und nötigenfalls Therapie. Eine Partnerbehandlung ist für den Patienten selbst nicht von Bedeutung, da Rezidive nicht durch Reinfektion sondern durch Reaktivierung zustande kommen. Auch Screeningtests beim Partner sind nicht sinnvoll, da dieser ver-

mutlich bereits infiziert ist und dies auch lebenslang bleibt. Ob Personen mit subklinischer HPV-Infektion ebenso infektiös sind wie solche mit klinischen Läsionen, ist unklar.

Die Behandlung chronisch rezidivierender Viruswarzen mit Interferonen war bis vor kurzem ein Hoffungsgebiet, hat jedoch gerade bei hartnäckigen Warzen insgesamt enttäuscht. Wirksam sind Interferone am ehesten bei intraläsionaler oder adjuvanter systemischer Anwendung. **Imiquimod**, eine bei lokaler Anwendung Interferone und andere Zytokine induzierende Substanz, ist bei Kondylomen und anderen Warzentypen gut wirksam (auch bei manchen epithelialen Tumoren der Haut) und seit kurzem zugelassen. Eine vielversprechende antivirale Substanz zur topischen Anwendung bei hartnäckigen HPV-Läsionen ist Cidofovir.

Eine vielleicht revolutionierende Strategie bahnt sich in der Entwicklung von HPV-Vakzinen an. Bei Rindern kann durch einen DNS-freien Impfstoff aus gentechnologisch hergestellten virusähnlichen Partikeln (nur dreidimensional intakte Proteine tragen die wichtigen Epitope für virusneutralisierende Antikörper) die Infektion mit Papillomviren verhindert werden. Zytotoxische T-Zellen im Zusammenspiel mit einer Immunreaktion vom verzögerten Typ (eine der Tuberkulinreaktion ähnliche Hauttestreaktion gegen HPV-Antigene konnte mittels Intrakutantest nachgewiesen werden) vermitteln wahrscheinlich die

Regression von bestehenden Läsionen. Die Erkenntnis, daß virale Onkogene (z. B. HPV-16 E7) in fortgeschrittenen Zervixkarzinomen als Tumorantigene persistieren, läßt auch auf die Möglichkeit einer »therapeutischen Impfung« bei Krebspatienten hoffen.

12.2.6 Infektionen durch die Herpesvirusgruppe

Die Herpesviridae umfassen zahlreiche animale und 8 humanpathogene Vertreter, die nach Pathogenität, Tropismus und Vermehrungseigenschaften in 3 Unterfamilien eingeteilt werden: **Alpha**-Herpesviren (breites Wirtsspektrum, kurze Replikationszeit, Persistenz in Ganglienzellen), **Beta**-Herpesviren (schmales Wirtsspektrum, langsame Replikation) und **Gamma**-Herpesviren (sehr enges Wirtsspektrum, Infektion von B- und T-Lymphozyten, epithelialen und mesenchymalen Zellen). Die humanen Herpesviren (HHV) sind in [Tabelle 12.8](#) dargestellt. Animale Herpesviren sind für den Menschen in der Regel apathogen (Ausnahme: Herpesvirus simiae-Erreger einer seltenen, meist tödlich verlaufenden ascendierenden Myelitis).

Die humanen Herpesviren sind weitverbreitete Erreger sehr unterschiedlicher und wichtiger Krankheiten. Sie sind in Struktur und Morphologie gleich oder ähnlich:

Tabelle 12.8. Klassifikation der Infektionen durch humane Herpesviren (HHV)

		Primärinfektionen	Rezidivmanifestation	latent in	Übertragung durch	Assoziation mit Neoplasien
Alpha-Herpesviren	HHV 1: Herpes simplex Virus 1 (HSV 1)	Gingivostomatitis herpetica	Rezidiv. Herpes simplex (labialis)	Trigeminusganglion	Speichel	-
	HHV 2: Herpes simplex Virus 2 (HSV 2)	Vulvovaginitis herpetica, diss. perinatale Infektion	Rezidiv. Herpes simplex (genitalis)	Dorsalganglien lumbal, sakral	Sexualkontakt, perinatal	-
	HHV 3: Varizella-Herpes-zoster-Virus (VZV)	Varizellen	Herpes zoster	Dorsalganglien	Tröpfcheninfektion	-
Beta-Herpesviren	HHV 5: Zytomegalie-Virus (CMV)	Zytomegalie der Neugeborenen; Mononukleose bei jungen Erwachsenen	Asymptomatisches Virusshedding; schwere Systeminfektion bei Immundefizienten (Transplantierte, HIV-Infizierte)	Lymphozyten, Leukozyten, Hepatozyten	diaplazentar, perinatal, Sekrete (genital, Urin, Speichel), Bluttransfusion, Transplantation	-
	HHV 6 und 7: Herpesvirus 6 und 7	Roseola infantum	asymptomatisches Virusshedding, Pneumonie bei Immundefizienten	B- und T-Lymphozyten	Speichel, Tröpfcheninfektion	-
Gamma-Herpesviren	HHV 4: Epstein-Barr-Virus (EBV)	Infektiöse Mononukleose	0	B-Lymphozyten	Speichel, Tröpfcheninfektion	Burkitt-Lymphom, andere B-Zell-Lymphome, nasopharyngeales
	HHV 8: Herpesvirus 8	?	?	?	Sexualkontakt, parenteral	Karzinom Kaposi-Sarkom

sphärische doppelsträngige DNS-Viren von (mit ihrer Lipoproteinhülle) bis ca. 200 nm Durchmesser (nach den Poxviren die größten Viren). Sie werden im Kern repliziert, beziehen ihre Hülle von der Kernmembran (unikal unter den Viren) und besitzen viruseigene Replikationsenzyme von ausreichend unterschiedlicher Struktur gegenüber körpereigenen Enzymen, so daß ihre therapeutische Hemmung möglich ist (Acyclovir und Analoge).

Die humanen Herpesviren besitzen eine – bei den einzelnen Vertretern verschieden ausgeprägte – Affinität zu bestimmten Geweben: **Epidermo-, Lympho- und Neurotropie**. Hautmanifestationen nehmen bei vielen einen wichtigen Platz ein. Wesentliches Merkmal der humanen Herpesviren ist ihre Neigung zur **Latenz**, d. h. dem Verbleiben der Virus-DNS **ohne** (bzw. nahezu ohne) Proteinsynthese, in bestimmten Geweben (Spinalganglien bei HSV, VZV, B-Lymphozyten bei EBV). Aus der latenten Phase können die Viren durch Trigger, ev. auch Sinken der Immunlage **reaktiviert** werden und zum klinischen Rezidiv führen. Alle Herpesvirusinfektionen treten daher bei Immundefizienz gehäuft und unter aggraviertem klinischen Bild auf.

Manche animalische Herpesviren sind Erreger von Tiertumoren. Von den humanen Herpesviren ist EBV mit dem Burkitt-Lymphom und dem nasopharyngealen Karzinom assoziiert.

Infektionen mit Herpes-simplex-Virus 1 und 2

Erreger. HSV ist obligat menschenpathogen (kein Tierreservoir!) und kommt in zwei Serotypen vor: HSV 1 und 2. Diese Typen sind morphologisch identisch, jedoch durch ihre klinischen und epidemiologischen Muster, durch das typenspezifische Glykoprotein G der Hülle sowie durch Restriktionsenzym-Analyse unterscheidbar. HSV 2 gilt als etwas aggressiver als HSV 1 und besitzt höhere Neurotropie.

Nach einer alten Faustregel ruft HSV 1 Infektionen oberhalb der Gürtellinie hervor, HSV 2 (Herpes genitalis) unterhalb derselben. Diese Regel wird allerdings dadurch unterbrochen, daß beide Typen durch orogenitale Kontakte an die »falsche« Stelle plaziert werden können (jeweils ca. bei 10 %).

Epidemiologie. Infektionen mit HSV sind weltweit sehr häufig. Die Durchseuchung der Bevölkerung mit HSV 1 steigt während der Kindheit konstant an und erreicht mit der Pubertät ca. 80 %. Bei HSV 2 steigt die Kurve, dem Übertragungsmodus entsprechend, erst ab der Pubertät und langsamer an und erreicht im Erwachsenenalter ca. 20 % (mit großen Schwankungen in verschiedenen sozialen Straten). Herpes genitalis ist eine »sexually transmitted infection« und zwar, zumindest in den USA, deren häufigste.

Wie bei allen STI stieg die Inzidenz des Herpes genitalis in den 70er- und 80er-Jahren an und nahm in der letzten Dekade wieder ab. In Groß-

britannien beträgt der Herpes genitalis etwa 10 % der STI. Die Daten über die Prävalenz in einzelnen Gruppen und Ländern schwanken beträchtlich; dies ist nicht nur abhängig von der tatsächlichen Durchseuchung sondern auch vom Gesundheitsbewußtsein und den gegebenen diagnostischen Möglichkeiten. In einer Studie in Seattle (USA) hatten 22 % der an STI-Kliniken untersuchten Frauen Läsionen eines Herpes genitalis, 4 % waren asymptomatische Ausscheider, 74 % hatten spezifische Antikörper gegen HSV 2.

Übertragung. HSV ist wegen seiner Lipoproteinhülle sehr empfindlich gegen Austrocknung und mit Desinfektionsmitteln und Seife leicht inaktivierbar. Es überlebt nur kurz außerhalb des Körpers und wird daher nicht durch unbelebte Gegenstände sondern nur durch direkten Kontakt übertragen. Hauptvektor von HSV 1 ist der Speichel (Küssen!), von HSV 2 der Sexualekontakt. HSV kann die Hornschicht nur durch Eintrittspforten penetrieren (Inokulation – Biß! oder Läsionen – Ekzeme!). Die Primärinfektion tritt daher in der Regel an der leichter penetrierbaren Mund- oder Genitalschleimhaut auf.

Diese Eigenschaften teilt HSV mit allen Erregern von STI (s. diese). HSV 2 wird leichter von der Frau auf den Mann übertragen als umgekehrt.

Die wichtigste Infektionsquelle ist der chronisch-rezidivierende Herpes simplex. Das Infektionsrisiko ist bei floriden Läsionen am höchsten, wegen der nicht seltenen asymptomatischen Virusfreisetzung (»shedding«) aber auch im Intervall nicht gleich Null (epidemiologisch ist letztere zumindest gleich wichtig).

Cave

Das hohe Infektionsrisiko hat wichtige praktische Konsequenzen für den Krankenhausbetrieb. Personal mit aktivem oralem Herpes simplex darf nicht auf Stationen für Kleinkinder (insbesondere Ekzembkinder!), Immundefiziente, Verbrennungen u.a.m. arbeiten. Schleimhäute dürfen wegen der Inokulationsgefahr grundsätzlich nur mit behandschuerter Hand berührt werden (Zahnmedizin!). Personal mit Inokulationsherpes an den Händen sollte während der Zeit aktiver Läsionen generell nicht mit Patienten arbeiten. Es gibt jedoch keinen Hinweis, daß genitaler Herpes simplex ein Risiko für Patienten darstellt. Jedenfalls kann die Übertragung von Herpes simplex im Spital durch strikte Befolgung von Standard-Hygiene-Richtlinien vermieden werden. Bei chronisch-rezidivierendem Herpes genitalis sollte kein ungeschützter Verkehr erfolgen.

HSV 2 kann durch Aszension nach Blasenruptur oder beim Geburtsvorgang auf das Neugeborene übertragen werden und zur bedrohlichen neonatalen Herpessepsis führen (Herpes genitalis einer Gebärenden ist Indikation zum Kaiserschnitt!). Diaplazentare Übertragung wurde beschrieben, ist aber sehr selten (daher **keine** Mißbildungen des Fötens!).

Pathogenese. Die verschiedenen Erscheinungsbilder der HSV-Infektion entsprechen dem gesetzmäßigen Ablauf der Auseinandersetzung zwischen Virus und Wirtsorganismus. Grundsätzlich kann man zwischen Primärinfektion, reaktiverter Infektion und Reinfektion unterscheiden (■ Abb. 12.45).

Primärinfektion. Der Erstkontakt mit HSV führt überwiegend (insbesondere bei Kindern < 5 Jahren) zur **subklinischen** Infektion (die Durchseuchung der Bevölkerung ist ungleich höher als die beobachtete Inzidenz von Primärinfektionen). Die **manifeste** Primärinfektion betrifft fast ausschließlich Mund- oder Genitalschleimhaut. Sie kann milde, aber auch dramatisch verlaufen (s. unten). Virusreplikation führt zur Zytolyse der Epithelzellen – Bläschen!, lokaler Entzündung und Lymphadenitis. HSV treten über die Lymphwege in die Blutbahn und bewirken eine meist folgenlose Virämie; bei unterernährten Kindern oder Immundefizienten kann eine disseminierte Infektion entstehen. Gleichzeitig ascendieren sie über die sensiblen Hautnerven zu den regionären Dorsalganglien (Trigeminusganglion bei HSV 1, Lumbal- und Sakralganglien bei HSV 2) und bleiben dort zeitlebens in latenter Form liegen. Der Betroffene wird nun entweder zum asymptomatischen Virusträger oder aber es kommt (bei etwa der Hälfte) zur Reaktivierung.

Bei latenter Infektion liegt das Virusgenom extrachromosomal in stabiler Form vor, exprimiert nur begrenzt virale Gene, produziert keine Virusvorstufen und schädigt die Wirtszelle nicht: Zur Virusvermehrung notwendige Gene sind ausgeschaltet, lediglich die sog. »latency associated transcripts« werden kodiert.

Sowohl subklinische wie manifeste Primärinfektion führen zur typenspezifischen, aber nur partiellen Immunität. Neutralisierende Antikörper gewähren einen begrenzten Infektionsschutz gegen denselben Typ (nur wenig gegen den anderen – z. B. mildert frühere Infektion mit HSV 1 eine Neuinfektion mit HSV 2 ab), verhindern aber nicht die Reaktivierung. Zelluläre Mechanismen unterdrücken die Reaktivierung und eliminieren virusinfizierte Zellen (Verkürzung der Krankheitsdauer).

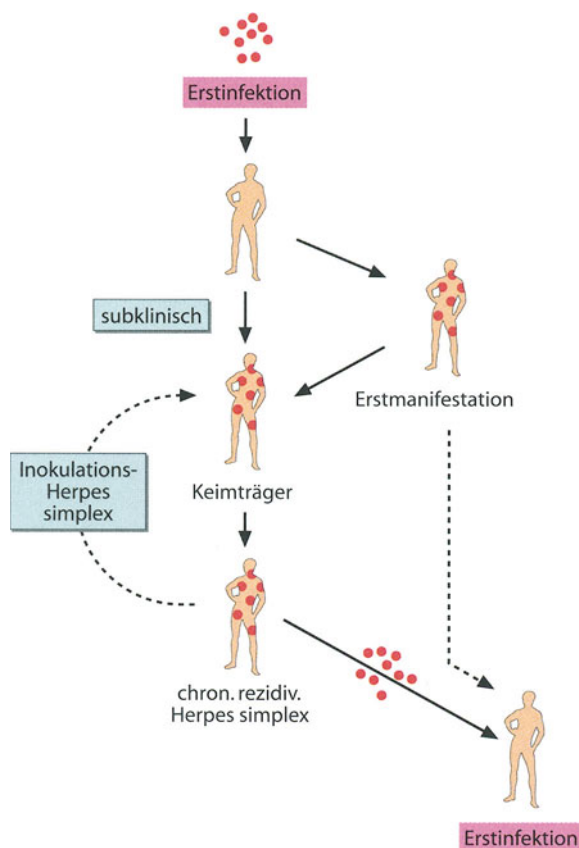
Reaktivierung. Diese wird durch exogene oder endogene Triggerfaktoren ausgelöst: UV-Licht – »Gletscherblasen«, Fieber – »Fieberblasen«, Menstruation – »Herpes menstrualis«, passagere Senkung der Abwehrlage – Unfall-, Operationsschock, Infektionen, lokales Trauma (Geschlechtsverkehr) möglicherweise auch psychische Ursachen (Streß). Die Virussynthese setzt wieder ein, die Viren descendieren – abermals entlang der sensiblen Nerven – in die Haut, replizieren in dieser und breiten sich durch Zell-Zellkontakt aus (**Rezidiv**). HSV 2 ist rezidivfreudiger als HSV 1.

Rezidive können entweder als einmalige Episode oder wiederholt auftreten (**chronisch-rezidivierender Herpes simplex**), in seltenen Fällen enorm häufig (z. B. in 2–3-wöchigen Abständen). Die Rezidive können durch viele Jahre erfolgen, werden in der Regel aber seltener und milder und bleiben schließlich ganz aus (»Ausbrennen«). Der rezidivierende Herpes simplex ist die bei weitem häufigste Manifestation der HSV-Infektion (»Herpes labialis«, »Herpes genitalis«).

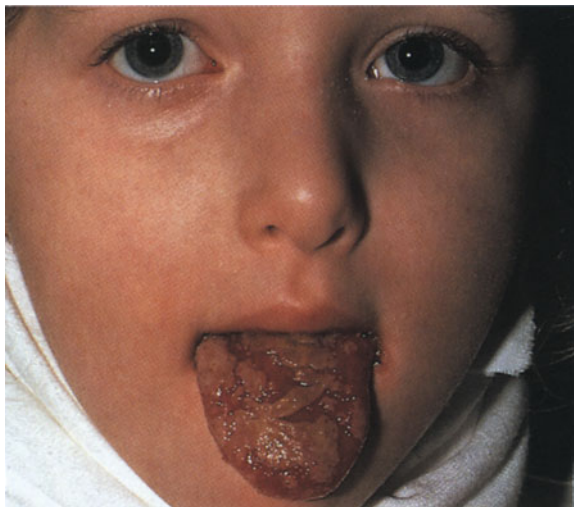
Eine **Reinfektion** (»Inokulations-Herpes-simplex«) ist wegen der inkompletten Immunität in allen Stadien möglich. Sie erfolgt durch Inokulation oder durch Kontamination von Hautdefekten.

Klinik

Grundmorphie des Herpes simplex sind juckend-brennende, in Gruppen stehende Bläschen auf entzündlicher Haut. Ursache dieser Anordnung in Gruppen ist die Neigung der HSV, sich peripher durch Zell-Zellkontakt auszubreiten. Die Bläschen trüben sich nach einigen Tagen ein, verkrusten und trocknen ab. Bei Immundefizienz können sie sich in Nekrosen und Geschwüre umwandeln. Histologisch handelt es sich um intraepidermale Bläschen durch Spongiose, ballonierende Degeneration und Virusakantholyse. Charakteristisch sind die sog. Virusriesenzellen (akantholytische Epidermalzellen mit riesigen, meist mehreren Zellkernen), die durch Synzytienbildung entstehen und Grundlage des Tzanck-Tests sind (s. unten). In manchen Zellen sind nukleäre Einschlusskörperchen nachweisbar.



■ Abb. 12.45. Infektionskette bei Herpes simplex



■ Abb. 12.46. Gingivostomatitis herpeticum. Diffuse Schwellung und Rötung der gesamten Zunge, oberflächliche Nekrose, düsterrote Erosionen

Manifestationen der Primärinfektion. Man unterscheidet:

Herpetische Gingivostomatitis (■ Abb. 12.46) (alter Name: »Stomatitis aphthosa«). Meist im Kindesalter. Nach einer Inkubationszeit von 3 bis 10 Tagen entsteht eine diffuse, sehr schmerzhaft Rötung meist der gesamten Mundschleimhaut und des Pharynx. Zahlreiche Bläschen treten auf und wandeln sich nach einigen Tagen in schmierig belegte, konfluierende, ausgedehnte, oberflächliche Erosionen um. Häufig hohes Fieber, Lymphadenitis, erschwerte Nahrungsaufnahme, Foetor ex ore, Sialorrhö. Spontanheilung nach ca. 2 Wochen. Nicht selten abseitig gelegene Herde durch Autoinokulation (z. B. um die Augen). **Differentialdiagnose.** Herpangina, Stevens-Johnson-Syndrom, herpetiforme Aphthen, Streptokokken-Pharyngitis, Plaut-Vincent-Angina.

Herpetische Vulvovaginitis (■ Abb. 12.47). Ein analoges Bild am weiblichen Genitale, hauptsächlich bei jungen Frauen. Die Vulva ist diffus geschwollen, gerötet und mit zahlreichen sehr schmerzhaften Bläschen besetzt. Diese können sich auch in die Vagina, Urethra und selbst Harnblase fortsetzen (dementsprechend die Beschwerden: Dysurie, manchmal Hämaturie, Harnretention). Hohes Fieber, beidseitige Lymphadenitis; manchmal aseptische Meningitis, selten Radikulomyelitis. Dauer bis Abheilung: ca. 3 Wochen. Extragenitale Begleitherde durch Autoinokulation sind häufig. Differentialdiagnose: Aphthen, Kontaktdermatitis, Lues II, Kandidiasis.

Herpetische Zervizitis. Häufiges Begleitsymptom der Vulvovaginitis, gelegentlich auch alleinige Manifestation; in diesem Fall klinisch oft wenig auffällig (mukopurulenter Fluor, Systemzeichen). Herpetische Zervizitis ist eine häufige Ursache zervikaler Ulzerationen; sie führt häufig zur asymptomatischen Virusausscheidung.



■ Abb. 12.47. Vulvovaginitis herpeticum. Massive Rötung und Schwellung der Vulva, eitrig-fluor, zahlreiche oberflächlich nekrotische Läsionen

Herpetische Balanoposthitis. Ein der Vulvovaginitis analoges Zustandsbild beim Mann, seltener und meist milder verlaufend.

Herpetische Proktitis. Eine herpetische Primärinfektion bei genitoanalem Sexualkontakt. Ein schmerzhaftes, mit Tenesmen, Harnverhaltung und Allgemeinsymptomen verbundenes Geschehen. Bläschen, Erosionen und Schwellung in der Analregion bis zur Kryptenlinie.

Herpetische Keratokonjunktivitis. Eine folliculäre Konjunktivitis mit Blepharitis, meist einseitig, begleitendes Lidödem und Lymphadenitis. Häufig auch Opazitäten und heftig schmerzhaft Erosionen bzw. dendritische Ulzera der Kornea. Diagnose mit Spaltlampe, Fluoreszeinfärbung. Spontane Ausheilung erfolgt in ca. 2 Wochen und ist meist komplett. Rezidive sind häufig und führen durch progrediente Vernarbung zur Sehbehinderung (häufigste Form von infektiös bedingter Blindheit in den entwickelten Ländern). Meist durch HSV 1.

Eine **herpetische Primärinfektion der Körperhaut** ist an gesunder Haut selten und verläuft milde. Hingegen werden **Läsionen** der Haut leichter besiedelt: traumatische Erosionen, M. Darier, vor allem jedoch Ekzeme.

Das **Ekzema herpeticum** (■ Abb. 12.48) ist eine Herpes-simplex-Superinfektion der Neurodermitis, seltener anderer Ekzemtypen (bei Neurodermitis begünstigen nicht nur die Substanzdefekte die Infektion, sondern auch die mit ihr verbundene Abwehrschwäche), ein hoch fieberhaftes, schweres Krankheitsbild. Dem Bild der Neurodermitis aufgepfropft finden sich multiple, disseminierte, häufig zu großen Beeten konfluierende Herpesbläschen, die nach einigen Stunden bis Tagen platzen und zu multiplen, kleinen, runden, wie **ausgepunkt** aussehenden Erosionen führen (diagnostisches Zeichen). Spontanheilung nach ein- bis mehrwöchigem Verlauf.



■ Abb. 12.48. Eczema herpeticum. Zahlreiche konfluierende hämorrhagisch-nekrotische (wie »ausgepunte«) Erosionen an Gesicht und Hals. Die präexistente Neurodermitis ist hier schlecht erkennbar

Komplikation. Disseminierte Herpes-simplex-Infektion (Enzephalitis). Herpetische Reinfektion oder Reaktivierung in Form des Eczema herpeticum kommen vor, verlaufen aber milder.

Differentialdiagnose. Impetiginisiertes Ekzem, Eczema vaccinatum.

Manifestationen der reaktivierten Infektion: (chronisch-) rezidivierender Herpes simplex. Diese ist die häufigste Manifestation des Herpes simplex (ca. 20 % der Bevölkerung). Er kann aus der primären Infektion in allen Lokalisationen hervorgehen und unterscheidet sich von dieser in mehreren Aspekten:

- die Läsionen sind in der Regel weniger ausgedehnt, weniger entzündlich, weniger schmerzhaft und heilen schneller ab (5–8 Tage);
- in der Regel keine Systemzeichen;
- Prodromalerscheinungen;
- Lokalisation zwar in der **Region**, aber häufig nicht streng am **Ort** der Primärinfektion. So tritt der rezidivierende Herpes simplex nach Primärinfektion der Mundschleimhaut **kaum je** wieder dort auf, sondern an den Lippen (Bevorzugung der Haut-Schleimhautgrenzen), nach genitaler Primärinfektion oft an den Hinterbacken (Herpes glutäalis). Er »wandert« in der Region (z. B. an verschiedenen Stellen der Lippen), auch unter Überschreitung der Medianlinie (Ursache: Ausbreitung von HSV durch Zell-Zellkontakt). Bevorzugte Lokalisation sind ferner Narben.

»Aphthöse« Läsionen der Mundschleimhaut werden häufig fälschlich dem Herpes simplex zugeschrieben. Meist handelt es sich um chronisch-rezidivierende Aphthen, Erythema multiforme oder andere blasenbildende Dermatosen.

Die Rezidivhäufigkeit schwankt von einigen Episoden im Leben bis zu mehreren im Monat (s. oben; im Durchschnitt 3–4 Episoden/Jahr); spontane Ausheilung nach Jahren. Ähnlich graduell verschieden ist die Symptomatik: Sie reicht von ausgedehnten multiplen Herden mit Systembeschwerden bis zu kaum merkbarer Schwellung mit juckend-brennender Mißempfindung.

Cave

Chronisch-rezidivierender Herpes simplex ist der wichtigste Trigger des Erythema exudativum multiforme! Herpes genitalis ist eine wichtige Eintrittspforte für die HIV-Infektion.

Klinik. Episoden eines rezidivierenden Herpes simplex kündigen sich einige Stunden vor Auftreten der Hautläsionen durch ein charakteristisch kitzelnd-juckendes Brennen an (Prodrom). Der typische Herd ist eine bis münzgroße (< 1 cm²), erythematös-ödematöse Läsion mit gruppierten Bläschen von wasserklarem Inhalt. Im Laufe einiger Tage Eintrübung, Eintrocknung, Verkrustung, Rückgang der Entzündung und Abheilung (bei schweren Fällen mit atrophen Narben). Bei stärkerer Entzündung begleitende Lymphadenitis. Prädilektionsstellen: Lippenrand, Gesicht (HSV 1), Genitale, Sakralgegend (HSV 2) (■ Abb. 12.49).

Differentialdiagnose. Primäre HSV-Infektion, abortive Fälle von Herpes zoster (Unterscheidungsmerkmal: Im Zosterherd sind sämtliche Bläschen gruppenweise im gleichen Entwicklungsstadium, bei Herpes simplex gemischt); Pyodermien, Anguli infectiosi, Druck- und Scheuerstellen, chronisch rezidivierende Aphthen, Reinlichkeitsbalanitis und posttraumatische Balanitis.

Chronisch-rezidivierender Herpes genitalis ist nicht selten die Quelle beständigen schlechten Gewissens (oft nicht zu Unrecht). Letzteres



■ Abb. 12.49. Herpes glutäalis. In Fällen wie diesem ist die Differentialdiagnose zwischen Herpes simplex und abortivem Herpes zoster schwer zu stellen. Das etwas unterschiedliche Alter der Einzelläsionen innerhalb einer Gruppe spricht für Herpes simplex

führt zur Überbeobachtung und Überinterpretation genitaler Symptome.

Fallbericht

Ein 37-jähriger Kaufmann, seit 3 Jahren glücklich verheiratet und Vater einer Tochter, gerät auf seinen häufigen und weiten Reisen immer wieder auf Abwege. Eine schon vor der Ehe erworbene genitale Herpesinfektion rezidiert seinen Angaben nach immer nach solchen Gelegenheiten. Nach Hause zurückgekehrt, enthält er sich des ehelichen Verkehrs, da seine Frau – wie er sicher ist – sich von ihm trennen würde, würde er sie anstecken. Innerhalb eines Jahres suchte er den Dermatologen ganze 22 Mal auf (unangemeldet, zu den unglücklichsten Tageszeiten), um neue vermeintliche Herpesläsionen vorzuzeigen. Oft handelte es sich dabei um milde Rötungen, meist um nichts. Einmal schlägt er vor, die Ehefrau mitzunehmen, um sie geheim und unter falschem Vorwand auf »Herpes« untersuchen zu lassen. Eines Tages kehrte der Patient nicht wieder. Man sieht ihn gelegentlich bei sozialen Anlässen – gemeinsam mit der Ehefrau.

Manifestationen der Reinfektion. Der **Inokulations-Herpes-simplex** (■ Abb. 12.50) ist klinisch dem rezidivierenden Herpes simplex ähnlich. Er tritt entweder nach Inokulation auf, typischerweise durch Bisse (häufig an den Fingern lokalisiert, Paronychie-artiges Bild; medizinisches Personal!) oder nach Superinfektion von Substanzdefekten (Schürfwunden – »Herpes gladiatorum« bei Ringern etc.; Verbrennungen). Sowohl HSV 1 als auch 2.

Herpesinfektion bei Immundefizienz. Herpes simplex ist eine wichtige Ursache der Morbidität und Mortalität von Patienten mit schwerer Defizienz der zellulären (nicht humoralen!) Immunität (AIDS, Lymphome, Leukämien, Autoaggressionskrankheiten, seltener nach Organtransplantationen, nach Steroidtherapie und bei Marasmus). Die Manifestationen können umschrieben (vegetierender Herpes simplex) oder disseminiert auftreten. **Herpes-simplex-Enzephalitis.** Eine Komplikation bei Immundefizienten (manchmal auch bei Immunkompetenten – die häufigste Form sporadischer Enzephalitis). Mit Ausnahme der neonatalen Herpes simplex-Infektion wird sie meist durch HSV 1 hervorgerufen. Infektionsweg: wahrscheinlich über olfaktorische Fasern oder den N. Trigemini. Meist akuter Beginn, hohes Fieber, Bewußtseinstrübung, fokale neurologische Zeichen (Temporallappen ist am häufigsten befallen). Diagnose durch HSV-DNS-Nachweis im Liquor (PCR), EEG. Unbehandelt hohe Mortalität (ca. 70 %).



■ Abb. 12.50. Inokulations-Herpes simplex (wie er etwa bei Zahnärzten, Krankenschwestern und Ringkämpfern vorkommt – Biß in den Finger!)



■ Abb. 12.51. Nekrotisierender hämorrhagischer Herpes simplex im Analbereich bei HIV-infiziertem Mann

Herpes simplex vegetans (■ Abb. 12.51 u. 12.52): eine schwere Verlaufsform des Herpes simplex bei immundefizienten Patienten (AIDS, Lymphome unter Chemotherapie). Ausgeprägte Formen sind (nur!) wegen der Verfügbarkeit der Virustatika selten. Er beginnt gewöhnlich mit einer vorerst unauffälligen Episode eines chronisch-rezidivierenden Herpes simplex; statt Ausheilung wandeln sich die Läsionen in tiefe matschige, schmerzhaft Nekrosen und Ulzera um, die sich langsam (bis Monate!) aber stetig und schrankenlos peripher ausbreiten. Gelegentlich Befall der Haarfollikel (Herpes-simplex-Follikulitis). Typische Lokalisation: Lippen, Gesicht, Mundhöhle; Anogenitalregion. **Differentialdiagnose.** Pyoderma gangränosum.

Organmanifestationen können bei schwerer Immundefizienz primär oder durch Ausbreitung aus einem vegetierenden Herpes entstehen. Hauptbetroffene Organe sind Ösophagus, Lunge, Leber, Darm (häufig durch



■ Abb. 12.52a,b. Vegetierender Herpes simplex bei chronisch lymphatischer Leukämie. Bei dieser Patientin traten im Rahmen der Progression des Grundleidens mehrere Herpes simplex-Herde an den Lippen auf (an Stellen, wo schon früher ein chronisch rezidivierender Herpes simplex bestanden hatte). Die Herde breiteten sich unaufhaltsam aus und wandelten schließlich die gesamte Lippen- und Mundschleimhaut in eine Nekrose-Platte um. Die Aufnahmen (a) und (b) wurden im Abstand von ca. 1 Monat gemacht. Die Patientin verstarb einige Tage später. Beachte: Dieser Krankheitsfall ereignete sich vor der Acyclovir-Ära

Verschlucken von HSV aus vegetierender Herpesstomatitis oder durch Magenschläuche).

Herpes genitalis und Schwangerschaft. Erstinfektion während der Schwangerschaft führt in bis zu 50 % zum Abort; rezidivierender H. genitalis beeinflusst die Schwangerschaft nicht.

Herpes simplex-Infektion des Neugeborenen. Diese wegen der physiologischen Abwehrschwäche des Neugeborenen schwerwiegende Komplikation wird vorwiegend durch HSV 2, in bis zu 35 % auch durch HSV 1 verursacht und hat

eine publizierte Inzidenz von 1/2500 bis 1/26.000 Geburten. Die Übertragung erfolgt durch Aszension oder beim Durchtritt durch den Geburtskanal. Risikofaktoren sind Frühgeburtlichkeit und Verwendung von Kopfelektroden am Fötus. Weitere Faktoren sind: der Virustyp (das aggressivere und stärker neurotrope HSV 2 verursacht häufiger neurologische Komplikationen), die Klinik des mütterlichen H. genitalis (je ausgeprägter, desto höher die Infektionsgefahr; bei primärem H. genitalis bis 50 %), der anatomische Ort der Virusausscheidung, passiver Transfer von mütterlichen Antikörpern. Bei floridem H. genitalis zum Zeitpunkt der Geburt wird in den USA zur Verhinderung der Übertragung die Sektio empfohlen. Asymptomatische Virusausscheidung der Mutter scheint jedoch die häufigere Infektionsquelle zu sein (nach Studien in den USA bis zu 70 % der Kinder mit H. neonatorum). Immerhin 0,35 % aller Frauen sind zum Zeitpunkt der Geburt Virusausscheider. Das Risiko der Transmission ist bei erst kurz zurückliegendem Rezidiv bis 10mal höher.

Symptome beginnen Tage bis Wochen nach der Geburt, das Spektrum der Manifestationen ist breit: neben mehr umschriebenen Bläschen kommen disseminierte, generalisierte Herpeseruptionen vor (Bläschen oder »ausgepunte« Erosionen; manchmal aphlegmatisch oder sogar fehlend) mit Übergang in septische Bilder mit schweren Systemzeichen, schneller Ausbreitung in innere Organe, insbesondere das ZNS. Unbehandelt hohe Mortalität (ca. 70 %).

Diagnostik. Das klinische Bild ist in der Regel typisch genug zur eindeutigen Diagnose; Schwierigkeiten können sich beim H. genitalis (s. S. 965), disseminierten Herpesinfektionen und beim Herpes simplex vegetans ergeben. Folgende Methoden des Virusnachweises stehen zur Verfügung:

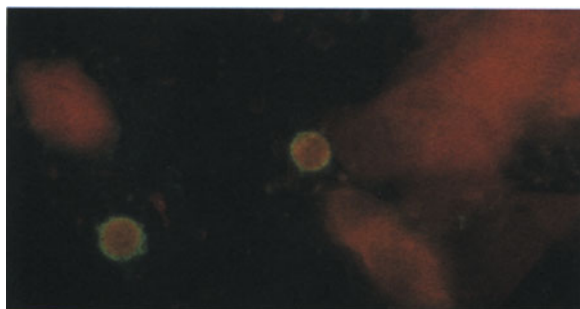
Viruskultur in etablierten Zellkultursystemen. Dieser »Goldstandard« ist für Routinezwecke zu aufwendig, jedoch geeignet für spezielle Fragen (z. B. asymptomatisches Virusshedding). Aus den Kulturen wird der Virustyp mit monoklonalen Antikörpern gegen spezifische Oberflächenglykoproteine bestimmt (Fluoreszenzmikroskopie, ELISA).

Direkte Immunfluoreszenz an Ausstrichpräparaten vom Bläschengrund mit monoklonalen Antikörpern: hohe Sensitivität (80 % im Vergleich zur Kultur), schnell, Identifikation sowohl von Virusart als auch -typ möglich (■ Abb. 12.53).

Antigennachweis (HSV-1 und -2) mittels ELISA.

PCR: bei speziellen Fragestellungen (z. B. Nachweis der HSV-DNS im Liquor bei Verdacht auf H. neonatorum).

Schnelltests: der Tzanck-Test (gefärbtes Ausstrichpräparat aus dem Herpesbläschen) zeigt die typischen akantholytischen Virusriesenzellen; wegen geringer Sensitivität obsolet. **Negative stain-Präparate** (elektronenmikroskopischer Nachweis von Viruspartikeln;



■ Abb. 12.53. Herpes simplex Typ II (Immunfluoreszenznachweis aus Bläschenabstrich). Die gefärbten abgerundeten (akanttholytischen) Keratinozyten exprimieren an der Zelloberfläche Virusantigene

Kohlebedampfung läßt die Viren als helle sphärische Partikel über dem elektronendichten Hintergrund erscheinen – ■ Abb. 12.54). Diese älteren Methoden erlauben nur die Diagnose »Herpesviren«, jedoch keine Differenzierung zwischen HSV bzw. dessen Typen und VZV oder anderen Herpesviren. Ähnliches gilt für die Histologie.

Serologische Testmethoden spielen nur eine geringe Rolle, da 90 % der Erwachsenen IgG-Antikörper gegen HSV besitzen, IgM-Antikörper nur bei etwa 1 % von akutem H. simplex nachweisbar sind, und die Differenzierung von HSV-1 und -2 mittels kommerzieller Testkits noch nicht möglich ist. Eine Serokonversion findet nur beim primären Herpes simplex statt, Titeranstiege sind bei klinischem Rezidiv nicht stets nachweisbar. Western Blot-Methoden ermöglichen die Differenzierung der Antikörper und haben eine höhere Sensitivität.

Therapie. Diese richtet sich nach der klinischen Symptomatik. Primäre herpetische Infektionen werden bei mildem Verlauf symptomatisch behandelt (Mundspülungen bzw. Sitzbäder, entzündungshemmende Mittel,

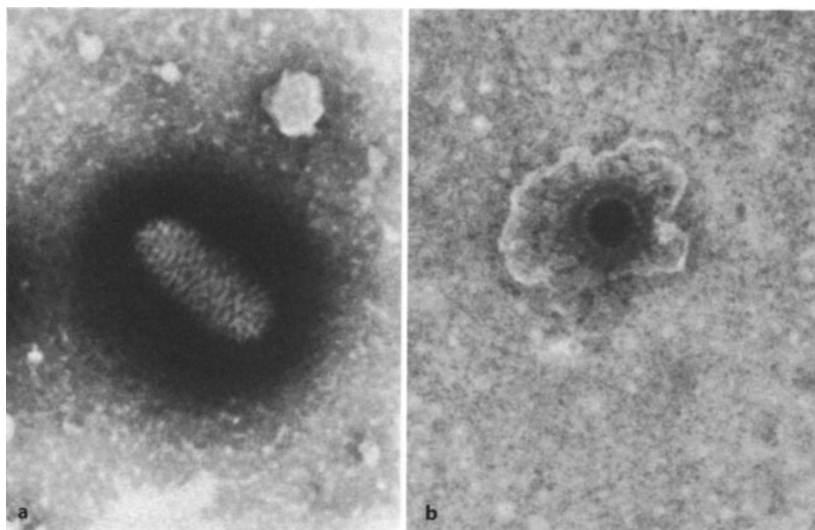
Analgetika); Applikation von Lokalanästhetikalösungen kann indiziert sein (cave: Kontaktallergie). Schwerer verlaufende Erstmanifestationen und ausgedehnte Rezidive (insbesondere bei Verdacht auf Immundefizienz) werden systemisch behandelt (Acyclovir, Valaciclovir – eine Prodrug des Acyclovir mit besserer Resorption, Famciclovir – ein verwandtes Purinanalogs); diese stoppen innerhalb kurzer Zeit die Virusreplikation, mildern die klinische Symptomatik, reduzieren die Neubildung von Läsionen und verkürzen die Abheilungszeit, verhindern aber nicht das Latentwerden der Infektion.

Erstmanifestation. Acyclovir 200 mg p. o. 5 x/Tag (bei schwerem Verlauf: 5–10 mg/kg KG i. v. alle 8 Stunden) 5–10 Tage bzw. bis zur klinischen Rückbildung. Alternativen: Valaciclovir 500 mg p. o. 2 x/Tag oder Famciclovir 250 mg p. o. 3 x/Tag, jeweils durch 5 Tage.

Herpes simplex recidivans. Die Behandlung eines ausgeprägten chronisch-rezidivierenden H. simplex ist trotz der wirksamen neuen Virustatika ein schwieriges Problem; häufig rezidivierende genitale Herpesläsionen sind für den Patienten und dessen Sexualleben eine große Belastung. Bei milden Fällen bringt Lokalthherapie (Öffnen der Bläschen, ihre Austrocknung – Zinkpaste, oder Applikation von Kortikosteroidtinktur – entzündungshemmend) schnelle Linderung oder Abheilung. Acyclovircreme ist, wenn überhaupt, nur bei sehr frühzeitiger Anwendung wirksam.

Cave

Kortikosteroidpräparationen sind bei Herpes corneae kontraindiziert, da sie zur Perforation der Hornhaut führen können. Bei Herpes simplex der Haut wirken sie hingegen lindernd; lokale Ausbreitung oder hämatogene Dissemination werden nicht beobachtet.



■ Abb. 12.54. Negative-stain-Diagnose virusbedingter Läsionen. a Paravacciniavirus aus einem Melkerknoten. b Herpes-simplex-Virus. Verg. 100000:1

Bei häufigen oder schweren Rezidiven (wie auch bei begleitendem E. multiforme) wird systemisch behandelt; zwei Vorgehensweisen können eingeschlagen werden:

- episodische Therapie: Sofortige Systemtherapie des Rezidivs (s. oben) schon bei den ersten Anzeichen von Prodromi. Dies führt manchmal zur Verhinderung, stets aber zur rascheren Abheilung des Rezidivs.

- Rezidivprophylaxe. Diese kann nach zwei Schemen erfolgen:

Kontinuierliche Verabreichung von Acyclovir täglich über einen längeren Zeitraum führt bei ca. 75 % der Patienten zur signifikanten Abnahme der Rezidive; komplettes Ausbleiben oder Unterdrückung des asymptomatischen Virusshedding wird allerdings nicht erreicht. Die Dosierung wird empirisch auf das niedrigste noch wirksame Niveau eingestellt (im Idealfall 2 x 200 mg Acyclovir/Tag). Nach Beendigung der Prophylaxe stellen sich wieder Rezidive ein, oft jedoch milder. Diese Suppressionsbehandlung wird bei häufigen Rezidiven (z. B. 10/Jahr) oder starker psychischer Belastung empfohlen (genaue Aufklärung erforderlich!). Nach etwa einem Jahr Aussetzen, Beobachtung des weiteren Rezidivgeschehens und allenfalls Fortsetzung der Suppression.

Intermittierende Suppression kurz vor bis nach dem Zeitraum erhöhter Rezidivgefahr (Urlaub, Infektion, Stress, etc.) ist eine Alternative zur Dauersuppression und wird von den Betroffenen besser angenommen.

Therapie bei Immunsupprimierten. Der vor Einführung der Nucleosidanaloga hoffnungslos verlaufende Herpes simplex wie auch die disseminierte Herpes simplex-Infektion können mit Acyclovir zumindest vorübergehend beherrscht werden (längerfristige Medikation, zumindest anfangs i. v. Verabreichung (3 x 10 mg/kg KG), die Prognose hängt allerdings von der Grundkrankheit ab. Unkomplizierter Herpes simplex bei HIV-Positiven wird mit Acyclovir 400 mg 3–5 x/Tag bis zur Rückbildung behandelt; einheitliche Empfehlungen sind noch ausständig. Bei HIV-Positiven besteht auch eine erhöhte Gefahr der Resistenzentwicklung. In solchen Fällen wird auf Foscarnet ausgewichen (40–60 mg/kg/KG i. v. alle 8 Stunden durch mindestens 10 Tage). Bei weiteren Rezidiven sind die Virusstämme meist wieder acyclovirsensitiv.

Acyclovir-Therapie in der Schwangerschaft. Schädliche Wirkungen auf Schwangerschaft oder Fötus sind nicht bekannt; dennoch ist Acyclovir wegen noch zu geringer Erfahrung nicht für Gravide freigegeben. Behandlung nur in schweren Fällen und nach genauer Aufklärung!

Therapie der neonatalen HSV-Infektion. Bei klinischen Symptomen 30 mg/kg KG Acyclovir/Tag i. v. durch 10–14 Tage. Prophylaktische Behandlung asymptomatischer Neugeborener von Müttern mit floridem H. genitalis wird nicht empfohlen.

Partnermanagement bei Herpes genitalis. Automatische Mitbehandlung ist nicht sinnvoll, wohl aber die Aufklärung von Patient und Partner über Infektiosität, Transmissionsgefahr auf den Fötus, asymptomatisches Virusshedding.

Infektionen mit dem Varizella-Herpes-zoster-Virus Erreger. VZV ist ein dem HSV morphologisch identisches und weitgehend homologes DNS-Virus. Es ist weltweit verbreitet, sehr empfindlich gegenüber physikochemischen Noxen, lediglich humanpathogen und nur in Primatenzellkulturen züchtbar; es existiert nur ein Serotyp. VZV ist stark zellassoziiert (Züchtung gelingt selten aus Körperflüssigkeiten – außer Hautbläschen).

Epidemiologie. Die Durchseuchung ist weltweit knapp 100 % (neutralisierende und komplementbindende Antikörper), etwas niedriger in Asien und Südamerika. Die Übertragung erfolgt durch Tröpfcheninfektion (Varizellen) oder direkten Kontakt mit dem Bläscheninhalt. Herpes zoster ist weniger ansteckend als Varizellen.

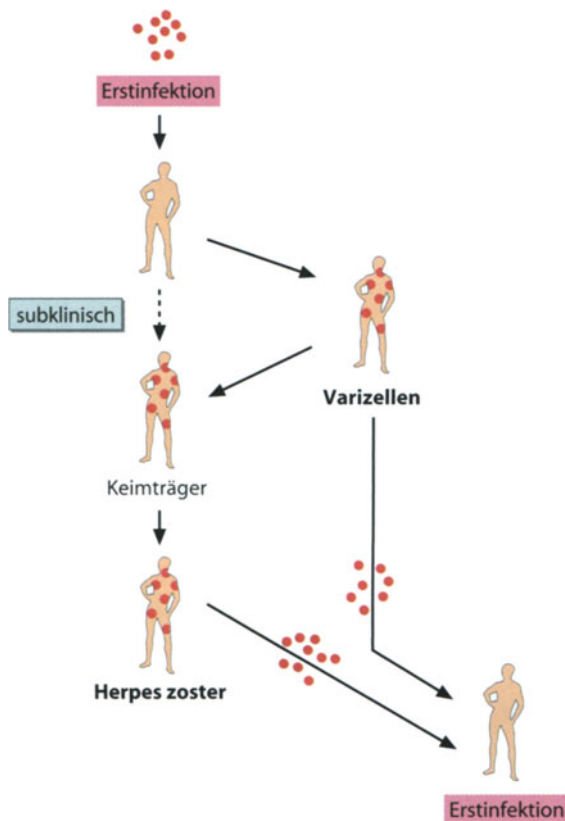
Pathogenese. Diese ist der der Herpes-simplex-Infektion sehr ähnlich (■ Abb. 12.55). Die Primärinfektion beginnt mit Virusreplikation im oberen Respirationstrakt, Transport in Lymphozyten über die Blutbahn (»erste Virämie«) und Virusreplikation im MPS. Dieser folgt nach ca. 2 Wochen die »zweite Virämie« mit Dissemination in innere Organe und Haut (fiebrhafte exanthematische Erkrankung mit typischen disseminierten Bläschen – **Varizellen**). VZV replizieren in der Haut und ascendieren anschließend über die sensiblen Hautnerven zu den regionären Spinalganglien, die sie lebenslang latent besiedeln.

Die Varizellen-Infektion hinterlässt eine lebenslange Immunität (gegen Varizellen; dies schließt die **Reaktivierung** zum Herpes zoster nicht aus). Bei guter zellulärer Abwehrlage bleibt die Infektion latent. Bei Sinken der Immunlage kommt es (oft Jahrzehnte nach der Primärinfektion!) zur Virusreplikation, die zuerst eine akute schmerzhaft Ganglionitis mit Untergang von Neuronen und, nach Deszension der VZV in die Haut – wieder entlang der sensiblen Hautnerven, einen **Herpes zoster** im betroffenen Segment zur Folge hat.

Die Einbeziehung des gesamten Ganglions (Ganglionitis) unterscheidet die Reaktivierung bei Herpes zoster von der bei Herpes simplex (daher ist beim ersteren das ganze Hautsegment befallen, beim letzteren nur ein kleiner Teil. Eine schmerzhaft Ganglionitis ist beim rezidivierenden Herpes simplex eine seltene Ausnahme, ebenso wie eine zosteriforme Ausbreitung).

Varizellen (Windrose, Windpocken, Feuchtblattern)

Varizellen sind bei gesunden Kindern harmlos, bei Immundefizienten (Leukämien, medikamentös) jedoch be-



■ Abb. 12.55. Infektionskette bei Varizellen-Herpes zoster

drohlich. Auch bei Adoleszenten und Erwachsenen meist schwererer Verlauf.

Epidemiologie. Kinder unter 10 Jahren sind vorwiegend betroffen. Die Kontagiosität ist sehr hoch (ca. 90 % der nichtimmunen Kontaktpersonen), allerdings nur während ca. 7 Tagen (2 Tage vor bis 5 Tage nach Auftreten des Exanthems). Eintrocknete Varizellenbläschen sind (im Gegensatz zu Pocken!) nicht infektiös. Varizellen verlaufen epidemisch (saisonale Häufung in Winter und Frühjahr).

Klinik (■ Abb. 12.56). Subklinische Infektion ist selten. Nach einer Inkubationszeit von ca. 2 Wochen treten Prodrome auf (nicht sehr hohes Fieber, Kopfschmerzen etc.; bei älteren Kindern und Erwachsenen stärker ausgeprägt). Anschließend entsteht in durch 7–10 Tage schnell aufeinander folgenden Schüben ein Exanthem aus regellos disseminierten, einzelstehenden Primärläsionen: unscharf und unregelmäßig begrenzte elliptische Erytheme mit einem zentralen dünnwandigen wasserklaren Bläschen (»Tautropfen auf Rosenblatt«, Musterbeispiel einer sog. Haloläsion). Die Zahl schwankt zwischen 20 und Hunderten (»Sternenhimmel«). Das Exanthem beginnt im Gesicht und breitet sich über Hals und Rumpf aus. Kapillitium, Handflächen und Fußsohlen, Mund-, Nasen- und Genitalschleimhaut sind befallen (differenzialdiagnostisch wichtig).



■ Abb. 12.56. Varizellen. Schütter und regellos disseminierte Bläschen mit entzündlichem Halo. **a** Übersicht; **b** Detail

Die Weiterentwicklung der Einzelläsion ist schnell, sämtliche Stadien kommen daher nebeneinander vor. Das Bläschen sinkt zentral ein und erscheint dadurch oft ein wenig genabelt, wird trübe, trocknet ein und verkrustet. Ausgeprägter Juckreiz. Abstoßung der Kruste und narbenlose Abheilung erfolgen zwischen 1 und 3 Wochen. In Ausnahmefällen bleiben multiple, runde, atrophe, scharf begrenzte Närbchen zurück (besonders bei Superinfektion – Kratzen wegen Juckreiz). Allgemeinsymptome bestehen nur, solange neue Effloreszenzen entstehen (Fieber, Abgeschlagenheit etc.). Die Läsionen der inneren Organe verlaufen meist subklinisch (Urogenital-, Gastrointestinal-, Respirationstrakt).

Komplikationen sind v. a. die bakterielle Superinfektion (Impetiginisation, selten Erysipel, Phlegmone). Bei immunkompetenten Erwachsenen ist die Gefahr der disseminierten Infektion 1/500–1/1.000. Die rechtzeitige Eliminierung der virusbefallenen Zellen unterbleibt, es resultiert schwerer Haut- und Organbefall: Varizellenpneumonie, seltener ZNS-Befall (Meningoenzephalitis, zerebellare Ataxie, Guillain-Barré-Syndrom, ascendierende Myelitis, Reye-Syndrom), Thrombopenie, Arthralgien, Nierenbeteiligung. Die Mortalität bei vorher gesunden Erwachsenen ist ca. 10 %. Bei Immundefizienten (hämatologische Erkrankungen!) stellt sich eine disseminierte Infektion in bis 30 % ein, die Mortalität beträgt ca. 15 %.

Varizellen und Schwangerschaft. Mütterliche Varizellen im ersten Trimenon können zu schwerer Mißbildung des Föten führen (ZNS-, Augen-, Hautdefekte, Fehlen von Gliedmaßen), bei späterer Infektion keine Folgen außer häufigem frühkindlichen Herpes zoster. Infektion der Mutter knapp vor der Geburt führt zu disseminierten

Varizellen des Neugeborenen mit hoher Mortalität (nicht ausreichend mütterliche Antikörper können die Plazenta passieren); ähnliches gilt für die postnatale Infektion des Neugeborenen.

Differentialdiagnose. Insektenstiche, Strophulus infantum (Unterscheidung: Läsionen weder an Kapillitium noch Mundschleimhaut, keine Systemzeichen), disseminierte Herpes-simplex-Infektion und »generalisierter« Herpes zoster.

Herpes zoster (Gürtelrose)

Epidemiologie. Die Inzidenz des Herpes zoster ist mit dem Lebensalter und dem Immunstatus korreliert: er ist selten in den ersten Lebensjahren (meist ohne vorhergehende Varizellen, diaplazentare Übertragung bei mütterlicher Infektion) und nimmt dann linear zu. Die Inzidenz ist im Durchschnitt 2–5/1.000/Jahr, bei Betagten ca. 4 x so hoch wie bei jungen Erwachsenen, bei Immundefizienten bis 100mal höher als bei Immunkompetenten. Zirka die Hälfte der 85-jährigen hatten während ihres Lebens Herpes zoster; in der Regel nur eine Episode, ca. 5 % zwei oder sogar drei. Herpes zoster tritt nicht (wie Varizellen) epidemisch, sondern sporadisch auf und kann auch nicht (!) durch Kontakt mit an Varizellen oder Herpes zoster Erkrankten akquiriert werden (Erstinfektion sind immer Varizellen, Zoster ist immer Reaktivierung).

Fallbericht

Ein 62-jähriger Mann wird mit schwerem Herpes zoster im Trigeminiusbereich an der Hautklinik aufgenommen. Seine im 7. Monat schwangere Tochter stattet ihm Besuche ab. Etwa gleichzeitig mit der Entlassung des Vaters stellen sich bei der Tochter (relativ mild verlaufende) Varizellen ein. Nach problemloser Abheilung und unkomplizierter weiterer Schwangerschaft wird ein gesunder Sohn Oliver geboren. In seinem 4. Lebensmonat erkrankt Oliver, ohne Varizellen gehabt zu haben, an einem Herpes zoster im Segment C7 rechts. Der Zoster verläuft milde und heilt (nahezu) narbenlos ab.

Pathogenese. Die Varizelleninfektion führt zur latenten Infektion aller oder der meisten Spinalganglien (s. oben). Bei Einwirken von Triggerfaktoren, oft unter reduzierter zellulärer Immunlage, wird die Virussynthese wieder aufgenommen, es resultiert die Reaktivierung. Diese kann subklinisch (nur Antikörperanstieg), ohne Hautläsionen (nur radikuläre Symptomatik – »Zoster sine herpete«) oder manifest verlaufen: akute Ganglionitis und Deszension in das entsprechende Nervensegment. In allen Fällen erfährt die Immunabwehr eine starke Boosterung (anamne-

stische Reaktion). Folgen: Die Eruption wird unterdrückt oder bleibt auf ein einziges oder wenige Segmente beschränkt. Bei Immundefizienten erfolgt die anamnestiche Reaktion verzögert.

Beim Herpes simplex ist eine solche strenge Kontrolle der Reaktivierung nicht vorhanden, es kann daher Hunderte von Rezidiven geben, beim Herpes zoster in der Regel nur eines.

Für die Entwicklung der Reaktivierung gerade in einem bestimmten Segment sind die Zahl der latenten VZ-Viren in den Ganglien (daher Prädilektion des Gesichts) und lokale Faktoren verantwortlich (z. B. arthrotische Schäden, Operationen oder Bestrahlung am Achsenskelett, Metastasen etc.).

Das Absinken der Abwehrlage ist vorwiegend Folge des physiologischen Alters; seltener, aber gravierender von Infekten (HIV) und Lymphomen (klassische Korrelation). Bei schwerer zellulärer Immundefizienz ist nicht nur die Häufigkeit hoch (auch von Rezidiven!), sondern auch der Verlauf schwer (nekrotisierend) und protrahiert (Virusreplikation lange anhaltend). Zoster bei jungen Patienten kann das erste klinische Zeichen einer HIV-Infektion sein.

Der Herpes zoster galt früher als »Paraneoplasie«. Dies ist für hämatologische Tumoren zutreffend (s. oben), für solide aber nur, insoweit sie einer immunsuppressiven Behandlung oder Bestrahlung unterzogen werden.

Klinik (■ Abb. 12.57). Beginn mit heftigen einseitigen, auf ein Segment beschränkten neuralgiformen Schmerzen, Par- und Hyperästhesie, nicht selten mit Fieber und Allgemeinsymptomen.

Der Schmerz wird häufig in innere Organe projiziert (Zahnweh, Gallen- und Nierenkoliken, akute Appendizitis etc.); in dieser präeruptiven Periode kommen daher voreilige diagnostische oder therapeutische Eingriffe vor (Appendektomie, Zahnextraktion etc.).

Nach einigen Tagen Auftreten mehrerer erythematöser entzündlicher Herde mit gruppierten klaren Bläschen im betreffenden Hautsegment. Durch sukzessive Schübe ist dieses schließlich großteils und streng halbseitig, »gürtelförmig«, befallen (an der Medianlinie manchmal kleine Grenzüberschreitungen – überlappende Nervenversorgung). Die dem Spinalganglion näher gelegenen Herde (dorsal) treten meist früher auf (kürzerer Weg!) als die entfernteren (ventral). Die Bläschen innerhalb einer Gruppe sind im gleichen Entwicklungsstadium; das Alter verschiedener Bläschengruppen ist unterschiedlich. Lymphadenopathie.

Gewöhnlich ist nur ein Segment befallen, selten zwei oder mehrere (dann meist benachbart). Nur ausnahmsweise beobachtet man den Befall zweier voneinander entfernter Segmente (**Zoster duplex**) oder bilateralen Befall (**Zoster bilateralis**). Prädilektionsstellen: Gesicht (ca. 30 % im Trigeminiusbereich) und Thorax.



■ Abb. 12.57 **a** Herpes zoster (Th I, II). Gruppenweise Anordnung der Bläschen, verschiedene Entwicklungsstadien der einzelnen Läsionsgruppen. **b** Nekrotisierender Herpes zoster

Verlauf. Das Zosterbläschen unterscheidet sich vom Varizellenbläschen nur durch heftigere entzündliche Reaktion und stärkere Tendenz zur Nekrose. Bei unkompliziertem Verlauf Eintrübung, Eintrocknung, Verkrustung und Abschuppung der Bläschen innerhalb von ca. 2–3 Wochen, in der Regel unter Hinterlassung leicht atropher depigmentierter Närbchen. Bei schwerer verlaufenden Fällen kommt es zur Nekrose, manchmal der gesamten Läsion (**Zoster gangraenosus**). Die Nekrosen sind häufig an Aufliegstellen stärker ausgeprägt (Rücken) und hämorrhagisch (**Zoster haemorrhagicus**). Die Schmerzen dauern die ganze floride Phase über an und pflegen nach dem Abschuppen langsam abzuklingen. Zurück bleibt eine Hypästhesie, die sich nach Monaten wieder zurückbildet.

Komplikationen. Neben der nicht seltenen **pyogenen Superinfektion** werden drei Gruppen von Komplikationen unterschieden: neurogene Ausbreitung der VZV; (post)zosterische Neuralgie; und Komplikationen durch **Immundefizienz**. Alle Arten von Komplikationen sind im höheren Alter häufiger.

Komplikationen durch neurogene Ausbreitung des VZV: Subklinischer Befall innerer Organe, entsprechend dem Hautsegment, ist häufig; manchmal hämorrhagische Zystitis, umschriebene Entzündungen des Gastrointestinaltrakts etc.

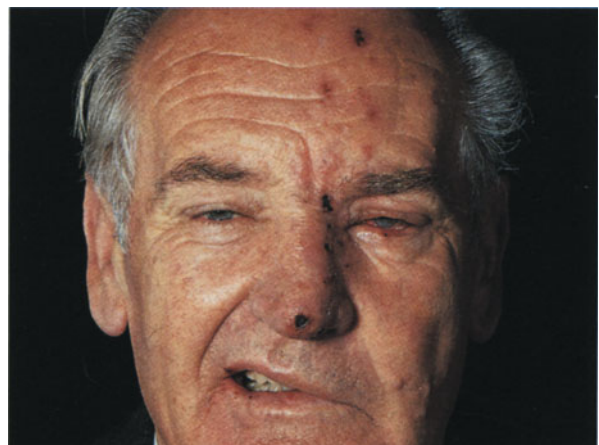
Augenbeteiligung. Eine schwerwiegende Begleiterscheinung beim Herpes zoster des 1. Trigeminusastes: Konjunktivitis, Keratitis, Ulcus corneae, Iritis mit Sekundärglaukom, Chorioretinitis, Neuritis N. optici u. a. m. Begleitend oft auch Augenmuskellähmungen und Ptose. Insgesamt sind die Symptome weniger gravierend als die Herpes simplex-Infektion des Auges.

Wegen der gemeinsamen Nervenversorgung (N. nasociliaris) finden sich bei Augenbeteiligung stets auch Hautläsionen der Nase (diese häufig vorausgehend)!

Ramsay-Hunt-Syndrom. Befall der Ganglien der Nn. facialis und statoacusticus: periphere Fazialisparese, Schwindel und Hörverlust (mögliche Folge: Taubheit). Dermatologische Zeichen: Zosterläsionen im äußeren Gehörgang, Trommelfell, Zungenseite und weichem Gaumen.

Motorische Ausfälle durch lokale Ausbreitung der VZV in das Vorderhorn. Dadurch kommt es manchmal auch zu Paralysen dieser peripherer Nerven (in etwa 5 %). Dies ist bei Herpes zoster am Rumpf kaum auffällig, wohl aber im Gesichtsbereich. Häufigste Manifestation ist die Fazialisparese, seltener Augenmuskellähmungen (■ Abb. 12.58). Meist voll rückbildungsfähig. Maximalform: ascendierende Myelitis.

(Post)zosterische Neuralgie. Diese ist eine äußerst quälende Komplikation, die durch die moderne Therapie



■ Abb. 12.58. Fazialisparese bei Herpes zoster ophthalmicus (V1). Beachte: die Läsionen sind schütter disseminiert, jedoch nekrotisch und streng halbseitig (Stirn, Nase). Bei Befall des Nervus nasociliaris ist auch stets das Auge betroffen (hier als konjunktivale Injektion erkennbar)

mit Nukleosidanaloga seltener und milder geworden ist. Es handelt sich um bohrend-brennende Dauerschmerzen sowie oft schwerste lanzinierende Schmerzattacken, die spontan oder durch Berührung (z. B. Reiben von Kleidern), Kälte, Zugluft etc. ausgelöst werden. Sie tritt in durchschnittlich ca. 10 % auf, bevorzugt aber klar den Trigeminusbereich und Patienten im hohen Alter (über 70 Jahre; Kinder so gut wie nie betroffen). Sie hält gewöhnlich einige Monate an, die Attacken werden dann seltener und sistieren innerhalb eines Jahres. Selten unbegrenzter Fortbestand; in solchen Fällen kann die Durchtrennung der Nervenbahnen erforderlich werden. Weder über die Ursache noch die Definition der Zosterneuralgie herrscht Einigkeit.

Nach strenger Definition setzt die Zosterneuralgie erst einige Wochen nach Abheilung des Zoster ein. Die Schmerzqualität der (post-)zosterischen Neuralgie unterscheidet sich von der des begleitenden Zosterschmerzes und ist auch (im Gegensatz zu diesem) durch Acyclovir nicht beeinflussbar. Da allerdings fließende Übergänge vorkommen, wurde der umhüllende Begriff »Zoster-assoziierte Schmerzen« geprägt.

Die Deutung durch narbige postinflammatorische Schrumpfung des Spinalganglions ist wahrscheinlich simplifizierend; eine wesentliche Rolle spielt vermutlich der Ausfall von Neuronen (Ungleichgewicht sensibler Impulse an das ZNS). Eine direkte Viruseinwirkung ist unwahrscheinlich.

Mit Immundefizienz assoziierte Komplikationen. Bei alten und immundefizienten Personen ist der Verlauf in der Regel schwerer, einerseits durch stärkere Nekroseneigung, andererseits durch höheres Risiko zur Dissemination.

»Generalisierter« Herpes zoster mit exanthematischem Auftreten von Zostereffloreszenzen (varizellenähnliches Bild). Generalisation ist der klinische Ausdruck der Virämie und bei geringem Ausmaß (< 10 Bläschen) häufig und wenig bedeutsam. Zahlreiche »generalisierte« Läsionen zeigen das Risiko hämatogener Dissemination in innere Organe an.

»Generalisation« geht auf eine verzögerte anamnestiche Reaktion zurück, also die Unfähigkeit (vor allem des humoralen Immunsystems, die Viruslast zu neutralisieren. In seltenen Fällen kann ein milder Zoster in starker Generalisation »untergehen« (Mißinterpretation als 2. Varizellen).

Dissemination in innere Organe bei schwerer Immundefizienz mit Gefahr eines sepsisähnlichen Zustandsbildes. Folgende innere Organe werden hierbei häufig befallen: Lunge (Zosterpneumonie), ZNS (Zoster-Meningoenzephalitis, Guillain-Barré-Syndrom, aufsteigende Myelitis, granulomatöse Vaskulitis der Hirnarterien), Leber, Ösophagus. Diese Zustände sind ernste Komplikationen mit hoher Mortalität. Die Häufigkeit der ZNS-Beteiligung wird unterschätzt; Auftreten manchmal erst nach Wochen.

Fallbericht

Ein 52-jähriger Bankbeamter wird wegen eines mittelschweren Herpes zoster im Trigeminusbereich aufgenommen und mit i. v. Acyclovir behandelt. Das Ansprechen ist gut, am 5. Tag sind die Läsionen zwar noch nicht abgeheilt, aber deutlich gebessert. Auf sein Drängen wird er nach Hause entlassen. Am Tag nach der Entlassung fällt seiner Frau seine phlegmatische Stimmung auf; vollends alarmiert ist sie erst, als er den Kühlschrank nicht finden kann. Er wird in somnolentem Zustand an die Neurologie verbracht, wo eine zerebrale Zoster-Vaskulitis diagnostiziert wird. Er bleibt eine Woche an der Intensivstation und ist durch ein halbes Jahr rekonvaleszent.

Gangränisierender Herpes zoster. Teilweise Nekrose der Zosterläsionen kommt auch bei Immunkompetenten vor. Bei Immundefizienten (Lymphome, AIDS) stellen sich ausgedehnte, sehr schmerzhaft, unbehandelt oft extrem chronische Ulzerationen ein (in denen im Gegensatz zum unkomplizierten Zoster die Virusproduktion erhalten bleibt).

Diagnose. Das klinische Bild ist meist diagnostisch. Virusidentifikation analog wie bei Herpes simplex (Zellkultur, Immunfluoreszenz, ELISA). Schnelltests: Immunfluoreszenz, Tzanck-Test und Negative-stain-Präparat. Serologische Tests sind zum Nachweis subklinischer Reaktivierung nützlich.

Therapie. Grundlage der Systemtherapie sind wieder die Nukleosidanaloga Acyclovir und dessen Nachfolgepräparate. Klar indiziert sind sie bei schwer verlaufenden Varizellen und Herpes zoster, insbesondere bei Hinweis auf Immundefizienz. Geteilt sind die Meinungen über die Indikation bei mildem Verlauf. In Anbetracht der relativen Atoxizität dieser Pharmaka und der bei kurzer Anwendung (Wochen) praktisch nie beobachteten Resistenz sollte mit ihrem Einsatz nicht geizt werden. Acyclovir wird als Infusion 3 x/Tag (je 5 mg/kg KG) durch 5 Tage verabreicht (höhere Dosierung erforderlich als beim HSV!). Rechtzeitige Anwendung (bis 72 Stunden nach Auftreten der Bläschen) ist Voraussetzung für guten Erfolg. Bei Verdacht auf Immundefizienz wird nicht die Dosis erhöht sondern die Verabreichungsdauer verlängert (statt 5,7–10 Tage und länger). Prophylaktische Behandlung ist bei Immundefizienten indiziert, die mit Varizellen- bzw. Zosterkranken in Kontakt standen. Ähnliches gilt für Varizellen im ersten Trimenon (keine Teratogenität bekannt, Präparate allerdings für Schwangere nicht zugelassen) und knapp vor dem Geburtstermin.

Der Trend der Zeit geht in Richtung auf die ambulante Behandlung des Herpes zoster mit oralen Virustatika

(Famciclovir – 3 x 1000 mg/Tag, Valaciclovir – 2–3 x 500 mg/Tag). Eine solche ist für Immundefiziente und schwere Verläufe jedenfalls abzulehnen, aber auch für unkomplizierte Fälle nicht unproblematisch: Die **korrekte Lokalthherapie** (vesikulöse Phase: Puder-Watte-Verbindungen, krustöse Phase: indifferente oder antibiotische Salbenverbindungen), Begleitmaßnahmen (Antibiotika, Schmerzstillung) sowie die (sehr wichtige!) Schonung und Abschirmung vor Kälte und Zugluft spielen beim Heilungsverlauf eine wesentliche Rolle. Zudem ist die Verabreichung per infusionem sicherer. Ein Herpes zoster ist daher immer noch eine Indikation zur stationären Behandlung, insbesondere bei alten Patienten.

Patienten legen sich (begrifflicher Weise) ungern ins Spital (»Einschmieren und Tabletten schlucken kann ich zuhause auch«), kehren dann aber nicht selten nach vorzeitiger Entlassung mit Schmerzen zurück (»Irgendwie habe ich eine falsche Salbe bekommen«).

Zosterschmerzen. Unter Therapie mit Nukleosidanaloga lassen diese innerhalb einiger Tage nach, Schmerzbehandlung ist optional (Analgetika, Antirheumatika, selten Opiate). Die Wirksamkeit von Vitamin B ist unsicher. Schwere Zosterschmerzen und (post)herpetische Neuralgie werden mit Antiepileptika und Antidepressiva behandelt (Carbamazepin, Nortriptylin). Ganglionblockade kann indiziert sein.

Bei älteren Personen (ohne wesentliche andere Erkrankungen) kann die Kombination von Acyclovir mit **systemischen Kortikosteroiden** den Heilungsverlauf beschleunigen, die Zosterschmerzen, wahrscheinlich auch die Häufigkeit von Zosterneuralgien, verringern und die Aufnahme der täglichen Aktivitäten beschleunigen.

Prävention. VZV-Hyperimmunglobulin kann zum Schutz Immundefizienter nach Exposition eingesetzt werden. Eine Lebendimpfung mit einem attenuierten VZV ist in den USA eingeführt, protektive Wirkung gegenüber Varizellen ist nachgewiesen.

Herpes zoster und Schwangerschaft. Anders als bei den Varizellen kommt es bei Herpes zoster von Schwangeren kaum je zu Komplikationen seitens des Fötus (neutralisierende mütterliche Antikörper, meist keine Virämie).

Infektionen mit dem Epstein-Barr-Virus

Die Primärinfektion mit EBV ist die infektiöse Mononukleose. EBV bleibt anschließend lebenslang latent. Ferner spielt EBV eine noch nicht gänzlich geklärte Rolle bei lymphoproliferativen Prozessen.

Erreger. EBV ist ein den übrigen Herpesviren morphologisch und strukturell identisches lymphotropes DNS-Virus. Es unterscheidet sich durch seine Antigene: u. a. das diagnostisch wichtige virale Kapsidantigen (VCA – Zielstruktur der neutralisierenden Antikörper). Es ist

obligat humanpathogen, schwer züchtbar und infiziert hauptsächlich B-Lymphozyten (Rezeptor: C₃d oder CD21), die es lebenslang latent besiedelt.

Epidemiologie. EBV ist weltweit verbreitet und erregt eine der häufigsten Infektionen des Menschen (Durchseuchung ca. 90 %). Die Infektion erfolgt, abhängig vom sozioökonomischen Status, in Kindheit oder Jugend (je schlechter die Lebensverhältnisse, umso früher). In der Kindheit ist die Infektion meist asymptomatisch, daher scheint die infektiöse Mononukleose als Krankheit junger Leute aus besseren Schichten (so steigt die Durchseuchung der Studenten während der Collegejahre jährlich um 12 %). Die Übertragung erfolgt durch direkten Kontakt mit Speichel (Küssen – »kissing disease«). Alternative: Sexualekontakte (Isolierung von EBV aus der Zervix), Bluttransfusionen. Zirka 15 % der Seropositiven scheiden EBV im Speichel aus (noch häufiger bei Immundefizienz). Die Infektion hinterlässt lebenslange Immunität.

Pathogenese. EBV repliziert zunächst im Oronasopharynx, gelangt ins Blut und infiziert B-Lymphozyten. Diese werden polyklonal aktiviert; unter den zahlreichen produzierten Antikörpern ist der diagnostisch wichtige »heterophile« (ein Schaferythrozyten-Agglutinin; dieses reagiert **nicht** mit EBV sondern einem EBV-modifizierten Membranbestandteil). Gegen die infizierten B-Zellen werden zytotoxische T-Zellen gebildet, die im Blutausstrich als »atypische« mononukleäre Zellen aufscheinen. EBV bleibt in den B-Zellen latent erhalten (als zirkuläre episomale DNS, teils auch ins Genom integriert); diese werden »immortalisiert« und können zu lymphoproliferativen Prozessen führen.

Klinik. Bei symptomatischem Verlauf (ca. 50 % der Jugendlichen) stellt sich nach einer Inkubationszeit von 4–5 Wochen und Prodromi (Kopfschmerz, Krankheitsgefühl) ein grippeähnliches Zustandsbild ein: intermittierendes Fieber bis 39 °C, Anorexie und Abgeschlagenheit, Pharyngotonsillitis, Uvulaödem und Petechien am Gaumen. Einer vorerst zervikalen Lymphadenopathie (groß, weich, schmerzhaft) folgen bald die übrigen Lymphknoten im Kopf-Hals-Bereich, schließlich Generalisierung; Milzvergrößerung (seltene aber dramatische Komplikation: traumatische Milzruptur), Hepatomegalie. Bei unkompliziertem Verlauf Abheilung innerhalb 2–3 Wochen. Abgeschlagenheit kann durch Monate persistieren.

Hautzeichen: In der ersten Krankheitswoche treten häufig (ca. ein Drittel) bilaterale Lidödeme auf. Seltener (ca. 10 %) sind makulo-papulo-urtikarielle (rubeoliforme) Exantheme an Stamm und proximalen Extremitäten (selten Gesicht), bei schwerem Verlauf hämorrhagisch oder vesikulös. Spontanheilung nach 3–7 Tagen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Ampicillin (seltener anderer Antibiotika; wegen der grippeähnlichen Symptomatik nicht ungewöhnlich) erscheint fast stets das ähnliche, aber viel intensivere **Ampicillin-exanthem** (Ursache: polyklonale Aktivierung?). Nach Abklingen der Mononukleose wird Ampicillin wieder problemlos vertragen (keine Penicillinallergie!).

Seltene kutane Manifestationen der EBV-Infektion sind das Gianotti-Crosti-Syndrom, schmerzhaft Ulzera an Lippen und Genitalien sowie die orale Haar-Leukoplakie (bei Immundefizienz, insbesondere HIV-Infektion).

Labor. Absolute Lymphozytose mit »atypischen« Lymphozyten (gelappter Kern, basophiles, vakuolisiertes Zytoplasma) – bis zu 30 %. Transaminasenerhöhung (oft wochenlang nachhinkend). Ein immer noch wertvoller Suchtest ist der Nachweis der unspezifischen »heterophilen« Antikörper (s. oben); wird nach ca. 6 Monaten wieder negativ. Spezifische serologische Tests: neutralisierende Antikörper gegen VCA (IgM weisen aktuelle Infektion nach, IgG Immunität).

Differentialdiagnose. **Pharyngotonsillitis:** Streptokokkenangina, Diphtherie, Plaut-Vincent-Angina, andere virale Anginen. **Exanthem:** Rubeolen (Unterschied: hier auch Gesicht befallen, akute HIV-Infektion, andere Virus-exantheme, Syphilis II. **Lymphadenopathie:** CMV-Infektion, Toxoplasmose. **Laborwerte:** Hepatitis-B, akute Leukämie.

Komplikationen. In der Frühphase neben der genannten Milzruptur vor allem ZNS-Befall (Meningoenzephalitis, Myelitis, akutes zerebellares Syndrom, akuter psychotischer Reaktionstyp, Guillain-Barré-Syndrom), hämolytische Anämie und Thrombopenie.

Sehr selten kann die EBV-Infektion überwältigend und tödlich verlaufen. Dies ist häufig mit einer Leukämie-ähnlichen B-Zellproliferation verbunden, die wahrscheinlich an eine spezifische genetische Disposition gebunden ist (»X-linked lymphoproliferative syndrome« – Duncan-Syndrom). Darüber hinaus ist EBV auch mit echten Lymphomen (u. a. dem hochmalignen, in Afrika endemischen Burkitt-Lymphom, B-Zell-Lymphomen des ZNS) und dem (in China endemischen) nasopharyngealen Karzinom assoziiert.

EBV-assoziierte lymphoproliferative Syndrome (Lymphome) wurden bei Nieren- und Knochenmarkstransplantierten und bei AIDS-Patienten beobachtet. Die Behandlung mit Cyclosporin A scheint ein Risikofaktor für transplantierte Patienten zu sein. Das EBV-Genom ist in etwa 2/3 aller B-Zell-Lymphome bei AIDS-Patienten und in praktisch allen Fällen von ZNS-Lymphomen nachweisbar.

Therapie. Konservativ. Acyclovir nur schwach wirksam.

Infektionen mit dem Zytomegalie-Virus

CMV ist der Erreger wichtiger Krankheiten, die hauptsächlich mit Infektion in utero und Immundefizienz (Organtransplantation, AIDS) assoziiert sind. Die Manifestationen sind mannigfaltig, Hautsymptome spielen eine untergeordnete Rolle.

Erreger. CMV ist ein den übrigen Herpesviren morphologisch und strukturell identisches, durch seine Antigene unterscheidbares DNS-Virus. Der Mensch ist das einzige Virusreservoir. Tierische CMV sind für den Menschen apathogen. Für diagnostische Zwecke existiert nur ein Serotyp, innerhalb dessen jedoch biologisch erhebliche Unterschiede. In Kultur wächst es langsam; markant ist seine Neigung zur Ausbildung von mehrkernigen Riesenzellen und von nukleären (und zytoplasmatischen) Einschlußkörperchen (»Eulenaugen-Zellen«). Es kann in einer Vielzahl von Zellen latent sein (Leukozyten, Epithelien der Gallengänge, Speicheldrüsen und ableitenden Harnwege etc.).

Epidemiologie. Die Durchseuchung beträgt weltweit 40–80 %, abhängig von sozioökonomischen Faktoren. Die Übertragung erfolgt auf verschiedene Weise:

- diaplazentar (meist im Rahmen der Primärinfektion der Mutter);
- bei der Geburt (virushaltiges Zervikalsekret) oder über die Muttermilch;
- Kontakte mit Speichel oder Urin von Kleinkindern (Kinderkrippen, innerhalb der Familie);
- sexuell (Ausscheidung über Samen und Zervikalsekret);
- durch Blutprodukte, Organtransplantation (Knochenmark!).

Nach der Infektion bleiben die Betroffenen (insbesondere Kinder) durch Monate (Jahre) Ausscheider und lebenslang Virusträger.

Pathogenese. Die Primärinfektion kann an multiplen Geweben erfolgen, im Anschluß daran die Dissemination. Diese kann beim Fötus zu ausgedehnten Veränderungen führen. Beim Erwachsenen ist die Infektion häufig asymptomatisch oder erscheint als ein der infektiösen Mononukleose ähnliches Krankheitsbild (CMV- oder »heterophil-negative« Mononukleose). Die häufigsten Krankheitsfälle sind Folgen der Primärinfektion. Seltener, aber gravierend sind die Manifestationen der Reaktivierung bei Abfall der zellulären Immunität (Organtransplantation, AIDS). CMV-Infektion supprimiert die T-Zellfunktion. CMV und HIV verstärken wechselseitig ihren immunsupprimierenden Effekt.

Klinik. Die **fötale Infektion** («cytomegalic inclusion disease») ist mit ca. 1 % der Geburten (noch mehr in der Dritten Welt) die häufigste kongenitale Infektion. Nur 10 % der Infizierten sind symptomatisch, die Mortalität ist ca. 20 %. Die Läsionen ähneln denen anderer kongenitaler Infektionen (STORCH-Syndrom, s. S. 762): Hepatosplenomegalie, Ikterus, Mikrozephalie, Epilepsie, Hydrozephalus, Taubheit, Chorioretinitis, Thrombopenie etc. Ein charakteristisches Symptom ist die **kutane Erythroepoese** (Persistenz der physiologischen fötalen kutanen Erythroepoese – bedingt durch Hypoxie?): purpuraartige disseminierte livide Infiltrate («blueberry muffin baby»). Die fötale CMV-Infektion ist eine der häufigsten Ursachen mentaler Retardierung.

Die **CMV-Infektion bei gesunden Kindern und Erwachsenen** (CMV-Mononukleose) ist eine oft asymptomatische, gelegentlich heftige grippeähnliche Krankheit mit Fieber, Abgeschlagenheit, Myalgien, Splenomegalie. Im Ausstrich atypische Lymphozyten, heterophile Antikörper sind nicht nachweisbar. ANA und Rheumafaktor nicht selten positiv. Rubeoliforme Exantheme kommen vor, sind aber selten (auch bei CMV wird das Phänomen des Ampicillinexanthems beobachtet). Komplikationen: hämolytische Anämie, Thrombopenie, ZNS-Befall. Spontanheilung nach 2–4 Wochen, oft gefolgt von postviraler Asthenie.

CMV-Infektionen beim Immundefizienten entstehen meist durch Reaktivierung, seltener durch Primärinfektion (bei Organtransplantation durch beides). Zirka 50 % der AIDS-Patienten sind CMV-virämisch, bis zu 90 % haben Organbefall. CMV ist eine der wesentlichen Komplikationen nach Organtransplantation (z. B. 50 % bei Nierentransplantation, 25 % der assoziierten Todesfälle). Symptome treten meist in der 4.–12. Woche nach Transplantation auf (initial Fieber, Leukopenie).

Die häufigsten Manifestationen sind Pneumonie, Hepatitis, Enzephalitis, Retinitis (Blindheit!) sowie Ulzera des Gastrointestinaltrakts (Ösophagus, Magen, Dünn- und Dickdarm. Komplikationen: unstillbare Diarrhöen, Perforation, Blutung).

Kutane Symptome: chronische, sehr schmerzhaftes Geschwür im Ano-Perinealbereich ähnlich dem vegetierenden Herpes simplex. Gelegentlich auch analoge Ulzera der Körperhaut.

Diagnostik. Viruskultur (langsames Wachstum) aus »buffy coat«-Leukozyten, PCR, Immunfluoreszenz, histologischer Nachweis der »Eulenaugenzellen« in befallenen Organen. Serologie (4 facher Titeranstieg ist diagnostisch).

Therapie. Diese ist nur bei kompliziertem Verlauf und bei Immundefizienz indiziert. Acyclovir und Analoge sind wirkungslos. Mittel der Wahl ist Ganciclovir (langfristige intravenöse Verabreichung), alternativ Foscarnet.

Prävention. CMV-ausscheidende Kinder sollten im Krankenhaus isoliert werden. Blutkonserven für seronegative Immundefiziente **müssen**, für seropositive **sollen** auf CMV gescreent werden. Wenn möglich, Spenderorgane nur von CMV-Negativen.

Bei strikter Befolgung von Hygiene-Richtlinien (Hände waschen!) ist eine Übertragung von CMV im Krankenhaus auf das Personal und umgekehrt kaum vorstellbar. Dies betrifft insbesondere schwangeres Personal. Harn, Sputum, Speichel und Nasensekret sollten als infektiöse Körperflüssigkeiten angesehen werden.

Andere humane Herpesviren

HHV 6 ist der Erreger der Roseola infantum (s. oben). HHV-7 ist ein T-Zell-lymphotropes DNA-Virus bislang noch unbekannter Relevanz. HHV 8 wurde aus Kaposi-Sarkomen isoliert (s. unter Kaposi-Sarkom und AIDS).

12.3 Pilzkrankheiten (Mykosen)

Pilze (Myzeten) sind eukaryotische Organismen, deren Zellwand aus Chitin und deren Zellmembran aus Sterolen aufgebaut sind. Sie sind meist obligat aerob, nie obligat anaerob; sie synthetisieren Chlorophyll und sind in ihrer Ernährung auf organisches Material angewiesen. Ihr Habitat ist die Umwelt (Ausnahmen: Candida albicans und Malassezia furfur sind Teil der normalen menschlichen Flora). Über 100.000 verschiedene Pilze sind bisher beschrieben, nur einige hundert sind Erreger von Mykosen.

Man unterscheidet **Faden- und Sproßpilze**. Fadenpilze bestehen aus Keimfäden (*Hyphen*), die ein mattenartiges Geflecht bilden (*Myzel*). Sie vermehren sich teils sexuell, teils asexuell («Fungi imperfecti»); die Reproduktionsorgane werden als sexuelle bzw. asexuelle Sporen (Konidien) bezeichnet. Sproß-(Hefe)pilze sind einzellige Organismen, die sich asexuell durch Sprossung vermehren (und dabei manchmal hyphenähnliche Zellketten bilden («Pseudohyphen»). Manche Pilze sind *dimorph*, d. h. sie verhalten sich unter Umgebungstemperatur wie Faden-, unter Körpertemperatur wie Sproßpilze.

Pilze können auf verschiedene Weise Krankheitserscheinungen verursachen:

- durch Infektion;
- durch Vergiftung (**Mykotoxikosen**): als Nahrung (giftige Pilze, z. B. Fliegenpilz – *Amanita muscaria*) oder als deren Verunreinigung (Ergotismus – Verunreinigung von Korn durch Alkaloide von *Claviceps purpurea*; oder durch Aflatoxine von *Aspergillus flavus*);
- Allergien: z. B. Inhalationsallergien auf Sporen von *Aspergillen*.

Infektionskrankheiten durch Pilze (**Mykosen**) sind weltweit verbreitet, zahlreich, aber von sehr verschiedener Bedeutung. Man unterscheidet 4 Gruppen:

- Mykosen der Haut (**Dermatomykosen**): Dermatophyten, Kandidamykosen, Pityriasis versicolor.

- Subkutane Mykosen: Sporotrichose, Myzetom.
- Systemmykosen: vorwiegend außerhalb von Europa vorkommende, potentiell gefährliche Systeminfektionen.
- Opportunistische Mykosen: für Immundefiziente oft bedrohliche Infektionen durch häufige, beim Immun-kompetenten ungefährliche Erreger (Kandida, Aspergillen, Kryptokokken).

12.3.1 Dermatomykosen

➊ Als Dermatomykosen werden alle Infektionskrankheiten durch Pilze bezeichnet, bei denen die Erreger lediglich die oberen Schichten der Haut oder Schleimhaut, die Haare oder Nägel besiedeln; sie sind sehr häufig, aber nur selten mit heftigen Entzündungserscheinungen verbunden (tiefe Trichomykosen). Hauptgruppe sind die *Dermatophyten* (Erreger: Fadenpilze – *Dermatophyten*). Auch die *Kandidamykosen* der Haut werden zu den *Dermatomykosen* gerechnet, stellen aber eigentlich *opportunistische Mykosen* dar.

Allgemeines zu Dermatophyten

Diese zählen zu den häufigsten Infektionskrankheiten der Haut und sind in der Regel von mildem Verlauf.

Erreger. Dermatophyten sind Fadenpilze, entstammen dem Erdreich und haben die ökologische Funktion von Abraumorganismen für Keratin (Schuppen, Haare) tierischer und menschlicher Herkunft: Sie besitzen die (rare) Fähigkeit, mittels Keratinasen das sehr widerstandsfähige Keratin abzubauen (**keratinophile** Pilze). Dermatophyten vermehren sich asexuell (»imperfekte« Pilze), bilden aber unter geeigneten Kulturbedingungen sexuelle Sporen aus (das ausschlaggebende taxonomische Merkmal – Dermatophyten gehören dem Genus **Arthroderma** an). Etwa 40 Spezies (Arten) von Dermatophyten sind bekannt, die 3 Genera (Gattungen) angehören: Epidermophyton, Trichophyton und Mikrosporum. Eine Reihe sind apathogene Erdbewohner; ca. 30 können den Menschen befallen, nur wenige aber sind häufig (■Tabelle 12.9).

Bei ca. einem Drittel der Dermatophyten ist das Erdreich das natürliche Habitat. Andere haben sich auf Tiere (**zoophile**) bzw. Menschen (**anthropophile Dermatophyten**) adaptiert; Mensch bzw. Tier sind dann auch das natürliche Reservoir. Die Infektion durch »adaptierte« Dermatophyten verläuft meist wenig entzündlich und chronisch (im Extremfall asymptomatisch – Carrier!), durch »nicht-adaptierte« heftiger, aber selbstlimitiert. Zwischen den Arten und auch zwischen Stämmen einer Art können erhebliche Virulenzunterschiede bestehen; die Virulenz kann durch Passagen am »nicht-adaptierten« Wirt gesteigert werden.

■ Tabelle 12.9. Wichtige humanpathogene Dermatophyten

Anthropophile	Zoophile	Geophile
E. floccosum	M. canis	M. gypseum
M. audouinii	M. equinum	M. fulvum
M. ferrugineum	T. mentagrophytes	M. nanum
T. rubrum	var. granulorum	T. simii
T. mentagrophytes	var. erinacei	
var. interdigitale	var. quinckeanum	
T. schönleinii	T. verrucosum	
T. tonsurans	T. gallinae	
T. violaceum		
T. concentricum		

E = Epidermophyton
T = Trichophyton
M = Mikrosporum

Heftig entzündliche tiefe Trichomykosen des Menschen können daher z. B. durch Ansteckung von einer eher milde verlaufenden Kälberflechte entstehen.

Epidemiologie. Dermatophyten sind weltweit verbreitet. Ihre endemische Verteilung schwankt erheblich, manche sind auf gewisse Regionen beschränkt (z. B. T. concentricum im Fernen Osten, Pazifik und Teilen Amerikas). Die Inzidenz der Dermatophyten ist von der Hautfeuchtigkeit abhängig; sie ist daher höher in feuchtem Klima, bei okklusiver Bekleidung (z. B. Uniformen) und Schuhwerk sowie bei Männern (Schwitzen mehr als Frauen).

Die Infektion des Menschen erfolgt gelegentlich aus dem Erdreich (geophile Pilze), meist jedoch direkt oder über kontaminierte Gegenstände vom Tier (■Tabelle 12.10) oder vom Menschen (direkt oder durch Schuhwerk, Fußmatten und Holzroste in Bädern etc.).

Pathogenese. Dermatophyten sind in der Regel nicht sehr ansteckend, Epidemien daher selten (Ausnahmen: Mikrosporie und epidemische Epidermomykosen unter besonderen Bedingungen – z. B. Vietnamkrieg). Die Infektion erfordert ein relativ großes Inokulum, zusätzlich jedoch einen Substanzdefekt der Hornschicht. Die Inkubationszeit ist 1–2 Wochen. Die Pilze besiedeln entweder lediglich die Hornschicht, in der sie sich konzentrisch ausbreiten (**Epidermomykosen**) oder dringen auch in die Haarfollikel ein und besiedeln den Haarschaft (**Trichomykosen**). Sie lösen eine neutrophile Reaktion und eine zellvermittelte Immunantwort aus. Je nach dem Überwiegen der Komponenten stellt sich eine ekzemähnliche Läsion (Epidermomykose) oder ein einschmelzender Prozeß (tiefe Trichomykose) ein. Trichomykosen sind meist intensiver entzündlich als Epidermomykosen.

Charakteristische Erscheinungsform oberflächlicher Dermatophyten ist ein sich langsam vergrößernder Ring, der im späteren Verlauf polyzyklische Figuren aus-

■ Tabelle 12.10. Bevorzugte Wirte wichtiger zoophiler Dermatophyten

Erreger	Wirt
T. mentagrophytes	
var. granulosum	Nagetiere, Hunde, Katzen
var. erinacei	Nagetiere
var. quinckeanum	Nagetiere
T. gallinae	Vögel (Hühner), Nagetiere
T. equinum	Pferd
T. verrucosum	Rinder, Pferde, Schafe, Schweine
M. canis	Hund, Katze, Nagetiere

bildet. Entstehung: die Pilze breiten sich horizontal aus, mit Zeitverzögerung (Tage) auch die Entzündung (Pilze sind daher auch außerhalb der erkrankten Haut nachweisbar). Durch die Entzündung werden die Pilze weitgehend eliminiert, das Zentrum der Läsion bläst ab und sinkt ein, es entsteht ein Ring (**entzündlicher Randwall**). Im Zentrum verbleibende Pilze keimen später wieder aus und führen zu Rezidivknötchen, die manchmal abermals zu Ringen werden und dem ursprünglichen Ring konzentrisch nachfolgen.

Die Dichte der Pilzelemente ist am aktiven Randwall am höchsten. Von hier muß das Material für Pilzbefund und -kultur gewonnen werden.

Am Ende der Auseinandersetzung zwischen Immunsystem und Dermatophyten steht die völlige Ausheilung (bei zoophilen Pilzen die Regel) oder ein Gleichgewicht in Form chronischer, wenig entzündlicher Läsionen, z. B. Interdigitalmykose (bei anthropophilen Pilzen).

Weitere Zeichen für die Rolle des Immunsystems sind die intensive Ausprägung der Mykosen bei Immundefizienz und die sogenannten **Dermatophytide**: erregerefreie Entzündungsherde fernab der Mykose, die vermutlich durch eine zelluläre Immunreaktion gegen durch die Blutbahn oder exogen in die Haut verbrachte Dermatophytenantigene zustandekommen. Die häufigste Dermatophytidreaktion ist ein dyshidrotisches Handekzem (daher Inspektion der Füße bei Handekzemen!).

Die Dermatophytidreaktion ist eine Modellvorstellung analog den Tuberkuliden. Sie entsteht nur bei sensibilisierten Individuen (positive Trichophytinreaktion).

Erregerspezifität besteht im allgemeinen nicht, d. h. man kann von der Art der Dermatomykosen nur sehr bedingt auf den verursachenden Dermatophyten schließen. Ausnahme: **Epidermophyton floccosum** kann keine Trichomykosen verursachen. Beschränkte Erregerspezifität besteht ferner für gewisse Trichomykosen (Favus und Mikrosporie).



■ Abb. 12.59. Epidermomykose des Gesichts. Ein bizarr konfiguriert polyzyklischer Herd mit Randbetonung und Schuppung

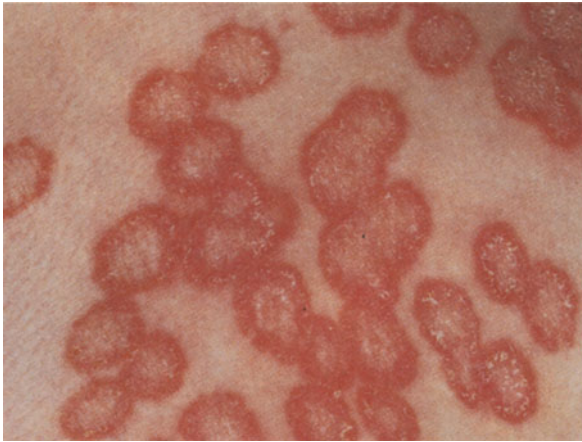
Epidermomykosen

Eine häufige Dermatophytose ohne Beteiligung der Haarfollikel, die durch rundliche Herde mit Randbetonung gekennzeichnet ist. Sie kann durch anthropophile oder durch zoophile Pilze hervorgerufen werden. Im ersteren Fall findet sie sich gewöhnlich an zwei typischen Prädilektionsstellen: inguinal (Epidermomykosis inguinalis) oder an Hand und/oder Fuß (Tinea pedis); im letzteren am Kontaktort (z. B. Wange) (■ Abb. 12.59).

Die Grenzen der Epidermomykose durch zoophile Pilze zur oberflächlichen Trichomykose sind fließend; deshalb ist im Englischen die Bezeichnung »Tinea« als Sammelbegriff für alle Dermatophytosen in Verwendung (Medizinerlatein für »Flechte«, eigentlich aus dem Arabischen).

Epidermomykosis corporis. Scheibenförmige Herde mit polyzyklischem Rand, scharfer Begrenzung, eleviertem, gerötetem, kleieförmig schuppendem Randsaum und eingesunkenem, fast normal wirkendem Zentrum und Rezidivknötchen. Periphere Ausbreitung, in exzessiven Fällen ausgedehnte girlandenartige Herde, heftiger Juckreiz (■ Abb. 12.60). Herde dieser Art können überall am Körper in Ein- oder Mehrzahl vorkommen. Prädilektionsstelle: Leistenregion, oft beidseits (**Epidermomykosis inguinalis**, ■ Abb. 12.61, **Tinea cruris**). Letztere kann bei langem Bestand sehr ausgedehnt (Nates, Mons pubis, Genitoanal- und Sakralregion) und beträchtlich lich-enifiziert sein. Sie tritt vorwiegend bei Männern mit vermehrtem Schwitzen auf. Hauptsächliche Erreger: *T. rubrum*, *T. interdigitale*, *E. floccosum*.

Histologie. Spongiose der Epidermis, Hyper-Parakeratose, entzündliches Infiltrat der Dermis. Pilze sind im Str. corneum mit PAS-Färbung bzw. Versilberungsmethoden nachweisbar.



■ Abb. 12.60. Epidermomycosis corporis. Multiple runde, durch Konfluenz teils polyzyklische erythematöse Herde mit eingesunkenem Zentrum, entzündlichem Randwall und peripherer Schuppung



■ Abb. 12.62. »Tinea incognita«. Diese Läsion ähnelt einem chronischen Unterschenkeleczem und wurde auch lange Zeit als solches mit Kortisonsalben behandelt. Ein Hinweis, daß es sich hier um eine verschleierte Mykose handelt, ist die polyzyklische Begrenzung am oberen Läsionsrand



■ Abb. 12.61. Epidermomycosis inguinalis. Beachte den wallartigen Randsaum

Differentialdiagnose. Erythrasma, nummuläres Ekzem, intertriginöses Ekzem, Psoriasis, Pityriasis rosea, Erythema anulare centrifugum, CDLE.

Besondere Verlaufsformen sind:

- **Generalisierte Epidermomykose.** Zahlreiche, oft atypische (erythematöse, nicht schuppende) Herde vorwiegend am Rumpf; häufig bei Immundefizienz.
- **Verruköse Epidermomykose.** Warzige Morphologie, meist durch *E. floccosum*, häufig bei Immundefizienz.
- **»Tinea incognita«** (■ Abb. 12.62). Durch Fehlbehandlung mit lokalen Kortikosteroiden verwaschene Morphologie einer Epidermomykose. Typischerweise sprechen Mykosen anfangs auf Kortikosteroide an (antiinflammatorische Wirkung), heilen aber nicht ab, sondern breiten sich aus. Der Verdacht auf Vorliegen einer Mykose läßt sich oft nur aus kleinen zirzinären Segmenten am Läsionsrand stellen.

- **Tinea imbricata.** Eine vorwiegend im Pazifik endemische, extrem chronische Mykose durch *T. concentricum*, die durch regelmäßige, multiple konzentrische Ringe gekennzeichnet ist.

Epidermomykosis pedis (syn. Tinea pedis, athlete's foot).

Die häufigste Dermatophytose; ihre Prävalenz wird auf 10 % geschätzt. Sie ist eine Zivilisationskrankheit (regelmäßiges Tragen von Schuhwerk – Gummi-, Turnschuhe), bei beiden Geschlechtern etwa gleich häufig, und tritt vorwiegend in der warmen Jahreszeit und in warmem Klima auf. Sie entsteht teils durch Aktivierung einer stummen Infektion des Interdigitalraums oder durch Übertragung (Bäder etc.). Folgende Manifestationen werden unterschieden:

- **Interdigitalmykose** (■ Abb. 12.63) ist die häufigste Form und gleichzeitig Ausgangspunkt für die Infektion des ganzen Fußes. Im Zwischenzehnenraum ist die Haut weißlich, »wie gekocht«, mazeriert, fetziges Ablösen der Hornschicht, scharf begrenzte Erosionen, oft schmerzhaft zentrale Rhagade (klassische Eintrittsstelle



■ Abb. 12.63. Interdigitalmykose. Wie gekocht aussehende (mazerierte), schuppende, rhagadiforme Läsionen

für Erysipel!). Häufig Übergreifen auf die Fußsohle und Hohlfuß, seltener auf den Fußrücken; in letzterem Fall entstehen typische zirzinäre Herde. Heftigster Juckreiz.

Differentialdiagnose. Bakterielle Intertrigo, Erythrasma, interdigitaler Klavus.

Meist sind mehrere Interdigitalräume befallen; am häufigsten und intensivsten 3/4 und 4/5 (Okklusionseffekt).

■ **Plantare Epidermomykose.** Diffuse Schuppung und trockene Verdickung der Fußsohlen, jedoch kaum Zeichen der Entzündung; Übergreifen auf Ferse und seitliche Fußränder, hier auch scharfe, oft polyzyklische Begrenzung (»Mokassin-Mykose«). Meist beidseitig. Seltener Varianten sind die dyshidrosiforme (Bläschen, oft mit Superinfektion) und die tylotisch-hyperkeratotisch-rhagadiforme Verlaufsform. Häufig mit Onychomykose assoziiert.

Differentialdiagnose. Psoriasis inversa, Fußsekzem, »pitted keratolysis«.

■ **Palmare Epidermomykose** (syn. Tinea manus) (Abb. 12.64). Sie ist seltener, meist einseitig. Klinisch analog der plantaren Epidermomykose, jedoch weniger hyperkeratotisch und häufiger auf den Handrücken übergreifend. Typisch sind rundliche Schuppenkrausen (Dyshidrosis lamellosa sicca), selten Bläschen. Ein charakteristisches Zeichen ist eine feine weißlich-gelbe Schuppung der Handfurchen (»wie nachgezeichnet«). Gleichfalls häufig mit Onychomykose assoziiert.

Psoriasis inversa, Handekzem,

Tylosis.

Der Verlauf der Epidermomykosen ist unbehandelt eminent chronisch. Lokalbehandlung (antimykotische Salben) ist zumeist ausreichend. Systemische Antimykotika sind bei der palmoplantaren Epidermomykose und sonst nur in sehr ausgedehnten oder refraktären Fällen indiziert.



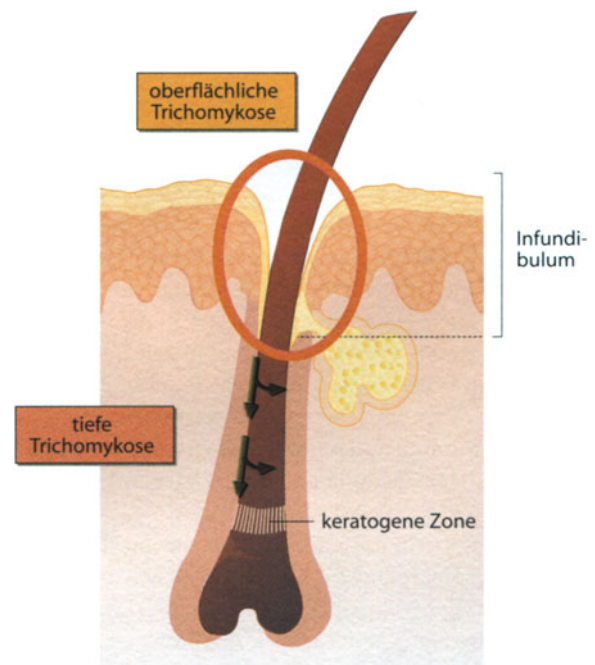
■ Abb. 12.64. Epidermomykosis manus (linksseitig). Typisch der einseitige Befall, die multiplen halskrausenartigen Schuppen (Dyshidrosis lamellosa sicca) und die Betonung der Handfurchen

Lokal gut wirksame Antimykotika sind Undecylensäure- und Oxychinolinderivate, Tolnaftat, Azolpräparate sowie Allylamine. Viele dieser Mittel sind sowohl gegen Faden-, als auch gegen Hefepilze wirksam.

Trichomykosen

Bei Trichomykosen sind neben der Epidermis auch die Haarfollikel befallen. Bei der oberflächlichen Trichomykose beschränkt sich der Befall auf das Infundibulum, bei den tiefen dringen die Pilze in das Haar ein und wachsen bis zur keratogenen Zone vor (Abb. 12.65).

Oberflächliche Trichomykosen (Abb. 12.66). Meist durch zoophile Dermatophyten erregt (*T. mentagrophytes*, *M. canis*). Es finden sich ein, mehrere oder



■ Abb. 12.65. Oberflächliche und tiefe Trichomykosen. Pfeile: Pilzwachstum bei tiefen Trichomykosen



■ Abb. 12.66. Oberflächliche Trichomykose. Ein scheibenförmiger, randbetonter Herd mit mehreren entzündlichen Papeln und oberflächlichen Pusteln

zahlreiche scheibenförmige Körperherde ähnlich denen der Epidermomycosis corporis, jedoch entzündlicher und mit follikulären Knötchen und Bläschen, Schuppen und Krusten. Reversibler Haarausfall (alte Bezeichnung: »Herpes tonsurans«), heftiger Juckreiz; langwierig aber selbstlimitiert. Heilt narbenlos. Prädispositionsstellen: Extremitäten, Gesicht. **Differentialdiagnose.** S. Epidermomycosis corporis.

Die oberflächliche Trichomykose des Bartbereichs von Männern (**Sycosis barbae**) entspricht klinisch manchmal einer disseminierten bakteriellen Follikulitis. **Differentialdiagnose.** Pili recurvati.

Kinder sind für die Infektion mit zoophilen Pilzen besonders empfänglich. Die Herde liegen häufig an der Wange: Kontakt mit infizierten Haustieren (Meerschweinchen, Katze etc.).

Tiefe Trichomykosen. Sie sind in der Regel in Regionen mit Langhaar lokalisiert (Kapillitium, Bartbereich) und manifestieren sich in 4 typischen Verlaufsformen (■ Tabelle 12.11).

Arten des Haarbefalls. Man unterscheidet einen **ektotrichen** und einen **endotrichen** Haarbefall. Beim ektotrichen Befall penetrieren die Pilze das Haar und wachsen bis zur keratogenen Zone vor (weiter können sie nicht eindringen, da sie auf Keratin angewiesen sind). Dort produzieren sie Arthrosporen, die an und in den Haarkortex gelangen und diesen umschneiden (»Stab, in Asche gerollt«). Beim endotrichen Befall verhalten sich die Pilze analog, produzieren aber massenhaft Sporen, die die gesamte Haarmedulla ersetzen (»Sack, mit Nüssen gefüllt«).

Beim ektotrichen Haarbefall ist die mechanische Festigkeit des Haares mäßig, beim endotrichen massiv geschädigt: bei der Mikrosporie brechen die Haare daher **oberhalb** der Haut, bei der »Black-dot«-Mykose noch im Infundibulum ab (wo man sie als schwarzes Pünktchen erkennen kann).

Beim entzündlichen Typ stellt sich die Frage des Abbrechens nicht, da der gesamte Haarfollikel durch die abszedierende Entzündung ausgestoßen wird.

Die klinischen Verlaufsformen sind:

■ **Entzündliche tiefe Trichomykose.** Eine nicht seltene nekrotisierende abszedierende tiefe Follikulitis und Perifollikulitis (analog dem Furunkel). Meist durch Tierkontakt erworben (Rinder, Nagetiere), häufig im bäuerlichen Milieu.

Erreger. Meist *T. mentagrophytes* und *T. verrucosum*, gelegentlich jedoch fast alle Arten der Genera *Mikrosporum* und *Trichophyton*.

Klinik. Heftig schmerzende, hochentzündliche scheibenförmige Herde mit eitriger Einschmelzung der Haarfollikel. Prädispositionsstellen: Kopf (»Kerion Celsi«) (■ Abb. 12.67) bei Kindern, Bartbereich bei Männern (■ Abb. 12.70), Arme (Kontakt mit infiziertem Tier). Die Größe schwankt von einem einzigen ergriffenen Follikel (**furunkuloide Form**) zu ausgedehnten, im Extremfall riesigen Herden (z. B. der gesamte Bartbereich). Eiter entleert sich auf Druck gießkannenartig aus zahlreichen Follikelöffnungen (Vergleich mit Honig aus Bienenwabe – »Kerion«). Lymphadenitis, oft pyogene Superinfektion. Sonderform: **diffus infiltrierender Typ**; brettartige Induration, relativ wenig Eiterung.

Cave

Trichomykosen der behaarten Kopfhaut kommen nur im Kindesalter vor! Einzige Ausnahme: Favus (s. unten).

Diagnose. Pilzbefund an ausgezogenen Haaren (schmerzlos möglich), Pilzkultur.

■ Tabelle 12.11. Klinische Typen der tiefen Trichomykosen

Typ	Klinik	Epidemiologie	Haupterreger	Haarbefall	Haarverlust
entzündlich	Kerion Celsi	sporadisch; Infektion von Tieren, durch zoophile Dermatophyten	<i>T. ment. var. granulosum</i> <i>T. verrucosum</i>	endotrich	irreversibel
nicht-entzündlich	Mikrosporie	epidemisch; Infektion vom Menschen, durch anthropophile Dermatophyten	<i>M. audouinii</i>	ektotrich	reversibel
oberflächlich-entzündlich	black-dot-Mykose	epidemisch; Infektion vom Menschen, durch anthropophile Dermatophyten	<i>T. tonsurans</i>	endotrich	reversibel-irreversibel
Favus	Favus	endemisch; Infektion vom Menschen, durch anthropophile Dermatophyten	<i>T. schönleinii</i>	endotrich	irreversibel



▣ Abb. 12.67. Kerion Celsi: ein heftig entzündlicher, aus zahlreichen Poren eiternder karbunkelähnlicher Herd

Verlauf. Selbstlimitiert, doch erfolgt die Spontanheilung erst nach einigen Monaten, mit Narben und dauerndem Haarverlust. Das kosmetische Endergebnis ist oft erstaunlich gut (Alopezie bescheidener als befürchtet). **Kontraindiziert** ist die immer wieder durchgeführte operative Spaltung des Abszesses (Abheilung dauert viel länger, Narbenbildung stärker).

Differentialdiagnose. Furunkel, Karbunkel, Kopfschwarzenphlegmone, einschmelzendes Hämatom.

— **Nicht-entzündliche Trichomykose (Mikrosporie)** (▣ Abb. 12.68). Eine fast reaktionslose, nicht-abszedierende tiefe Follikulitis, durch Abbrechen der Haare gekennzeichnet.

Epidemiologie. Sie befällt fast ausschließlich präpubertäre Kinder; in Mitteleuropa die einzige Trichomykose mit epidemischem Auftreten (Schulen, Waisenhäuser etc.). Übertragung durch direkten Kontakt und Gegenstände (Kämme).

Erreger. *M. audouinii*, seltener *T. tonsurans* u. a.

Klinik. Multiple, kaum entzündliche, pityriasiform schuppende haarlose Stellen der Kopfhaut. Die (wegen der Einscheidung durch die Pilze) glanzlosen Haare brechen oberhalb der Haut ab (**kein** Haarausfall), die Haarstümpfe sind daher sichtbar (»schlecht gemähte Wiese«). Führt **nicht** zum irreversiblen Haarausfall!

Diagnose. Pilzbefund und -kultur. Schnelldiagnose: Grünfluoreszenz der befallenen Stellen im Woodlicht. Notwendig ist ferner die Suche nach symptomlosen Keimträgern in der Umgebung der Erkrankten (Woodlicht).

Differentialdiagnose. Pityriasis simplex und seborrhoisches Ekzem, Pityriasis sicca.



▣ Abb. 12.68. Mikrosporie. Ein wenig entzündlicher, pityriasiform schuppender Herd, in dem die Haare abgebrochen sind



▣ Abb. 12.69. Favus. Multiple schildförmige Schuppenkrusten (»Skutula«), beginnende vernarbende Alopezie



▣ Abb. 12.70. Sycosis barbae (Kerion Celsi-artiger Typ). Ein vegetierender, aus multiplen Follikelöffnungen eiternder, heftig entzündlicher Herd. Erreger: *Trichophyton verrucosum*

— **Oberflächlich-entzündliche Trichomykose.** Eine in den USA häufige Variante der Trichomykosen, hauptsächlich durch *T. tonsurans* hervorgerufen. Die Klinik liegt im Mittelfeld zwischen entzündlicher und nicht-entzündlicher Trichomykose; Hauptmerkmal sind die im Follikel steckenden Haarstümpfe (black dots).

Differentialdiagnose. Seborrhoisches Ekzem, Follikulitis, Alopecia areata.

— **Favus (Abb. 12.69).** Eine chronisch-persistierende tiefe Follikulitis durch den Erreger *Trichophyton schönleinii* (seltener *T. violaceum*, *M. gypseum*).

Epidemiologie. Favus ist weltweit verbreitet, häufig im Nahen Osten (Türkei). Vorkommen unter schlechten hygienischen und sozioökonomischen Verhältnissen, Leben auf engem Raum. Vermuteter zusätzlicher Faktor: ständiges Tragen von Kopfbedeckungen (Fez). Favus ist von endemischem Charakter, die Ansteckung erfolgt schon im Kindesalter im Rahmen der Familie (alte Bezeichnung: »Erbgrind«); die Krankheit setzt sich ins Erwachsenenalter fort.

Klinik. Eine chronisch-torpide, progrediente, wenig entzündliche Dermatose. Aus besiedelten Follikeln bilden sich charakteristische schüsselförmige (nach oben konkave), später konfluierende Schuppenkrusten (»Scutula«), die reichlich mit Myzel durchsetzt und übelriechend sind (»Mäuseurin«). Im Lauf der Jahre entwickelt sich eine fleckige vernarbende Alopezie.

Differentialdiagnose. Folliculitis decalvans.

Granuloma trichophyticum (Majocchi). Diese seltene Sonderform ist durch nicht-einschmelzende perifollikuläre (auch histologisch) granulomatöse Knoten, vorwiegend am Kapillitium von Kindern, gekennzeichnet. Häufig mit Systemkrankheiten assoziiert. Analoge Herde können sich auch an den Unterschenkeln Erwachsener finden. Bei exzessiver Ausprägung wird diese Läsion auch als »Dermatophyten-Myzetom« bezeichnet.

Das Myzetom (s. unten) ist durch tiefe Infektion mit Knochenbefall charakterisiert. Es ist unbewiesen, daß Dermatophyten zu derart schwerwiegenden Veränderungen führen können.

Therapie der Trichomykosen erfolgt mittels systemischen Antimykotika: Itrakonazol, Flukonazol oder Terbinafin durch 3–6 Wochen. Auch Griseofulvin ist durchaus noch wirkungsvoll. Bei tiefen Trichomykosen begleitende Antibiotika. Indifferente oder antiseptische Lokalbehandlung.

Onychomykose (durch Dermatophyten)

Onychomykosen sind häufig und stellen etwa ein Viertel aller Nagelkrankheiten. Sie können grundsätzlich von fast

allen Dermatophyten (außer Mikrosporen) verursacht werden, Haupterreger sind jedoch *T. rubrum*, *T. interdigitale* und *E. floccosum*; neben Dermatophyten auch selten Schimmelpilze und *Candidaspezies*. Die Onychomykose tritt meist als **distale subunguale Onychomykose** auf. Seltene Manifestationen sind die **proximale subunguale Onychomykose** und die »weiße« **oberflächliche Onychomykose** (nur an Zehennägeln).

Epidemiologie. Onychomykose ist, wie die *Tinea pedis* überhaupt, eine Zivilisationskrankheit (Okklusionsbedingungen, chronische Traumatisierung durch das Schuhwerk). Sie ist sehr selten bei Kindern (vermutlich wegen des rascheren Nagelwachstums); mit zunehmendem Alter steigt die Frequenz kontinuierlich an. Die Zehennägel sind viel häufiger erkrankt als die Fingernägel. Onychomykose der Zehennägel ist häufiger bei Frauen, der Fingernägel häufiger bei Männern. Sie tritt meistens bei längerbestehender Fußmykose auf und ist selbst ein Fokus der Reinfektion der Körperhaut.

Onychomykose ist zwar häufig, wird aber dennoch zu häufig diagnostiziert.

Pathogenese. Dermatophyten befallen den Nagel meist von distal, von einer Ecke des freien Randes. Sie bevorzugen den weichen unteren Teil der Nagelplatte (distale subunguale Onychomykose); die Oberfläche befallener Nägel ist daher häufig unverändert. Selten besiedeln die Dermatophyten zuerst den proximalen Nagelfalz und von diesem aus die Nagelmatrix (proximale subunguale Onychomykose). Ebenso selten saprophytieren Dermatophyten (gelegentlich auch Schimmelpilze) die Dorsalseite der Nagelplatte und führen zu Erosionen (»weiße« oberflächliche Onychomykose).

Die Onychomykose ist zwar eine Infektionskrankheit, doch tritt sie vorwiegend an vorgeschädigten Nägeln auf (»Basisschaden«): chronisch-mechanisches Trauma, Durchblutungsstörungen, insbesondere chronisch-venöse Insuffizienz, neurogene Störungen, Onychodystrophie.

Der »Basisschaden« erklärt, warum Onychomykosen der Zehennägel bei Frauen häufiger sind als bei Männern (Skelett- und Nageldeformitäten durch Damenschuhe). Ferner, warum Angestellte eines Pilzlabors nicht häufiger an Onychomykose leiden als die Normalbevölkerung und schließlich, warum Rezidive nach medikamentöser Ausheilung nicht selten sind.

Klinik (Abb. 12.71). Im Anfangsstadium der **distalen subungualen Onychomykose** zeigen sich weißlich-gelbe krümelig-pudrige Massen unter den vorderen Nagel-ecken, die sich über Monate entlang der Nagelränder ausbreiten (als ob sich der freie Rand immer mehr unter den Nagel schöbe), bis schließlich der gesamte Nagel unterhöhlt ist. Der entstehende Rezessus ist von Hornmaterial gefüllt, das durch Schimmelpilze und



■ Abb. 12.71. Onychomykose. Die Fingernägel sind zerschichtet, fragmentiert und in krümelig-pudrige, weißliche Massen aufgelöst

Bakterien besiedelt werden und dadurch verschieden verfärbt sein kann (schwarz, blau, grün). Haben die Pilze die Nagelmatrix erreicht, kommt es zusätzlich zu Wuchsstörungen des Nagels (Verdickung, höckerige Oberfläche).

Die **proximale subunguale Onychomykose** beginnt als weißlich-gelbliche Verfärbung am proximalen Nagelfalz und schreitet mit Wuchsstörungen des Nagels fort. Die »weiße« **oberflächliche Onychomykose** ist durch scharf und bizarr begrenzte weiße, rauhe Flecken der dorsalen Nagelplatte gekennzeichnet. Sie ist langsam progredient. Bei der HIV-Infektion tritt sie häufig auf und ist rasch progredient.

Maximal- und Endform aller Typen ist die **totale dystrophische Onychomykose**.

Diagnose und Differentialdiagnose. Diese erfolgt durch Pilzbefund und Kultur. Besonders wichtig ist hier der richtige Ort der Materialentnahme (vom »aktiven Rand« der Mykose; dieser ist oft weit proximal unter der Nagelplatte, die daher vorher entsprechend gekürzt werden muß). Eine exakte Abklärung vor Therapiebeginn ist erforderlich, da die Behandlung mit systemischen Antimykotika auch heute noch langwierig und kostspielig ist.

Die Unterscheidung von anderen Nagelkrankheiten ist nicht stets leicht. Das wesentliche diagnostische Kriterium ist die weiche, krümelige Beschaffenheit der subungualen keratotischen Massen (»alter Mörtel«). Bei der psoriatischen Onychopathie (subungualer Typ) sind letztere weißlich, geschichtet und bevorzugen eher die Nagelmitte als die Ecken des freien Nagelrandes. Bei der Onycholysis semilunaris fehlen sie überhaupt, bei der Onychodystrophie ist der verdickte Nagel sehr hart. Ähnliches gilt für M. Darier, Pachyonychia congenita etc.

Therapie. Diese galt früher als schwierig und langwierig, ist heute durch die modernen Antimykotika jedoch viel wirkungsvoller geworden.

Lokaltherapie. Antimykotische Salben oder Lösungen, auch in Kombination mit nagelauflösenden Chemikalien (Harnstoff, Kaliumjodid), sind fast wirkungslos. Nagellack-Präparate, die Amorolfiin oder Ciclopiroxolamin enthalten, sind zur bequemen und in ca. 50 % wirksamen (allerdings Monate dauernden) Lokaltherapie geeignet, sofern die Onychomykose nur wenig ausgedehnt (< 50 % der Nagelplatte) bzw. die Nagelmatrix unbeeinträchtigt ist. Indiziert ist Lokaltherapie schließlich bei der weißen oberflächlichen Onychomykose.

Nagelextraktion verkürzt den Heilungsverlauf, birgt aber die Gefahr zusätzlicher Matrixschädigung und ist daher als Routinemaßnahme ungeeignet. Nagelextraktion **allein** ist ein völlig untaugliches Mittel.

Systemische Therapie. Mittel der Wahl sind Terbinafin (250 mg/Tag; gegen Hefen weniger wirksam) oder Itrakonazol (200 mg/Tag; auch bei Hefen wirksam). Bei beiden Präparaten ist die Einnahmedauer mindestens 6 Wochen (Fingernägel) bzw. 12 Wochen (Zehennägel). Die Heilungsquoten liegen zwischen 80 und 90 %, die Rezidivquoten hängen vom Ausmaß des Basisschadens ab (in günstigen Fällen ca. 10 %). Die Heilungsrate ist bei Mykosen der Fingernägel immer besser als der Zehennägel.

Onychomykosen durch andere Myzeten. *Candida albicans* führt nur unter besonderen Bedingungen zur Onychomykose (Immunsuppression, chronische mukokutane Kandidiasis); andere Kandidastämme werden gelegentlich isoliert. Hierbei ist wie bei der häufigen Isolierung von Schimmelpilzen (*Scopulariopsis brevicaulis*, Aspergillen, *Acremonium*- und *Fusarium*spezies) oft schwer zu entscheiden, ob es sich um den primären Erreger oder eine Kontaminante handelt. In ersterem Fall liegt in der Regel ein schwerer Basisschaden vor.

Hautmykosen durch nicht-dermatophytische Fadenpilze

Tinea nigra. Eine in heißen und feuchten Klimaten vorkommende, in Europa sehr seltene oberflächliche Infektion der Hornschicht durch *Cladosporium werneckii*. Klinisch braunschwarze, leicht schuppige scharf begrenzte Flecken fast ausschließlich der Handfläche (ähnlich der Verfärbung durch Lapis). Ansteckung aus dem Erdreich. Keine subjektiven Symptome. Therapie: Keratolytika.

Piedra. Infektion des Haarschafts durch *Piedraia hortae* (schwarze Piedra) bzw. *Trichosporon beigelii* (weiße Piedra). Beide Typen sind klinisch durch fest mit dem Haarschaft verbundene Myzelklumpen von winziger bis Millimetergröße charakterisiert. Das Haar ist brüchig, keine weiteren Symptome. Die schwarze Piedra tritt hauptsächlich in tropischen Regionen des Fernen Ostens

und von Südamerika auf; sie bevorzugt das Haupthaar. Die weiße Piedra kommt auch in Europa und den USA vor; sie bevorzugt Bart- und Genitalbehaarung. Therapie: Rasur.

12.3.2 Hefepilzmykosen der Haut

➊ Hefepilze sind einzellige Pilze, die sich asexuell durch Sprossung vermehren. Sie sind die Erreger zahlreicher Infektionskrankheiten der Haut sowie innerer Organe (Systemmykosen). Viele von ihnen sind opportunistische Erreger. Hautpathogene Sproßpilze sind hauptsächlich das etwa 150, davon aber nur etwa 10 wichtigere Vertreter umfassende Genus *Candida* (am häufigsten: *Candida albicans*; ein Bestandteil der normalen Schleimhautflora). Der Sproßpilz *Malassezia furfur* ist Teil der residenten Flora der Haut, ruft aber in seiner parasitären Phase die *Pityriasis versicolor* hervor.

Pityriasis versicolor (Kleienflechte)

Eine häufige Dermatose von meist nur kosmetischer Relevanz. Ihr Name leitet sich von ihrem charakteristischen Farbumschlag (von rotbraun auf hypopigmentiert) nach Sonneneinwirkung ab. Ihr Erreger, *Malassezia furfur*, ist auch die Ursache der *Pityrosporum-Follikulitis* und spielt eine wichtige Rolle beim seborrhoischen Ekzem. Das Genus *Malassezia* umfaßt neben *M. furfur* noch zumindest 6 weitere Spezies (*M. pachydermatis* u. a. m).

Erreger. *Malassezia furfur* (syn. *Pityrosporum orbiculare* und ovale). Ein dimorpher obligat lipophiler Hefepilz: In seiner (saprophytären) Sproßform ist er Teil der residenten Keimflora der Haut (Prädilektionsstellen: seborrhoische Areale), in seiner (parasitären) Myzelform ist er Erreger der *Pityriasis versicolor*. Eine signifikante Besiedelung des Körpers erfolgt erst mit der Pubertät. Das Habitat von *M. furfur* sind die oberen Anteile des Follikelinfundibulums.

Epidemiologie. Weltweit verbreitet, betroffen sind hauptsächlich jüngere Männer. Fördernde Faktoren sind heißes, feuchtes Klima, Schweißneigung. Die *Pityriasis versicolor* ist nicht ansteckend, da ihr eine Aktivierung körpereigener Keime zugrundeliegt.

Klinik (■ Abb. 12.72 u. 12.73). Vorwiegend im Nacken und oberen Rumpfbereich finden sich multiple, runde, scharf begrenzte, zart kleieartig schuppene, hell- bis dunkelbraune (seltener braunrote) Flecken mit Tendenz zu großflächiger Konfluenz (Nackensbereich!). Die pityriasiforme Schuppung wird durch zartes Darüberstreichen mit dem Fingernagel deutlicher (»Hobelspanphänomen«). Konfluierende Areale sind diffus homogen bräunlich verfärbt und wirken, wenn die Randpartien



■ Abb. 12.72. Pityriasis versicolor. Klecksartige braune Einzelläsionen, die nach kranial konfluieren. Außer dem Farbton und der kaum wahrnehmbaren pityriasiformen Schuppung scheint die läsionale Haut völlig normal. Beachte die follikuläre Lokalisation der kleinen Satellitenherde



■ Abb. 12.73. Pityriasis versicolor alba (follikulärer Typ). Multiple, kleine, teils konfluierende, follikulär lokalisierte hypopigmentierte Herde

nicht beachtet werden, wie dunkle, normale Haut: keine (oder geringe) Entzündung, normale Textur, keine subjektiven Beschwerden. Die Besiedelung nimmt nach distal ab und geht nur selten auf die Oberarme oder jenseits des Nabels über. Im Randbereich Auflösung in diskrete kreisrunde Herde von Konfetti- bis Münzgröße. Kleinste Herde erscheinen als dunkle Umrahmung der Follikelöffnung (**follikuläre Pityriasis versicolor**).

Ein dramatischer Charakterwandel ergibt sich im Anschluß an intensive Sonnenbestrahlung. Während sich die normale Haut bräunt, wandeln sich die Läsionen der *Pityriasis versicolor* in helle Areale um und stechen dadurch deutlich ab: Es entsteht ein Negativbild der präexistenten Läsionen (**Pityriasis versicolor alba**).

Differentialdiagnose. Pityriasis rosea, seborrhoisches Ekzem, Lentigines, Café-au-lait-Flecken. Pityriasis versicolor alba: Pityriasis alba (!), Mucinosis follicularis, Vitiligo.

Pathogenese. Die Pityriasis versicolor entsteht durch Umschlag des Pilzes aus der saprophytären in die parasitäre (Myzel)Form mit anschließender Auswanderung aus dem Haarfollikel. Hauptursache des Umschlags scheint Feuchtigkeit und Wärme (Okklusionseffekt) zu sein; die Rolle einer besonderen Zusammensetzung des Talgs ist unerwiesen. Die Läsionen entstehen durch auf der Hornschicht aufliegende Pilzrasen. (*M. furfur* bildet aus L-Tryptophan braune Pigmente und Fluorochrome – gelbgrüne Fluoreszenz im Woodlicht!). Ursache der Hypopigmentierung ist weniger eine Filterwirkung durch den Pilzrasen (bildet sich oft erst Wochen nach UV-Exposition aus) als eine direkte Toxinwirkung auf die Melanozyten (der Metabolit Azelainsäure führt zu einer Reifungshemmung der Melanosomen).

Diagnose. Diese erfolgt über Pilzbefund durch Hautgeschabsel oder Tesafilmabrieb. Das mikroskopische Bild ist durch ein Nebeneinander von Sporen und Hyphen charakterisiert (»meatballs with spaghetti«). Kultur ist selten erforderlich; sie erfolgt auf ölbeschichtetem Agar.

Therapie. Gebrauch eines ketokonazol- oder mikonazolhaltigen Shampoos durch ca. 10 Tage hintereinander (mehrminütiges Einwirken). Auch die früher eingesetzten keratolytischen Maßnahmen (schwefel-, selenhaltige Shampoos etc.) sind meist ausreichend, irritieren jedoch leichter. Die Rezidivgefahr ist groß (der Patient muß darauf hingewiesen werden!), da die Disposition zur Pityriasis versicolor natürlich auch nach erfolgreicher Therapie erhalten bleibt und eine Wiederbesiedelung der Haut vom Kapillitium und dem äußeren Gehörgang erfolgt.

Da diese allerdings langsam vor sich geht, genügen drei oder vier Behandlungszyklen/Jahr. Überflüssig (wenn auch nicht selten geübt) ist die Behandlung mit systemischen Antimykotika (z. B. Itrakonazol). Die Therapie der Pityriasis versicolor alba kann außer der Entfernung der Pilzrasen auch ein Nachdunkeln der hypopigmentierten Areale umfassen (Photochemotherapie, Sonnenbestrahlung).

Pityrosporum-Follikulitis. Eine nicht seltene papulopustulöse follikuläre Eruption vorwiegend an Rumpf, seltener proximalen Extremitäten und Nacken, die von einer bakteriellen Follikulitis nur durch den Pilzbefund unterschieden werden kann. Vorwiegend bei Immundefizienz.

Allgemeines zu Candida-Mykosen

Diese sind Infektionen durch die dimorphen Sproßpilze des Genus *Candida* (und *Torulopsis*). Sie verhalten sich zumeist als opportunistische Infektionen, d. h. sie beruhen auf der Störung der lokalen (z. B. chronische Durchfeuchtung der Haut) oder der Immunabwehr. Häufigster Erreger ist *Candida albicans*, ein Kommensale mancher Schleimhäute. Man unterscheidet Kandidamykosen der

Haut bzw. Schleimhaut und systemische Kandidamykosen. Erstere entstehen zumeist aus endogener Infektion, letztere auch durch Übertragung; sie sind eine der häufigsten Nosokomialinfektionen. Die Inzidenz ist in den letzten Jahren wegen des Zuwachses an immunsupprimierten Patienten angestiegen.

Erreger. Mehr als 80 Spezies von *Candida* bzw. *Torulopsis* sind bekannt und viele potentiell pathogen. Nur ca. 10 Spezies spielen als Erreger von Infektionen des Menschen eine Rolle (■ Tabelle 12.12); ca. 60 % der Kandidamykosen werden von *C. albicans*, ca. 20 % von *C. tropicalis* verursacht. Weitere häufige Kandidaspezies sind *C. parapsilosis*, *C. krusei* und *C. stellatoidea*. Die Spezies unterscheiden sich makro- und mikromorphologisch sowie durch ihre Nährstoffbedürfnisse. Die Fähigkeit zur Zelladhärenz ist ein Indiz der Invasivität der Sproßpilze und somit für die Pathogenität der einzelnen Kandidaspezies. Die für die Epithelpenetration maßgeblichen Faktoren sind andere als jene, die die Bindung an die Zelle und deren Besiedelung vermitteln. Die Virulenz wird wesentlich von Adhäsinen, spezifischen Oberflächenrezeptoren, Hyphen- oder Pseudohyphenbildung, Oberflächenhydrophobie, Fähigkeit zur raschen Änderung des Phänotyps und der Sekretion von Proteinasen bestimmt. Trotz Präferenz verschiedener Spezies für bestimmte Manifestationen besteht grundsätzlich keine Erreger-spezifität.

Bei immunsupprimierten Personen kann ein Erregerwechsel von *C. albicans* zu Azol-(Flukonazol- und Itrakonazol-) resisteren Hefepilzen, z. B. *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* auftreten (letztere besonders bei parenteraler Ernährung: wächst gut bei hoher Glukosekonzentration, haftet an Kunststoffoberflächen).

Kandidapilze sind ubiquitär verbreitet. *C. albicans* ist Teil der normalen Flora des Oropharynx, des oberen Respirations-, des Verdauungs- (20–90 %) und des weiblichen Genitaltraktes (10 % bei gesunden Nichtschwangeren, 30 % bei Schwangeren). Die Haut ist normalerweise un- oder nur passager besiedelt (Finger, Beugen).

Bei der Geburt wird das Neugeborene aus der Vagina besiedelt. *C. albicans* ist für das gesunde Neugeborene obligat pathogen: 90 %

■ Tabelle 12.12. Wichtige *Candida*-Spezies

- Candida albicans*
- C. tropicalis*
- C. pseudotropicalis*
- C. parapsilosis*
- C. stellatoidea*
- C. guilliermondii*
- C. (Torulopsis) glabrata*
- C. krusei*
- C. lusitaniae*

entwickeln eine orale oder anogenitale Soormykose. Besonders gefährdet sind Frühgeborene und Untergewichtige: Kandidämie durch gastrointestinale Resorption in 4–10 %. Vor der Geburt ist daher bei vaginalem Nachweis von *Kandida*, auch ohne klinische Beschwerden, eine präventive Lokalbehandlung angezeigt.

Epidemiologie. Kandidainfektionen sind beim Gesunden selten, beim Kranken häufig (**very young, very old, very sick**). In den letzten Jahren kam es durch den Zuwachs älterer und immunsupprimierter Patienten zum starken Anstieg systemischer Kandidainfektionen. *C. albicans* ist der vierthäufigste aus dem Blut isolierte Keim.

Pathogenese. Kandidaspezies sind nur fakultativ pathogen. Nur *C. albicans* und *C. stellatoidea* sind bei Gesunden zur Ausbildung von Läsionen fähig, wenn sie auf oberflächliche Hautdefekte inokuliert werden. Die Entwicklung des Keimes vom Kommensalen zum Erreger bedrohlicher Systeminfektionen erfolgt in zwei Schritten:

- 1. Wandel vom Kommensalen zum Parasiten. Dieser erfolgt bei Auftreten für sie **günstiger systemischer Bedingungen**, oft im Bereich für sie **günstiger lokaler Nischen**; eine wichtige Rolle spielen ferner **Virulenzfaktoren** der Erreger. Die Infektion ist noch auf die Oberflächen von Haut und Schleimhäuten beschränkt;
- 2. Invasion in die Blutbahn.

Diese beiden Schritte können mit langem Abstand oder kurz aufeinander folgen (auch gleichzeitig). So ist Kandidasepsis bei AIDS-Patienten trotz ausgedehnten und schweren Schleimhautbefalls (orale Kandidiasis, Ösophagitis, Kolitis) selten; bei Neugeborenen oder Verbrennungspatienten kann sie hingegen akut einsetzen.

ad. 1. Systemische Voraussetzungen zum Umschlag in die parasitäre Phase sind u. a.:

- Defizienz der zellulären Immunabwehr (physiologisch: Neugeborene, Greise; angeboren: Immundefizienzsyndrome; Infektionen: z. B. HIV; Lymphome, Leukämien; immunsuppressive und zytostatische Therapie).
- Defekte der Phagozytose (Neutropenie, »chronic granulomatous disease«).
- Stoffwechselstörungen: Hormonstörungen (physiologisch: Schwangerschaft; Hyperkortizismus, Diabetes mellitus, Hypothyreose, Hyperparathyreoidismus), Hypalbuminämie und Marasmus, konsumierende Krankheiten, Eisen- und Zinkmangel;
- Schockzustände: Operations-, Unfall-, Verbrennungsschock, multiples Organversagen.
- Medikation: Östrogene, Kortikosteroide (lang, hoch), Antibiotika (Verschiebung der intestinalen Flora zugunsten von *Kandida*).

Lokale begünstigende Faktoren sind

- Haut: chronische Durchfeuchtung der Haut (Mazeration): Intertrigo, Balanitis, Windelektzem, Perleche, Okklusivverbände, berufsbedingte ständige Durchfeuchtung der Hände (Gastgewerbe, Pfleger etc.);

- Schleimhaut: Zahnprothesen; Erosionen und Ulzera (z. B. Pemphigus, Lichen ruber, »white sponge nevus« etc.); Intrauterinpassare, Koitus;
- Kunststoffvehikel: Venen-, Harnkatheter, Implantate, »drug delivery«-Apparate.

Virulenzfaktoren:

- Proteasen, Adhärenzfaktoren.
- Übergang von der Hefe- in die Myzelphase.

Beim Entstehen der Infektion verdrängen virulentere Kandidastämme weniger virulente. Diese können dann auch auf andere Personen übertragen werden (Nosokomialinfektion).

Bei Eintreten einer für Kandidaspezies günstigen Systemsituation wie oben beschrieben kommt es zunächst zur Erhöhung der Keimzahl in den kolonisierten Schleimhäuten und zur Besiedelung normalerweise unbesiedelter Regionen (Haut). Die Erhöhung der Keimzahl ist Voraussetzung für parasitäres Verhalten. Letzteres wird mit dem Übergang von der Hefe- in die Myzelform vollzogen.

ad. 2. Der entscheidende Schritt von **Kolonisierung zu invasiver Infektion** (Kandidasepsis) bedarf einer schweren Abwehrschwäche (Neutropenie) sowie einer Inokulation von *Kandida* in die Blutbahn. Letztere erfolgt entweder endogen (Darm), durch intravenösen Zugang (Venenkatheter, Drogenmißbrauch, i. v.-Ernährung) oder Implantate (z. B. Herzklappen). Die Kandidasepsis kann akut einsetzen oder sich zunächst nur subklinisch bemerkbar machen (Kandidämie). Sie kann sofort oder erst nach Latenz (bis Wochen) zur Besiedelung eines oder zahlreicher innerer Organe führen. Die Mortalität ist hoch (> 40 %).

Klinik der Kandidamykosen von Haut und Schleimhaut.

Deren vielgestaltiges Bild zeigt folgende morphologische Grundelemente: **Schleimhaut:** weißliche, leicht weg-wischbare Beläge (Myzelrasen) auf geröteter, oft erosiver Schleimhaut. Bei längerem Bestehen hyperplastische oder atrophe Reaktion des Epithels. **Haut:** oberflächliche »matsche« Pusteln mit entzündlichem Hof, die schnell platzen und sich in charakteristische düsterrote, nässende kreisrunde Erosionen mit peripherer »Schuppen«krause umwandeln (eigentlich mazerierte, nekrotische Epidermis).

Orale Kandidiasis (syn. Mundhöhlensoor)

Diese häufigste Kandidainfektion tritt in mehreren Manifestationen auf.

Akuter pseudomembranöser Typ. Dieser ist die häufigste Erscheinungsform; sie ist durch weißliche Beläge gekennzeichnet (Abb. 12.74). Die Beläge finden sich an Wangen und Gaumen, seltener Zunge und können bei massivem



■ Abb. 12.74. Orale Kandidiasis bei einem Säugling. Multiple weißliche, wegwischbare Beläge an Wangenschleimhaut und Zunge

Befall auch in Pharynx und Ösophagus absteigen. Subjektiv symptomarm. Dieser Typ wird vorwiegend bei episodischer oder beginnender Immundefizienz beobachtet (Kleinkinder, konsumierende Krankheiten etc.) Von hier häufig Besiedelung des Gastrointestinaltrakts (Dyspepsien!) und Infektion des evtl. bestehenden Windelektzems.

Bei längerem Bestand entwickelt sich der **chronische pseudomembranöse** Typ (typisch bei chronischer mukokutaner Kandidiasis, HIV-Infektion), oder sie geht in eine der unteren Formen über.

Atrophe orale Kandidiasis. Diese entsteht selten primär und akut, häufiger als chronische Folge der pseudomembranösen Form. Sie ist klinisch wenig auffällig; Die Schleimhaut ist erythematös, glatt und glänzend, die Papillen verstrichen. Prädilektionsstellen: Zunge, Gaumen, unterhalb von Zahnprothesen. Hauptmerkmal sind die subjektiven Beschwerden: Brennen, besonders beim Einnehmen saurer und adstringierender Speisen. Häufig bei HIV-Infektion.

Hypertrophe orale Kandidiasis (■ Abb. 12.75). Auch hier bestehen weißliche unregelmäßige Beläge, die jedoch **nicht** leicht wegwischbar sind. Die Schleimhaut ist teils atroph, teils geschwollen und pflastersteinartig hypertroph (**noduläre** Variante). Prädilektionsstellen: Wangen, Zunge. Häufig bei chronischer mukokutaner Kandidiasis, bei Rauchern und HIV-Infektion.

Perlèche. Erosionen der Mundwinkel.

Glossitis mediana rhomboidalis. Eine seltene Manifestation: im Zentrum der Zunge ein rhombisches Areal von atropher Glossitis.

Differentialdiagnose der oralen Kandidiasis. Speisereste (Milch), Lichen ruber, Leukoplakie, verruköses Karzinom.



■ Abb. 12.75. Hypertrophe Kandidamykose. Hyperkeratotisch-erosive Läsionen der Zunge

Kandidiasis der Körperhaut

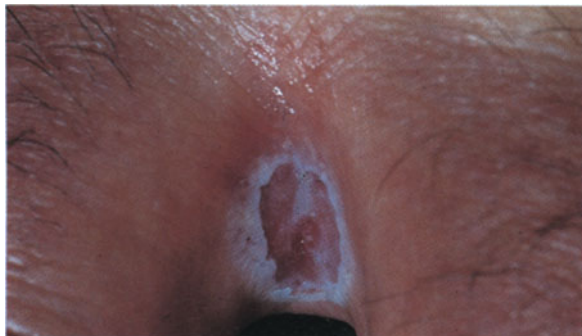
Diese tritt stets in feuchtwarmen Körperregionen (Falten) auf und ist häufig mit disponierenden Systemkrankheiten assoziiert (z. B. Diabetes).

Intertriginöse Soormykose (■ Abb. 12.76). Fast ausschließlich bei adipösen Diabetikern in Leisten, Achseln, Submammärregion. Beginn mit Pusteln (s. oben), die schnell konfluieren, zu riesigen nässenden Herden anwachsen können und von einer durchgehenden Schuppenkrause umgeben sind. Typisch sind Satellitenpusteln, manchmal auch Streuherde am Körper. Ein Sonderfall ist der Windelsoor und die anogenitale intertriginöse Kandidamykose.

Differentialdiagnose. Intertriginöses Ekzem, intertriginöse Psoriasis, Epidermomykose; Windel- bzw. Anal-ekzem.



■ Abb. 12.76. Intertriginöse Kandidamykose. Eine flächenhafte, düsterrote Erosion submammär, randständig von halskrausenartigen Schuppensäumen umgeben. Multiple oberflächliche Pusteln, Satellitenläsionen



■ Abb. 12.77. Interdigitale Kandidamykose. Eine ovaläre Erosion mit halskrausenartiger weißlicher, mazerierter Schuppenkräuse

Sekundäre Kandidainfektion präexistenter Dermatosen.

Bei entsprechender Disposition und Mazeration kann jede Dermatose durch Kandidaspezies superinfiziert werden: klinisch oberflächliche Pusteln auf erythematösen Grund.

Interdigitale Kandidamykose (*Erosio interdigitalis candidomycetica*)

(■ Abb. 12.77). Eine meist solitäre Läsion, gewöhnlich zwischen 3. und 4. Finger, ähnlich der intertriginösen Kandidamykose. Es findet sich eine zentrale schlitzförmige Rhagade, in deren Umgebung die Haut durch Mazeration weißlich erscheint (»wie gekocht«). Tritt bei Personen auf, deren Hände berufsbedingt stets durchfeuchtet sind (Wirte, Wäscherinnen). Analoge Läsionen können in den Zwischenzehnräumen auftreten.

Kandidaparonychie. Meist multipel, ähnlicher beruflicher Hintergrund. Diffuse schmerzhaftige Schwellung und Rötung des Nagelwalls. Das Nagelhäutchen fehlt, im Rezessus zwischen Nagelwall und Nagel findet sich weißliches Material (Hornmaterial, Pilzrasen, Eiter – Pilznachweis). Bei längerem Bestehen entwickeln sich Wachstumsstörungen des Nagels (Verdickung, Höckerung). Häufig Mischinfektion.

Differentialdiagnose. Chronische bakterielle Paronychie.

Kandidaonychomykose. Diese ist viel seltener als Onychomykose durch Dermatophyten. Sie folgt meist einer chronischen Kandidaparonychie und beginnt entweder distal-lateral oder (seltener) proximal (Matrix). Betroffen sind fast ausschließlich Frauen, prädisponierende Faktoren sind Raynaud-Syndrom und M. Cushing. Regelmäßiges Begleitsymptom bei chronischer mukokutaner Kandidiasis.

Die Unterscheidung von Onychomykose durch Dermatophyten ist klinisch oft schwierig. Der Pilznachweis aus dem Hyponychium ist sowohl bei Infektion als auch bei Besiedelung positiv (sichere Unterscheidung nur durch Biopsie – in Ausnahmefällen indiziert).

Genitale Kandidamykosen

Die **Kandida-Vulvovaginitis** ist eine häufige Manifestation bei jungen Frauen. Sie beruht in der Regel auf der Aktivierung asymptomatischer Besiedelung (s. oben). Aktivierende Faktoren sind Schwangerschaft (Glykogenanreicherung des Vaginalepithels), orale Kontrazeptiva, Antibiotika-Behandlung, Intrauterinpressare, genitaler Fluor anderer Ursache, Koitus etc. Die betroffenen Frauen sind (anders als bei den meisten anderen Kandidainfektionen) in der Regel gesund.

Obwohl größtenteils endogenen Ursprungs, kommt die Mensch-zu-Mensch-Übertragung vor, weit überwiegend von der genitalen Kandidainfektion der Frau ausgehend (Beispiele: Mundhöhlensoor des Neugeborenen, Soorbalanitis bei nicht-zirkumzidierten Männern). Die genitale Kandidiasis wird daher auch zu den »sexually transmitted infections« gerechnet (s. S. 961). Bei Männern kommt es im Übertragungsfall meist zur symptomlosen Besiedelung (trockeneres Milieu), nur selten zur **Kandidabalanitis**. Diese verläuft in der Regel milder als die Vulvovaginitis; ist sie stark ausgeprägt, ist der **Verdacht auf einen Systemprozeß** gegeben (**Diabetes**).

Die genitale Kandidiasis kann auch nosokomial übertragen werden (Katheter).

Klinik. Die **Kandidavulvitis** fällt durch intensiven genitalen Juckreiz, Schwellung und düstere Rötung der Labien und der Vaginalschleimhaut, wegwischbare weißliche Beläge und bröckeligen weißlichen Fluor auf. Ausbreitung auf die Genitoanahaut kommt vor. Seltener findet sich ein der atrophischen oralen Kandidiasis analoges Bild. Die Erkrankung nimmt manchmal einen extrem chronisch-rezidivierenden Verlauf, mit prämenstrueller Exazerbation (**Absetzen der oralen Kontrazeptiva!**).

Differentialdiagnose. Trichomoniasis, anaerobe Vaginitis, Gonorrhö.

Die Kandida-Vulvovaginitis ist eine überdiagnostizierte Krankheit, die auch im Bewußtsein der Bevölkerung verwurzelt ist. In den letzten Jahren macht das sog. »Kandidiasis-Syndrom« von sich reden, bei dem der vulvovaginalen und gastrointestinalen Kandidabesiedelung eine Reihe von Befindlichkeitsstörungen unterstellt werden (Kopfweg, Antriebslosigkeit, Schwäche, Dyspepsie und Diarrhöen, Schlafstörungen etc.).

Kandidabalanitis. Eine meist nur wenige Tage dauernde Rötung, milde Schwellung und juckendes Brennen von Glans und Präputium. Bei stärkerer Ausprägung wegwischbare Beläge, Pusteln, Schuppenkräusen.

Differentialdiagnose. Zirzinäre Balanitis, plasmazelluläre Balanitis.

Fallbericht

Ein 55-jähriger Krankenhausangestellter stellt sich mit einer diffusen Rötung von Glans und Präputium vor, die Region ist dick mit Salbe bedeckt.

Die Veränderung bestehe schon mehrere Monate, Verkehr sei ihm kaum mehr möglich, er habe schon »alles« probiert, u. a. Kortisonsalben. Unter der Vermutung einer atrophischen Balanitis wird ihm aufgetragen, alle Lokalbehandlung einzustellen und für ein möglichst trockenes Milieu zu sorgen. Eine Woche später zeigt sich die nunmehr trockene Glans milder gerötet, zusätzlich aber halskrausenartige Schuppen. Der Pilzbefund ist positiv. Die Blutzuckerbestimmung ergibt einen bislang unbekanntes Diabetes.

Chronische mukokutane Kandidiasis

Eine Gruppe seltener Immundefizienzsyndrome, die durch einen Defekt der zellulären Abwehr gegen *Candida* (Intrakutanreaktion gegen *Candida*-antigen negativ) bei intakter humoraler Abwehr gekennzeichnet sind.

Cave

Schwere und chronische Kandidainfektionen sind Symptom vieler Immunmangelsyndrome oder Leukozytendefekte (z. B. »severe combined immunodeficiency«, »chronic granulomatous disease«), doch spielen hier andere Infekte die dominierende Rolle (z. B. Pneumonien). Bei der chronischen mukokutanen Kandidiasis ist die Neigung zu anderen Infekten hingegen gering oder fehlend.

Man unterscheidet verschiedene Verlaufsformen: Der **autosomal rezessive** Typ verläuft eher mild (Beginn erste Lebensjahre, später Besserung, keine assoziierten Systemzeichen), der **autosomal dominante** schwerer (begleitende Infektionen mit Dermatophyten, Papillomviren), der **diffuse** am schwersten (Kandidagranulome). Ein weiterer Typ ist mit **Polyendokrinopathie** (M. Addison, Hypothyreose, Hypoparathyreoidismus, Diabetes etc.) und Wachstumsstörungen assoziiert (autosomal rezessiv). Ein der chronischen mukokutanen Kandidiasis ähnliches Syndrom bei Erwachsenen kommt schließlich bei Thymom und (selten) SLE zur Beobachtung.

Klinik. Alle Haut- und Schleimhautmanifestationen der Kandidiasis können auftreten, regelmäßig vorhanden sind Mundhöhlen- und gastrointestinaler Soor, Kandidaparonychie und schwere Onychomykose. Zusätzlich disseminierte Hautherde (ähnlich Dermatophytosen) an Rumpf, Kapillitium und Extremitäten; diese werden manchmal ausgeprägt hyperkeratotisch (»Kandidagranulome«). Die mukokutane Kandidiasis verläuft extrem chronisch und (lokal)therapieresistent; nach

systemischen Antimykotika Remissionen, die bei Absetzen von Rezidiven gefolgt werden.

Systemische Kandidainfektionen

Diese werden wegen der wachsenden Zahl Immunsupprimierter und der Zunahme intensivmedizinischer Behandlung häufiger: Knochenmarks- und Organtransplantationen (10–30 %), invasive Diagnostik, vaskuläre und Gelenksimplantate, chirurgische Eingriffe etc. Die höchsten Infektionsraten haben Verbrennungs-, herzchirurgische und onkologische Stationen. Man unterscheidet folgende Bilder:

Kandidämie. Züchtung von *Candida* aus dem Blut ohne schwere systemische Erscheinungen (z. B. subfebrile Temperaturen). Untersuchung auf Absiedelungen in innere Organe und Systemtherapie ist angezeigt. Entfernung aller intravaskulären Katheter!

Kandidasepsis. Kandidämie mit klinischen Zeichen der Sepsis (Fieber, Blutdruckabfall, Tachypnoe, Tachykardie, eingeschränkte Nierenfunktion). Bei Personen mit hochgradig geschwächter Abwehr (Marasmus, Immundefizienz, Verbrennungen). Bedenkliche Prognose (Mortalität 40–60 %) und schwerwiegende Spätfolgen (z. B. Blindheit).

Disseminierte Kandidiasis. Absiedlungen von *Candida* in einem oder mehreren inneren Organen im Rahmen (oder nach) einer Kandidasepsis. Hauptbefallene Organe sind Nieren, ZNS, Herz und Auge, seltener Haut, Lunge, Leber, Milz, Knochen und Gelenke. Das klinische Bild reicht von Sepsis mit entsprechenden Organbeschwerden zu uncharakteristischem, antibiotikaresistentem Fieber.

Cave

Patienten mit antibiotikarefraktärem Fieber unbekannter Ursache und Neutropenie sind verdächtig auf Kandidasepsis oder disseminierte Kandidiasis.

Diagnostik. Schwierig. Die Blutkulturen sind in ca. 50 % negativ, Biopsien aus den betroffenen inneren Organen häufig ebenfalls. Die Isolation gelingt häufiger aus Sputum und Urin (erhöhte Kolonisation) doch ist dieser Befund nicht gleichbedeutend mit der Diagnose einer Kandidasepsis. Die Sensitivität der Blutkulturen kann mittels der sog. Lyse-Zentrifugation etwas erhöht werden. Eine Verbesserung der Diagnostik bringt der serologische Nachweis des Enolase-Antigens von *Candida*.

Hautläsionen bei Kandidasepsis. Disseminierte hämorrhagische Papeln, seltener großknotige Läsionen. Hautläsionen erlauben den leichten bioptischen Nachweis von *Candida* und sind daher diagnostisch wichtig.

Therapie der Kandidamykosen

Wegen des opportunistischen Charakters vieler Kandidamykosen ist neben antimyketischer Behandlung die Aufdeckung und, wenn möglich, Behebung disponierender Faktoren wesentlich (Diabetes, Immunschwäche, Okklusion, chronische Durchfeuchtung der Haut etc.).

Fallbericht

Ein 9-jähriges Mädchen wurde wegen multipler Pyodermien stationär aufgenommen. Bei der Untersuchung fiel eine ausgedehnte orale Kandidiasis auf. Die Routinelaborwerte schienen im Rahmen der Norm. Unglücklicherweise war der Computerausdruck schlecht leserlich, sodaß der Blutzuckerwert von 470 mg/dl für 47,0 mg/dl entziffert wurde. Es wurde nicht bedacht, daß eine ausgedehnte orale Kandidiasis jenseits der Säuglingsperiode kein Trivialbefund ist, und zugewartet. Kurz darauf fiel den Schwestern eine zunehmende Somnolenz des Kindes auf. Ein Pädiater wurde gerufen, eine abermalige Blutzuckerbestimmung führte zur Diagnose eines diabetischen Präkomas.

Oberflächliche Kandidiasis (oral, intertriginös, genital).

Diese kann topisch behandelt werden. Wirksam gegen Hefepilze sind die Polyantimykotika Nystatin und Amphotericin B sowie die oben genannten Azolpräparate.

Nystatin und Azole (Mikonazol, Ekonazol etc.) stehen als Lutschtabletten, Spülungen, Vaginalsuppositorien, Cremes und Pasten zur Verfügung.

Das klassische Lokaltherapeutikum gegen Kandidapilze ist Nystatin, das auch p.o. zur Behandlung der gastrointestinalen Kandidiasis verwendet wird; da es nicht resorbiert wird, ist es zur systemischen Behandlung ungeeignet.

Ausgedehnte, schwere, mit Immundefekten assoziierte oder chronisch rezidivierende (z. B. vulvovaginale) oberflächliche Kandidiasis sowie Kandidaonychomykose sprechen nur schlecht auf Lokalbehandlung an. Hier ist systemische Behandlung indiziert. Mittel der Wahl ist Flukonazol (weniger günstig Itrakonazol) in Dosen von 50–100 mg/Tag p. o. (bzw. 200 mg/Tag p. o.). Die Dauer der Behandlung richtet sich nach der Situation: Bei unkomplizierter oraler und genitaler Kandidiasis reichen meist 3–4 Tage; schwerere Infekte werden länger, bei schwerer Immundefizienz (HIV-Infektion) auch permanent behandelt.

Die genitale Kandidiasis kann auch mit einer Eintagestherapie behandelt werden (150 mg Flukonazol bzw. 600 mg Itrakonazol). Dies löst allerdings nicht das Problem der Rezidivfreudigkeit mancher Fälle.

Kandidasepsis, disseminierte Kandidiasis. Mittel der Wahl ist das nebenwirkungsreiche Amphotericin B (Dosierung: 1–1,5 mg/kg/Tag, in 5 % Glukose, langsame Infusion), häufig in Kombination mit 5-Fluorocytosin. Möglicherweise günstiger ist das fungizide Triazolderivat Flukonazol. Dieses ist gut liquorgängig, gut verträglich (orale Einnahme) und gegen alle Kandidaspezies, außer *C. krusei* und *C. glabrata*, (und Kryptokokken) wirksam. Dosierung: bis zu 10 mg/kg/Tag. Itrakonazol ist relativ schlecht gegen *Candida albicans* wirksam, aber gut gegen andere Sproßpilze und auch Aspergillen. Nachteil der Triazole ist die Induktion resistenter Pilzstämme.


Antimykotikaresistenz war bei den klassischen Substanzen ein seltenes Problem; bei den neuen Antimykotika wäre eine routinemäßige Erfassung der Empfindlichkeit wünschenswert. Entsprechende Techniken sind in Ausarbeitung.

Die Behandlungsdauer bei Kandidasepsis ist zumindest 3 Wochen, bei disseminierter Kandidiasis länger (ca. 6 Monate). Bei persistenter Immundefizienz kann eine Dauertherapie erforderlich sein.

12.3.3 Diagnostische Methoden bei Dermatomykosen

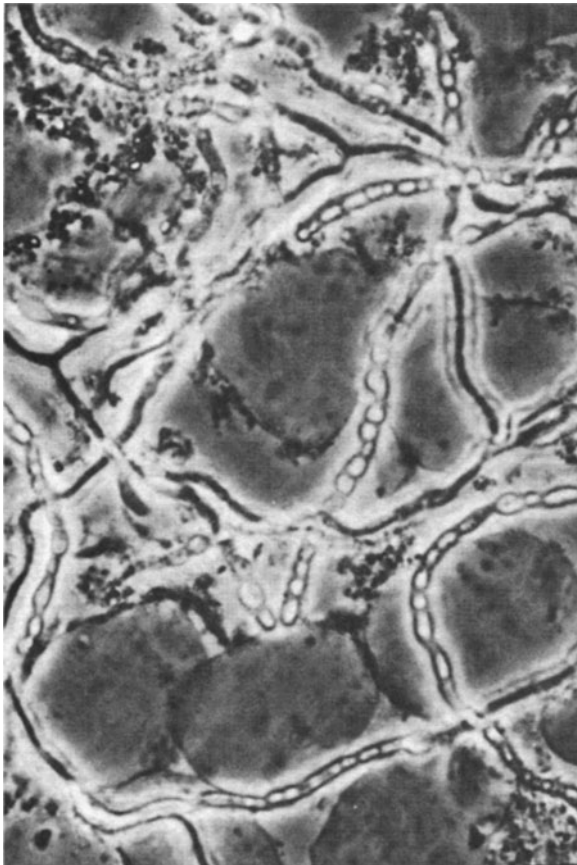
Direkter Erregernachweis (Pilzbefund). Dieser ist einfach und schnell. Proben des jeweils befallenen Substrats (Nagelgeschabsel, Haare, Schuppen, Pustelinhalt) werden auf einem Objektträger gesammelt, mit 10–30 % Kalilauge überschichtet, mit einem Deckglas bedeckt, vorsichtig über der Gasflamme erwärmt und im Mikroskop untersucht (niedrige bis mittlere Vergrößerung, halb geschlossene Blende – Pilzelemente werden sonst überstrahlt).

Das Material muß immer aus einer aktiven Region der Läsion (d. h. üblicherweise vom Rand) gewonnen werden, da sonst wenig oder keine Pilzelemente vorhanden sind. Hornmaterial wird im stark alkalischen Milieu durchscheinend und plastisch, kann plattgequetscht werden. Zugabe von Tinte erleichtert das Auffinden der Pilzelemente.

Im positiven Fall findet man Pilzhyphen (regelmäßig geformte septierte, manchmal verzweigte und zart grünlich schimmernde Fäden), bei Kandidainfektionen auch Pilzsporen (bestimmen häufig das Bild;  Abb. 12.78).

Cave

Mit dem Pilzbefund kann lediglich die Diagnose »Mykose« gestellt, nicht aber Art und Gattung des Erregers bestimmt werden. Auch die Unterscheidung zwischen Faden- und Sproßpilzen ist – trotz gewisser morphologischer Unterschiede – nicht mit Gewißheit möglich.

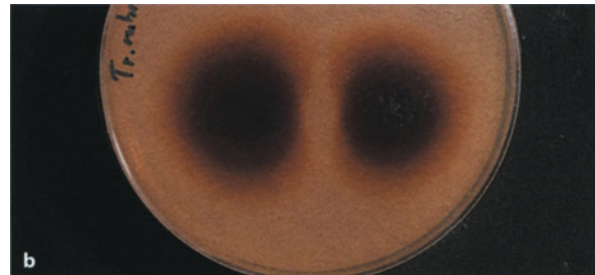


■ Abb. 12.78. Hyphengeflecht eines Dermatophyten, teilweise in sog. Arthrosporen zerfallen

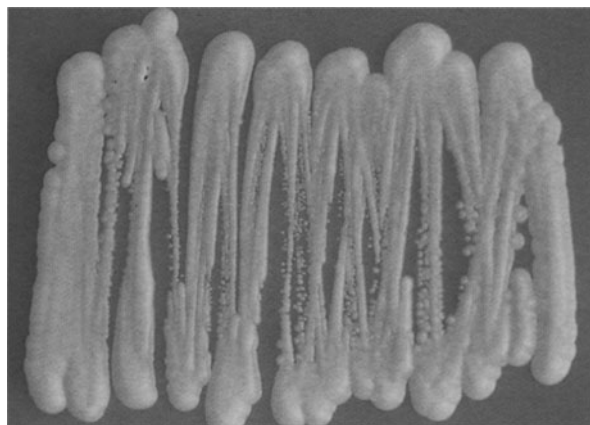
Pilzkultur. Dient weniger zur Sicherung der Diagnose (hat eine etwa gleich hohe Trefferquote wie der Pilzbefund, nämlich etwa 80 %), als zur Artbestimmung des Pilzes (■ Abb. 12.79 u. 12.80). **Technik.** Die meisten hautpathogenen Pilze sind genügsam und wachsen auf einfachen glukose- und peptonhaltigen Nährböden (Sabouraud), denen zur Hemmung von Kontaminanten Chloramphenicol und Cycloheximid zugesetzt ist. Sproßpilze haben ein Wachstumsoptimum von 37 °C, Dermatophyten von 27 °C. Erstere wachsen schnell (Tage), letztere langsam (Wochen). Die Unterscheidung der Gattungen und Arten erfolgt nach makroskopischen (Wuchsform der Pilzkolonien, Pigmentproduktion), mikroskopischen (morphologische Beschaffenheit der asexuellen Sporen u. a. m.) und biochemischen Kriterien (Zuckervergärung bei Sproßpilzen).

Serologie. Spielt in der Diagnostik der Hautmykosen keine Rolle (obwohl Antikörper gebildet werden).

Intrakutanreaktionen. Sie sind gleichfalls von geringer Bedeutung. Trichophytin ergibt nur bei Dermatophytidreaktionen und Trichomykosen positive Reaktionen. Candidin ist bei Normalpersonen in der Regel positiv (Bestandteil des Multitest Mérieux).



■ Abb. 12.79a,b. Kolonie von *Trichophyton rubrum* auf Sabouraud-Agar. Die Oberfläche des Pilzrasens (a) ist weiß, flaumig, flauschig. Die Unterseite (b) zeigt ein nicht-diffusibles rostrotes Pigment



■ Abb. 12.80. Kultur von *Candida albicans*. Weißlich-cremige Kolonien mit Konfluenz entlang der Strichführung

12.3.4 Subkutane Mykosen

⚙ **Eine Gruppe von Mykosen, die durch Inokulation (penetrierende Verletzungen mit Dornen, Splintern, etc. – nicht durch bloßen Kontakt!) übertragen werden. Ihre Erreger sind Bewohner des Erdreichs bzw. moderner Pflanzen, von Gras und Holz, und bevorzugen feuchtheißes Klima. Subkutane Mykosen verlaufen chronisch, treten auch beim immunkompetenten Patienten auf und bleiben in der Regel lokal bzw. regional begrenzt.**

Sporotrichose

Eine durch den Erreger definierte chronische Infektionskrankheit der Haut und Lymphbahnen.



■ Abb. 12.81. Sporotrichose. Entlang einer Lymphbahn strichförmig disseminierte knotige Infiltrate am Unterarm. Die Infektion erfolgte durch Inokulation an einem Finger

Erreger. *Sporothrix schenckii*, ein dimorpher Pilz; lebt auf modernder Vegetation, Moosen, Holz. Bildet in Kultur Hyphen und ovale Konidien (»Margueriten«-artige Anordnung auf Konidiophoren), im Gewebe runde bis zigarrenartige Sproßzellen.

Epidemiologie. Weltweit verbreitet, vorwiegend in feuchtwarmen Ländern (Südafrika), in Europa selten. Infektionskrankheit von Mensch und Tier. **Infektionsmodus:** Inokulation (Dornen), anschließende Inkubationszeit ca. 3 Wochen.

Klinik (■ Abb. 12.81). Am häufigsten ist der **lymphokutane** Typ: furunkuloide, manchmal einschmelzende Knoten an der Inokulationsstelle, multiple Knoten entlang der ableitenden Lymphbahnen. Seltener die **kutane** Form: chronische ulzerativ-verruköse Läsionen **ohne** Lymphbahnbefall. Sehr selten die **Dissemination** aus befallenen Lymphknoten in Knochen, Muskel, ZNS, Niere. Primärer Lungenbefall durch Einatmung von Konidien kommt vor.

Therapie. Itrakonazol, Kaliumjodid p. o.

Verlauf und Prognose. Unbehandelt langwieriger Verlauf mit Abheilung einzelner Läsionen und Rezidiven. Bei primärem Lungenbefall schlechte Prognose.

Diagnose. Histologie (Granulome, Pilze werden nicht regelmäßig gefunden). Kultur (Biopsiematerial!)

Differentialdiagnose. Sporotrichoide atypische Mykobakterieninfektion, Leishmaniose, Nokardiose.

Chromoblastomykose

Eine durch das klinische Erscheinungsbild definierte Infektionskrankheit der Haut.

Erreger. Mindestens fünf Hefepilze (Fonsecaea-, Cladosporium- und Phialophoraarten). Haupterreger ist *Fonsecaea pedrosoi*.

Epidemiologie. Tropen und Subtropen; vorwiegend bei landwirtschaftlichen Berufen und (berufsbedingt) bei Männern. **Infektionsmodus:** Inokulation

Klinik. Läsionen fast ausschließlich an den Beinen und meist einzeln. Um die Inokulationsstelle entsteht ein veruköser, verletzlicher Knoten, der sich langsam peripher vergrößert und zu oft sehr ausgedehnten, extrem chronischen ulzerös-vegetierenden, zikatrizierenden Plaques umwandelt. Die Oberfläche zeigt zahlreiche braunschwäzliche Pünktchen (Klumpen von Pilzelementen; das Pigment ist ein von Pilzen gebildetes Melanin). Systemische Dissemination ist sehr selten.

Histologie. Granulomatöse Reaktion mit Fremdkörperriesenzellen und transepidermale Elimination der Pilze.

Therapie. Weite Exzision. Bei ausgedehnten Herden ist Itrakonazol das Mittel der Wahl, Amphotericin B und 5-Fluorocytosin sind weniger wirksam. Gute Erfolge auch mit lokaler Hitzebehandlung (Infrarotlicht, 40°C).

Verlauf und Prognose. Unbehandelt chronisch progredient, Spontanheilung kommt kaum je vor.

Diagnose. Kalilaugenpräparat aus den »schwarzen Pünktchen«; Pilzkultur.

Differentialdiagnose. Myzetom, Tuberkulosis verrucosa cutis, Blastomykose, Lepra, Leishmaniose, Botryomykose, Syphilide und Gummien.

Myzetom (»Madurafuß«)

Eine durch das klinische Erscheinungsbild definierte chronische tiefe Infektionskrankheit von Haut, Subkutis, Muskulatur und Knochen.

Erreger. Das Myzetom kann durch ca. 30 Pilzarten sowie Aktinomyzeten bzw. Nokardien hervorgerufen werden. Die häufigsten Erreger sind *Madurella mycetomatis*, – *grisea*, *Pseudoallescheria* (*Petriellidium*) *boydii*, *Leptosphaeria senegalensis* u. a. m.

Epidemiologie. Tropen (besonders Indien, Indonesien, Mittel- und Südamerika, Zentralafrika). Vorwiegend bei Landarbeitern; Männer sind ca. fünfmal häufiger betroffen.

Infektionsmodus. Traumatische Inokulation (Eintreten kontaminierter Fremdkörper).

Klinik (Abb. 12.82). Fast ausschließlich an den Extremitäten, meistens Vorfuß. Der Inokulation folgt die Ausbildung eines derben subkutanen Knötchens, das nach Monaten einschmilzt und fistuliert. Im weiteren Verlauf weitere Knötchen in der Nachbarschaft und tiefere



■ Abb. 12.82. Madurafuß. Keulenförmige, harte Schwellung von Unterschenkel und Knöchelregion, multiple Fistelöffnungen

Läsionen (Befall der tiefen Faszien, der Muskulatur und schließlich des Knochens – Periostitis, Osteomyelitis). Es resultieren derbe verbackene Infiltrate mit kommunizierenden Fistelgängen, beträchtliche Schwellung, fokale derbe tumorartige Auftreibungen und eine oft groteske Verformung der gesamten Region. Subjektive Beschwerden relativ gering.

Das Fistelsekret ist eitrig-serös und enthält **Drusen** (Sklerotien): Konglomerate von Pilzelementen, mit freiem Auge als weißliche, gelb-braune oder rötliche harte Körnchen erkennbar; histologisch runde oder kurvilineare Körperchen, die peripher eine eosinophile, schalenartige Verdichtung besitzen (Verdickung der Zellwände der Pilze, aber auch Immunglobuline). Die Sklerotien werden im Lauf des Krankheitsprozesses in die Tiefe verlagert und sind für die Ausbreitung verantwortlich.

Die schalenartige Verdichtung der Drusen ist die Ursache für die Chronizität der Läsionen (Schutz gegen Phagozyten) und die geringe Bioverfügbarkeit von Antimykotika.

Verlauf. Unbehandelt ein chronisch-progredienter Prozess, der zur Zerstörung von Knochen, Gelenken, Sehnen, Nerven etc. führt und nach Jahren über die Lymphwege innere Organe befallen kann (z. B. Bauch-, Thoraxorgane).

Therapie. In der Anfangsphase kann die (weite) Exzision des befallenen Gewebes ausreichen; allerdings stellen sich in bis 50 % Rezidive ein. Bei schwererem Befall ist die Amputation meist unumgänglich. Antimykotika sind generell nur wenig erfolgreich, da es zwar in ca. 50 % zur Besserung, aber kaum zur Ausheilung kommt.

Diagnose. Nachweis der Drusen im Fistelsekret und in der Histologie; Pilzkultur aus Biopsiematerial.

Differentialdiagnose. Chromoblastomykose, Gummien, Lepra, tuberkulöse Osteomyelitis, Weichteil- und Knochentumoren.

Fallbericht

Der 32 jährige indianische Ehemann einer in Bolivien tätigen Entwicklungshelferin wird (1987) wegen einer seit ca. 5 Jahren bestehenden Schwellung des rechten Fußes und Unterschenkels eingeliefert. Der Patient ist subfebril, mäßige Leukozytose und Anämie, sonstige Laborbefunde unauffällig. Die Knöchelgegend ist mächtig spindelförmig aufgetrieben, nahezu kalkhart, die Haut gespannt, mit der Unterlage verbacken und von zahlreichen kleinen lividbraunen fluktuierenden Abszessen bestanden. Aus einigen entleert sich serös-eitriges Sekret, in dem weißgelbliche, bis ca. 1 mm große Körnchen erkennbar sind. Das Sprunggelenk ist versteift. Die Schwellung setzt sich abnehmend bis knapp unter das Kniegelenk fort. Das Knochenröntgen zeigt eine weitgehende Destruktion des Sprunggelenks mit Osteolysen, Osteophyten und schalenartigen Knochenappositionen. Die Pilzkultur aus einer Biopsie ergibt *Petriellidium boydii*. Es wird eine Systemtherapie mit Ketokonazol (und begleitenden Antibiotika und Antiphlogistika) begonnen; die Schwellung nimmt ab, die (eher geringen) Schmerzen bessern sich. Nach 6 Wochen kommt es zum Stillstand der Besserung. Ein Versuch mit Amphotericin B wird nach 10 Tagen wegen Unverträglichkeit abgebrochen. Drei Monate nach der Einlieferung wird das Bein über dem Kniegelenk amputiert, die Wundheilung ist komplikationslos. Der Patient kehrt nach Bolivien zurück, weitere Kontrollen bleiben aus.

12.3.5 Systemmykosen

- Eine Reihe von Mykosen, die durch den Erreger definiert sind und durch Inhalation von Sporen (Konidien) zum primären Lungen- und später zum disseminierten Befall führen können. Sie treten auch bei immunkompetenten Patienten auf, verlaufen bei diesen jedoch meist mild und passager (bei Immundefizienten hingegen schwer). Häufigste Frühmanifestation ist ein grippeähnliches Zustandsbild, das entweder spontan abheilt oder zur foudroyanten akuten bzw. zur chronischen Infektion führt (Granulome), aus denen noch nach Jahren die Reaktivierung möglich ist. Die Erreger der Systemmykosen sind dimorphe Pilze. Sie sind Erdbewohner und kommen endemisch in bestimmten gemäßigten (und tropischen) Zonen, meist außerhalb Europas, vor (allerdings können auch hier durch den internationalen Reiseverkehr Fälle auftreten). Keine Übertragung von Mensch zu Mensch. Hauterscheinungen sind bei allen Systemmykosen möglich. Sie sind in der Regel Folge disseminierter Infektion, selten traumatischer Inokulation.

Histoplasmose

Erreger. *Histoplasma capsulatum*; in Afrika *H. capsulatum* var. *duboisii*.

Epidemiologie. Weltweit in gemäßigten Zonen. Endemiegebiete der **amerikanischen** Histoplasmose entlang der großen Flüsse der USA (Mississippi, Missouri, Ohio), der **afrikanischen** Histoplasmose in Zentralafrika. *H. capsulatum* gedeiht auf mit Vogel- bzw. Fledermauskot angereicherter Erde. In Endemiegebieten sind bis 90 % der Bevölkerung im Hauttest positiv. **Infektion:** Inhalation.

Pathogenese. Die eingeatmeten Konidien werden von Makrophagen phagozytiert (intrazelluläre Vermehrung) und im Körper disseminiert. Es entstehen Granulome, die bei ausreichender zellulärer Immunität verkalken.

Klinik. Die Infektion verläuft meist asymptomatisch. Symptomatische Infektionen manifestieren sich als akute, selbstlimitierte oder chronische Histoplasmose-Pneumonie. Hämatogene Dissemination (hauptsächlich Leber, Milz, Knochenmark) selten, vorwiegend bei Immundefizienz (AIDS). Bei der afrikanischen Histoplasmose überwiegen Haut- und Knochenherde (granulomatöse Osteomyelitis).

Hautsymptome. Selten, Mundschleimhaut > Haut; bei disseminierter Infektion. Unspezifische Plaques, papulo-nekrotische oder tiefe Knoten. Inokulations-Histoplasmose ist sehr selten (Laborinfektion!). Häufige Begleiterscheinungen sind Erythema multiforme und/oder Erythema nodosum.

Diagnose. Nachweis von intrazellulären Sproßzellen in Biopsien, Kultur, Antigennachweis aus Serum und Harn mit RIA; DNA-PCR; serologische Tests (Immundefizienz, Komplementfixierung). Hauttest (Histoplasmin) relativ wenig spezifisch und sensitiv.

Therapie. Asymptomatische oder milde Infektion bedarf keiner Therapie. Symptomatische Infektion: Itrakonazol. Bei schwerer disseminierter Histoplasmose Amphotericin B.

Prognose. Nur bei schwerer Dissemination infaust.

Blastomykose (nordamerikanische Blastomykose)

Erreger. *Blastomyces dermatitidis*.

Epidemiologie. Weltweit. Hauptverbreitung in Nordamerika (entlang der großen Flüsse, große Seen), Zentral- Südamerika, Indien, Afrika. Der Erreger gedeiht in feuchter, nährstoffreicher, saurer Erde (Flußufer). **Infektion:** Inhalation.

Klinik. Verlauf aggressiver als Histoplasmose. Circa 50 % der Exponierten entwickeln nach 3–6 Wochen eine akute Lungeninfektion. Spontanheilung kommt vor, doch gehen viele unbehandelt in chronischen Lungenbefall und später in hämatogene Dissemination über (ZNS, Knochen, Genitalien). Nach Spontanremission Reaktivierung möglich. Bei afrikanischer Blastomykose dominieren Haut- und Knochenherde (granulomatöse Osteomyelitis).

Hautbefall. Häufig (ca. 50 %); scheibenförmige, ulzeröse, verruköse, serpiginöse Herde (ähnlich Syphiliden, Lupus vulgaris, Leishmaniose). Häufige Begleiterscheinung ist Erythema nodosum, Erythema multiforme kommt **nicht** vor.

Diagnose. Nachweis von Sproßpilzen (dickwandig, einzelne Aussprossung) in Biopsien, Pilzkultur. Serologische und Hauttests sind unverlässlich.

Therapie. Auch milde Fälle werden behandelt. Mittel der Wahl ist Itrakonazol. Schwere Infektionen (ZNS): Amphotericin B, Flukonazol.

Prognose. Unbehandelt meist progredient, oft tödlich.

Kokzidioidomykose

Erreger. *Coccidioides immitis*.

Epidemiologie. Semiaride Zonen in Nord-, Zentral- und Südamerika. Hauptvorkommen in den USA: Kalifornien (»San Joaquin Valley Fever«). Der Erreger gedeiht in trockener, alkalischer Erde, in und um Nage-tierbaue. Er bildet Arthrosporen, die sehr leicht sind und aerogen vertragen werden (Wind, Erdbeben, Bauarbeiten). **Infektion:** Inhalation.

Pathogenese. Die inhalierten Arthrosporen wandeln sich zu den großen (30 µm) Sphärulen um, in denen massenhaft Endosporen gebildet und nach Ruptur freigesetzt werden. Diese breiten sich lokal und über die Blutbahn aus und führen zu disseminierten Granulomen.

Klinik. Viele Fälle verlaufen asymptomatisch, ca. 40 % entwickeln nach 1–3 Wochen ein akutes grippeähnliches Krankheitsbild mit Fieber, Husten, Arthralgien und Erythema nodosum bzw. multiforme. In ca. 1 % Dissemination in innere Organe (Knochen, Meningen u. a. m. und Haut). Tritt häufiger bei Immundefizienz auf (AIDS) und verläuft dann auch schwerer.

Hautsymptome. Selten, nur bei disseminierter Infektion, unspezifisch: papulonodöse, verruköse, pustulös-abszedierende, oft fistulierende Läsionen.

Diagnostik. Histologisch der Nachweis von Sphärulen im Gewebe; Pilzkultur (Vorsicht: hochinfektiös!). Serologische Tests: Präzipitierende Antikörper, KBR (starker Anstieg bei Dissemination). Hauttest (Kokzidioidin) zeigt Kreuzreaktion mit Histoplasmin und Blastomycin, ist aber dennoch wegen der unterschiedlichen Endemiegebiete nützlich. Negativ bei Dissemination.

Therapie. Bei asymptomatischer oder milder Primärinfektion nicht erforderlich. Symptomatische Infektion: Itrakonazol; schwere Infektion: Amphotericin B (bei ZNS-Befall intrathekal).

Prognose. In unkomplizierten Fällen gut; bei Dissemination, insbesondere ZNS-Befall, lebenslange Behandlung mit Itrakonazol.

Parakokzidioidomykose (südamerikanische Blastomykose)

Erreger. *Paracoccidioides brasiliensis*.

Epidemiologie. Zentral- und Südamerika, hauptsächlich Landarbeiter, Männer ca. 10 x häufiger. Ausbreitung entlang Flußläufen. Mögliche Verbindung mit Fledermäusen und Armadillos. **Infektion:** Inhalation; traumatische Inokulation möglich.

Klinik. Eine schwere, progrediente Krankheit, Spontanremissionen selten. Multifokale pneumonische Herde, in mehr als der Hälfte der Fälle nodulo-ulzeröse Läsionen der Mundschleimhaut, Lymphadenopathie (oft einschmelzend). An der Haut häufig pustulöse, verruköse, abszedierende und fistulierende, ulzeröse Läsionen, meist perioral (Differentialdiagnose: Skrophuloderm). In der Folge oft tödliche Dissemination in innere Organe. Parakokzidioidomykose ist **nicht** bei Immundefizienz gehäuft.

Diagnostik. Pilznachweis im Eiter oder Biopsiematerial, Pilzkultur. Serologische Tests und Hauttests sind wenig verlässlich. Therapie: Itrakonazol (langfristig).

Prognose. Unbehandelt infaust.

12.3.6 Opportunistische Mykosen

- Infektionen durch meist häufige Myzeten, die zwar beim Immundefizienten, nicht jedoch beim Immunkompetenten zu Krankheitserscheinungen führen können. Sie verlaufen oft foudroyant und unberechenbar. Die Inzidenz opportunistischer Mykosen ist in den letzten Jahren durch Intensiv- und Transplantationsmedizin, medikamentöse Immunsuppression und HIV-Infektion drastisch angestiegen.**

Die Grenze zwischen »normaler« und opportunistischer Infektion ist nicht stets leicht zu ziehen. So besitzen Histoplasmose und Kokzidioidomykose Züge opportunistischer Infektionen; Kandidamykosen und Aspergillose sind im Prinzip solche, können aber in »Nischen« auch bei Normalpersonen auftreten (z. B. Kandidiasis bei chronischer Durchfeuchtung der Haut, Superinfektion vorgeschädigter Nägel durch Aspergillen etc.).

Kandidamykosen

Die häufigste opportunistische Pilzinfektion; sie wurde aus historischen Gründen und wegen ihrer Grenzstellung oben abgehandelt (s. unter »Dermatomykosen«).

Aspergillose

Die zweithäufigste opportunistische Mykose. Klinische Manifestationen betreffen vorwiegend die Lunge und andere innere Organe; Hautläsionen sind selten. Pathogene Hauptmechanismen sind Kolonisierung, Sensibilisierung und Invasion.

Neben opportunistischen Infektionen wirken Aspergillen auch als wichtige Antigene bei respiratorischer Allergie (Asthma bronchiale, allergische Alveolitis). *Aspergillus flavus* produziert auf gelagerten Körnerfrüchten die akut toxischen und karzinogenen Aflatoxine.

Erreger. Aspergillen sind ubiquitäre saprophytäre Fadenpilze, die in modernem organischem Material gedeihen, kettenförmige Konidien ausbilden und diese an die Luft abgeben. Zirka 900 Spezies sind bekannt, die häufigsten Infektionen erfolgen durch die Spezies *A. fumigatus*, *flavus*, *niger*, *terreus* und *nidulans*.

Epidemiologie. Die ubiquitären Pilze finden sich auch als Anflugpilze an der Haut und im oberen Respirationstrakt, den sie asymptomatisch besiedeln können. Hauptinfektionsquelle ist kontaminierte Luft (Belüftungssysteme, Baustaub, Zwischenwände und -decken bei Bauarbeiten im Spital, Blumen und Topfpflanzen, Vogelnester etc). **Infektion:** Inhalation. Aspergillose der Haut kann auch durch Inokulation oder Infektion mazerierter Haut entstehen (Katheter, Pflaster etc.).

Klinik. Lungenaspergillose entsteht auf Basis präexistenter Läsionen (Tuberkulose, Silikose, Bronchiektasien etc.) und/oder bei Immundefizienz (Diabetes, Urämie, hämatologische Krankheiten, immunsuppressive The-

rapie, Transplantationen). Sie kann entweder nicht-invasiv als **Aspergillom** auftreten (bis mehrere Zentimeter große kugelige Pilzkonglomerate, die in vorgeformten Kavitäten – Bronchiektasien, aber auch paranasale Sinus etc.) oder als invasive nekrotisierende Bronchopneumonie mit sekundärer Dissemination in innere Organe (Gastrointestinaltrakt, ZNS, Leber, Herz, Knochen, Auge).

Hautsymptome sind selten, meist bei disseminierter Infektion, unspezifisch: erythematöse indurierte oder vegetierende Plaques, tiefe, oft einschmelzende Knoten.

Diagnostik. Nachweis von Pilzen in Biopsiematerial, Kultur. Bei invasiver Aspergillose Nachweis des Galaktomannanantigens im Blut.

Therapie. Die Wirksamkeit von Azolantimykotika ist noch nicht gesichert, Mittel der Wahl ist Amphotericin B (mäßige Wirksamkeit).

Kryptokokkose (europäische Blastomykose)

Erreger. *Cryptococcus neoformans*; var. *neoformans* überwiegt in Europa und USA, var. *gattii* in Afrika. Ein durch eine dicke Polysaccharidkapsel gekennzeichnete Hefepilz, der in mit Vogelkot (Tauben!) angereicherter Erde gedeiht. Tauben sind Keimträger (erkranken selbst nicht).

Weltweit verbreitet, Erkrankung vorwiegend in der 2. Lebenshälfte. Befallen sind meist Immundefiziente (Lymphome, Leukämien, Kollagenosen, Sarkoidose); wichtige Komplikation von AIDS. **Infektion:** Inhalation von kontaminiertem Staub.

Klinik. Verlauf meist subakut. Lungenbefall ist oft wenig ausgeprägt; im Vordergrund steht meist die ZNS-Symptomatik (durch hämatogene Dissemination: chronische basale Meningitis, fokale Hirnläsionen, Kopfschmerz), gleichzeitig mildes Fieber, Verfall des Allgemeinzustands; seltener Dissemination in innere Organe (Nieren).

Epidemiologie. (■ Abb. 12.83) bei ca. 10 % im Rahmen der Dissemination. Es finden sich meist wenig entzündliche multiple Papeln (ähnlich *Mollusca contagiosa*!) und Knoten, die nekrotisch werden und ulzerieren.

Diagnostik. Histologie oft wenig entzündlich; reichlich einzellige Sproßzellen, deren Kapseln sich mit Muzikarmin anfärben. Im Liquor ergeben Tuschepräparationen ein Negativbild der Pilze. Kultur. Aus Blut und Liquor Nachweis des Kryptokokken-Kapselantigens (Latex-Agglutinationstest, EIA).

Therapie. Standardtherapie ist Amphotericin B (allein oder in Kombination mit 5-Fluorocytosin). Im Anschluß daran Suppressionstherapie mit Flukonazol.



Abb. 12.83. Kryptokokkose. Disseminierte, trocken-nekrotische Hautherde bei einem Patienten mit Sézary-Syndrom

Prognose. Bei ZNS-Befall schlecht.

Fallbericht

Ein 57-jähriger Mann litt seit 8 Jahren an einem Sézary-Syndrom, das durch eine niedrige Erhaltungstherapie mit Methylprednisolon und Chlorambucil befriedigend eingestellt war. 1986 klagte der Patient über Verschlechterung des Allgemeinzustands, Kurzatmigkeit und Kopfschmerzen. Bei der Aufnahme zeigte das Thoraxröntgen geringe bronchopneumonische Infiltrate, es bestand mildes Fieber und milder Meningismus. Im Gesicht fanden sich einige hautfarbene, symptomlose Papeln ähnlich dermalen Nävi, die nach Angaben des Patienten erst kürzlich aufgetreten waren. Unter antibiotischer Therapie ergab sich keine Besserung, ebensowenig unter Erhöhung der Steroid- und Leukerandosis, die unter Verdacht auf einen Schub des Sézary-Syndroms durchgeführt wurde. Die Hautläsionen vermehrten sich rapid und exulzerierten teilweise. Nunmehr wurde eine Hautläsion biopsiert und eine Liquorpunktion durchgeführt. In ersterer fanden sich massenhaft muzikarminpositive enkapsulierte Sproßzellen, im letzteren (Tuschepräparat) gleichfalls Sproßzellen. Eine Therapie mit intravenösem Amphotericin B und 5-Fluorocytosin wurde angesetzt. Der Patient war mittlerweile präkoma und starb trotz fortgesetzter Therapie nach einigen Tagen.

Penicillium-marneffeii-Infektion

Eine opportunistische Infektion, die vorwiegend in Südostasien (Thailand) auftritt und dort eine führende Komplikation der HIV-Infektion darstellt. Sie kann durch

Tourismus auch in gemäßigten Breiten beobachtet werden. Die disseminierte Infektion wird durch Inhalation erworben und zeigt als Hauptsymptome eine Pneumonitis und weitausgedehnte Molluscum-contagiosum-ähnliche Hautläsionen. Weitere Symptome sind schwere Anämie und Thrombozytopenie (Befall des Knochenmarks), Lymphadenopathie und Hepatosplenomegalie.

Diagnose Abstrichpräparate aus Hautläsionen.

Therapie. Amphotericin B, Flukonazol. Ansprechen meist prompt, längerfristige Rezidiv-Prophylaxe erforderlich.

Zygomycosen

Ein Spektrum seltener Mykosen, das durch Pilze der Klasse Zygomycetes hervorgerufen wird. Man unterscheidet **Mukormykosen** und **Entophthoromykosen**. Erstere sind opportunistische Infektionen, die durch akute, nekrotisierende und rasch progrediente Läsionen gekennzeichnet sind. Letztere sind chronisch, nur langsam progrediente Mykosen, die nur in tropischen Regionen vorkommen.

Mukormykosen sind selten, aber weltweit verbreitet, die Erreger häufig Besiedler faulender Vegetation; hauptsächliche Erregergruppen sind Mukor, Rhizopus und Absidia. Befallen werden schwer kranke Patienten (konsumierende Krankheiten, Immundefizienz, Diabetes etc.). Infektion durch Inokulation an Haut und Schleimhaut, insbesondere orbital, nasal, oropharyngeal. Das Krankheitsbild ist durch destruktive phlegmonöse Läsionen, Gangrän und Dissemination in innere Organe, vor allem das ZNS gekennzeichnet. **Therapie:** unbefriedigend (Amphotericin B). **Prognose:** Schlecht.

In den letzten Jahren wurden mehr als 60 weitere ansonsten apathogene Umweltpilze als Erreger opportunistischer Mykosen beschrieben (»der Immundefiziente als lebende Petrischale«; Sammelbegriff »Phäohyphomykosen«). Die klinischen Bilder reichen von lokaler Infektion zu unbeherrschbarer Systeminfektion.

12.4 Infektionskrankheiten durch Mykobakterien

Mykobakterien sind eine große, weltweit verbreitete und heterogene Gruppe von nichtbeweglichen, nicht sporenbildenden aeroben Stäbchen, die in der Gramfärbung schwach positiv färben und säurefest sind. Zirka 40 Spezies sind bekannt; die hauptsächlichen Pathogene sind die Erreger der Tuberkulose, der Lepra und die sog. atypischen Mykobakterien. Manche Mykobakterien sind fakultativ pathogen und spielen eine wichtige Rolle als opportunistische Erreger, andere sind apathogene Bewohner der Umwelt.

Das Färbeverhalten der Mykobakterien beruht auf dem hohen Lipidgehalt der Zellwände (Mykolsäure, Wachse): Farbstoffe penetrieren nicht, einmal aufgenommenes Karbofuchsin wird jedoch trotz Säureeinwirkung nicht mehr abgegeben (Ziehl-Neelsen Färbung).

12.4.1 Tuberkulose

Tuberkulose ist bekanntlich eine der großen Problemkrankheiten der Menschheit. Sie ist eine weltweit verbreitete Multisystem-Infektionskrankheit von vielgestaltiger Symptomatik, hervorgerufen durch den *M. tuberculosis*-Komplex (*M. tuberculosis*, -*bovis*, und -*africanum*).

Allgemeines

Erreger. *M. tuberculosis*, ein säurefestes Stäbchen mit charakteristischen Eigenschaften:

- obligat aerob (daher Prädisposition von Organen mit hoher Sauerstoffspannung, z. B. Lunge, Niere); keine Produktion von Exo- oder Endotoxinen; vorwiegend intrazellulär (Makrophagen).
- Langsames Wachstum (Generationszeit 18 Stunden); züchtbar auf Spezialnährböden (Löwenstein-Jensen; BACTEC); Produktion von Niacin (Niacin-Test – Abgrenzung von anderen Mykobakterien).
- Hydrophob durch hohen Lipidgehalt der Zellwand (langkettige Fettsäuren – **Mykolsäuren**, Wachse – z. B. Wachs D, die aktive Komponente des Freund-Adjuvans, Phosphatide – wichtig bei der »verkäsenden« Nekrose); Virulenz ist mit dem sog. **Cord-Faktor** (Trehalose-Dimycolat) assoziiert (virulente Stämme wachsen strähnig-verklumpt);
- kein Reservoir außerhalb des menschlichen Organismus; hohe Resistenz gegen Säuren, Laugen und Austrocknung; empfindlich gegen UV.

Epidemiologie. Weltweit sind ca. 2 Milliarden Menschen mit *M. tuberculosis* infiziert. Jährlich erkranken ca. 10 Millionen neu (davon 95 % in der Dritten Welt), 3–5 Millionen sterben daran. Tuberkulose ist eine Krankheit niedrigerer sozioökonomischer Schichten (schlechte Wohnverhältnisse und Ernährung) und der älteren Menschen (Durchschnitt 60 Jahre).

Tuberkulose ist häufiger bei Männern, Stadtbewohnern, Obdachlosen, Alkoholikern und Drogenabhängigen, Alten und Kranken (Immundefizienten), Immigranten, in Altersheimen, Gefängnissen etc., aber auch bei Ärzten und Angehörigen des Pflegeberufes.

Die Prävalenz ging in den **entwickelten** Ländern durch Besserung der Lebensbedingungen und Chemotherapie bis ca. 1985 stark zurück; seither steigt sie jedoch wieder an (»neue Armut«, in manchen Ländern die HIV-Infektion). Gleichzeitig wurde – vor allem in den USA und den Ländern der ehemaligen Sowjetunion – das Auftreten Antibiotika-resistenter Stämme zum Problem.

Die Infektion erfolgt in der Regel durch Einatmung infektiöser Aerosole (Aushusten, Sprechen, sogar Singen), bei *M. bovis* durch Aufnahme kontaminierter Milch. Diese Gefahr wurde durch Pasteurisieren der Milch

beseitigt. *M. bovis* wurde in den entwickelten Ländern durch Schlachten erkrankter Rinder weitgehend eliminiert, ist in der Dritten Welt jedoch noch prävalent. Manche Formen der Hauttuberkulose entstehen durch exogene Inokulation (s. unten).

Pathogenese. Die primäre Infektion erfolgt in der Regel im mittleren Lungenbereich (Mittellappen, oberer Unter-, unterer Oberlappen) und ist in > 90 % asymptomatisch (gelegentlich grippale Symptomatik, mildes Fieber, Erythema nodosum): eine **exsudative** leukozytenreiche Läsion, aus der die Bazillen Lymphbahnen und -knoten befallen (Ghon-Komplex). Sie gelangen über den Ductus thoracicus in die Blutbahn und besiedeln in Form einer meist stummen Bazillämie zahlreiche Organe (Oberlappen, Niere, Knochen – Wirbelkörper, Lymphknoten, juxtaependymale Meningen). Die Tuberkulose ist demnach von Anfang an eine **Systemkrankheit**.

Die Mykobakterien werden von aktivierten Makrophagen aufgenommen und teilweise durch reaktive Sauerstoffspezies und lysosomale Enzyme abgetötet; weitere Makrophagen werden durch Produktion von TNF- α und IL-1 aktiviert. Gleichzeitig findet in den Lymphknoten die Antigenpräsentation und Aktivierung spezifischer CD4⁺-Lymphozyten statt.

Nach 4–8 Wochen ist die zelluläre Immunität hergestellt: Der Tuberkulin-Hauttest wird positiv, die Makrophagen wandeln sich in »Epitheloidzellen« um, die Läsionen werden **granulomatös** (»tuberkuloides« Granulom mit Riesenzellen und zentraler Verkäsung). Die Granulome (in **allen** Organen) heilen im weiteren Verlauf durch Fibrose, evtl. Kalzifikation spontan aus, der Betroffene ist gegen Reinfektion teilweise geschützt (solange seine Immunkompetenz anhält). Bei massiver Exposition ist jedoch die exogene Reinfektion möglich und sogar die Regel.

Bei Ausbleiben einer ausreichenden Immunität entsteht die **symptomatische primäre Lungentuberkulose**. Diese (ca. 5 %; häufiger bei immundefizienten oder geschwächten Kindern) manifestiert sich als atypische Pneumonie, tuberkulöse Pleuritis oder als progrediente (Oberlappen)Tuberkulose mit oder ohne extrapulmonalen Herden. Sie kann durch Dissemination tödlich verlaufen. Eine besonders gefürchtete Komplikation ist die tuberkulöse Meningitis.

In abgeheilten Granulomen können Tuberkelbazillen latent erhalten bleiben und bei Verschlechterung der zellulären Immunität (konsumierende Krankheiten, Infektionen – z. B. HIV, postpartal, Steroidmedikation etc.) zur **Reaktivierung** der Tuberkulose führen. Solche **postprimäre** Formen der Tuberkulose ergeben sich bei ca. 3–5 % der Infizierten – sie stellen die meisten Fälle von Tuberkulose dar, nicht selten nach ungenügender Behandlung der Primärinfektion. Die Reaktivierung erfolgt in Lunge und Knochen relativ früh (1–5 Jahre nach Infektion), in Urogenitalsystem und Haut relativ spät

(5–15 Jahre). Heute fällt die Reaktivierung häufig erst in das Alter.

Bisher war man der Meinung, daß ca. 90 % aller Tuberkulosefälle der Reaktivierung einer jahre- bis jahrzehntealten primären Tuberkulose entsprechen. Durch den Einsatz molekularer Methoden (molekulares »DNA-fingerprinting« – »Restriction Fragment Length Polymorphism«, RFLP) muß dieses Bild jedoch korrigiert werden: 30–40 % der neuen Tuberkuloseerkrankungen, bei HIV-Infektion sogar > 50 %, ereignen sich in sog. Clusters von typischerweise ca. 10 Fällen durch **identische** Stämme – es handelt sich demnach um Neuinfektionen. Diese Cluster lassen sich meist auf eine einzige besonders ansteckende Person zurückführen; der Kontakt mit dieser kann offenbar trotz vorbestehender »Immunität« zur exogenen Reinfektion führen.

Die **Ausbreitung der Erreger im Organismus** kann über 3 Wege erfolgen:

- **Intrakanalikulär:** durch Ausbreitung bronchialer Sekrete über Respirations- und Gastrointestinaltrakt (Verschlucken von infektiösem Sputum, Autoinokulation an Mundschleimhaut etc.; früher bei Kavernen sehr häufig, inzwischen sehr selten).
- **Per continuitatem** (z. B. Einbrechen verkästen Materials in benachbarte Bronchien).
- **Durch lympho-hämatogene Dissemination.**

Während die ersten beiden Wege auch bei weitgehend intaktem Immunsystem vorkommen, legt die lympho-hämatogene Dissemination einen Immundefekt nahe.

Manifestationen der Reaktivierungstuberkulose. Schauplatz ist meist (> 80 %) die Lunge (**Lungentuberkulose**). Unter Systemzeichen (Fieber, Nachtschweiß, Anorexie, Gewichtsverlust) kommt es zu ein- oder beidseitiger Infiltration meist der hinteren Oberlappensegmente, die zur Kavernenbildung (produktiver Husten, Hämoptyse) und Dissemination fortschreiten kann. **Extrapulmonale Tuberkulose** kann prinzipiell in jedem Organ auftreten, am häufigsten in Urogenitalsystem, Knochen und Lymphknoten. Zirka 15 % der neudiagnostizierten Fälle von Tuberkulose sind extrapulmonal, davon ca. ein Viertel bei Anamnese vorhergehender Lungentuberkulose. Von beiden Formen kann bei Verschlechterung der Abwehrlage eine progressive Dissemination ausgehen, die man als Miliartuberkulose bezeichnet.

Cave

In der klassischen Terminologie ist »Miliartuberkulose« nur eine Dissemination in Form **miliarer** Granulome (s. unten).

Miliartuberkulose. Eine mit < 1 % seltene Verlaufsform der systemisch disseminierten Tuberkulose, die durch zahllose kleine (miliun: Hirsekorn) Granulome in vielen Organen (Lunge, Leber, Knochenmark, Meningen, Milz, Chorioidea u. a. m.) gekennzeichnet ist. Sie ist selten von

foudroyantem, meist von subakutem Verlauf (bis zur Diagnose verstreichen manchmal Monate). Klinisch dominieren Systemzeichen (Fieber, Schwäche, Gewichtsverlust etc.) und Organsymptome (z. B. Kopfschmerz bei Befall der Meningen). Sie ist an schlechte Immunlage gebunden (Tuberkulin-Test oft negativ), die Prognose ist unbehandelt infaust. Durch die Tuberkulostatika fast verschwunden, hat sie bei HIV-Infizierten im letzten Jahrzehnt einen dramatischen Anstieg genommen.

Bei schlechter Abwehrlage bilden sich histologisch oft keine tuberkuloiden Granulome sondern unspezifische entzündliche Nekrosen aus.

Diagnostik. Der Verdacht auf Tuberkulose basiert auf anamnestischen, klinischen und Laborhinweisen (insbesondere bildgebenden Verfahren – Thoraxröntgen); er wird erhärtet durch den Nachweis säurefester Stäbchen (Gewebe, Sputum, Harn, Magensaft etc.; in Ausstrich oder Histologie durch Ziehl-Neelsen- bzw. Auraminfärbung). Der definitive Nachweis beruht auf der Kultur. Letztere erfolgt nach Vorbehandlung mit Natronlauge (Auflösung des Gewebes, Zerstörung kontaminierender Keime) auf Löwenstein-Jensen-Agar (Wuchszeit bis 8 Wochen) oder mit einem moderneren Flüssigmedium (z. B. Bactec-Medium), in dem Mykobakterien schneller wachsen (2–4 Wochen). Entdeckung durch radioaktive Metaboliten. Das gezüchtete Mykobakterium wird biochemisch (z. B. Niacin-Test) identifiziert. Die früher durchgeführten Tierversuche sind heute entbehrlich geworden.

Wesentlich für die Aussagekraft der Kultur ist die Gewinnung des geeigneten Substrats: bei Verdacht auf Lungentuberkulose z. B. induziertes Sputum, Bronchiallavage, evtl. bronchoskopische Gewebentnahme; bei disseminierter Infektion neben Blut- bzw. Liquor- auch Kultur aus Leber-, Knochenmarksbiopsien etc.).

Moderne, in die Routine eingegangene molekularbiologische Nachweismethoden sind PCR (Amplicor, Roche) und AMTD (»amplified M. tuberculosis direct test«) (eine RNS-Amplifikationsmethode, Genprobe). Eine für Mykobakterien charakteristische Eigenheit ist, daß PCR und AMTD eine geringere Sensitivität als Kulturen haben (bei positiver Kultur und negativem Ausstrich nur 60–70 %; daher sind diese Tests in den USA nur dann zugelassen, wenn im Ausstrich säurefeste Stäbchen gefunden werden). Für den Einsatz beider Methoden ist eine Keimzahl von > 10⁴/ml erforderlich (bei Kulturen nur 10²–10³). Die Speziesbestimmung (»fingerprinting«) erfolgt durch den RFLP-Assay, AMTD (nur bei M. tuberculosis), PCR oder Hybridisierung (Accuprobe®, Genprobe). Mit letzterer ist jedoch eine Keimzahl von > 10⁶ erforderlich, die erst nach einigen Tagen Kultur erreicht wird. Insgesamt dienen die molekularbiologischen Methoden vorwiegend zur rascheren Diagnostik der Tuberkulose, aber auch zur spezifischen

Diagnostik der atypischen Mykobakterien, deren Bestimmung mit biochemischen Methoden und Routinekulturen zum Teil viele Wochen in Anspruch nimmt.

Ein kürzlich entwickelter Test zur Erkennung resistenter Mykobakterienstämme ist der **Luciferase-Assay**.

Zur Bestimmung der Immunität gegen *M. tuberculosis* steht auch heute nur der Tuberkulin-Hauttest zur Verfügung (Mantoux-, Tine-Test). Hierfür verwendet man ein gereinigtes mykobakterielles Antigen (PPD - »purified protein derivate«). Ein positiver Ausfall (eine 5–10 mm große Infiltration 48–72 Stunden nach i. c.-Injektion) zeigt eine Typ-IV-Reaktion gegen Tuberkuloprotein an und weist eine abgelaufene oder gegenwärtige (daher nicht unbedingt eine aktive) tuberkulöse Infektion nach. Bei primärer Tuberkulose ist das Positivwerden des Hauttests oft das einzig faßbare Symptom. Der Tuberkulin-Test ist schwächer positiv bei der HIV-Infektion und negativ bei Verlaufsformen mit schwerer Abwehrschwäche (z. B. Miliartuberkulose). Der Tuberkulin-Test spielt eine wichtige Rolle als Screening-Test.

Therapie. Wegen der Gefahr der Entwicklung medikamentenresistenter Stämme wird die tuberkulostatische Therapie grundsätzlich

- als Kombinationstherapie mehrerer Medikamente durchgeführt,
- bei Resistenz nie ein einziges, sondern mehrere Medikamente gleichzeitig gewechselt,
- die Behandlung durch 6–12 Monate fortgesetzt und
- besonderer Wert auf die Compliance gelegt (häufige Kontrollen, allenfalls Medikamenteneinnahme unter Aufsicht, Bevorzugung einmal täglicher Medikation etc.)

Bei korrekter Durchführung (■ Tabelle 12.13) sind die Heilungschancen bei nicht schwerer Beeinträchtigung der Immunlage sehr gut.

Multi-drug-resistente Tuberkulose. Unter diesem Begriff versteht man die Infektion mit Stämmen, die gegen mehr als ein Tuberkulostatikum (in der Regel INH und

Rifampicin) resistent sind. Solche Stämme entstehen vorwiegend durch unzureichende Behandlung (zu kurz, unregelmäßig). Sie wurden vor 1980 sporadisch beobachtet, nahmen im Zug der Abnahme der Tuberkulose zu (geringere Observanz und Compliance, ungenügende Therapien) und erreichten 1991 ca. 4 %. Sie breiteten sich vor allem in den USA und den Gebieten der ehemaligen Sowjetunion in Spitälern, Gefängnissen etc., aber auch in der HIV-infizierten Population aus und bedeuten eine erhebliche Gefahr für die Betroffenen, inklusive des medizinischen Personals. Sie sind in Mitteleuropa sehr selten. Durch striktere Kontrollmaßnahmen ist ihre Inzidenz derzeit wieder im Sinken. Bei ihrer Behandlung wird auf Kombinationen von »Second line« und noch experimentellen Medikamenten zurückgegriffen (■ Tabelle 12.14).

Die Entstehung und Ausbreitung der multi-drug-resistenten Tuberkulose ist nicht, wie oft angenommen, der AIDS-Epidemie zuzuschreiben, sondern ökonomischen Restriktionen im Management der Tuberkulose (z. B. Ausbleiben von Therapien).

Tuberkulose und AIDS. Die HIV-induzierte Immundefizienz erhöht sowohl die Wahrscheinlichkeit einer disseminierten Tuberkulose nach Primärinfektion wie auch der Reaktivierung einer latenten Infektion (ca. 5–8 %/Jahr gegenüber 5 % im restlichen Leben bei HIV-Negativen). Die klinischen Bilder entsprechen selten den klassischen, häufig entstehen atypische Bilder. Wegen verminderter Ausbildung von Granulomen ist Kavernenbildung seltener (und daher das Sputum weniger infektiös), häufiger ist jedoch Dissemination (Sepsis, Miliartuberkulose, Pleuritis, Perikarditis). Die Infektion spricht auf die Chemotherapie gut an (sogar rascherer Abfall der Keimzahl wegen Fehlens der Granulome), doch sind Arzneimittelnebenwirkungen häufig (Hepatitis, TEN). Die Tuberkulose ist eine der häufigsten Todesursachen bei AIDS (Afrika) und führt auch zu einer schnelleren Progression der HIV-Infektion.

■ Tabelle 12.13. Grundschemata der Tuberkulosetherapie

Initialphase (2 Monate)	Isoniazid 5 mg/kg/Tag Rifampicin 10 mg/kg/Tag Pyrazinamid 30 mg/kg/Tag Bei disseminierter Infektion, HIV-Infektion, schlechter Abwehrlage oder Verdacht auf Medikamenten- resistenz zusätzlich Ethambutol 15–25 mg/kg/Tag
Erhaltungsphase (6 Monate)	Isoniazid 5 mg/kg/Tag Rifampicin 10 mg/kg/Tag

■ Tabelle 12.14. Tuberkulostatika

First-line-Medikamente	Isoniazid (INH) Rifampicin Pyrazinamid Ethambutol Streptomycin
Second-line-Medikamente	Paraaminosalicylsäure (PAS) Ethionamid Cycloserin Capreomycin
In Erprobung	Rifabutin Makrolide Azithromycin, Clarithromycin Chinolone Clofazimin

Allgemeines zur Hauttuberkulose

Epidemiologie. Die Hauttuberkulose ist mit < 0,5 % eine vergleichsweise seltene Manifestation. In Europa war sie vor wenigen Jahrzehnten noch weit verbreitet (es gab etwa eigene Lupusheilstätten), ist jedoch heute – anders als in manchen Entwicklungsländern – eine Seltenheit geworden. Die häufigsten Manifestationen sind Lupus vulgaris und Skrophuloderm. Ihre Epidemiologie entspricht der der Tuberkulose, doch schwankt die Inzidenz einzelner Krankheitsbilder regional beträchtlich. Inokulationsformen der Hauttuberkulose sind in Entwicklungsländern mit niedrigen sozioökonomischen Bedingungen häufig, Lupus vulgaris hingegen in kalten Ländern mit wenig Sonnenlicht.

Klassifikation (■ Tabelle 12.15). Die Hauttuberkulose kann im Rahmen unterschiedlicher tuberkulöser Krankheitsprozesse auftreten. Grundsätzlich unterscheidet man zwischen **primärer** und **postprimärer** Hauttuberkulose; letztere kann durch **exogene** Reinfektion bzw. Autoinokulation oder durch **endogene** Ausbreitung entstehen. Das klinische Bild wird jeweils von zwei Faktoren bestimmt: der spezifischen Immunlage des Organismus (und komplementär von der Virulenz des Erregers) sowie dem anatomischen Sitz der Läsion (der wieder von der Route der Infektion abhängt).

■ **Spezifische Immunlage:** Diese bestimmt Größe der Läsion, Maß der Progredienz, vor allem aber die relative Gewichtung zwischen Ausbildung von Granulomen (»produktive« Komponente) und von Nekrose (Verkäsung) sowie zum Teil auch die Route der Infektion (hämatogene Ausbreitung erfolgt nur bei Hyp- oder Anergie);

■ **Anatomischer Sitz:** Dieser kann oberflächlich (die meisten Inokulationstuberkulosen, aber auch Lupus

vulgaris und Miliartuberkulose) oder tief sein (Skrophuloderm, metastatisches Gumma).

Tuberkulöser Primärkomplex der Haut (syn. primäre Inokulationstuberkulose, tuberkulöser Schanker)

Epidemiologie. In entwickelten Ländern außerordentlich selten, nicht aber in der Dritten Welt. Auftreten vorwiegend im Kindesalter. *M. tuberculosis* kann die intakte Haut nicht durchdringen: Die Infektion erfolgt durch Inokulation mit kontaminierten Gegenständen oder durch direkten Kontakt (Küssen!) an Eintrittspforten (Schürfwunden, Impetigo), selten durch Sexualkontakte mit an florider Genitaltuberkulose leidenden Personen.

Ein Ladenhüter der Dermatologie ist der tuberkulöse Primärkomplex frisch beschnittener Knaben durch Ansteckung von tuberkulösen Rabbiniern. Die Geschichte ist schon deswegen unsinnig, weil die Beschneidung kaum von Rabbiniern durchgeführt wird.

Klinik (■ Abb. 12.84). Prädilektionsstellen sind Gesicht (Küssen), Konjunktiven und Extremitäten, selten das Genitale. Nach 2- bis 4wöchiger Inkubationszeit entsteht an der Inokulationsstelle ein schmerzloses, seichtes, bis einige Zentimeter großes, schmierig-eitrig belegtes Geschwür mit überhängenden, ausgezackten Rändern. Nach weiteren 2–4 Wochen eine zuerst derbe schmerzlose regionale Lymphknotenschwellung, später Einschmelzung (»kalter Abszeß«), manchmal Exulzeration und Fistelbildung. Allgemeinsymptome fehlen oder sind gering (mildes Fieber). Tuberkulin-Test: ab 4.–6. Woche nach Infektion positiv. Die Spontanheilung dauert bis zu 1 Jahr und erfolgt narbig (auch um durchgebrochene Lymphknoten).

■ Tabelle 12.15. **Klassifikation der Hauttuberkulose**

I. Primäre Hauttuberkulose		tuberkulöser Primärkomplex der Haut	
II. Postprimäre Hauttuberkulose	1. Inokulationstuberkulose	gute Immunlage:	Tuberculosis verrucosa cutis ^a
		mitteltgute Immunlage:	(Ausnahmefälle von) Lupus vulgaris und Skrophuloderm ^a
		schlechte Immunlage:	Tuberculosis ulcerosa cutis et mucosae ^{b,c}
	2. Hauttuberkulose durch endogene Ausbreitung	Lymphogen:	Lupus vulgaris
		per continuitatem:	Lupus vulgaris, Skrophuloderm
		Hämatogen:	Lupus vulgaris, metastatischer tuberkulöser Abszeß ^c akute Miliartuberkulose ^e
III. Impftuberkulose (BCG)		milder tuberkulöser Primärkomplex der Haut; (Ausnahmefälle von Lupus vulgaris)	
IV: Tuberkulide			



■ Abb. 12.84. Primäre Inokulationstuberkulose an der linken Schläfe. Massives Ektropium durch Narbenzüge (Dr. Khadim Ullah, Pakistan)



■ Abb. 12.85. Tuberculosis verrucosa cutis. Eine verrukös-hyperkeratotische Läsion

Histologie. Zuerst unspezifische Entzündung mit Nekrose und reichlich Mykobakterien; später Umwandlung in tuberkuloides Granulationsgewebe, Abnahme der Keimzahl.

Prognose. Meist resultiert aus der Infektion eine gute Immunitätslage. In manchen Fällen kommt es zur Reaktivierung im Gewebe verbliebener Erreger (Lupus vulgaris, Skrophuloderm). Hämatogene Aussaat kann zu Organtuberkulose oder, bei extrem schlechter Abwehrlage, zu akuter Miliartuberkulose führen.

Differentialdiagnose. Pyodermie, Primäraffekt bei Syphilis, atypische Mykobakteriose, Sporotrichose etc.

Tuberculosis verrucosa cutis (syn. postprimäre Inokulationstuberkulose, Leichentuberkel)

Eine durch exogene Reinfektion entstandene postprimäre Form der Hauttuberkulose bei guter Abwehrlage. Keine Assoziation mit Tuberkulose anderer Organe.

Epidemiologie. In entwickelten Ländern selten und meist berufsbedingt: Kontakt mit kontaminierten Gegenständen, Sektion von tuberkulösen Leichen (medizinisches Personal); früher durch Hantieren mit tuberkulösen Tieren (Fleischhauer, Tierverwertung). Hauptlokalisationen sind medialer Handrücken und Finger. In Entwicklungsländern ist die Tuberculosis verrucosa cutis häufig, die Ansteckung erfolgt durch Inokulation mit kontaminierten Gegenständen (Boden – Sputum!). Prädilektionsstellen sind hier die Knie (Kinder rutschen mit bloßen Knien über den Boden; beim Darübergehen kommt es seltener zu Infektionen, da die Sohlenhaut viel dicker ist).

Klinik (■ Abb. 12.85). Beginn mit einer entzündlichen, bald hyperkeratotischen Papel, die langsam wächst und von einem entzündlichen Hof umgeben ist. Die Läsionen werden bis mehrere Zentimeter groß, sind von unregelmäßiger höckriger, fissurierter, manchmal

krustiger Oberfläche und derber Konsistenz. Neigung zu Sekundärinfektion. Allgemeinerscheinungen und regionäre Lymphknotenschwellungen fehlen. Extrem chronischer Verlauf (viele Jahre). Spontanheilungen kommen vor, sind aber nicht die Regel. Tuberkulin-Test: positiv.

Histologie. Pseudoepitheliomatöse Hyperplasie, lympholeukozytäre entzündliche Infiltration der Dermis, tuberkuloides Granulationsgewebe meist wenig ausgeprägt, säurefeste Stäbchen schwer nachweisbar.

Differentialdiagnose. Verrucae vulgares, Trichomykose, hypertropher Lichen ruber, Syphilide. Meist finden sich, v. a. peripher und vereinzelt, die diagnostisch wichtigen Tuberkelknötchen (s. unter Lupus vulgaris).

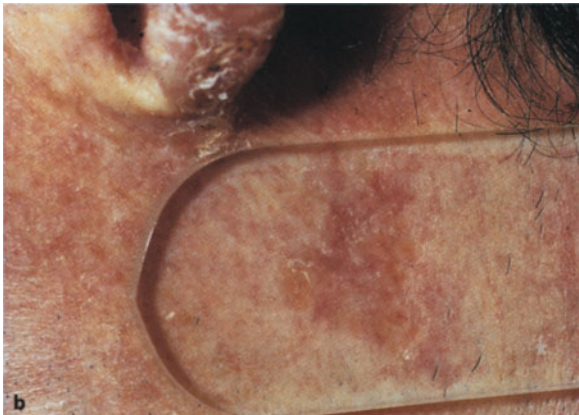
Lupus vulgaris (syn. Tuberculosis cutis luposa)

Eine durch endogene Infektion und meist lympho- oder hämatogene Ausbreitung entstandene Form der postprimären Hauttuberkulose mit Sitz in der (retikulären) Dermis bei mittlerer bis guter Immunitätslage. Lupus vulgaris ist häufig (bis 50 %) mit aktiver Tuberkulose anderer Organe assoziiert.

Pathogenese. Lupus vulgaris ist durch die gute Beherrschung des Erregers charakterisiert (Überwiegen der »produktiven« Komponente über die Zerfallsneigung). Die Erreger liegen in der Regel lange Zeit latent im Gewebe, bevor Granulome entstehen. Dorthin können sie auf verschiedenen Wegen gelangt sein: durch Schübe von Bazillämie, im Rahmen der Primärinfektion oder bei Organtuberkulose (z. B. »Lupus postexanthematicus« – vorübergehendes Absinken der Immunlage bei exanthematischen Virusinfektionen, z. B. Masern); oder lymphogen bzw. per continuitatem aus befallenen Lymphknoten, Knochen u. a. m. Die Immunlage reicht nicht aus, die Krankheit gänzlich zu unterdrücken (sowohl Hautherde als auch assoziierte Organtuberkulose), lässt aber eine rasche Progression nicht zu.

Epidemiologie. Die häufigste Form der Hauttuberkulose. Die Inzidenz ist sinkend, derzeit ca. $1/10^5$ /Jahr). Frauen sind etwa 2- bis 3mal häufiger betroffen. Meldepflicht!

Klinik (■ Abb. 12.86 u. 12.87). Meist nur ein oder wenige Herde (Ausnahme: der seltene »postexanthematische« Lupus vulgaris mit multiplen disseminierten Herden).



■ Abb. 12.86. Lupus vulgaris (linker Kieferwinkel). Die Läsion besteht aus wenig auffälligen braun-rötlichen Lupusknötchen und -flecken (**a**), unter Diaskopie charakteristisches apfelgelee-artiges Kolorit (**b**). Beachte die Mutilation des Ohrläppchens



■ Abb. 12.87. Lupus vulgaris (teils hypertroph)



■ Abb. 12.88. Perforation des harten Gaumens nach Knochentuberkulose (erworbener »Wolfsrachen«)

Prädilektionsstellen: Gesicht (Nase, Wangen, Ohren); selten auch an den Extremitäten (von einem Gelenkfungus ausgehend).

Primäreffloreszenz ist das sog. Lupusknötchen: ein kleiner, unscharf begrenzter, schmerzloser, rötlich-brauner Fleck oder flaches Knötchen von weicher (»morscher«) Konsistenz. Typische diagnostische Zeichen: bei Glasspateldruck **apfelgeleeartige Eigenfarbe** (durch das tuberkuloide Granulationsgewebe); eine angepreßte Knopfsonde bricht im Gegensatz zur normalen Haut leicht ein (**Sondenversuch**).

Ein Lupus-vulgaris-Herd beginnt mit einzelnen Lupusknötchen und wächst sehr langsam zu polyzyklischen Herden an (nach Jahren bis Jahrzehnten etwa Handflächengröße). Die Herde bleiben entweder flach (**L. planus**), oder werden erhaben (**L. hypertrophicus**), im Extremfall tumorös (**L. tumidus**). Als Sekundärveränderung stellen sich Schuppung, später Ulzerationen (**L. ulcerosus**) und hierbei häufig ein papillomatös vegetierender Ulkusgrund ein (**L. vegetans**). Solche Ulzera heilen spontan nach langer Zeit mit atrophem depigmentierten Narben aus, in die sich typischerweise wieder Rezidivknötchen setzen. Durch Ulzeration, Narben, Atrophie kommt es zur Zerstörung des darunterliegenden Binde- und manchmal auch Knorpelgewebes (Nase!, Ohren) (**L. mutilans**). Lupusläsionen treten nicht selten auch an Konjunktiven, Nasen- und Wangenschleimhaut auf, häufig kombiniert mit Larynx-tuberkulose und/oder tuberkulöser Osteomyelitis des harten Gaumens (■ Abb. 12.88) und Nasenseptums (Komplikationen: erworbener Wolfsrachen, Septumperforation, Larynxstenose). Tuberkulin-Test: positiv.

Lupus, »Wolf«, bedeutet ursprünglich nur eine entstellende Exulzeration der Haut.

Histologie. Tuberkuloides Granulationsgewebe mit Verkäsung. Säurefeste Stäbchen: spärlich.

Verlauf. Außerordentlich chronisch; spontan kommt Lupus vulgaris kaum je zum Stillstand. Durch die oft sehr starke Vernarbung kann es im Gesicht zu Mikrostomie, Ektropium etc., an den Extremitäten zu Versteifungen von Gelenken kommen. Eine wichtige, seltene Komplikation sind Plattenepithelkarzinome (»Carcinoma in lupo vulgari«). Lupus vulgaris gilt als fakultative Präkanzerose.

Wahrscheinlich gehen die meisten beschriebenen Plattenepithelkarzinome auf die in früherer Zeit häufig geübte UV-Therapie (sog. Finsen-Bestrahlung) zurück.

Prognose. Diese hängt von der assoziierten Tuberkulose anderer Organe ab.

In antiken und mittelalterlichen, sogar noch in zeitgenössischen laienhaften medizinischen Vorstellungen findet sich die auf der Krasenlehre basierende Denkweise, daß Krankheiten der inneren Organe »auf die Haut abgeleitet« werden könnten. Diese Vorstellungen trieben wunderliche Blüten, beispielsweise im Begriff des »Pus bonum et laudabile« (ein »guter« Eiter, mit dem das Gift aus dem Körper abgeleitet wird), der mystischen Rolle des Weichselzopfes (s. S. 341) und etwa Versuchen, die Schizophrenie durch absichtlich zugefügte eiternde Wunden zu heilen (»dem Gift einen Ausweg schaffen«). In diesem Sinne war es auch lange Zeit Volksmeinung, daß das Vorhandensein eines Lupus vulgaris ein prognostisch günstiges Zeichen bei Organtuberkulose sei. Diese Vorstellung ist irrig, da die Mortalität an Organtuberkulose bei Patienten mit Lupus vulgaris höher, nach Berichten bis 10mal so hoch ist wie bei der Normalbevölkerung.

Differentialdiagnose. Syphilide, Sarkoidose, chronisch-vegetierende Pyodermie, Leishmaniose, M. Bowen, Pigmentnävi.

Tuberculosis colliquativa cutis (Skrophuloderm)

Durch endogene Ausbreitung (meist per continuitatem von befallenen Lymphknoten aus) entstandene Tuberkulose der Subkutis von einschmelzendem Charakter bei mittelguter Abwehrlage. Stets mit extrakutaner Tuberkulose assoziiert.

Epidemiologie. In den Industrieländern selten, in manchen Entwicklungsländern die häufigste Form der Hauttuberkulose. Hauptbetroffen sind Kinder und alte Menschen.

Klinik (■ Abb. 12.89). Prädilektionsstelle: seitliche Halsgend, von tuberkulösen submandibulären, präaurikulären und supraclaviculären Lymphknoten ausgehend, häufig bilateral symmetrisch. Die Läsionen beginnen als derbe subkutane, knotige Infiltrate, die anfangs frei beweglich sind, später jedoch mit der Umgebung verbacken und von teigig weicher Konsistenz werden. Nach monatelangem Verlauf Einschmelzung, multiple Perforationen und Fisteln, aus denen wäßrig-eitriges oder käsiges Material tritt. Schließlich Entstehung von lineären und zirzinären, unterminierten Ulzera mit Neigung zu Granulationen. Tuberkulin-Test: positiv.



■ Abb. 12.89. Skrophuloderm. Ein nußgroßes, weiches, fluktuierendes zentral nekrotisches Infiltrat

Extrem chronischer Verlauf, schließlich jedoch meist spontane Abheilung mit typischen unregelmäßigen, »gestrickten«, bandartigen Narben von gemischt atrophem und hypertrophem Charakter. Nicht selten breitet sich die Infektion gleichzeitig oder erst nach Abheilung des Skrophuloderms in die Dermis aus, es entsteht ein Lupus vulgaris (**Etagentuberkulose**).

Histologie. Ähnlich Lupus vulgaris, starke Neigung zur Verkäsung.

Analoge Läsionen können durch Ausbreitung von Herden tuberkulöser Osteomyelitis entstehen (über Rippen, Phalangen). Eine weitere Sonderform ist schließlich das sog. **tuberkulöse Gumma** (syn. metastatischer tuberkulöser Abszeß: einzelne oder multiple subkutane einschmelzende und fistulierende Knoten, die – meist bei Kindern in schlechtem Allgemein- und Ernährungszustand – durch hämatogene Dissemination entstehen. Schlechtere Abwehrlage als bei Skrophuloderm, Tuberkulin-Test oft negativ, die Läsionen erregereich.

Differentialdiagnose. Infektion mit *M. scrofulaceum*, Acne vulgaris conglobata, Pyodermien, Syphilide und Gummien, Sporotrichose.

Tuberculosis ulcerosa cutis et mucosae (syn. orifizielle Tuberkulose)

Durch Autoinokulation von einer streuenden Tuberkulose innerer Organe entstandene, durch multiple oberflächliche Ulzera gekennzeichnete Form der Hauttuberkulose bei sehr schlechter Abwehrlage.

Epidemiologie. Sehr selten. Sie tritt lediglich in den Endstadien der Lungen- oder extrapulmonaler Tuberkulose auf und entsteht durch massive Inokulation mit Erregern aus Sputum, Harn oder Fäzes.

Klinik. Die Lokalisation der Läsionen hängt vom Sitz der Organtuberkulose ab: bei Lungentuberkulose die Mund-

schleimhaut (Gaumen – wo das ausgehustete Sputum auftritt, Zunge, Lippen), bei Darmtuberkulose anal und perineal, bei Urogenitaltuberkulose das äußere Genitale; analoge Herde an der äußeren Haut kommen (selten) vor. Die typischen Läsionen sind multiple, seichte, scharf begrenzte, schmierige, sehr schmerzhaft Geschwüre. Tuberkulin-Test: negativ. Histologie: unspezifische nekrotisierende Entzündung, tuberkulöse Granulome kaum vorhanden, säurefeste Stäbchen hingegen massenhaft.

Differentialdiagnose. Chronisch rezidivierende Aphthen, Pemphigus vulgaris.

Prognose. Hängt vom Verlauf der Organtuberkulose ab und ist in der Regel schlecht.

Akute Miliartuberkulose der Haut

Eine seltene Form der Hauttuberkulose, die im Rahmen der Miliartuberkulose auftritt. Hauptsächlich betroffen sind abwehrschwache Säuglinge und Kleinkinder sowie Erwachsene mit konsumierenden Krankheiten und Immundefizienz (z. B. HIV-Infektion). Die Hautsymptome sind im Verhältnis zu den Systemzeichen wenig auffällig: am Körper disseminierte erythematöse Papeln, gelegentlich mit zentraler Einschmelzung.

Histologie. Unspezifische einschmelzende Entzündung mit reichlich säurefesten Stäbchen.

Tuberkulin-Test: negativ. Die Prognose richtet sich nach dem Verlauf der Grundkrankheit.

Impftuberkulose

Formen der Hauttuberkulose, die von einer Impfung mit dem Bazillus Calmette-Guérin (BCG) ihren Ausgang nehmen.

Die Impfung mit BCG, einem attenuierten *M. bovis*, wird nicht weltweit durchgeführt (z. B. nicht in den USA), da einem plausibel nachgewiesenen Impfschutz (ca. 75 %) eine Komplikationsrate von ca. $2/10^6$ gegenübersteht und der anschließend positive Tuberkulin-Hauttest seinen diagnostischen Wert verloren hat. Epidemieartig auftretende Impfkomplicationen kommen vor (Chargen- oder Dosierungsfehler).

Die normale Impfreaktion entspricht einem milden tuberkulösen Primärkomplex der Haut: 2 Wochen nach der Impfung entsteht beim Neugeborenen eine Papel, die ulzeriert und langsam narbig abheilt, milde begleitende Lymphadenitis. **Komplikationen:** schwere Lymphadenitis mit Einschmelzung und Fistelbildung, selten Lupus vulgaris im Bereich der Inokulationsstelle (Latenz bis einige Jahre), noch seltener Skrophuloderm (gewöhnlich bei zu tiefer Injektion). Disseminierte Tuberkulose mit tödlichem Ausgang kommt bei Immundefizienz vor.

Diagnostik der Hauttuberkulose. Anamnese, klinisches Bild und Histologie (mit Ziehl-Neelsen-Färbung) sind in der Regel zur Diagnostik ausreichend, Kultur meist nicht erforderlich. Im Anschluß muß stets nach Tuberkulose anderer Organe gesucht werden.

Therapie der Hauttuberkulose. Diese ist prinzipiell identisch mit der der Lungen- bzw. extrapulmonalen Tuberkulose (s. oben). Zusätzliche Maßnahmen (jedoch kein Ersatz) sind Inzision von Abszessen (Skrophuloderm), bzw. Exzision kleiner Herde von Lupus vulgaris oder Tuberculosis verrucosa cutis.

12.4.2 Tuberkulide

Terminologie »Tuberkulide« sind ein historischer Begriff, unter dem man eine Reihe morphologisch typischer Hauteruptionen zusammenfaßte, deren Ursache man in der Fernwirkung von »Tuberkeltoxinen« und immunologischen Reaktionen auf diese vermutete. Wegen des Rückgangs der Tuberkulose und auch der Tuberkulide ist auch heute noch keine präzisere Definition möglich.

Wegen der früher weiten Verbreitung der Tuberkulose wurden zahlreiche interne und Hautkrankheiten fälschlich für tuberkulosebedingt gehalten, insbesondere granulomatöse Prozesse. Bei manchen wurde durch stets erfolglose Kulturversuche klar, daß es sich nicht um echte Tuberkuloseformen handeln konnte. Klinische Beobachtungen an einigen von ihnen (z. B. Assoziation mit Organtuberkulose, tuberkuloïdes Granulationsgewebe im histologischen Bild, positiver Tuberkulintest und oft auch therapeutisches Ansprechen auf Tuberkulostatika) führten zu der experimentell nie ausformulierten These einer indirekten Verursachung durch *M. tuberculosis*. Bei vielen dieser »Tuberkulide« ist heute klar, daß sie mit Tuberkulose nichts zu tun haben (z. B. Granuloma anulare, granulomatöse Rosazea, Lichen nitidus u. a. m.).

Nur wenige Tuberkulide haben den Test der Zeit bestanden und scheinen tatsächlich mit Tuberkulose in Zusammenhang zu stehen. Auch bei ihnen handelt es sich aber oft um Reaktionsformen, die nur in einem Teil der Fälle mit Tuberkulose assoziiert sind. In den letzten Jahren wurde die Diskussion um die Dignität der Tuberkulide dadurch wieder angeheizt, daß in manchen (Erythema induratum Bazin) mit molekularbiologischen Methoden DNS von *M. tuberculosis* aufgefunden wurde, was allerdings aus technischen Gründen in Frage zu stellen ist (s. oben). Üblicherweise nicht zu den Tuberkuliden gerechnet, aber in bis 10 % mit vor allem exsudativen Formen der Tuberkulose assoziiert ist das **Erythema nodosum**.

Folgende Krankheitsbilder gelten als Tuberkulide:

Lichen scrofulosorum. Eine heute in entwickelten Ländern kaum mehr zu beobachtende lichenoide Eruption aus zahlreichen follikulären und nichtfollikulären, gelblichen, derben Knötchen, vorwiegend am Rumpf. Wurde meist

bei Patienten mit Knochentuberkulose oder tuberkulöser Pleuritis beobachtet.

Histologie. Tuberkuloides Granulationsgewebe, Mykobakterien nicht nachweisbar.

Papulonekrotisches Tuberkulid (■ Abb. 12.90). Eine nicht ganz seltene, morphologisch charakteristische Eruption: vorwiegend an den Streckseiten der Beine regellos disseminierte konfettigroße dunkel-lividrote flache, subjektiv symptomlose Knötchen, oft mit zentraler hämorrhagischer Nekrose und Krusten. Nach Monaten Spontanheilung mit kraterförmigen Närbchen.

Histologie. Tuberkuloides Granulationsgewebe, keilförmige Nekrose, Mykobakterien nicht nachweisbar.

Differentialdiagnose. Sarkoidose, nekrotisierende Vasculitis, Prurigoknoten.

Erythema induratum Bazin (syn. Nodulärvasculitis). Eine durch chronische, teilweise exulzierende subkutane Knoten an Unterschenkeln von Frauen gekennzeichnete Eruption, die auf Vasculitis mittelgroßer Gefäße, Pannikulitis und granulomatöser Entzündung beruht (s. S. 662). Man ist heute der Meinung, daß das E. induratum zum Teil, aber nicht stets mit Tuberkulose anderer Organe assoziiert ist. Tuberkulostatische Therapie ist (bei diesem Teil der Fälle) gut wirksam.

Therapie der Tuberkulide. Geht man im gegebenen Fall von einer tuberkulösen Ursache aus, ist eine volle tuberkulostatische Therapie indiziert. Andernfalls



■ Abb. 12.90. Papulonekrotisches Tuberkulid. Disseminierte, teils konfluierende flache Knötchen mit zentraler Nekrose

Lokalmaßnahmen (papulonekrotisches Tuberkulid) oder Versuch mit Chloroquin (Nodulärvasculitis). Der früher häufig verabreichte kurze Stoß mit INH ist ein untauglicher Kompromiß, da die Gefahr der Resistenzbildung besteht.

12.4.3 Infektionen mit atypischen Mykobakterien

🔵 **Atypische Mykobakterien (d. h. solche, die weder die Merkmale von *M. tuberculosis-bovis* noch von *M. leprae* besitzen), sind zahlreich und als Bewohner von Erdboden oder Gewässern (Süß- und Salzwasser) bzw. Saprophyten im Tierreich weitverbreitet. Nur einzelne sind obligat pathogen (*M. ulcerans*), die meisten sind opportunistische Keime (und daher viel weniger virulent als *M. tuberculosis*), manche sind Saprophyten (*M. gastri*, *M. smegmatis*). Übertragung von Mensch zu Mensch kommt nicht (oder kaum) vor. Manche atypischen Mykobakterien sind vorwiegend auf bestimmte Regionen beschränkt (*M. kansasii* – Mittelwesten der USA, *M. ulcerans* – Afrika).**

Nach epidemiologischen Studien hatten in den USA dreimal mehr Menschen Kontakt mit atypischen Mykobakterien als mit *M. tuberculosis* (positiver spezifischer Hauttest), doch sind diese nur für 1–3 % der Krankheitsfälle verantwortlich.

Die atypischen Mykobakterien verhalten sich kulturell unterschiedlich; sie werden nach der Klassifikation nach Runyon in 4 Gruppen eingeteilt (■ Tabelle 12.16). Alle außer Gruppe IV zeigen langsames Wachstum (1–3 Wochen). Jede der Gruppen enthält biologisch sehr unterschiedliche Vertreter. Am häufigsten isoliert werden *M. avium*-intracellulare-Komplex, *M. fortuitum*-chelonei-Komplex, *M. kansasii* und *M. scrofulaceum*. Die Antibiotika-Empfindlichkeit der atypischen Mykobakterien zeigt beträchtliche Unterschiede und ist meist niedrig.

Das Spektrum der von atypischen Mykobakterien hervorgerufenen Krankheitsbilder ist breit. Infektionen erfolgen gewöhnlich durch Inhalation, seltener durch Inokulation der Haut, und bleiben häufig unerkannt, da die Kultur Speziallabors erfordert. Viele treten hauptsächlich bei immundefizienten Patienten auf (Neutropenie, AIDS!), manchmal als nosokomiale Infektion. Folgende klinische Grundtypen werden beobachtet:

- Lymphadenitis ähnlich dem Skrophuloderm (*M. scrofulaceum*, *M. avium*-intracellulare, *M. kansasii*);
- Infektion der Haut und Lymphknoten durch Inokulation (*M. marinum*, *M. fortuitum*-chelonei, *M. ulcerans*);
- Infektion der Lunge ähnlich der Lungentuberkulose (*M. kansasii*, *M. avium*-intracellulare);
- disseminierte Infektion (*M. avium*-intracellulare – bei HIV-Infektion!, *M. kansasii*);

■ Tabelle 12.16. Einteilung der atypischen Mykobakterien (nach Runyon)

Gruppe I (Photochromogene):	produzieren ein gelb-rötliches Pigment nur bei Tageslicht	Vertreter: <i>M. kansasii</i> , <i>M. marinum</i> ^a
Gruppe II (Skotochromogene):	produzieren Pigment auch in Dunkelheit	Vertreter: <i>M. scrofulaceum</i> , <i>M. szulgai</i>
Gruppe III (Nonchromogene):	produzieren kein Pigment	Vertreter: <i>M. avium</i> -intracellulare-Komplex, <i>M. ulcerans</i> ^a , <i>M. gastri</i>
Gruppe IV (»rasch wachsende«):	produzieren kein Pigment	Vertreter: <i>M. fortuitum</i> - <i>chelonei</i> -Komplex, <i>M. smegmatis</i>

^aWachstumsoptimum bei 32 °C

— Diverses: Bakteriämie (intravenöse Katheter!), Endokarditis (künstliche Klappen!), Otitis media, Wundinfektionen, Osteomyelitis, Arthritis etc.

Diagnose. Diese erfolgt durch Kultur aus Biopsiematerial und die oben genannten molekularbiologischen Techniken. Der Tuberkulin-Hauttest ist häufig schwach positiv; Hauttest-Präparationen für spezifische atypische Mykobakterien sind käuflich nicht erwerbbar.

Hautinfektionen

Infektion durch *M. marinum*: Schwimmbadgranulom. Der Erreger ist ein vorwiegend saprophytischer Keim, der in natürlichen Gewässern und Schwimmbädern, aber auch als Kontaminante in Aquarien lebt. Sein Wachstumsoptimum ist niedrig (32 °C; bei 37 °C Wachstumsstillstand). Daher bevorzugt er auch die – kühlen – Akren.

Klinik. Die Infektion erfolgt durch Inokulation (■ Abb. 12.91), meist durch eine Bagatellverletzung (»Ich habe nur das Aquarium geputzt«). Etwa 3 Wochen später entsteht eine entzündliche hyperkeratotische Papel an der Inokulationsstelle (meistens Extremitäten, v. a. Hände), diese exulzeriert jedoch nur selten. Manchmal entstehen



■ Abb. 12.91. Schwimmbadgranulom. Die Inokulation war durch Schürfung in einem Schwimmbekken erfolgt (Reste in der Läsion erkennbar)

weitere analoge Läsionen entlang der Lymphbahnen (ähnlich Sporotrichose), die Lymphknoten bleiben meist unbeeinträchtigt. Unbehandelt kommt es nach manchmal jahrelangem Verlauf zur Spontanheilung mit Narben.

Histologie. Tuberkuloide Granulome, Abszedierung.

Therapie. Wenn möglich, durch Exzision der Knoten. Minocyclin und Rifampicin sind wirksam; Ansprechen oft nur mäßig befriedigend. Rotlicht!

Infektion mit *M. ulcerans* (Buruli-Ulcus). Das Habitat des Erregers sind vermutlich Sümpfe. Verbreitung in tropischen Gebieten Afrikas (Uganda!), Asiens und Mexikos. Infektion durch Inokulation, hauptsächlich befallen sind Jugendliche.

Klinik. Ein sich flächenhaft ausbreitender, wenig entzündlicher destruktiver Prozess, der mit einem dem Skrophuloderm ähnlichen Abszeß beginnt und sich zu oft sehr ausgedehnten nekrotischen Ulzera umwandelt und in der Tiefe über die tiefen Faszien fortschreitet. Typischerweise sind diese Geschwüre schmerzlos, Allgemeinerscheinungen fehlen. Nach monate- bis jahrelangem Verlauf Spontanheilung mit Vernarbung, Kontrakturen und Lymphödem. *M. ulcerans* produziert ein Makrolid-Toxin (Mycolakton), das zu Apoptose der Bindegewebszellen und zur Endarteritis führt.

Therapie. Wenn möglich Exzision. Schlechtes Ansprechen auf Antibiotika (Rifampicin).

Weitere atypische Mykobakterien, die zu Hautinfektionen führen können, sind:

***M. fortuitum-chelonei*.** Weit verbreitet, Habitat Erde und Gewässer, Kontaminante von Plastikmaterialien. Klinisch abszedierende schmerzhafteste Knoten; bei Immundefizienten auch disseminierte Infektion (Pneumonie, Osteomyelitis, Sepsis). Therapie: Tetrazykline, Makrolidantibiotika.

M. kansasii, **M. avium-intracellulare** führen beide gelegentlich zu Inokulationsinfektionen der Haut unter dem Bild von Abszessen, teils mit sporotrichoider Ausbreitung.

Lymphadenitis

Infektion mit *M. scrofulaceum*. **Erreger**. Weitverbreiteter Erd- und Gewässerbewohner, Infektion durch Inhalation.

Klinik. Meist beidseitige einschmelzende Lymphadenitis im Halsbereich bei Kindern. Von Skrophuloderm ununterscheidbar, jedoch ohne Lungenbefall und Allgemeinsymptome. Spontanheilung nach monate-jahrelangem Verlauf. Als **Therapie** ist die Exzision, sofern durchführbar, ausreichend. Wirksame Chemotherapie ist noch nicht etabliert.

Analoge Bilder werden durch *M. avium-intracellulare* und *M. szulgai* hervorgerufen.

Lungeninfektion

M. kansasii. Ein im Mittelwesten der USA verbreitetes (aber auch in Mitteleuropa vorkommendes) Mykobakterium. Natürliches Habitat Erdboden, freilebende und Haustiere. Erreger hauptsächlich von Lungeninfektionen, die von der Reaktivations-Lungentuberkulose kaum zu unterscheiden sind, vorwiegend bei Männern mit vorgeschädigter Lunge (z. B. Emphysem). Disseminierte Infektion bei Immundefizienz (AIDS). Therapie: Clarithromycin, Ciprofloxacin, Ethambutol.

M. avium-intracellulare. Ubiquitäre Erregergruppe, die häufig als Kontaminante von Gesunden isoliert wird und bei Immunkompetenten nur selten und eher milde, der Lungentuberkulose ähnliche Infektionen sowie eine zervikale Lymphadenitis bei Kindern erregt. Bei schwerer Immundefizienz (AIDS) ist *M. avium-intracellulare* ein wichtiger opportunistischer Erreger, der zu ausgedehnter Dissemination führt (Lunge, Leber, Milz, Lymphknoten, Knochenmark, Gastrointestinaltrakt). Die Erreger sind massenhaft in Makrophagen vorhanden, tuberkuloide Granulome fehlen (»lepromatöse Histologie«).

Therapie. Azithromycin oder Clarithromycin, Rifambutin, Quinolone, Ethambutol.

12.4.4 Lepra

Lepra ist eine weitverbreitete Infektionskrankheit durch *M. leprae*, die durch langsamen Verlauf, Befall von Haut und peripheren Nerven (selten innerer Organe), periphere sensorische und motorische Neuropathie und deren Folgekrankheiten (Deformitäten, Kontrakturen, Mutilationen, Paralyse u. a. m.) sowie immunologische Begleitphänomene gekennzeichnet ist. Verlauf und klinische Charakteristik hängen bestimmend von der

Immunlage ab. Lepra bedeutete zumindest früher eine soziale Stigmatisierung.

Historisches. Lepra ist eine der ältesten bekannten Infektionskrankheiten, wird schon in antiken Quellen erwähnt (Bibel) und ist in Mumien nachweisbar. Wegen ihrer schwer durchschaubaren Übertragbarkeit, ihres kapriziösen Verlaufs, ihrer Neigung zu entstellenden und mutilierenden Läsionen und ihrer Therapieresistenz wurde sie seit jeher mit starken psychologischen Gewichten belegt (Strafe Gottes), die Betroffenen wurden aus der Gemeinschaft ausgeschlossen (Leprosorien – ein schwerer epidemiologischer Fehler). Die Lepra war auch in Europa bis zum Mittelalter verbreitet, nimmt seither aber kontinuierlich ab.

Allgemeines

Erreger. *M. leprae* ist ein bislang unkultivierbares säurefestes Stäbchen, das hitzelabil ist (optimales Wachstum *in vivo* bei ca. 30 °C, daher bevorzugter Befall der peripheren Gewebe), sehr langsam proliferiert (Generationszeit ca. 2 Wochen) und eine Vorliebe für den Befall peripherer Nerven (nicht aber des ZNS) besitzt. Propagation von *M. leprae* ist in der Mauspfote und im Armadillo möglich. Wesentliches Reservoir ist der Mensch; Vorkommen in einzelnen Tierarten wurde beschrieben.

Epidemiologie. Weltweit sind ca. 5,5 Millionen Menschen aktiv erkrankt bzw. behandlungspflichtig, zahlreiche weitere leiden an Folgezuständen. Zirka 1 Million Fälle wird jährlich neu registriert. Hauptbetroffen sind Süd- und Zentralamerika, Afrika, Süd- und Ostasien. Lepra kommt in den gemäßigten Zonen kaum vor (wohl aber bei Immigranten!). Dies liegt nicht am Klima (in vergangenen Jahrhunderten traten Epidemien sogar in Island auf) sondern an den sozioökonomischen Verhältnissen der Dritten Welt. Die Erkrankung fällt meist in die zweite Dekade, das männliche Geschlecht ist bevorzugt.

Die Übertragung setzt langwährenden und engen körperlichen Kontakt voraus; Isolierung ist nur von Patienten mit lepromatöser Lepra erforderlich. Diese sind die wesentliche Infektionsquelle (massenhaft Keime im Nasen- und Sekret der oberen Luftwege sowie exulzerierter Hautläsionen). Die Inkubationszeit beträgt 2–5 Jahre, längere Zeiten wurden beschrieben.

Pathogenese, Verlauf und Klassifikation. *M. leprae* dringt ohne erkennbare Primärläsion in den Körper ein und siedelt Makrophagen, Endothelzellen und Schwann-Zellen (intrazelluläre Proliferation). Die weitere Entwicklung hängt ausschließlich von der Fähigkeit des Organismus ab, eine zelluläre Immunität gegen *M. leprae* auszubilden. Diese ist (auch in den Epidemiegebieten) zumeist sehr gut; nur wenige Infizierte erkranken.

Der Krankheitsbeginn ist schleichend. Es kommt zu Muskelschwäche, Par- und Hypästhesien in umschriebenen Hautregionen (»Prodrome«) und zur Entwicklung einer Frühform der Lepra (»indeterminierte« Lepra).

Diese ist durch wenige, kleine, unscharf begrenzte, hypopigmentierte, hypästhetische Flecken gekennzeichnet und heilt häufig innerhalb mehrerer Monate spontan aus, manche Fälle schreiten zu einer der Formen »determinierter« Lepra fort.

Das Fortschreiten geht in Richtung einer der beiden möglichen »Polformen«: die durch wirksame zelluläre Immunität gekennzeichnete, keimarme und milder verlaufende **tuberkuloide** Lepra (häufiger), oder die keimreiche **lepromatöse** Lepra (seltener). Bei ersterer ist prinzipiell die Spontanheilung möglich, letztere ist durch schrankenlose Ausbreitung der Erreger im Körper, Bazillämie und unbehandelt unweigerlich progredienten Verlauf gekennzeichnet.

Die mit den beiden Polformen assoziierten Verhaltensweisen bleiben, wenn einmal manifest, weitgehend fixiert (das bedeutet z. B., daß ein Patient mit lepromatöser Lepra nie lepromin-positiv werden wird und selbst nach erfolgreicher Therapie infektionsbereit bleibt). Allerdings treten viele Fälle vor der Fixierung in ein instabiles Zwischenstadium mit Symptomen beider Polformen ein (»dimorphe Lepra«, syn. »Borderline Lepra«), aus dem der Übertritt in beide möglich ist. Nach dem Klassifikationssystem von Ridley und Jopling wird dieser Graubereich, je nach der vorherrschenden klinischen Symptomatik, weiter unterteilt (► s. unten, Tabelle 12.17). Innerhalb dieser Skala kann Krankheitsverlauf bzw. Immunstatus spontan oder therapiebedingt schwanken (»Upgrading« – Besserung der Immunlage; »Downgrading« – Verschlechterung). Tritt bei tuberkuloider Lepra etwa eine Verschlechterung der Immunitätslage auf (spontan oder als Folge von Zweitkrankheiten), kann sie sich in eine dimorphe oder lepromatöse Lepra umwandeln.

Immunpathologie. Sowohl humorale als auch zelluläre Immunreaktionen treten auf. Erstere sind die einzige spezifische Reaktion bei der lepromatösen Lepra. Die Antikörper sind nicht protektiv, hingegen Ursache falsch positiver Luesseroreaktionen und von Immunkom-

plexreaktionen (s. unten); sie können zur serologischen Diagnostik und Verlaufskontrolle eingesetzt werden (ELISA gegen PGL-1, ein spezifisches Membranantigen).

Protektiv ist die zelluläre Immunreaktion, die – wie bei der Tuberkulose – zur Bildung von Epitheloidzellgranulomen führt. Die lepromatöse Lepra ist durch einen spezifischen Immundefekt noch unbekannter Natur gegen *M. leprae* gekennzeichnet, der die Bildung der Epitheloidzellgranulome verhindert (aktive Toleranz?). Die zelluläre Reaktion gegen andere mikrobielle oder Tumorantigene ist normal. Dieser Defekt ist mit bestimmten HLA-Typen assoziiert. Vorhandensein oder Fehlen dieses Immundefekts wird mit der Lepromin-(Mitsuda)Reaktion gemessen.

Der Lepromintest erfolgt mit einem standardisierten Extrakt abgetöteter Leprabazillen. Im Gegensatz zu anderen Intrakutantests mißt er nicht eine stattgefundene Sensibilisierung, sondern die Fähigkeit, eine zelluläre Immunreaktion gegen *M. leprae* auszubilden. Er ist daher kein diagnostischer, sondern ein prognostischer Test und auch bei gesunden Personen positiv.

Klinische Manifestationen sind entsprechend der Immunitätslage außerordentlich unterschiedlich. Unbehandelt bedingt Lepra ein jahrzehntelanges Leiden, Invalidität und neurologische Defektheilungen, führt jedoch in der Regel nicht selbst zum Tod. Mögliche Todesursachen sind Obstruktion der Atemwege durch Leprome, Zweitinfektionen und systemische Amyloidose. Die wichtigsten Komplikationen entstehen durch die Läsionen der peripheren Nerven: Muskelatrophie, Anästhesien, Paresen und Paralysen, neuropathische Ulzera, Knochenresorption (Gesicht, Akren – mutilierender Effekt), Gelenksveränderungen etc.

Klinik

Die klinischen Symptome der Lepra bestehen aus:

— **Hautläsionen:** Diese sind entweder umschriebene oberflächliche Granulome (tuberkuloide Lepra) oder knotige bis diffuse Infiltrationen (lepromatöse Lepra). Bei allen Formen sind die kühlen Hautstellen bevorzugt (Ex-

■ Tabelle 12.17. Klassifikation der Lepra (nach Ridley-Jopling)

	TT tuberkuloid	BT Borderline-tuberkuloid	BB Borderline	BL Borderline-lepromatös	LL lepromatös
Zahl der Läsionen	einzelne	einige	mäßig viele	zahlreiche	sehr viele
Beschaffenheit	oberflächlich infiltriert, schuppig		infiltriert	»wachsige«	»wachsige«
Hypästhesie	voll ausgeprägt	ausgeprägt	mäßig	milde	fehlt
»slit-skin smear«	negativ	negativ oder ±	+ / ++	+++	++++
Lepromin-Test	+++	+ / ++	-	-	-

tremitäten, Gesicht, Rumpf), die warmen meist frei (Intertrigostellen, Kapillitium, Mittellinie des Rückens – die »immunen« Hautregionen);

■ **Nervenläsionen:** Betroffen sind sowohl größere (z. B. N. ulnaris) als auch Hautnerven der tiefen Dermis. Bei der tuberkuloiden Lepra können die Nerven durch Verkäsung der Granulome zerstört werden, die Ausfälle sind daher ausgeprägter als bei der lepromatösen Lepra (bei dieser nur Kompression);

Haut- und Nervenläsionen treten meist gleichzeitig auf. In seltenen Fällen gehen die Nervenläsionen voraus; noch seltener ist der alleinige Befall der Nerven (»neurale Lepra«).

■ **Immunphänomene** treten bei Besserung der Immunlage (spontan oder therapieinduziert) auf. Es kommt zu entzündlichen Reaktionen, die als Typ-I- und Typ-II- Reaktionsphänomene bezeichnet werden. Letzteres ist Immunkomplex-mediiert (E. nodosum leprosum-Komplex), ersteres zellmediert. Als Immunreaktion wird ferner das Luzio-Phänomen interpretiert;

■ **Befall innerer Organe** tritt nur bei der obligat mit Bazillämie assoziierten lepromatösen Lepra auf und betrifft vorwiegend Augen (Iridozyklitis), Nieren (nephrotisches Syndrom) und Testes (Hodenatrophie);

■ **Folgeerscheinungen** sind schwere Knochen- und Gelenksdestruktionen durch Polyneuropathie, Mutilation durch Verletzungen, Verbrennungen; Gynäkomastie, systemische Amyloidose u. a. m.

Die Folgeerscheinungen der Lepra sind vielgestaltig und schwerwiegend; sie sind Gegenstand einer eigenen medizinischen Subdisziplin.

Tuberkuloide Lepra (■ Abb. 12.92). Typische Hautläsion ist ein anästhetischer (Berührung, Schmerz, Temperatur), hypopigmentierter erythematöser Fleck oder plaqueartiger Herd, anhidrotisch und oft schuppig, der langsam peripher anwächst und durch zentrale Abheilung polyzyklische Ringformen ausbildet (»makuloanästhetische Lepra«). Strangartig verhärtete und verdickte Nerven sind am oder beim Herd tastbar.

Die Herde sind bei der Polform einzeln und nur wenige Zentimeter groß. Bei der **Borderline tuberkuloiden Lepra** sind sie multipel und größer (bis zu riesig), regellos verteilt und unregelmäßig gestaltet; Befall multipler Nerven (Prädilektionsstellen: um große Gelenke, oberer Rumpf).

Histologie. Tuberkuloide Granulome mit Infiltration der tiefen Hautnerven, Mykobakterien sind außerordentlich spärlich. Ausstrichpräparate aus der Haut meist negativ. Lepromintest: stark positiv.

Borderline Lepra. Multiple, symmetrisch verteilte, infiltriert-»saftige« Plaques, oft in bizarrer girlandenartiger



■ Abb. 12.92. Makuloanästhetische Lepra. Ein unscharf begrenzter, kreisförmiger, hypopigmentierter, hypästhetischer Herd

Anordnung. Nervenbefall variabel. **Histologie:** diffusere Granulome ohne Riesenzellen, Mykobakterien in mäßiger Zahl vorhanden (auch im Ausstrichpräparat). Lepromintest: negativ.

Lepromatöse Lepra. Sie beginnt zumeist mit multiplen indistinkten makulösen Arealen, die zart infiltriert und etwas glänzend, typischerweise aber weder hypopigmentiert noch wesentlich anästhetisch sind. Diese breiten sich im Lauf von Monaten und Jahren über den ganzen Körper (mit Ausnahme der »immunen« Areale) aus. Der Grad der Infiltration nimmt zu, es entstehen diffuse, ausgedehnte »wachsige« Verdickungen (Gesicht, Extremitäten, Schleimhäute – oberer Respirationstrakt) und multiple Knoten (Leprome) an Gesicht (Stirn, Ohren – »Facies leonina«) und Rumpf. Leprome können exulzieren. Typisches Begleitsyndrom: Haarausfall (Augenbrauen!). Im späterem Verlauf Verdickung zahlreicher Nerven (oft symmetrisch), mit sensorischem und motorischem Defizit im Versorgungsgebiet.

Histologie. Massive Ansammlungen schaumiger Histiozyten, die unzählige Mykobakterien enthalten (»Leproglobi«); keine tuberkuloiden Granulome! Lymphozytäre Reaktion (fast ausschließlich CD8⁺ Zellen!). Ausstrichpräparat: hoch positiv. Lepromintest: negativ.

Borderline lepromatöse Lepra. Multiple umschriebene, meist kleine und »saftige« Infiltrate. Kein diffuser Befall, keine Leprome.

Histologie. Lymphozytenreiche histiozytäre Infiltration, spärlich Epitheloidzellgranulome. Zahlreiche Mykobakterien (auch im Ausstrich). Lepromintest negativ.

Immunphänomene (»reversal reactions«). Besserung der Immunlage, spontan oder therapiebedingt, führt zu einem Aufflammen entzündlicher Vorgänge (von den Patienten oft als störender empfunden als die indolente Grundkrankheit). Je nach immunologischer Ausgangslage handelt es sich um humorale (Typ II; bei lepromatöser Lepra) oder um zelluläre Reaktionen (Typ I; dimorphe oder tuberkuloide Lepra).

■ **Typ-I-Reaktionen** sind akute Episoden von Erythem, Schwellung und Schmerzhaftigkeit innerhalb der Läsionen. Diese Episoden resultieren in erhebliche und bleibende Schädigung der Nerven (Hauptursache der Neuropathie).

■ **Typ-II-Reaktionen:** attackenartiges Auftreten von Erythema nodosum, Fieber, Polyneuritis, Polyarthrit, Glomerulonephritis, manchmal Iridozyklitis. Pathogenese: zirkulierende Immunkomplexe.

■ **Lucio-Phänomen** ist eine der Livedo-Vaskulitis ähnliche Reaktionsform unbekannter Ursache bei lepromatöser Lepra.

Diagnostik. Diese beruht bei den keimarmen Verlaufsformen auf dem typischen klinischen und histologischen Bild. Bei den keimreichen Formen ist der Erregernachweis erforderlich. Dieser wurde früher aus dem Nasenabstrich durchgeführt; heute wird der verlässlichere (und schmerzlose) Nachweis aus Schmierpräparaten von Hautläsionen bevorzugt (»slit-skin smears«). Nervenbiopsien sind für besondere Fälle vorbehalten.

»Slit-skin smear«: Die läsionale Haut wird oberflächlich eingeschnitten, aus der Gewebsflüssigkeit (nicht Blut!) ein Abstrich angefertigt und nach Ziehl-Neelsen oder Fite-Faraco gefärbt. Der Bazillengehalt/Gesichtsfeld wird bestimmt (Erregerindex nach Ridley).

Therapie. Grundsätzlich müssen alle Fälle von Lepra (auch die indetermierte und tuberkuloide) behandelt werden. Wegen zunehmender Resistenzentwicklung gegen das Hauptmedikament, Dapson, wird grundsätzlich eine Kombinationstherapie durchgeführt. Bei **paucibazillärer** Lepra (indetermierte, tuberkuloide, Borderline tuberkuloide) werden Dapson (100 mg/Tag) und Rifampin (600 mg/Monat) durch 6 Monate gegeben. Nachkontrollen durch 2 Jahre. Bei **multibazillärer** Lepra (alle anderen Formen) wird diesem Schema Clofazimin (300 mg/Tag) hinzugefügt und die Behandlungsdauer auf zumindest 2 Jahre ausgedehnt (bis »slit-skin smears« negativ sind); Kontrollen bis 5 Jahre. Bei korrekter Durchführung sind die Rezidivquoten bei 0,1 %.

Thalidomid ist zwar nicht gegen *M. leprae*, sehr gut jedoch gegen die Typ-II-Immunreaktionen wirksam. Bei Typ-I-Reaktionen Clofazimin und maßvoller Gebrauch von systemischen Steroiden.

12.5 Infektionen durch Aktinomyzeten

🔵 **Aktinomyzeten sind mit den Mykobakterien und Korynebakterien verwandte grampositive Bakterien, die in langen, verzweigten Filamenten wachsen und daher früher den Pilzen zugerechnet wurden. Sie umfassen die Genera Aktinomyces und Nocardia.**

12.5.1 Aktinomykose

Erreger. Fast ausschließlicher Erreger (unter mehreren Spezies) ist *Actinomyces israelii*: ein anaerobes (mikroaerophiles), grampositives Bakterium und normaler (ca. 50 %) Kommensale der Mundhöhle (Zähne, Tonsillen).

Epidemiologie. Weltweit verbreitet, eher selten. Die Infektion entsteht durch Inokulation (z. B. Zahnreste). Assoziation mit schlechter Zahnhygiene. Keine Übertragung von Mensch zu Mensch. **Nicht** mit Immundefizienz assoziiert.

Klinik (■ Abb. 12.93). Zirka 50 % der Fälle treten als **zervikofaziale** Verlaufsform auf, die per continuitatem von Zahnkanälen oder den Tonsillen ausgeht. Beginn mit einem schmerzlosen »holzartigen«, knotigen Infiltrat im unteren seitlichen Gesichtsbereich und Hals, das mit der Mandibula verbacken ist. Im weiteren Verlauf Einschmelzung (»kalter Abszeß«), Fistelbildung und Vernarbung. Der Prozeß breitet sich ohne Rücksicht auf Gewebegrenzen aus (z. B. Knochendestruktion), führt aber nicht zur Lymphadenitis. Allgemeinsymptome (Fieber, Gewichtsverlust, Anämie etc.). **Histologie:** granulomatöse, abszedierende Entzündung mit Drusen (Bakterienkonglomerate).

Seltener sind die **thorazische**, die **abdominelle** und die **pelvine** Verlaufsformen. Bei diesen dringen die Keime durch Aspiration, Ingestion bzw. durch langliegende Diaphragmen ein. Es entstehen Granulome der Lunge, die durch Pleura, Mediastinum und Brustwand (bzw. der Darmwand – oft Appendix! – die durch Omentum und Bauchdecke) an die Haut durchbrechen können.



■ Abb. 12.93. Aktinomykose. Ein verruköses, mit der Unterlage verbackenes, teils exulzeriertes Infiltrat am Handrücken

Diagnose. Nachweis der typischen weißlichen bis schwefelgelben, harten, bis 5 mm großen »Drusen« aus Fistelinhalt und/oder Biopsie; Kultur.

Differentialdiagnose. Tiefe Pyodermien (sind manchmal sehr derb), Skrophuloderm, Halsfisteln; Lungentuberkulose bzw. bakterielle Infektionen, Bronchuskarzinom; Darmneoplasmen, -tuberkulose, M. Crohn u. a. m.

Therapie. Möglichst weitgehende operative Entfernung des befallenen Gewebes. Langzeitbehandlung mit Penicillin (Monate). Ansprechen gut.

12.5.2 Nokardiose

Erreger. Haupterreger sind *Nocardia asteroides* und *N. braziliensis*: aerobe, säurefeste Stäbchen, Bewohner des Erdbodens. Ausbreitung weltweit. *N. farciniae* und *N. caviae* sind Erreger der bakteriellen Variante des Myzetoms. Infektion durch Aspiration. Keine Übertragung von Mensch zu Mensch.

Klinik. Nokardiose ist eine opportunistische Infektion primär des Respirationstrakts mit häufiger hämatogener Streuung in ZNS und Haut. Hautsymptome: fistulierende Abszesse.

Diagnose. Direkter Erregernachweis aus Abstrich, Biopsie und Kultur. Der Erreger ähnelt morphologisch und in seiner Säurefestigkeit *M. tuberculosis* (wie auch das klinische Bild).

Therapie. Sulfonamide, Amoxycillin; operative Behandlung der Abszesse.

12.6 Epizoonosen

➊ Epizoonosen sind durch tierische Ektoparasiten hervorgerufene Hautkrankheiten.

12.6.1 Hautkrankheiten durch Insekten

Pedikulosen (Lausbefall)

Läuse sind flügellose Insekten, die als permanente Parasiten auf den Menschen spezialisiert sind und, von ihm entfernt, absterben. Kleiderläuse spielten noch vor wenigen Jahrzehnten eine bedeutsame Rolle als Überträger des Fleckfiebers. Auch heute noch werden verschiedene Erreger, insbesondere Rickettsien, von (vorwiegend Kleider) Läusen übertragen. Befall mit Filzläusen ist eine »sexually transmitted infection«. Die Inzidenz aller Läuse ging nach dem Zweiten Weltkrieg stark zurück, ist in den beiden letzten Jahrzehnten jedoch wieder angestiegen, im Fall der Filzläuse erheblich.

Pediculosis capitis (Kopflausbefall)

Erreger. Kopflaus (*Pediculus capitis*), ein 2 bis 3,5 mm langer, relativ beweglicher, schlanker Parasit des Kapillitiums, selten der Bart- und Schamhaare. Prädispositionsstellen: retroaurikulär und am Nacken. Die Läuse nehmen alle 2–3 Stunden durch Stich (Stechrüssel!) Blut auf und geben hierbei Speichelsekret in die Haut ab. Folgen: Juckreiz, Kratzeffekte, Ekzematisation (»Läuseekzem«), Sekundärinfektion, Lymphadenitis.

Neben den Läusen (bei geringer Zahl oft schwer zu finden) sieht man als diagnostisches Zeichen die Nissen (Läuseeier): ovale Gebilde, die von der Laus palmkätzchenartig an der Basis des Haarschafts festgeklebt werden (■ Abb. 12.94). Die Larven schlüpfen nach etwa 8 Tagen aus, die leere Nisse bleibt am Haar zurück und wächst mit dem emporwachsenden Haar aus. Jede erwachsene Laus legt etwa 3–4 Eier pro Tag; Kopfläuse vermehren sich also sehr schnell.

Die Übertragung erfolgt durch direkten Kontakt, gelegentlich durch unbelebte Vektoren (Kämme). Die Verbreitung der Kopfläuse hat in den letzten Jahren epidemieartig zugenommen.

Bei exzessivem Läusebefall werden die Haare unentwirrbar ineinander verkrustet und verfilzt (»Weichselzopf«, »Plica polonica«).

An den Weichselzopf knüpfen sich alte volkstümliche und abergläubische Vorstellungen: Das Abschneiden eines Weichselzopfes galt als für den Träger todbringend. Läuse waren in historischen Zeiten so selbstverständliche Begleiter des Menschen, daß man der Meinung war, sie entstünden aus Abfallstoffen des Körpers.

Differentialdiagnose. Seborrhoisches Ekzem der Kopfhaut.

Therapie. Permethrin als 1 % Lösung (Einwirkdauer 30 Minuten), Hexachlorcyclohexan (kontraindiziert bei Schwangeren, Stillenden und Kindern unter 3 Jahren; Malathion. Alle genannten Mittel töten sowohl Läuse als



■ Abb. 12.94. Nisse. Das spitzwinkelig (palmkätzchenartig) auf das Haar geklebte Ei beinhaltet eine Larve, x25

auch Nissen. Das Ablösen der Nissen gelingt am besten mit einem feinen Kamm nach Waschen mit Essigwasser.

Pediculosis vestimentorum (Kleiderlausbefall)

Erreger. Kleiderlaus (*Pediculus vestimenti*); etwas größer als die Kopflaus (bis 4 mm), mit ihr nah verwandt (können gekreuzt werden!). Kleiderläuse leben nicht direkt am Körper, sondern in der Kleidung (Unterwäsche!) und suchen die Haut nur zur Nahrungsaufnahme auf. Auch die Eier werden in den Kleidern abgelegt (an Säumen, Nähten), selten auch an Körperhaaren. Die Übertragung erfolgt direkt oder indirekt durch kontaminierte Kleidung.

Klinik. Durch den Stich der Laus wird starker Juckreiz ausgelöst; Quaddel- und Knötchenbildung, Kratzeffekte und Impetiginisierung. Bei lange bestehender Verlausung entsteht die sog. **Vagantenhaut** (*Cutis vagantium*): Kratzeffekte, Lichenifikation, Hyper- und Hypopigmentierung.


Differentialdiagnose. Pruriginöse Erkrankungen, disseminiertes Ekzem, Dermatitis herpetiformis.

Cave


Kleiderläuse sind potentielle Überträger von verschiedenen Rickettsiosen (Fleckfieber).

Therapie. Entwesung der Kleider, Lokaltherapie mit Permethrin, Hexachlorcyclohexan, antipruriginöse Therapie.


Pediculosis pubis (Phthiriasis, Filzlausbefall)


Erreger. Filzlaus (*Pediculus pubis*, *Phthirus pubis*,  Abb. 12.95), ein knapp 2 mm großer, relativ immobiler Parasit von plumper, schildförmiger Gestalt; ist mit Kopf- und Kleiderläusen entfernt verwandt (keine Kreuzung möglich). Filzläuse besitzen eine Vorliebe für Gebiete mit



 Abb. 12.95. *Pediculus pubis*



 Abb. 12.96. *Pediculosis pubis* an Wimpern und Augenbrauen bei einem Kind. Zahlreiche *Pediculi* und Nissen

apokrinen Drüsen (Genitoanalbereich, Achselhöhlen, Augenwimpern ( Abb. 12.96), auch Bart und Okzipitalhaar), können jedoch auch selten an den übrigen Haaren auftreten. Sie halten sich unbeweglich mit ihren krallenbewehrten Hinterbeinen an den Haaren fest (lassen sich oft schwer mit der Pinzette ablösen!). Da die Vermehrung relativ langsam erfolgt (Entwicklungsgang dauert 20 Tage) und die Stiche nicht besonders jucken, bleibt der Filzlausbefall nicht selten wochenlang un bemerkt. Die Ansteckung erfolgt durch Geschlechtsverkehr, gelegentlich durch unbelebte Vektoren (Wäsche). *Pediculosis pubis* ist oft ein Zeichen promiskuitiven Verhaltens und häufige Begleitinfektion anderer STIs. Entsprechendes Screening ist daher angezeigt.

Klinik. Ekzemartige Veränderungen der Genitalregion, meist nur von geringer Ausprägung. Aufgrund der den Schamhaaren ähnlichen Farbe der Filzläuse ist eine genaue Inspektion der gesamten Genitalregion erforderlich. Nissen! Kratzeffekte und Sekundärinfektion fehlen meist. Auffällig und diagnostisch sind hingegen die sog. **Maculae caeruleae** (*Taches bleues*): kleine, diskrete, unscharf begrenzte, bläuliche Erytheme in der Genital-, Unterbauch- und Inguinalgegend. Es handelt sich hier um die Stichstellen (Extravasate von durch den Speichel der Laus verändertem Hämoglobin).

Differentialdiagnose der *Taches bleues*. Erstlingsexanthem der Lues II.

Therapie. Permethrin, Hexachlorcyclohexan. Piperonylbutoxid (1,65 % als Shampoo; nach 10 Min. Einwirkungszeit mit Speiseessig/Wasser 1:15 abwaschen). Zur Sicherheit sollte die Therapie nach 7 Tagen wiederholt werden. Schwierig kann die Therapie bei Wimpernbefall sein: occlusive Augensalbe, mechanische Entfernung. Wäsche-desinfektion! Mitbehandlung der Geschlechtspartner!


Cimicosis (Wanzenbefall)

Erreger. Bettwanze (*Cimex lectularius*), ein auf den Menschen spezialisierter temporärer Ektoparasit. Wanzen sind ovale, etwa 5 mm lange flügellose Insekten (Männchen etwas kleiner) von gelblich transparenter Farbe; vollgesogen sind die Wanzen dunkelrot und aufgetrieben. Wanzen sind heute selten geworden. Die Übertragung erfolgt nicht von Mensch zu Mensch sondern durch Invasion aus benachbarten Wohnungen oder Häusern, bzw. durch Erwerb alter Möbel etc. Wanzen können ca. 1 Jahr ohne Blutmahlzeit überleben.

Fallbericht

Ein 57-jähriger höherer Beamter sucht die Sprechstunde wegen juckender Läsionen im Thoraxbereich auf, die er seit einigen Tagen immer am Morgen bemerkte. Da er vor einigen Jahren an einem Melanom operiert worden war, befürchtet er jetzt Metastasen. Es zeigen sich urtikarielle Läsionen mit zentralen Einstichstellen. Die Frage nach Ungeziefer stößt auf leicht indignierte Ablehnung (»Wir haben noch nie was gehabt«). Die Anamnese ergibt, daß er vor ca. 2 Wochen einen schönen alten Polsterlehnstuhl erworben hatte, in dem er sich abends gerne zum Aktenstudium niederließ. Nach Entwesung der Wohnung bleiben Rezidive aus.

Wanzen sind lichtscheu und verkriechen sich tagsüber in dunklen Ritzen (Möbel, Wäsche, Bettstellen, Bilderrahmen). Nachts werden sie aktiv, kriechen zum schlafenden Menschen, wobei sie gewöhnlich den Weg über die Zimmerdecke wählen und sich über der Bettstatt auf den Menschen herabfallen lassen (Ortung von CO₂ und der Körperwärme; Wanzen sind überhaupt sehr wärmefreundlich und verlassen deshalb freiwillig die menschlichen Behausungen nicht). Wanzen haben einen typischen Geruch (Stinkdrüsen).

Der Stich der Wanze erfolgt meist auf den nicht von Kleidern bedeckten Körperteilen. Die Nahrungsaufnahme dauert einige Minuten und wird durch mehrere sukzessive Stiche bewerkstelligt; es finden sich daher häufig linear hintereinander gelegene Stichstellen (»Wanzenstraße«;  Abb. 12.97). Die erzeugte Läsion ist urtikariell, zeigt in der Mitte ein nicht sehr auffälliges Punktum (Stichstelle) und juckt heftig (Einbringung von Speichelsekret). Im Laufe der Zeit erfolgt Gewöhnung.

Differentialdiagnose. Urtikaria; die Ähnlichkeit kann so groß sein, daß man von einer »Urticaria e cimicibus« spricht.



■ Abb. 12.97. Cimicose (Urticaria e cimicibus). Beachte die lineare Anordnung der Läsionen (»Wanzenstraße«) und die zentralen Stichstellen

Therapie. Entwesung der Wohnung. Der Patient braucht nicht mit Pestiziden behandelt zu werden, da die Wanzen sich nicht am Menschen aufhalten. Symptomatische Behandlung mit Antipruriginosa.

Pulicosis (Flohbefall)

Erreger. Menschenfloh (*Pulex irritans*), ein temporärer Ektoparasit. Ein 2–4 mm langes flügelloses Insekt, das wegen seiner langen und kräftigen Sprungbeine außerordentlich weit und hoch springen kann (jeweils etwa 0,5 m). Der Menschenfloh ist an den Menschen adaptiert, wie andere Flohspezies an andere Säuger (Hunde-, Katzen-, Rattenfloh). Diese Wirtsspezifität ist allerdings nur partiell (Hundeflöhe z. B. können kurzzeitig auch Menschen befallen; Rattenflöhe sind die Überträger der Beulenpest). Gegenüber Flohstichen ist eine individuelle Disposition wohlbekannt (Frauen sind z. B. häufiger Opfer als Männer).

Der Floh hält sich teils in der Kleidung (Stiche daher fast stets an kleiderbedeckten Körperteilen!) oder in Möbelritzen, Teppichen etc. auf. Ähnlich wie bei anderem Ungeziefer steigt auch bei Flöhen die Häufigkeit wieder an (Einstellung der Anwendung von DDT; andererseits, weil die moderne Wohnweise den Lebensgewohnheiten der Parasiten entgegenkommt – Teppichböden, Klimaanlage).

Klinik. Flohstiche sind heftig juckende, erythemato-urtikarielle Läsionen, häufig mit einer Purpurakomponente (Purpura pulicosa). Flohstiche sind typischerweise in Dreierkonfiguration angeordnet (»breakfast, lunch, dinner«), da der Floh vor dem eigentlichen Saugstich Probestiche durchführt.



■ Abb. 12.98. Tungiasis. In einem Substanzdefekt der Fußsohle erkennt man undeutlich den in der Haut steckenden Sandfloh, peripher davon mehrere weißliche ovaläre Eier

Auch durch Flöhe werden verschiedene Krankheitserreger übertragen (Listerien, Salmonellen, Staphylokokken, Brucellen, auch bestimmte Würmer).

Therapie. Entwesung der Wohnung, Möbel, Wechsel der Unterwäsche. Antipruriginöse Therapie.

Tungiasis. Eine gefährliche Flohart ist der in den Tropen vorkommende **Sandfloh** (*Tunga penetrans*). Das begattete Weibchen dieser kleinsten Flohart bohrt sich in die Fußhaut (Sohle, subungual oder interdigital, gelegentlich auch genitoanal) ein und bleibt dort als permanenter Parasit. Das durch die Eiproduktion bis zu Erbsengröße geschwollene Hinterende ragt über die Haut hinaus (Atmung, Eiablage) (■ Abb. 12.98). Komplikationen sind Sekundärinfektion, Ulzeration, manchmal Gangrän. Hauptwirt: Schwein. Therapie: mechanische Entfernung.

Insektenstiche durch Zweiflügler (Diptera)

Die Ordnung Zweiflügler umfaßt die Unterordnungen Mücken (Nematocera) und Fliegen (Brachycera). Ektoparasiten aus der Unterordnung Mücken sind die Sandmücken (Phlebotomen; Überträger z. B. der Leishmaniose). Stechmücken (Culicidae; hierher gehören die bei uns so häufigen Gelsen ebenso wie *Anopheles* und *Aedes ägypti*, die Überträger von Malaria und Gelbfieber), die Kriebelmücken (Simuliidae – Überträger der Onchozerkiasis) u. a. m. Ektoparasiten der Unterordnung Fliegen sind Bremsen, Stech- und Lausfliegen.

Hautstiche durch die genannten temporären Parasiten sind generell sehr juckend, oft schmerzhaft und erscheinen meist als Quaddeln mit einem zentralen Punktum, nicht selten mit einer vesikulösen bis bullösen Reaktion (ähnlich dem *Strophulus* bzw. der *Prurigo simplex acuta* – *Culicosis bullosa*; ▶ s. Abb. 12.99), die sich innerhalb einiger Tage spontan zurückbilden. Manchmal kommt es zu einem Wochen dauernden, knotigen Infiltrat (dichte und tiefreichende perifollikuläre lymphozytäre Infiltration – persistierende Insektenstichreaktion, Pseudolymphom). Komplikationen: Pyodermien, Übertragung von Systeminfektionen, Myiasis.

Therapie. Antipruriginöse Behandlung.



■ Abb. 12.99. Insektenstiche: Culicose (bullös)

Myiasis. Der Befall des Körpers durch Fliegenlarven. Diese in unseren Breiten seltene Infestation kann unter verschiedenen Umständen erfolgen: **obligate** Myiasis-Erreger (Dasselfliegen, manche Fleischfliegen, *Dermatobia hominis*) sind im Larvenstadium vom Leben im Wirtskörper abhängig; sie erregen meist die furunkuloide Form der Myiasis. Bei der **fakultativen** und **akzidentellen** Myiasis ist Tier bzw. Mensch nur Alternative zur Entwicklung der Larven; hier kommt es zur Besiedlung verschmutzter Wunden und Ulzera (■ Abb. 12.100), zerfallender Tumoren, schlecht zugänglicher Kavitäten (tiefe Nasenhöhle, Genitale etc.). Haupterreger sind die Schmeiß- aber auch die Stubenfliege.

Die Besiedlung von Ulzera mit Larven ist ekelerregend, bringt dem Betroffenen jedoch keinen direkten Schaden; durch die extrakorporale Verdauung kommt es sogar zur Reinigung der Nekrosen. Larven wurden zu diesem Zweck in früheren Zeiten und vereinzelt auch jetzt wieder zur Therapie eingesetzt.

Von den 55.000 Dipterenarten sind etwa 200 als Erreger von Myiasis bekannt, davon 80 auch beim Menschen. Tierische Myiasis (Schafe, Rind, Pferd) ist gravierender, da sich die Maden systemisch verbreiten und zum Tod führen können.



■ Abb. 12.100. Myiasis. Madenbefall eines Geschwürs nach Pyodermie



■ Abb. 12.101a,b. Myiasis. **a** Ein furunkelähnliches Infiltrat mit einem schwarzen Punktum, umgeben von einem Erythem. Nach Öffnung kommt die im Inset (**b**) gezeigte Fliegenmaden zutage

Die **furunkuloide** Myiasis entsteht durch das Einbohren der Larven in die Haut. Es resultiert ein zunächst juckendes, später schmerzhaftes eitriges Infiltrat, bei dessen Inzision die Larve zutage tritt (■ Abb. 12.101). Seltener ist eine durch Fliegenmaden hervorgerufene **wandernde** Myiasis, die der »creeping disease« (s. unten) ähnlich sieht. Ein besonders aggressiver Erreger ist die in Afrika heimische Tumboo fly (*Cordylobia anthropophaga*). Diese legt ihre Eier auf den Boden, insbesondere auf dort liegende Wäschstücke ab. Bei Kontakt mit menschlicher Haut bohrt sich die Larve sofort ein und führt zu ausgedehnten Eiterungen.

Fallbericht

Ein 35-jähriger, in Ostafrika stationierter Botschaftssekretär benützt seinen Heimaturlaub, um die Klinik aufzusuchen. Vor einigen Tagen habe er mit Gästen im Swimmingpool gebadet und anschließend im Gras auf Badetüchern gelegen; er fürchte, von Fliegenmaden befallen zu sein, die man sich auf diese Weise hole, wie unter den Einheimischen wohl bekannt sei. Es finden sich ca. 10 relativ große Furunkel am Rücken, in denen »es sich bewegt«. Der diensthabende Dermatologe ist skeptisch, inzidiert aber auf Drängen des Diplomaten einen Knoten; es zeigt sich eine ca. 1 cm lange Larve. Nun werden auch die anderen Infiltrate inzidiert.

Insektenstiche durch Hautflügler (Hymenoptera)

Hier handelt es sich nicht eigentlich um Epizoonosen, da Hautflügler (Bienen, Wespen, Hornissen, Hummeln, Ameisen) keine Parasiten sind (der Stich dient nicht der Nahrungsaufnahme).

Klinik. Die Stiche sind schmerzhaft und erzeugen erhebliche Schwellung und Rötung, die sich oft erst nach Tagen

zurückbildet. Bei Bienen bleibt der Stachel stecken und kann potentiell zur Sekundärinfektion führen. Komplikationen entstehen durch die in die Stichwunde abgegebenen Insektentoxine und Wirkstoffe: Histamin und andere biogene Amine (Schmerz, Vasodilatation, Permeabilitätssteigerung), Enzyme wie Hyaluronidase (Ausbreitung der Gifte im Gewebe) und die Phospholipasen A und B, die basischen Peptide Apamin und Mellitin (Hämolyse, Zyto- und Neurotoxizität); sie sind entweder lokaler (starke Schwellung, evtl. bullöse Reaktion) oder systemischer Natur (Urtikaria, Angioödem, Schocksymptomatik mit potentiell tödlichem Ausgang) mit Beteiligung des Respirationstraktes (Dyspnoe, Husten etc.), Kontraktionen der glatten Muskulatur (Gastrointestinaltrakt, Uterus). Systemische Komplikationen treten meist erst bei multiplen Stichen auf, wobei besonders Kinder und Patienten mit Kreislauferkrankungen gefährdet sind. Besonders gefährlich sind Stiche in Zunge, Mund oder Rachen (massives Glottisödem kann zur Erstickung führen).

Cave

Angstvolles Umsichschlagen irritiert die Insekten und reizt sie erst recht zum Stechen. Besonders gefährlich ist das (häufig geübte) Anblasen, da den Insekten der warme, feuchte Lufthauch zuwider ist und sie sofort zustechen – und zwar in die genannten empfindlichen Teile.

Die **Therapie** besteht bei unkompliziertem Stich in einer Lokalbehandlung (Umschläge, Kühlсалbe). Bei akuten systemischen Komplikationen Behandlung wie bei anaphylaktischem Schock (Adrenalin, Kortikoide, evtl. Intubation bzw. Tracheotomie).

Insektengiftallergie. Am häufigsten (zu etwa gleichen Teilen) sind Bienen- und Wespengiftallergien. Es handelt sich um klassische Typ-I-Allergien (gelegentlich auch serumkrankheitsähnliche Spätreaktionen und neurovegetative Reaktionen wie Hyperventilationssyndrom oder vasovagale Synkopen). Die spezifischen IgE-Antikörper sind in erster Linie gegen Enzyme (Phospholipase A, bei der Wespe auch B, saure Phosphatase, Hyaluronidase) und gegen Mellitin (Biene) gerichtet. Wegen der parenteralen Zuführung des Allergens durch den Stich besteht eine starke Neigung zum anaphylaktischen Schock. Bienen- und Wespengiftallergien sind daher bedrohliche Zustände, die durch Hyposensibilisierung mit gereinigtem Bienen- und Wespengift behandelt werden müssen.

Echte Kreuzallergien zwischen Biene und Wespe sind klinisch relativ selten (unter 10 %), im Hauttest sieht man allerdings häufig **Mehrfachsensibilisierungen**. Echte Kreuzallergien kommen hingegen zwischen Biene/Hummel einerseits und Wespenarten untereinander bzw. Wespe/Hornisse andererseits vor.

Die **Diagnostik** erfolgt durch Haut- und Labortests.

Prick- und Intrakutantest werden in steigenden Konzentrationen (ab 1 µg/ml) durchgeführt; ab etwa 1 µg/ml nehmen unspezifische Reaktionen durch den Histamingehalt des Giftes zu, ansonsten sind Sensitivität und Spezifität sehr gut.

Der RAST zum Nachweis spezifischer IgE diskriminiert gut zwischen sensibilisierten und nicht sensibilisierten Personen. RAST und Hauttest stimmen gut überein. Der RAST sinkt über (6 oder mehr) Jahre nur gering ab (während z. B. der Penicillin-RAST schon nach Monaten negativ wird).

Die **Aussagekraft** von Haut- und Labortests für das Risiko bei Reexposition ist beschränkt; ihr prädiktiver Wert bezieht sich mehr auf Allgemein- als auf Lokalreaktionen.

Indikation zur Hyposensibilisierung gegen Bienen- und Wespengift besteht:

- bei über das Hautorgan hinausgehenden Reaktionen (z. B. Larynxödem, Schwindel, Asthma, Blutdruckabfall etc.);
- bei hohem Expositionsrisiko (Beruf, Hobbies);
- bei Kleinkindern (günstige Prognose der Spontanheilung) und älteren Patienten (oft relative Kontraindikationen!) – Indikation eher zurückhaltend stellen.

Cave

Positive Haut- oder RAST-Tests allein, ohne entsprechende Klinik, sind keine Indikation zur Hyposensibilisierung. Diese Tests dienen vorwiegend der Erfolgskontrolle.

Die **Durchführung** erfolgt nach den auch bei respiratorischen Allergien gültigen Richtlinien (s. S. 128); die monatlich verabreichte Erhaltungsdosis entspricht einer Giftmenge von etwa 2 Stichen. Neben der Standard-Immuntherapie werden in bestimmten Situationen (schwere Allgemeinreaktionen, hohes Expositionsrisiko, technische Gründe) auch verschiedene Schemen von »Schnellhyposensibilisierung« geübt (wegen des höheren Risikos nur stationär).

Die Immuntherapie wird zunächst 3 Jahre verabreicht; sind die Hauttests dann noch positiv, Verlängerung um jeweils 1 Jahr. Maximale Behandlungsdauer ist 5 Jahre (bei Wespengiftallergie). Als verlässlichster Erfolgsparameter gilt der sog. »Feldstich« (provozierter Stich durch gefangenes Insekt oder zufällig erfolgter Stich). Bei guter Toleranz kann die Immuntherapie dann beendet werden.

Ein Unsicherheitsfaktor des Feldstichs ist die inkonstante Giftmenge pro Stich bei der Wespe (hingegen konstant bei der Biene).

Wirksamkeit der Hyposensibilisierung ist bei Wespe sehr hoch (nahe 100 %), bei Biene 70–90 %.

Blockierende IgG werden als Wirkmechanismus der Immuntherapie postuliert. IgG-Titer steigen während derselben an und stellen (mit Einschränkung) ein Maß ihrer Wirksamkeit, d. h. für den Schutz bei Reexposition, dar. Auch hohe IgG-Titer schützen jedoch nicht sicher vor schwerer Allgemeinreaktion bei Reexposition.

Die **Nebenwirkungsrate** ist höher bei Anamnese schwerer Allgemeinreaktionen, bei älteren Patienten und Bienen- > Wespengift, insgesamt jedoch nicht höher als bei der Immuntherapie bei Pollinose. Reaktionen werden selten bei Dosen < 1 µg Insektengift, meist erst bei 10–50 µg beobachtet. Die Nebenwirkungen können lokal (Erythem, Schwellung) und/oder systemisch sein (Urtikaria und Angioödem, Zeichen seitens des Respirations-, Gastrointestinaltrakts). Seltener sind Schwindel, Übelkeit, Parästhesien, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Arthralgien. Die Nebenwirkungen sind meist dosis-unabhängig; Langzeit-Nebenwirkungen sind nicht bekannt.

Bei korrekter Dosierung und Beachtung bestimmter Maßregeln durch den Patienten (Meiden von Alkohol und körperlicher Anstrengung am Tag der Impfung, Einhalten der vorgeschriebenen Intervalle, Impfpause bei gleichzeitigen Infekten oder anderen Impfungen) sind über Lokalreaktionen hinausgehende Nebenwirkungen eine Rarität.

12.6.2 Hautkrankheiten durch Spinnentiere (Milben, Spinnen, Zecken)

Milben sind kleine Arthropoden, die in enormer Vielfalt die belebte und unbelebte Umgebung des Menschen bevölkern. Sie können auf verschiedene Weise zu Krankheitserscheinungen führen: durch permanenten (Skabies) oder temporären Parasitismus (z. B. Nahrungsaufnahme durch Stich), durch Irritation (Nahrungsmittelmilben) oder durch Sensibilisierung (Hausstaubmilbe).

Hautkrankheiten durch permanent parasitierende Milben (Skabies)

Skabies (Krätze) ist eine häufige, durch die in der Hornschicht lebende Krätzmilbe (*Sarcoptes scabiei* var. *hominis*) hervorgerufene, höchst pruriginöse und infektiöse Dermatose.

Die Krätze ist eine sehr geschichtsträchtige, seit dem Altertum bekannte Krankheit, die aber erst von F. v. Hebra durch den Erregernachweis aus der Gruppe der Ekzeme ausgegliedert wurde. Allerdings geht sporadisches Wissen um die erregende Milbe schon weit in die vor-mikroskopische Ära zurück (die Größe der Milben liegt gerade an der Grenze des mit freiem Auge Wahrnehmbaren). Die Skabies war früher ungemein weit verbreitet und trat insbesondere in Kriegszeiten stark hervor (epidemische Ausbreitung v. a. im Soldatenmilieu). Nicht selten wirkte sich die Skabies durch Mannschaftsausfälle (Pyodermien, Sepsis) kriegsentscheidend aus. Nach Meinung mancher Autoren sind bei den historischen Kriegen mehr Soldaten durch Skabies als durch die direkten Kriegsfolgen hingerafft worden.

Epidemiologie. Skabies ist weltweit verbreitet und häufig. Ihre Prävalenz schwankt entsprechend den sozioökonomischen Verhältnissen zwischen < 1 und 30 %. Sie tritt epidemisch gehäuft auf; ihre globale Inzidenz folgt einem zyklischen Rhythmus (15 Jahre hohe, 15 Jahre geringe Prävalenz), der allerdings in den letzten Jahrzehnten verwaschen ist. In den 50er Jahren war die Skabies aus der westlichen Welt fast verschwunden, nahm aber Ende der 60er Jahre – parallel zu den Geschlechtskrankheiten – einen drastischen Aufschwung, der in ein bis heute anhaltendes Plateau mündete. In der Zwischenkriegszeit stellte Skabies ca. ein Viertel der dermatologischen Klientel, heute sind es (regional verschieden) unter 5 %. Die Skabies ist eine »sexually transmitted infection«

Übertragung. Diese erfolgt in der Regel durch längerdauernden engen direkten Kontakt (Geschlechtspartner, aber auch im Rahmen der Familie, Wohngemeinschaft, in Kasernen, Altersheimen etc.). Voraussetzung zur Transmission ist die Übertragung eines einzigen begatteten Milbenweibchens; deren Wahrscheinlichkeit wächst mit der Zahl vorhandener Milben. Da die Zahl von erwachsenen Milben eines an Skabies Erkrankten meist erstaunlich gering ist (10–20!), ergibt sich, daß die Übertragung normalerweise nur unter günstigen Umständen (protrahierter Kontakt, Bettwärme), nicht jedoch über bloß kurze Kontakte (etwa bei Handschlag), und schon gar nicht über unbelebte Gegenstände, erfolgen kann.

Cave

Die Skabiesmilbe ist ein auf den Menschen spezialisierter permanenter Parasit und kann fern von diesem nur kurzzeitig überleben (Tage).

Anders ist die Situation jedoch bei jenen ca. 3 % an Skabies Erkrankten, die **große** Mengen von Milben tragen (Hunderte bis – im Extremfall der Scabies norvegica – Millionen). Diesen meist immundefizienten bzw. marastischen Personen kommt eine Schlüsselrolle bei der Verbreitung der Skabies zu; bei ihnen ist auch die Übertragung durch kurzen Kontakt, seltener auch über unbelebte Gegenstände (Wäsche) möglich.

Cave

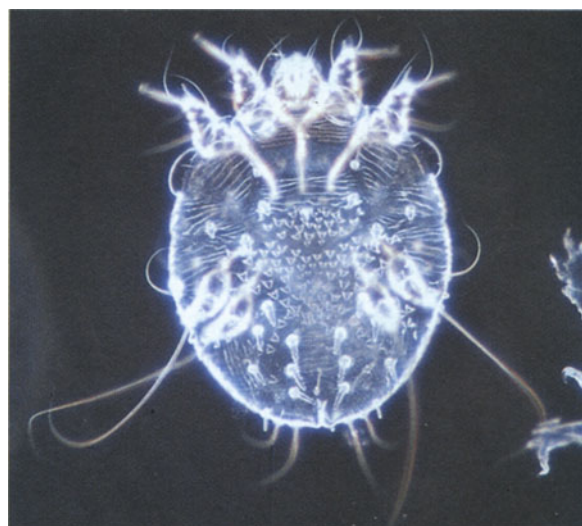
Skabiesepidemien sind etwa in Altersheimen nicht selten (Immundefizienz des alten Menschen). Die Übertragung untereinander und auf das Pflegepersonal ist leicht, da die Betroffenen oft **viele** Milben tragen, die Hauterscheinungen altersbedingt wenig entzündlich und daher wenig auffällig sind, und weil auch die Hände zu Prädilektionsstellen werden (im Gegensatz zur »gewöhnlichen« Skabies).

Die Inkubationszeit der Skabies ist in der Regel lange (ca. 4 Wochen). Ihre Länge hängt von der Anzahl der übertragenen Milben ab (bei massiver Exposition nur einige Tage), aber auch von der Hygiene des Infizierten (je häufiger dieser badet, desto langsamer vermehren sich die Milben – Durchfeuchtung der Hornschicht ist für die Milben ungünstig) und dessen Immunstatus (nur einige Tage bei **Reinfektion** – schneller Anstieg der milbenspezifischen IgE).

Badetherapie allein reicht allerdings nicht zur Beseitigung der Milben aus. Angeblich war die Behandlung der Skabies einer der Gründe, aus denen die Römer ihre zahlreichen Thermen errichteten.

Erreger (■ Abb. 12.102). *Sarcoptes hominis*, ein permanenter Ektoparasit, ist eine rundliche, bis 0,4 mm große Milbe mit 4 Beinpaaren und Tracheenatmung (wichtig, da der Parasit auf Luftatmung angewiesen ist und nicht tiefer als die Hornschicht der Haut eindringen kann). Die Weibchen sind der eigentlich aggressive Part der Milben: Sie bohren innerhalb der Hornschicht Gänge (einige Millimeter/Tag) und legen dort täglich mehrere Eier ab. Die Männchen (etwa halb so groß wie die Weibchen) leben auf der Oberfläche der Haut; die Weibchen schwärmen nachts zwecks Kopulation auf die Hautoberfläche aus. Männchen haben eine kurze Lebensspanne, Weibchen werden etwa 2 Monate alt. Aus den Eiern schlüpfen nach etwa 3–5 Tagen die Larven, die sich in knapp 3 Wochen über Nymphenstadien in geschlechtsreife Milben umwandeln.

Populationskinetik. Nach einer einfachen Rechnung fänden sich bei Übertragung einer einzigen begatteten Milbe bei ungehindertem exponentiellem Wachstum nach 2 Monaten bereits mehrere tausend Tiere in der Haut des Befallenen. Daß beim »normalen« Skabiespatienten die Zahl auf 10–20 konstant gehalten wird, zeigt die hohe Wirksamkeit des Immunsystems bzw. des von ihm dirigierten kratzenden Fingers.



■ Abb. 12.102. *Sarcoptes hominis*



■ Abb. 12.103. Scabies. Entzündliche Papeln und Milbengänge am Penis eines Kindes

Klinik. Die Skabies gleicht einem generalisierten Ekzem: ein durch besondere Prädispositionsstellen charakterisiertes, heftig juckendes, von Kratzeffekten dominiertes papulo-vesikulo-squamokrústöses Exanthem, oft mit Zeichen der Impetiginisierung. Bei genauer Inspektion erkennt man jedoch die diagnostische Primärläsion der Skabies, den **Milbengang** (■ Abb. 12.103). Es handelt sich um mehrere Millimeter lange, etwas gewundene, strichförmige Läsionen, in deren Verlauf dunkle Pünktchen erkennbar sind (Kotballen der Milbe, »Skybala«). Am blinden Ende des Ganges findet sich eine Erhabenheit (»Milbenhügel«), unter der die Milbe sitzt. Am blinden Ende des Ganges findet sich eine Erhabenheit (»Milbenhügel«), unter der die Milbe sitzt (im Auflichtmikroskop als dunkle Dreiecke erkennbar). Bei stark ekzematisierter Skabies sind die Milbengänge oft nicht leicht zu finden.

Milbengänge sehen wie jene oberflächlichen Tunnel aus, die sich Kinder spielenderweise mit Stecknadeln durch die Hornschicht bohren.

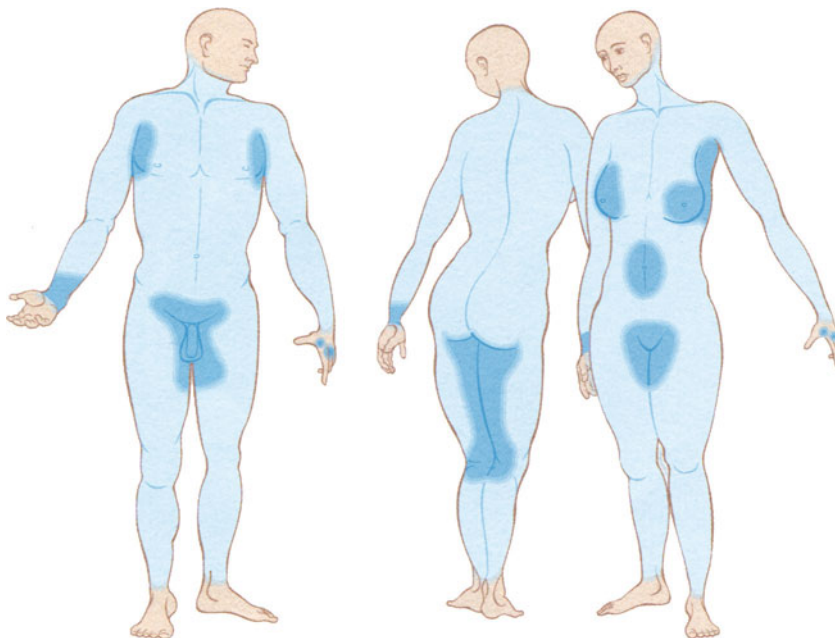
Prädispositionsstellen (■ Abb. 12.104). Milben bevorzugen Körperlokalisationen mit hoher Temperatur und dünner Hornschicht. Interdigitalräume der Finger, Handbeugen, Mammare und Nabelregion, sowie das Genitale (wichtig in der Differentialdiagnose!). Typischerweise frei bleiben:

- das Gesicht oberhalb der Kinnlinie. Lediglich bei Säuglingen, die an der Brust ihrer erkrankten Mutter gestillt werden, finden sich Herde an den Wangen und am Kapillitium;

- Handflächen und Fußsohlen. Ausnahme: wiederum Säuglinge, noch nicht gehfähige Kinder und alte Menschen (■ Abb. 12.105). Die palmoplantare Hornschicht ist bei Erwachsenen mechanisch besonders fest und zum Anlegen von Gängen wenig geeignet, bei Kleinkindern und Greisen noch bzw. wieder dünner. An den lateralen Fußrändern sind Milbengänge bei Kleinkindern oft besonders charakteristisch ausgebildet.

Histologie. Ein unspezifisches dermatitisches Bild. Milbengänge werden bei »normaler« Skabies selten angeschnitten; bei Scabies norvegica ist die gesamte Hornschicht von einem Gangsystem durchtunnelt, das Milben und deren Reste beinhaltet.

Juckreiz bei Skabies. Dieser ist außerordentlich quälend und stellt sich typischerweise vorwiegend abends nach dem Schlafengehen ein (sobald es im Bett warm wird). Seine Ursache liegt jedoch nicht nur im Kitzeln durch die langen, fadenartigen Beine der in der Wärme geschäftigen Milben, sondern v. a. in der Entwicklung einer IgE-medierten Immunreaktion gegen Milbenantigene.



■ Abb. 12.104. Prädispositionsstellen bei Scabies



■ Abb. 12.105. Scabiesläsionen an der Handfläche einer alten Frau. Die Handflächen sind bei Erwachsenen nicht befallen, wohl aber bei Kleinkindern und alten Menschen. Die nicht seltenen Scabiesepidemien in Altersheimen entstehen durch manuelle Übertragung



■ Abb. 12.106. Scabiesgranulome. Knotige, erythematöse Infiltrate

Der Juckreiz steht außerhalb jeder Proportion zu den wenigen lebenden Milbenexemplaren, persistiert auch nach erfolgreicher Therapie noch eine Zeitlang in mitigierter Form (bis durch die epidermale Proliferation die Milbenreste bzw. Skybala ausgeschleust sind) und kehrt bei Reinfektion sofort wieder.

Pathogenese. Es scheint eine der atopischen Dermatitis analoge Reaktion gegen Milbenantigene vorzuliegen (s. entsprechendes Kap.). Diese Erklärung wird durch die in mehr als 50 % gefundene IgE-Erhöhung im Blut und durch positive Sofortreaktionen gegen Milbenextrakte im Hauttest gestützt.

Verlauf. Dieser wurde in früheren Zeiten durch die pyogenen Komplikationen entscheidend beeinflusst: Impetiginisation, Lymphangitis, Lymphadenitis, Erysipel, Phlegmone, Sepsis. Wegen der besseren hygienischen Verhältnisse und der Antibiotika ist die Skabies heute nur ausnahmsweise lebensgefährdend. Unbehandelt verläuft sie chronisch, kann jedoch nach Jahren auch spontan ausheilen (volkstümliche Bezeichnung: »7 years' itch«).

Sonderformen der Skabies

■ Sog. **gepflegte Skabies.** Diese heute häufigste Sonderform findet sich bei häufig badenden Personen. Es sind nur wenige oder keine Läsionen vorhanden, im Vordergrund steht ein scheinbar grundloser Juckreiz. In solchen Fällen ist die genaue Untersuchung des Genitales besonders wichtig, da sich hier am ehesten Milbengänge oder zerkratzte Papeln nachweisen lassen. Ein ähnliches Bild entsteht, wenn die Hautläsionen durch lokale Kortikoidpräparate unterdrückt werden (»Scabies incognita«);

■ **Granulomatöse Skabies** (persistierende Skabiespapeln) (■ Abb. 12.106). Eine v. a. bei Kindern (die bei Skabies generell zu »saftigen« Läsionen neigen) häufige Form. Neben den typischen Veränderungen der Skabies finden sich knotige, tiefere entzündliche Infiltrate, vor-

wiegend an Genitale und Rumpf (histologisch B-Zell-Pseudolymphome) – vermutliche Ursache: Verlagerung von Milbenpartikeln in die Dermis durch Kratzen. Oft sehr chronisch und therapieresistent;

■ **Scabies norvegica** (■ Abb. 12.107). Eine sehr seltene Verlaufsform bei immundefizienten, meist kachektischen (Tumoren, Leukämien, HIV-Infektion) und unter schlechten hygienischen Bedingungen lebenden Menschen. Das klinische Bild ähnelt wenig einer »normalen« Skabies, sondern entspricht einer oft exzessiven psoriasiformen Erythrodermie mit geringem oder fehlendem Juckreiz. Die Schuppen sind massenhaft von Milben und Milbengängen durchsetzt, die Infektiosität ist daher sehr hoch (auch über unbelebte Gegenstände).



■ Abb. 12.107. Scabies norvegica. Erythrodermie, psoriasiforme Hyperkeratosen

Fallbericht

Eine Bergbauernfamilie, bestehend aus den Eltern, 5 Kindern und dem alten Großvater, lebt unter bescheidenen Umständen auf engem Raum. Der älteste Sohn infiziert sich als Folge eines gut verbrachten Abends im Tal mit Skabies. Einige Wochen darauf treten bei ihm, wieder einige Wochen später bei einigen Geschwistern Juckreiz und Ausschläge auf. Da Hausmittel sich als unwirksam erweisen, wird der Gang zum Hautarzt angetreten und in der Folge bei allen eine Skabiesbehandlung durchgeführt, der stets kränkelnde und symptomlose Großvater allerdings ausgelassen. Wieder einige Wochen später erkrankt der Großvater an Pneumonie und wird bettlägerig. Bei der Pflege sieht die Mutter, daß seine Haut gänzlich gerötet ist und stark schuppt. Gleichzeitig bemerken sie und andere Familienmitglieder, daß die eigene Haut wieder zu jucken beginnt. Da der Großvater zusehends verfällt, wird er an die Klinik gebracht. Hier wird zunächst ein psoriasiformes Ekzem diagnostiziert, jedoch eine Biopsie durchgeführt. Es zeigen sich massenhaft Milbengänge und Milben in der Hornschicht. Mittlerweile sind 5 Schwestern und ein Pfleger an juckenden Läsionen der Hände und Unterarme erkrankt, die jedoch von den Ärzten bagatellisiert werden; erst nach Bekanntwerden der histologischen Diagnose wird ein positiver Milbenbefund erhoben. Der Patient, sämtliche Familienmitglieder, die Zimmernachbarn und das gesamte Personal der Station werden nun einer gleichzeitigen Skabiesbehandlung unterzogen. Unter entsprechender internistischer Behandlung erholt sich der Patient erstaunlich schnell und verläßt nach 3 Wochen zu Fuß die Klinik.

Diagnose. In den meisten Fällen ist das klinische Bild der Skabies diagnostisch. In Zweifelsfällen führt man den sog. »Milbenbefund« durch: Durch seitliches Anbohren des Milbenhügels am Ende des Milbenganges klammert sich, wenn man vorsichtig genug verfährt, die Milbe an die Nadelspitze, kann dadurch hervorgezogen und im Mikroskop nachgewiesen werden. Milbenbefunde sind eine Geschicklichkeitssache.

Alternativen sind Tesafilmbrisse und die vorsichtige Kürettage der Milbenhügel – die wirkungsvollste Methode (Nachweis von Milbeneiern und den typischen Kotballen, selten von Milben selbst). In der Auflichtmikroskopie erscheinen die Milben als charakteristische dunkle Dreiecke.

Therapie. Therapieziel ist die Eliminierung der Milben, aber auch Verhinderung der Reinfektion. Es muß daher nicht nur der Erkrankte, sondern stets **die gesamte Familie bzw. Wohngemeinschaft, inklusive der Beschwerdefreien und gleichzeitig** behandelt werden, da es sonst unweigerlich zur sog. Ping-Pong-Infektion kommt.

Dies durchzusetzen, ist oft nicht leicht. Erfahrungsgemäß sind es oft die Familienväter, die den Sinn dieser Maßnahme nicht einsehen (»Habe keine Zeit«). Dieses Problem der Compliance ist die Hauptursache, warum die Skabieskuren manchmal »nicht wirken«.

Mittel der Wahl ist Permethrin als 5 % Creme (Lyclear®). Dieses synthetische Pyrethrinanalog besitzt eine Wirksamkeit von > 95 %, ist als Eintagestherapie einsetzbar (einmalige Applikation am gesamten Integument mit Ausnahme des Kopfes oberhalb der Kinnlinie – Belassen über 8 Stunden, anschließend Abbaden) und wird wegen seiner Metabolisierung in der Haut nur in sehr geringen Mengen resorbiert. Es ist daher fast untoxisch und kann auch bei Schwangeren, Stillenden und Kleinkindern verwendet werden. Therapieversager gehen fast stets auf unrichtige Diagnose, unkorrekte Behandlung (Auslassen von Körperteilen) oder Reinfektion durch nichtbehandelte Kontaktpersonen zurück.

Das bis vor kurzem standardmäßig verwendete Hexachlorcyclohexan (Lindan) mußte 3–4 Tage lang appliziert werden, wurde besonders bei gestörter Barrierefunktion nicht unerheblich resorbiert (bei unsachgemäßer Anwendung Gefahr neurotoxischer Nebenwirkungen) und konnte daher bei Schwangeren und Kindern unter 3 Jahren nicht verwendet werden. Es hatte eine Versagerquote von ca. 15 % und wird heute nur mehr als Alternativpräparat eingesetzt. Andere Skabizide zweiter Wahl sind Malathion, Benzylbenzoat und Monosulfiram.

In den letzten Jahren hat sich das bislang bei der Filariose verwendete Ivermectin als sehr gut wirksames systemisches Skabiesmittel (Einmaldosis von 200 µg/kg) erwiesen. Seine Indikation wird mehr aus organisatorischen als aus medizinischen Erwägungen gestellt (Epidemien, Unmöglichkeit der Lokalbehandlung). Nachteile: derzeit für Skabies noch nicht zugelassen, fehlende Studien für Gebrauch bei Kindern und Schwangeren. Vorsicht bei geriatrischen Patienten!

Cave

Wenn möglich, sollte der Lokalbehandlung der Skabies immer der Vorzug gegeben werden.

Sonstige Maßnahmen. Die Milben halten sich nur vorübergehend (nachts) in der Bett- und Leibwäsche auf; eine Entwesung ist daher nicht erforderlich, Auskochen der Wäsche jedoch empfehlenswert. Kleider werden durch einige Tage lüften gelassen (etwaige Milben sterben spontan ab). Im Anschluß an die Skabiestherapie empfiehlt sich eine antiektzematöse Nachbehandlung.

Differentialdiagnose. Generalisiertes, insbesondere atopisches Ekzem, Pruritus sine materia, Schwangerschaftsdermatosen, Dermatitis herpetiformis, Dermatosenwahn etc.

Hautkrankheiten durch Haarbalgmilben

Demodex folliculorum und *D. brevis* sind ebenfalls permanente Ektoparasiten des Menschen, die die Haarfollikel bzw. Talgdrüsenausführungsgänge bei fast 100 % der gesunden Erwachsenen besiedeln. Sie finden sich fast ausschließlich im Gesicht, haben kurze Beinstummel, eine zigarrenförmige Gestalt und nähren sich, mit dem Kopf nach unten im Follikel steckend, vom Zelldebris. Sie sind gelegentlich Erreger einer Follikulitis; ihre pathogene Rolle bei anderen Dermatosen ist umstritten.

Dermatosen durch temporär parasitierende Milben (Tiermilben)

Tierräuden beim Menschen. Zahlreiche Tierarten können durch eigene, auf sie adaptierte Varianten von *Sarcoptes scabiei* bzw. nahe verwandter Milben infestiert werden (Nagetiere, Hunde, Katzen, Rinder, Pferde etc.). Dabei entstehen skabiesähnliche, juckende Zustände (**Räude**), die manchmal zur Kachexie führen. Viele dieser Milbenarten können vorübergehend auch den Menschen befallen und juckende papulovesikulöse Bilder mit Neigung zur Impetiginisation, vorwiegend an den unbedeckten Kontaktstellen, hervorrufen. Da der Mensch für sie ein Fehlwirt ist, werden keine Milbengänge gebohrt, die Eruption ist selbstlimitiert. Die Diagnose erfolgt klinisch bzw. durch Nachweis des Kontaktes mit räudigen Tieren, der Milbenachweis ist meist negativ. Therapie: Permethrin, antipruriginös (z. B. Kortikoidpräparate).

Befall durch Vogelmilben (Gamasidiose). Vogelmilben sind Raubmilben, die den Wirt (Hühner, Tauben, Schwalben, Hausvögel etc.) nur zur Nahrungsaufnahme durch Stich aufsuchen, sonst aber in dessen Umgebung leben (Nester, Käfige, Schläge, Ställe). Häufigster Vertreter ist die Rote Vogelmilbe (*Dermanyssus gallinae*). Der Mensch kann durch Kontakt mit den befallenen Tieren sowie auf indirektem Weg befallen werden (Übertragung durch Wind, Staub, etc.). Klinisch pruriginöses Bild.

Raubmilben können gelegentlich als Vektor für die Erreger der FSME, verschiedener Rickettsiosen und anderer Infektionskrankheiten fungieren.

Trombidiose (»Erntekrätze«, »Herbstbeiß«). Die Herbstmilbe (*Trombicula autumnalis*) ist ein weltweit verbreiteter, in Gräsern, Weiden, Sträuchern, Weinstöcken etc. lebender temporärer Ektoparasit. Ihre Larve bedarf der Nahrungsaufnahme an einem Wirt (Tiere, selten Mensch). Das adulte Tier ernährt sich hingegen durch Jagd auf andere Arthropoden. Die Larven schlüpfen im Herbst, der Inzidenz Gipfel liegt daher im Oktober. Die Infestation wird bei Lagern im Gras, Arbeiten oder zufälligem Anstreifen an befallenen Sträuchern etc. erworben. Die Herbstmilbe ist in bestimmten, der jeweiligen Lokalbevölkerung wohlbekanntem Gegenden endemisch.



Abb. 12.108. Trombidiose: Disseminiertes papulovesikulöses Exanthem mit Erosionen

Das klinische Bild der Trombidiose ist sehr charakteristisch. Erfahrene Wiener Dermatologen erregen gerne die Verwunderung des Patienten mit der Frage »Waren Sie am Wochenende in Gaaden?« (Gaaden ist ein hauptsächlich wegen des »Gaadener Beißes« berühmter Ort im südlichen Wienerwald).

Klinik (Abb. 12.108). An den bedeckten Körperstellen (Rumpf, Beine) intensiv juckende, oft sehr zahlreiche kleine Quaddeln mit einem zentralen kleinen roten Pünktchen (Larve); letzteres allerdings nur im sehr frühen Stadium. Spontanheilung nach 1–2 Wochen.

Befall durch Pelzmilben (Cheyletiellose). Diese sind auf verschiedene pelztragende Tiere (Hunde, Katzen, Kaninchen etc.) spezialisierte permanente Ektoparasiten, die durch Stich Nahrung aufnehmen, den Menschen als Fehlwirt infestieren können und ein prurigoartiges Bild hervorrufen.

Befall durch Kugelbauchmilben (Getreidekrätze). Pyemotesmilben sind auf Larven verschiedener Kornschädlinge (Kornmotte, Getreidemotte etc.) spezialisierte Milben. Menschen kommen bei Kontakt mit Getreide, Heu, Gras, Blumen mit ihnen in Berührung und fungieren dann als Fehlwirt. Prurigoartiges klinisches Bild, gelegentlich mit Allgemeinsymptomen (»Kornfieber«).

Pyemotes z. B. *ventricosus* ist eine lebendgebärende Milbe. Der Nachwuchs wächst im riesenhaft aufgetriebenen Abdomen heran und verbringt nach der Geburt einige Wochen außen auf diesem.

Irritative Dermatosen durch Milben (Nahrungsmittel-, Vorratsmilben)

Milben der Gruppe *Tyroglyphoides* sind auf Nahrungsmittel spezialisiert und führen als Schädlinge auf diesen

ein »saprophytäres« Dasein. Bevorzugte Substrate sind Mehl, Korn, Getreide, Milchprodukte – Käse, Speck, Tierhäute, Dörrfrüchte, Blumenzwiebeln etc. Die Prä-dilektion der Substrate ist spezieabhängig – z. B. T. siro an Milchprodukten.

Das klinische Bild ist das einer irritativen Kontaktdermatitis (Milbenspeichel?, »Akarodermatitis«) an den exponierten Stellen (zumeist Hände); Stiche fehlen!

Sensibilisierung durch Milben (Hausstaubmilben)

Hausstaubmilben (Hauptvertreter: Dermatophagoides pteronyssinus) sind frei im Hausstaub der Wohnungen lebende Kommensalen, die als Abraumorganismen menschliche und tierische Schuppen, Pilze, Mikroorganismen etc. verzehren. Trockenes Klima (z. B. Hochgebirge über 1000 m, südlichere Breiten) ist für sie ungünstig. Ihre Vermehrung ist an eine Luftfeuchtigkeit von mindestens 55 % gebunden (daher Anstieg der Milbenzahlen im Herbst). Die Generationszeit beträgt ca. ein Monat; bei Eintreten ungünstiger Klimaverhältnisse wird die Entwicklung vorübergehend arretiert. Feuchte Häuser beinhalten etwa 10mal mehr Milben als trockene, ältere mehr als neue. Die größte Zahl an Milben finden sich im Bett (Matratzen!), an zweiter Stelle an Polstermöbeln und Teppichen. Ein Gramm Hausstaub kann bis zu 10.000 Milben enthalten.

Die Hausstaubmilben spielen eine Schlüsselrolle bei Krankheiten des atopischen Formenkreises (s. S. 123).

Spinnenbisse

Obwohl fast alle Spinnen Giftspinnen sind (d. h. bei Bissen mittels der Giftklauen das Sekret der Giftdrüsen in das Opfer injizieren, um es extrakorporal zu verdauen und dann auszusaugen), sind Spinnenbisse am Menschen selten. Dies deshalb, weil Spinnen in der Regel scheu sind (Ausnahme: bestimmte tropische Giftspinnen) und auch meistens nicht in der Lage, mit den Giftklauen die Epidermis zu durchdringen.

Ist ein Biß erfolgt, hängt die Reaktion von der Art und der Menge des Giftes ab. Die Gifte sind noch nicht völlig charakterisiert. Sie enthalten eine große Menge aggressiver Enzyme (Sphingomyelinase, Kollagenase und Elastase, Hyaluronidase u. a. m.). Die Folgen von Spinnenbissen sind demnach Auflösung von Membranen und Nekrose; der Effekt ist direkt und indirekt über Chemotaxis und Aktivierung von Mediatoren (Eikosanoide, Komplement). Manche Spinnengifte bewirken auch Blutkoagulation und Neurotoxizität.

Klinik. Ein Spinnenbiß erscheint als oft sehr schmerzhaft-brennende urtikarielle Reaktion. Diese kann sich entweder zurückbilden oder zu einer meist soliden Nekrose fortentwickeln (schlechte Spontanheilungstendenz). Komplikationen: regionale Lymphadenitis, Schüttelfrost und Fieber, Beklemmung, Atemnot. Mögliche Todesursachen sind Koma, massive Hämolyse, Nierenversagen und disseminierte intravasale Koagulation.

Bedrohliche Komplikationen sind bei heimischen Spinnen kaum je zu erwarten. Sie werden bei der im Mittelmeerraum heimischen Schwarzen Witwe und der Italienischen Tarantel gesehen; die auch in Mitteleuropa verbreitete Dornfingerspinne führt zu schweren, aber vorübergehenden Systemreaktionen. Gefährliche exotische Spinnen sind u. a. die Brasilianische Tarantel, die südamerikanische Kammspinne und die in den USA verbreitete »brown recluse spider«.

Therapie. Kühlende Umschläge, Antibiotika, Dapson; bei Identifikation der Spinne und Erhältlichkeit Verabreichung von Antitoxin.

Zeckenstiche

Zeckenstiche sind häufig und bergen das Risiko der Infektion mit einer Reihe von Erregern, für die Zecken die Vektoren sind (■ Tabelle 12.18).

Zecken sind große Milben, die an Sträuchern, Bäumen, Gräsern etc. leben und sich durch Blutsaugen an einem breiten Wirtsspektrum (meist Säugetiere) ernähren. Bei Kontakt mit Wirten (Nagetiere, Nutztiere, Haustiere, Mensch, Reptilien, Vögel) durch zufälliges Streifen über Blattwerk etc., klammert sich die Zecke an die Haut, wandert auf ihr eine Zeitlang in Suche nach einem geeigneten Stichplatz, bohrt sich mit den Mundwerkzeugen in die Haut ein und verbleibt dort, bis die Nahrungsaufnahme abgeschlossen ist (bis zu 1 Woche). Die Zecken nehmen bei der Mahlzeit bis zum 100 fachen ihres Körpergewichts an Blut auf, wobei ihr dehnbares Abdomen massiv aufgebläht wird. Der Stich verläuft wegen des anästhesierenden Speichels meist unbemerkt. Sämtliche Stufen des Entwicklungsganges (Larven, Nymphen, Imagines = adulte Tiere) ernähren sich durch Stich.

Die Wanderung vor dem Stich erklärt, daß die Zecken häufig an von Kleidern bedeckten Regionen gefunden werden (z. B. Rumpf, Leistenbeuge).

Zwei Familien von Zecken werden unterschieden: Ixodes (harter Chitinpanzer; »Schildzecke«) und Argasides (weicher Chitinpanzer; »Lederzecke«). In unseren Breiten finden sich zumeist Zecken der Familie Ixodes; in Europa Ixodes ricinus (»Holzbock«, ► s. Abb. 12.22), in den USA

■ Tabelle 12.18. Von Zecken übertragene Krankheitserreger (Auswahl)

Arboviren	Frühsommermeningoencephalitis (FSME)
Rickettsien	Rocky Mountain spotted fever und andere Rickettsiosen
Borrelien	Lyme-Borreliose, Rückfallfieber
Listeria monocytogenes	Listeriose
Francisella tularensis	Tularämie
Anaplasma phagocytophila	Ehrlichiose
Babesia bigemina	Babesiose

(Ostküste) *Ixodes scapularis*. Die Ixodiden sind die hauptsächlichsten Überträger von Infektionskrankheiten.

Klinik. Die eingebaute Zecke erscheint als ein mehrere Millimeter großer, elliptischer, je nach dem Stand der Blutaufnahme verschieden prall gefüllter bläulich-brauner Sack. Differentialdiagnose: stielgedrehtes Papillom!

Therapie. Herausdrehen mit einer Pinzette (Versuche, Zecken herauszuziehen, resultieren meist in Abreißen des Kopfes, da die Stichwerkzeuge mit Widerhaken versehen sind). Bleibt der Kopf zurück, entsteht häufig ein Zeckengranulom: ein über Wochen bis Monate lang persistierender chronisch entzündlicher pseudolymphomatöser Knoten (Therapie: Exzision oder elektrokaustische Zerstörung).

12.7 Protozoenkrankheiten der Haut

Nur wenige Protozoen sind Erreger von Infektionen der Haut; darunter ist nur die kutane Leishmaniose häufig. Es handelt sich überwiegend um Krankheiten der tropischen und subtropischen Regionen, die jedoch durch den internationalen Reiseverkehr über diese hinaus vertragen werden.

12.7.1 Amöbiasis

Die Infektion mit *Entamoeba histolytica* manifestiert sich als Amöbenruhr und als Leberabszeß. Hautinfektionen entstehen zumeist durch Ausbreitung intestinaler Läsionen in den Anogenitalbereich, seltener durch direkte Inokulation (meist bei hetero- oder homosexuellen Verkehr; Läsionen an den Genitalien, im Gesicht).

Entamoeba histolytica ist nur humanpathogen (kein Tierreservoir) und weltweit verbreitet, die meisten Infektionen treten jedoch in tropischen Ländern mit schlechten sanitären Verhältnissen auf. Der Erreger kommt in der mobilen Amöbenform (Trophozoiten – hauptsächlich Pathogen) und in der unbeweglichen Zystenform (Vermittler der Übertragung) vor. Die Ansteckung erfolgt fäkal-oral (z. B. Kopfdüngung), aber auch durch anal-orale Sexualkontakte. Bei ca. 90 % verläuft die Infektion asymptomatisch, der Betroffene wird Carrier und infektiöser Ausscheider. Amöbiasis ist bei männlichen Homosexuellen verbreitet; sie ist häufiger und verläuft aggressiver bei der HIV-Infektion.

In den Darm aufgenommene Zysten teilen sich in Trophozoiten, die die Darmwand besiedeln und entzündlich zerstören (erlenmeyerkolbenartige Ulzera; blutige Stühle etc.). Bei Eintritt in das Pfortadersystem entstehen Leberabszesse (häufigste Systemkomplikation).

Klinik der Hautläsionen. Sich schnell ausbreitende nekrotisierende, schmierig belegte matschige Ulzera mit unterminierten Rändern im Anal-, Perianal- und Genitalbereich. Sehr schmerzhaft; regionale Lymphadenitis. Alternativ: exulzerierte Granulome (»Amöbom«).

Differentialdiagnose. *Ulcus molle*, Syphilis, Lymphogranuloma venereum, Herpes simplex vegetans.

Diagnose. Direkter Erregernachweis aus Stuhl bzw. Ulzera (Material aus unterminiertem Ulkusrand). Im Dunkelfeldmikroskop erkennt man die amöboid beweglichen Trophozoiten (cave Verwechslung mit Leukozyten; phagozytierte Erythrozyten!). Die Trichromfärbung zeigt Kerndetails (Unterscheidung von *Entamoeba coli*). Serologie: indirekter Hämagglutinationstest (positiv nur bei aktiver Infektion).

Therapie. Metronidazol in Kombination mit Djidoquin. Asymptomatische Carrier werden nur mit Djidoquin behandelt.

Prognose. Bei frühzeitigem Behandlungsbeginn gut.

12.7.2 Krankheiten durch Flagellaten

Trypanosomiasis

Man unterscheidet die afrikanische Trypanosomiasis (»Schlafkrankheit«; Erreger *T. gambiense* bzw. *rhodesiense*) und die amerikanische Trypanosomiasis (Chagas-Krankheit; Erreger *T. cruzi*). Alle werden über Insektenvektoren übertragen; mit Ausnahme von *T. gambiense* besitzen sie tierische Reservoirs (wildlebende und Haustiere). Alle Formen der Trypanosomiasis sind durch Befall und Zerstörung innerer Organe (Herz, Leber, Milz, ZNS u. a. m.) gekennzeichnet und verlaufen häufig tödlich. Hautläsionen spielen eine untergeordnete Rolle: entzündliche Reaktionen an der Inokulationsstelle, unspezifische dermatologische Begleitsymptome (multiformeartige Exantheme, Erythema nodosum) und Lymphadenopathie.

Lebenszyklus. Trypanosomen werden aus dem Blut des Wirtes vom Vektor als (geißeltragende) Trypomastigoten aufgenommen, vermehren sich in dessen Darm und werden beim nächsten Stich über Fäzes (*T. cruzi*) oder Speichel in die Stichstelle verbracht. Sie besiedeln eine Vielzahl von Körperzellen (vorwiegend MPS) als geißellose Amastigoten, die sie nach deren Zerstörung als Trypomastigoten wieder verlassen.

Afrikanische Trypanosomiasis. Vektor: Tsetsefliege. Verbreitung südlich der Sahara. Beginn mit transientem entzündlichem Knoten an der Bißstelle (»Trypanosomen-Schanker«), Lymphadenopathie, schmerzhaften Lidödem. Ab der 2. Woche Systemzeichen (Fieber – wöchentlich intermittierend, multiformeartige Exantheme, zervikale Lymphknotenschwellungen); durch demyelinisierende Enzephalitis progressive neuropsychiatrische Symptomatik, Somnolenz, Koma. Unbehandelt infauster Verlauf (Monate bis Jahre). Die Trypomastigoten entgehen dem Zugriff des Immunsystems durch ausgeprägten Wandel der Oberflächenantigene.

Diagnostik. Direkter Erregernachweis aus Blut, Lymphknoten; Serologie (Hämagglutinationstest, ELISA).

Therapie. Suramin (gut wirksam, wenn vor Beginn der Enzephalitis verabreicht).

Amerikanische Trypanosomiasis. Vektor: flügellose blutsaugende Raubwanzen der Familie Triatoma («kissing bug» – Stiche erfolgen hauptsächlich im Gesicht). Verbreitung in Zentral- und Südamerika; in Endemiegebieten sind bis 30 % der Bevölkerung durchseucht und die Chagas-Krankheit die führende Todesursache bei jungen Erwachsenen. Beginn mit entzündlichem Knoten an der Stichstelle («Chagom»; häufig: Konjunktiven) und Gesichtsoedem, Fieber, Lymphadenopathie, Hepatosplenomegalie, multiformartige Exantheme. Nach ca. 2 Monaten Spontanremission; die meisten Befallenen bleiben dann asymptomatisch, ein Teil schreitet zur chronischen Form fort. Diese ist durch Herzbefall (Arrhythmien, Myokarditis, Herzversagen), Hepatosplenomegalie, Megakolon und Megaösophagus (Befall der Neuronen) sowie zentralnervöse Symptomatik gekennzeichnet.

Diagnostik. Direkter Erregernachweis aus dem Blut, Knochenmark oder Muskelbiopsie (Amastigoten!), Kultur, Serologie (Hämagglutinations- und Komplexbindungsreaktion).

Therapie. Nifurtimox (ein Nitrofurant) ist gut wirksam gegen Trypomastigoten; gegen Amastigoten ist kein wirksames Mittel bekannt (die chronische Form ist daher schlecht behandelbar).

Leishmaniose

Am Spektrum dieser bedeutsamen Infektionskrankheit tropischer und gemäßigter Breiten sind nach Schätzungen der WHO 12 Millionen Menschen erkrankt, ca. 75.000 gehen pro Jahr daran zugrunde. Leishmanien sind

obligat intrazelluläre Parasiten, die (überwiegend) in Tierreservoirs existieren und durch Insektenvektoren übertragen werden (Sandfliegen; Phlebotomen in der Alten Welt, Lutzomyia in der Neuen). Zirka 20 Leishmania-Spezies sind bekannt, die nicht mit Routinemethoden, wohl aber mit monoklonalen Antikörpern, biochemischen Verfahren und DNA-Hybridisierung unterscheidbar sind. Sie werden in 4 Erreger-Komplexe gegliedert, die relativ spezifisch bestimmte Krankheitsmuster hervorrufen (■ Tabelle 12.19). Ausschlaggebend für das Krankheitsmuster ist der Gewebetropismus der jeweiligen Erreger und die Immunlage des Erkrankten. Viszerale Leishmaniose kann als opportunistische Infektion bei HIV-Infizierten auftreten.

Lebenszyklus. Amastigoten (in Makrophagen) werden durch den Stich der Sandfliege in deren Darm aufgenommen und nach Auflösung der Makrophagen freigesetzt; sie wandeln sich in die begeißelten Promastigoten um, vermehren sich und werden mit dem nächsten Stich in einen neuen Wirt verbracht. Dort werden sie wieder von Makrophagen aufgenommen, wo sie in Phagozytosen geschützt verbleiben und sich vermehren. Nach Ruptur der Wirtszelle treten sie in andere Makrophagen über.

Pathogenese. Das Schicksal des Infizierten wird sowohl von Eigenschaften der Erreger als auch seiner Immunkompetenz bestimmt. Die Erreger der viszeralen Leishmaniose breiten sich im gesamten MPS aus, die der kutanen verbleiben an der Stichstelle; die der mukokutanen Leishmaniose nehmen eine Mittelstellung ein (Migration zu Schleimhäuten). Bei der viszeralen Form bleibt eine protektive Immunantwort aus (permissive Makrophagen?), bei der kutanen resultiert bleibende Immunität. Reinfektion nur bei Immunschwäche. Grundsätzlich kann auch die Infektion mit Erregern der kutanen Leishmaniose zu viszeralem Befall führen.

Viszerale Leishmaniose (syn. Kala Azar). Erreger: *L. donovani*-Komplex. Vorkommen: Mittlerer Osten, Ost-

■ Tabelle 12.19. Klassifikation der Leishmaniosen

Viszerale Leishmaniose (Kala-Azar)	<i>L. donovani</i> -Komplex (<i>L. donovani</i> , <i>L. infantum</i> , <i>L. chagasi</i>)
Alte Welt – kutane Leishmaniose (Aleppo-Beule)	<i>L. tropica</i> -Komplex (<i>L. tropica</i> , <i>L. major</i> , <i>L. äthiopica</i>)
Neue-Welt – kutane Leishmaniose	<i>L. mexicana</i> -Komplex (<i>L. mexicana</i> , <i>L. amazonensis</i> , <i>L. pifanoi</i> , <i>L. garnhami</i>)
Neue-Welt – mukokutane Leishmaniose	<i>L. brasiliensis</i> -Komplex (<i>L. brasiliensis</i> , <i>L. guyanensis</i> , <i>L. panamensis</i> , <i>L. peruviana</i>)
Sonderformen: diffuse kutane Leishmaniose post-Kala-Azar-Leishmaniose	<i>L. äthiopica</i> , <i>L. mexicana</i> -Komplex <i>L. donovani</i>

asien, Afrika südlich der Sahara, Zentral-/Südamerika. Vektor: Sandfliege. Tierreservoir: Hunde, Füchse, kleine Nagetiere.

Klinik. Beginn mit Fieber, Schwäche, Gewichtsverlust, massive Splenomegalie. Im weiteren Verlauf Befall von Leber, Knochenmark, Haut, marastische Hyperpigmentierung (vorwiegend im Gesicht; Kala Azar bedeutet »schwarze Krankheit«). Knochenmarksbefall führt zu Panzytopenie und deren Komplikationen: Sekundärinfektionen (hauptsächliche Todesursache), Blutungen. Unbehandelt Tod nach Monaten bis Jahren.

Differentialdiagnose. Morbus Hodgkin, Tuberkulose, Histoplasmose.

Diagnose. Erregernachweis aus befallenem Gewebe (Knochenmark, Lymphknoten, Leber, Milz – cave Milzruptur!); Leishman-Donovan-Körperchen (Amastigoten) erscheinen in Giemsa-Färbung als rötliche intrazelluläre Körperchen, 2–4 µm. Kultur auf Spezialnährböden; ELISA mit rekombinantem Leishmania-Antigen.

Kutane Leishmaniose. Selbstlimitierte Infektionen der Haut ohne Systembeteiligung; bei schlechter Immunlage können allerdings ausgedehnte Läsionen entstehen. Man unterscheidet die kutane Leishmaniose der **Alten Welt** (syn. Aleppo-, Orientbeule; Erreger: *L. tropica*-Komplex) und die der **Neuen Welt** (Erreger: *L. mexicana*-Komplex). Vorkommen: Naher Osten, Mittelmeergebiet (der nördlichste autochthon erworbene Fall wurde in Innsbruck beobachtet), Afrika und Indien bzw. Zentral- und Südamerika. In den Endemiegebieten hohe Durchseuchung. Keine ethnische oder Geschlechtsprädisposition, Hauptinzidenz im Kindesalter.

Klinik (Abb. 12.109). Beginn typischerweise an offenen Körperstellen (Gesicht, Extremitäten; Insektenstich!) als kleine symptomlose Papel, die sich langsam vergrößert und (meist) in ein flaches, verkrustetes, schmerzloses Ulkus mit papillärer Oberfläche und eleviertem Rand umwandelt. Die Läsion erreicht meist nicht über Münzgröße, bildet sich nach mehreren Monaten spontan zurück und heilt mit einer atrophischen, hyperpigmentierten, »wie gestrickten« Narbe ab. Bei der »Neuen-Welt«-Form ist das Ohr Prädisloktionsstelle. Bei älteren oder immunschwachen Personen entwickeln sich oft chronische, ausgedehnte, hyperkeratotische und sehr erregereiche Läsionen: **disseminierte kutane Leishmaniose**.

Differentialdiagnose. Pyodermien, Pyoderma gangränosum, atypische Mykobakteriose, Chromoblastomykose u. a. m.



Abb. 12.109. Tropische Leishmaniose. Ein krustös-hyperkeratotisch-papilläres Ulkus der Nase

Diagnose. Histologie (intensive lymphohistiozytäre Infiltrate mit parakeratotischer epidermaler Reaktion; Donovan-Körperchen in den Histiozyten, Abb. 12.110), Erregernachweis in Ausstrichpräparaten (Geschwürsrand), Kultur. Hauttest (Leishmanin; wird erst bei Abheilung positiv).

Mukokutane Leishmaniose (syn. Espundia; Erreger: *L. brasiliensis*-Komplex). Vorkommen: Lateinamerika. Primärläsion wie bei der kutanen Leishmaniose, doch kommt es durch lymphatische oder hämatogene Dissemination zu oft großen Läsionen an Mund-, Nasen- und Schleimhaut des oberen Respirationstraktes (Ödem, Granulome, Ulzera, Zerstörung des Knorpels). Tod kann durch Obstruktion der Atemwege und Schluckunfähigkeit erfolgen.

Therapie der Leishmaniosen. Für die viszerale, mukokutane und ausgedehnte kutane Leishmaniose sind fünfwertige Antimonpräparate die Methode der Wahl (Natriumstibogluconat; Fuadin); die Wirksamkeit ist nicht immer befriedigend und kann durch

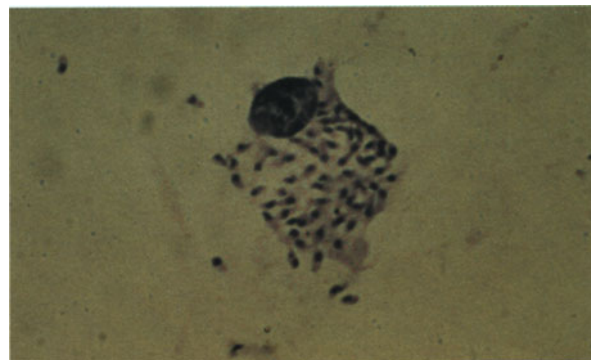


Abb. 12.110. Donovan-Körperchen in einem Makrophagen. Ausstrichpräparat, Giemsa, x100

Kombination mit IFN- γ gesteigert werden. Alternative: liposomales Amphotericin. Kleine kutane Herde sollten exzidiert werden, bei größeren kommt Lokalbehandlung mit Paromomycin, niedrigdosiertes orales Pentamidin, Kryotherapie und Hitzebehandlung in Frage.

12.7.3 Infektion mit *Pneumocystis carinii*

Pneumocystis carinii ist ein wichtiger Erreger interstitieller Pneumonien bei Immundefizienten (HIV-Infektion, Frühgeborene, iatrogen Immunsupprimierte). Der Erreger ist nach seiner ribosomalen RNS eher den Pilzen (*Saccharomyces*) als den Protozoen zuzurechnen, ist weltweit verbreitet, findet sich bei Haus- und wildlebenden Tieren (Reservoir?) und führt bei Immunkompetenten zur asymptomatischen Infektion (Durchseuchung ca. 70 %). Infektion durch Inhalation (**keine** Mensch-zu-Mensch-Übertragung). Sie war vor der AIDS-Epidemie eine Rarität.

Pneumocystis carinii-Pneumonie (Fieber, Husten, Dyspnoe, typische radiologische Zeichen), führt bei Unbehandelten in fast 100 % zum Tod. Der Erreger findet sich in den Alveolen in Zystenform; ein schaumiges entzündliches Exsudat bewirkt Blockierung des Gasaustausches. In seltenen Fällen disseminierte Hautläsionen ähnlich *Mollusca contagiosa*.

Diagnose. Erregernachweis durch Bronchoskopie, Bronchiallavage, evtl. offene Lungenbiopsie.

Therapie. Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Pentamidin, Atovaquon. Chemoprophylaxe mit Pentamidin-Inhalationen.

12.8 Hautinfektionen durch Würmer

Wurmbefall ist ein medizinisches Problem, das einen erheblichen Teil der Weltbevölkerung, vornehmlich der Dritten Welt, betrifft. Mehrere Dutzend Würmartarten sind Parasiten des Menschen, viele von ihnen verursachen auch direkt oder indirekt dermatologische Zeichen. Im folgenden werden die wichtigsten Wurmkrankheiten anhand der dermatologischen Leitsymptome besprochen.

Grundsätzliche Verhaltensweisen von Würmern im menschlichen Organismus.

Würmer bzw. -Larven können auf verschiedene Weise in den Körper gelangen: mit der Nahrung, entweder als Kontamination (Oxyuren, Ascariden, Echinokokken, Drakunkula) oder im ungekochten Fleisch (Schweine-, Fischbandwurm, Trichinen); durch aktives Einbohren in die Haut (Schistosomen, *Larva migrans*, Hakenwürmer); durch Inokulation seitens Insektenvektoren (*Wuchereria*, *Loa loa*, Onchozerken). In den Verdauungstrakt verbrachte Würmer können entweder dort verbleiben (Rinderbandwurm, Oxyuren) oder die Darmwand durchbohren und verschiedene Organe, darunter die Haut, infestieren (Zystizerken, Echinokokken, Trichinen u. a. m.). Durch die Haut penetrierte Larven können dort verbleiben (*Larva migrans*) oder

die Lunge besiedeln und durch Verschlucken in den Darm gelangen (Hakenwürmer – z. B. *Strongyloides stercoralis*). Manche Würmer zeigen eine sehr spezifische Organprädisposition (*Wuchereria* – Lymphgefäße; Schistosomen – Blutgefäße; Trichinen, Zystizerken – Muskel; Drakunkula – Unterhautgewebe).

Unspezifische Hautzeichen

Viele Wurminfektionen werden von **chronisch-rezidivierender Urtikaria** begleitet (*Oxyuriasis*, *Askariasis*, *Strongyloidose*, *Schistosomiasis*, *Trichinose*, *Echinokokkose* etc.). Bei manchen treten umschriebene **Angioödeme** auf, die entweder einige Tage andauern (*Loiasis*) oder beständig sind (periorbitales Ödem bei *Trichinose*). Häufig hohe periphere Eosinophilie, Löffler-Syndrom. Manche Wurminfektionen des Muskels sind mit Schwäche und Myalgien ähnlich der *Dermatomyositis* assoziiert (*Trichinose*, *Zystizerkose*). Bei Darmbefall durch Oxyuren finden sich typischerweise **Pruritus** und **Ekzema ani**, oft auch der Genitalregion.

Hautläsionen durch Einbohren von Wurmlarven

Schistosomiasis. Schistosomen befallen als Zwischenwirt Wasserschnecken, über die sie sich zu freischwimmenden Zerkarien umwandeln. Letztere penetrieren die Haut des Badenden und verursachen eine selbstlimitierte, juckende, papulo-urtikarielle Eruption (vorwiegend der nicht bekleideten Körperstellen).

Die Zerkarien gelangen über die Blutbahn in die Leber und reifen dort zu adulten Würmern, die nun ihr Zielgewebe besiedeln: *S. mansoni* (Afrika, Lateinamerika) die Venen um Kolon und Rektum, *S. japonicum* (Ferner Osten) die der Leber und des Darms, *S. hämatobium* (Afrika, Mittlerer Osten) die Harnblase. Die Eier werden mit Fäzes bzw. Urin ausgeschieden. Infektion mit *S. hämatobium* führt nicht selten zusätzlich zu chronischen perigenitalen Granulomen und Fisteln.

Therapie. Praziquantel.

Zerkariendermatitis. Eine nicht seltene, harmlose Eruption, die von der oben erwähnten nicht unterscheidbar ist. Ursache sind Zerkarien meist vogelpathogener Trematoden (z. B. *Trichobilharzia stagnicolae*), die im menschlichen Körper nach einigen Tagen absterben (Fehlwirt). Weit verbreitet in tropischen und gemäßigten Zonen; sowohl Süß- als auch Salzwasserformen kommen vor.

Therapie. Topisch antipruriginös.

Die Zerkariendermatitis sorgt an manchen österreichischen Badeseen für periodisch wiederkehrende Aufregung.

Larva migrans (syn. »creeping disease«) (Abb. 12.111). Eine sehr charakteristische Hauteruption, die durch das Eindringen meist nur tierpathogener Nematodenlarven



■ Abb. 12.111. Larva migrans («creeping disease»). An der rechten Fußsohle ein knäuelartig verwickelter, entzündlicher Gang

in die Haut entsteht und durch das Bohren eines bizarr gewundenen Tunnels gekennzeichnet ist. Das aktive Ende ist heftig juckend, der Tunnel ist mit seröser Flüssigkeit gefüllt und entzündlich (Eintrittspforte für Erysipel!). Die Larve bewegt sich unterschiedlich schnell vorwärts (einige Millimeter bis Zentimeter/Tag); extreme Geschwindigkeit wird bei *Strongyloides stercoralis* beobachtet (bis 10 cm/Stunde – »Larva currens«). Die Eruption ist in der Regel selbstlimitiert (Mensch ist Fehlwirt) und heilt innerhalb eines Monats spontan ab. **Therapie:** Thiabendazol (25–50 mg/kg/Tag durch 2–5 Tage). Weniger verlässlich ist die Lokalthherapie mit 15 % Thiabendazol-Creme; Kryotherapie ist oft erfolglos.

Die Eier der Nematoden reifen in sandigen, warmen Plätzen (z. B. Strand) zu Larven, die sich dann bei Berührung in die Haut einbohren (Füße, Gesäß). Larva migrans ist eine typische »Urlaubsdermatose« (Afrika, Karibik, auch Mittelmeer).

Viszerale Larva migrans. Larva migrans durch menschenpathogene Wurmlarven, *Ankylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Strongyloides stercoralis* u. a. m.; in diesen (selteneren) Fällen folgen den Hautsymptomen der Befall innerer Organe (z. B. Lunge). Die Eintrittspforten (Füße) sind häufig asymptomatisch, manchmal aber intensiv entzündlich (Erythem, Ödem, Blasen) und gelegentlich unter dem Bild einer (viszeralen) Larva migrans bzw. currens.

Therapie. Thiabendazol.

Die Larven dieser in tropischen Regionen verbreiteten gefährlichen Nematoden bohren sich in den (bloßen) Fuß ein, gelangen durch die Lungen in die Trachea, werden verschluckt und besiedeln den Darm. Während die ersten beiden durch Blutverlust zu Anämie und Schwäche führen, kann *Strongyloides stercoralis* penetrierende Larven ausbilden, die durch die Darmwand zur disseminierten Infektion führen (Autoinfektion; diese kann bei Immundefizienz, z. B. AIDS, tödlich enden).

Besiedelung des subkutanen Gewebes

Drakunkulosis (syn. Medinawurm). *Dracunculus medinensis* ist eine im Mittleren Osten und Indonesien massenhaft verbreitete Wurmart, deren Weibchen bis 1 m lang werden kann und im Subkutangewebe, fast stets der unteren Extremität, lebt.

Lebenszyklus. Infektion durch Trinken von Wasser, das larveninfizierte Copepoden (Ruderfußkrebse, Hüpfertlinge) enthält. Die Larven penetrieren die Darmwand und wandern in das Bindegewebe, wo sie reifen. Die Weibchen erzeugen eine Ulzeration der Haut, in der der Uterus liegt. Bei Kontakt mit Wasser werden aus diesem Larven freigesetzt, die wieder – so vorhanden – von Copepoden aufgenommen werden.

Die Infektion manifestiert sich als entzündliche Knoten und Ulzera am Bein; Superinfektion ist häufig. Die Diagnose erfolgt durch Auffinden des Wurms im Ulkus. Die klassische Therapie besteht aus vorsichtigem Herausziehen des Wurmes, indem das freie Ende über einen Stab gewickelt wird (einige Zentimeter/Tag).

Medikamentöse Therapie. Diäthylcarbamazin.

Nach Meinung vieler stellt die um einen Stab gewickelte Schlange des Asklepios die erfolgreiche Therapie des Medinawurms dar.

Echinokokkose. Kommt zustande, wenn der Mensch als Zwischenwirt des Hundebandwurms (*Echinococcus granulosus*) oder Fuchsbandwurms (*Echinococcus alveolaris*) befallen wird. Verbreitet im Mittelmeerraum, auch Mitteleuropa, Mittlerer Osten, USA. Infektion durch mit Hunde- oder Fuchskot kontaminierte Nahrung. Die Eier geben im Darm die Embryonen frei, diese wandern in die Leber (seltener Lunge, Hirn, Haut) und bilden dort die großen unilokulären sog. Hydatid-Zysten, in denen in großer Menge Scolices (Bandwurmköpfe) gebildet werden. Die Zysten wachsen verdrängend und können zu Organdysfunktion, Blutungen oder Ruptur führen (Gefahr des anaphylaktischen Schocks!); nach jahrelangem Bestand Resorption oder Verkalkung. Die Hautzysten sind oft riesig, subjektiv symptomlos, weich.

Therapie. Thiabendazol, Albendazol. Operative Entfernung großer Zysten (cave: Ruptur!).

Zystizerkose. Ein analoges Krankheitsbild: Der Mensch ist hier nicht (wie normalerweise) Wirt, sondern Zwischenwirt des Schweinebandwurms (*Taenia solium*). Infektion durch Ingestion von Eiern. Zystizerken sind erbsgroße (manchmal erheblich größere) Zysten, in denen ein Scolex heranreift. Prädilektion Muskel, Auge, Hirn, selten Haut.

Therapie. Praziquantel, Albendazol.

Onchozerkose. Eine in Zentral- und Südamerika verbreitete Infektion durch *Onchocerca volvulus*, die durch Kriebelmücken (*Simulium*) übertragen wird. Durchseuchung in Endemiegebieten bis 80 %. Durch den Stich werden Mikrofilarien (5–10 µm) übertragen, die in dermalen, derben, symptomlosen Knoten (Onchozerkom) zu adulten Würmern heranreifen. Diese produzieren massenhaft Mikrofilarien, die sich subkutan (nicht hämatogen) ausbreiten und zu einer ausgedehnten papulösen, lichenifizierten Eruption führen. Endzustand: anetodermieartig. Sehr häufig ist Augenbefall (Keratitis, Chorioretinitis, Iridozyklitis) – eine der führenden Ursachen der Blindheit! Therapie: Ivermectin.

Lymphödem

Lymphatische Filariose. Eine in Tropen und Subtropen weit verbreitete Infektionskrankheit durch *Wuchereria*

bancrofti (und verwandte Spezies); Übertragung durch Stechmücken (*Anopheles*, *Culex* u. a.). Weltweit sind ca. 200 Millionen Menschen betroffen. Kein Tierreservoir.

Lebenszyklus. Während des Stiches gelangen Mikrofilarien auf die Haut, penetrieren und gelangen in die Lymphknoten, wo sie zu erwachsenen Würmern (bis 10 cm lang) reifen und massenhaft Mikrofilarien produzieren. Diese treten in die Blutbahn über (nur nachts nachweisbar!) und werden von der Stechmücke wieder aufgenommen.

Der Befall ist entweder asymptomatisch (Filarämie), durch periodische Fieberattacken (Filarienfieber) und/oder retrograde Lymphangitis und Lymphadenitis (oft auch Erysipel) gekennzeichnet. Schrittweise stellt sich ein Lymphödem der Beine und Genitalien ein (Elephantiasis). Therapie: Diäthylcarbamazin.