

Epidemiologisches *Bulletin*



Aktuelle Daten und Informationen
zu Infektionskrankheiten und Public Health

48/98

Zu den genetischen Grundlagen der bakteriellen Pathogenität
Kurzbericht über ein wissenschaftliches Symposium am RKI

Vor wenigen Tagen hat Herr Prof. Dr. Franz Fehrenbach, der langjährige Leiter der Abteilung Mikrobiologie, aus Altersgründen seine Tätigkeit am Robert Koch-Institut beendet. Er verband ausgeprägtes Interesse an der klinischen Bakteriologie mit einer starken Neigung zur Grundlagenforschung. Ein Beispiel erfolgreicher Arbeit der von ihm geleiteten Gruppe waren die Beiträge zur Diagnostik und klinisch-epidemiologischen Untersuchung der Legionellose in Deutschland (in Zusammenarbeit mit der II. Inneren Abteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses), die auch durch die Einrichtung eines WHO-Referenzzentrums für Legionellose am RKI gewürdigt wurden. – Verschiedene wissenschaftliche Untersuchungen und Publikationen galten der Aufklärung der Mechanismen der bakteriellen Pathogenität. So widmete das Robert Koch-Institut Professor Fehrenbach aus Anlaß seines Ausscheidens ein wissenschaftliches Symposium am 6. November 1998 mit dem Titel »Bacterial Genes and Bacterial Pathogenicity«. Diese Thematik ist auch für die Infektionsepidemiologie, die sich bekanntlich mit den »Auswirkungen« der Erregerigenschaften zu beschäftigen hat, sehr interessant.

Stellvertretend für die acht wissenschaftlichen Beiträge erscheinen hier Zusammenfassungen dreier Vorträge zu Pathogenitätsfaktoren bei Enterobakterien, Streptokokken und Staphylokokken. Insgesamt wird heute deutlich, daß die Pathogenität der Erreger nicht an die Spezies gebunden ist (wie dies unter botanischem Aspekt bisher gesehen wurde), sondern an bestimmte – gegebenenfalls auch genetisch übertragbare – Pathogenitätsfaktoren, über die mit den gegenwärtigen Untersuchungsmöglichkeiten der Molekularbiologie immer präzisere Aussagen gemacht werden können:

Analyse der Genomstruktur pathogener Enterobakterien
Bedeutung für die Evolution von Mikroorganismen

Enterobakterien sind für eine Reihe von schweren Infektionskrankheiten verantwortlich. Zu diesen pathogenen Enterobakterien zählen Salmonellen verschiedener Serogruppen, Shigellen, Yersinien, pathogene *Escherichia-coli*-Bakterien und andere Mikroorganismen. Die Genomstruktur der pathogenen Enterobakterien ist gekennzeichnet durch das Vorkommen von Plasmiden und Bakteriophagen, die Gene tragen können, deren Produkte zur Pathogenität beitragen. Darüber hinaus befinden sich große DNA-Bereiche auf den Chromosomen dieser pathogenen Mikroorganismen, die ebenfalls für Virulenzfaktoren kodieren können. Diese Bereiche werden »Pathogenitätsinseln« genannt. Anhand der Analyse der Genomstruktur extraintestinaler *Escherichia-coli*-Bakterien, die Harnwegsinfektionen, Sepsis und Meningitis auslösen, wurden diese Pathogenitätsinseln näher charakterisiert. Dabei handelt es sich um DNA-Bereiche von bis zu 190 kb Größe, die für mehrere Virulenzfaktoren kodieren können. Im Falle der uropathogenen *Escherichia coli* befinden sich Gene für α -Hämolyse, Adhäsine und Eisenaufnahmesysteme auf diesen Inseln. Die Pathogenitätsinseln sind von direkt sich wiederholenden DNA-Bereichen (*direct repeats*) begrenzt

Diese Woche:

Zu Pathogenitätsfaktoren
bei Enterobakterien,
Staphylokokken
und Streptokokken

Lyme-Borreliose:
Arthritis bei Kindern

Influenza:
Aktuelle Situation

Eckdaten zu
HIV/AIDS
in Deutschland
III. Quartal 1998

4. Dezember 1998

ROBERT KOCH
RKI
INSTITUT

und sind häufig in der Nähe von tRNA-Genen lokalisiert. Da Pathogenitätsinseln unterschiedlicher Spezies eine ähnliche Struktur haben, könnten sich durch ihre Analyse neue Möglichkeiten zum Nachweis und zur Identifizierung pathogener Mikroorganismen ergeben. Darüber hinaus scheint es sich bei einigen dieser Inseln um veränderte, integrierte Prophagen bzw. um integrierte Plasmide zu handeln. Für Yersinien und *Escherichia coli* ist bekannt, daß Pathogenitätsinseln aus dem Genom deletieren können. Möglich erscheint auch, daß Inselstrukturen mobilisierbar sind, so daß sie fähig wären, zwischen unterschiedlichen Stämmen übertragen zu werden. Die Übertragbarkeit von Pathogenitätsinseln, aber auch von Virulenzplasmiden und von Virulenzbakteriophagen stellt einen wichtigen Ansatzpunkt für das Verständnis der Pathomechanismen und eine mögliche Risikoabschätzung bakterieller Populationen dar.

Wir danken Herrn Prof. Dr. J. Hacker, Institut für Molekulare Infektionsbiologie der Universität Würzburg, für die Zusammenfassung seines Vortrages.

Gibt es heute einen speziellen *Streptococcus pyogenes*?
Über einige Besonderheiten der invasiven Gruppe-A-Streptokokken des M-Typs 1 und anderer Serotypen

Streptococcus (S.) pyogenes (Gruppe-A-Streptokokken) sind die häufigsten Erreger der bakteriellen Pharyngitis; sie sind in einem Drittel bis zur Hälfte der Fälle die Ursache einer akuten Pharyngotonsillitis, die vor allem im Kindesalter vorkommt. Eine Sonderform der Streptokokken-Pharyngitis mit Auftreten eines charakteristischen Exanthems ist der Scharlach. Das Scharlach-Exanthem beruht auf der Wirkung sog. erythrogener Toxine, die jetzt Streptokokken-pyrogene-Exotoxine (Spe) genannt werden und zur Gruppe der bakteriellen Superantigen-Toxine zählen.

Aufgrund von Daten aus Skandinavien und Daten zur Verschreibung oraler Penicilline unter der Indikation Pharyngitis in Deutschland muß die Zahl der akuten Streptokokken-Pharyngitiden mit 1 bis 1,5 Millionen pro Jahr in Deutschland angenommen werden. Daneben treten noch – meist ›harmlosere‹ – durch Streptokokken verursachte Hautinfektionen auf. Demgegenüber haben die schweren, septischen (sog. invasiven) A-Streptokokken-Infektionen eine besondere Aufmerksamkeit auf sich gezogen, weil sie etwa seit 1985 offensichtlich weltweit zugenommen haben. Sie verlaufen meist unter dem klinischen Bild eines Toxic-Shock-Syndroms (TSS) und/oder einer nekrotisierenden Faszitis (n. F.) mit einer Letalität von etwa 30%.

Dem Nationalen Referenzzentrum für Streptokokken wurden in den letzten drei Jahren jährlich Isolate von 50–60 Patienten mit schweren Streptokokken-Infektionen (Sepsis, TSS, n.F.) zugesandt. Sie stammten von Einzelfällen und Gruppenerkrankungen, die außerhalb oder innerhalb von Krankenhäusern aufgetreten waren. Die Dunkelziffer ist erheblich, da diese Erkrankungen nicht meldepflichtig sind. Weil die inzwischen bekannten Risikofaktoren (z. B.

Varizellen) nicht erkennbar zugenommen haben, könnte die Zunahme der invasiven Infektionen mit einer Zunahme der Virulenz der Erreger zusammenhängen.

Auffällig in den meisten Untersuchungen ist, daß die M-Antigen-Typen (Serovare) 1 und 3 des *S. pyogenes* als Erreger der schweren Infektionen viel häufiger gefunden werden als bei Pharyngitis. Den bisherigen Untersuchungen des NRZ ist zu entnehmen, daß in etwa 40% der Fälle von Sepsis, TSS und n.F. durch Streptokokken der M-Typ 1 (*emm*-Gensequenz Typ 1) zu finden ist; im Gegensatz dazu bei Pharyngitis nur in etwa 15% (es handelt sich um vorläufige Daten einer 1998 begonnenen epidemiologischen Studie). Stämme des M-Typs 1 haben auch nach den Erfahrungen des NRZ fast immer das Gen für das Superantigen Spe A (erythrogenes Toxin A). Nach neuesten Forschungsergebnissen dürften die Stämme des M-Typs 1 in den letzten 10 Jahren noch einen weiteren Virulenzfaktor erworben haben, über den vor 20 Jahren isolierte Stämme dieses Typs noch nicht verfügten. Die jetzt gefundenen Isolate sind offensichtlich klonalen Ursprungs, wie Untersuchungen der gesamten DNA mit der Pulsfeldgelelektrophorese zeigen.

Wir danken Herrn Prof. Dr. R. Lütticken, Nationales Referenzzentrum für Streptokokken am Institut für Medizinische Mikrobiologie der RWTH Aachen, für die Zusammenfassung seines Vortrages.

Klonale Analyse der *Staphylococcus aureus*-Stämme von Infektionen mit toxischen und anderen besonderen klinischen Verläufen

Neben einer Reihe von Hautinfektionen und invasiven Infektionen verursacht *Staphylococcus (S.) aureus* folgende toxische Infektionen: das staphylogene Toxic-Shock-Syndrom (TSS) und die Dermatitis exfoliativa (wenn generalisierend: Morbus Ritter v. Rittershain). Durch molekulare Typisierung und den PCR-Nachweis des Gens *tst* (für Toxic-Shock-Syndrom-Toxin), das als sog. ›Superantigen‹ in Erscheinung tritt, sowie der Gene *eta* und *etb* (für exfoliative Toxine A und B) kann gezeigt werden, daß *S.-aureus*-Stämme mit *tst* und *S.-aureus*-Stämme mit *eta* und *etb* unterschiedliche klonale Gruppen innerhalb der Spezies bilden, die auch bei gesunden Trägern von *S. aureus* weit verbreitet sind.

Eine ursächliche Rolle von Superantigen-bildenden *S. aureus* für die Pathogenese der atopischen Dermatitis (AT) wird gegenwärtig kontrovers diskutiert. Eine eigene Studie an 35 Patienten mit AT hat gezeigt, daß bei 13 Patienten *S. aureus* überhaupt nicht nachgewiesen werden konnte. Von den bei 22 Patienten nachgewiesenen *S. aureus* besaßen nur 10 die genetischen Determinanten für Superantigene (Toxic-Shock-Syndrom-Toxin – *tst*, Staphylokokken-Enterotoxin A, B, C, D, E – *sea*, *seb*, *sec*, *sed*, *see*). Diese Stämme gehören zu den gleichen Genotypen wie Stämme aus der natürlichen Besiedlung.

Wir danken Herrn Prof. Dr. W. Witte, Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode / Nationales Referenzzentrum für Staphylokokken, für die Zusammenfassung seines Vortrages.

Zur Lyme-Arthritis im Kindesalter: Epidemiologie, Diagnostik und Therapie

Die Lyme-Arthritis ist eine charakteristische, nicht allzu seltene Manifestation der Lyme-Borreliose, der häufigsten durch Arthropoden übertragenen Erkrankung in Mitteleuropa.¹ Die Lyme-Borreliose wird durch Spirochäten des Genus *Borrelia* verursacht, von denen in Europa drei Genospezies unter *Borrelia burgdorferi sensu lato* zusammengefaßt werden. Die Übertragung erfolgt durch Schildzecken (Gattung *Ixodes*).

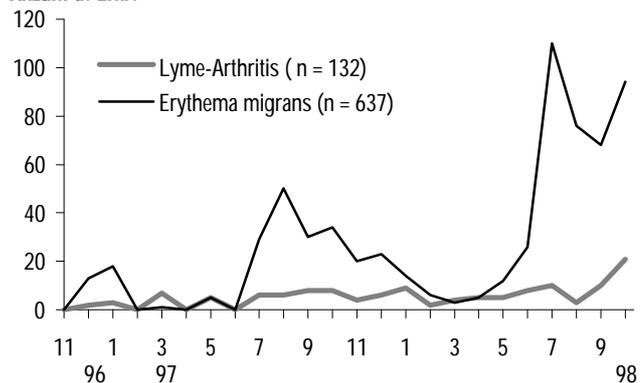
Arthritiden treten in der Regel erst im Spätstadium der Infektion, Monate bis Jahre nach dem Zeckenstich, in Erscheinung. Wegen der innerhalb weiter Grenzen schwankenden Inkubationszeit gibt es bei der Lyme-Arthritis, anders als bei den Frühmanifestationen der Lyme-Borreliose, keine saisonale Häufung (s. Abb. 1). – Erkrankungsfälle sind in jedem Lebensalter möglich, scheinen aber bei Kindern häufiger zu sein.

Die Lyme-Arthritis beginnt häufig mit flüchtigen, rezidivierenden Gelenkschwellungen, also einer episodischen Arthritis. Am häufigsten sind die großen Gelenke, insbesondere am Knie betroffen. Eine polyartikuläre Arthritis und die Beteiligung kleiner Gelenke sind seltener. Der Verlauf ist intermittierend, in vielen Fällen chronisch-rezidivierend. – Die meisten Patienten erinnern sich nicht an einen Zeckenstich und hatten offensichtlich kein Frühsymptom einer Lyme-Borreliose wie das Erythema migrans.

Es gibt bislang keine verlässlichen Daten zur Häufigkeit der Lyme-Arthritis. Nach Untersuchungen an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) und nach den Daten aus der Studie der Arbeitsgemeinschaft Kinderreumatologie² handelt es sich um die häufigste kausal behandelbare Arthritis im Kindes- und Jugendalter (etwa 5–10% aller wegen einer Arthritis in der Ambulanz der MHH vorgestellten Kinder). Die Inzidenz scheint nur knapp unter der für die Neuroborreliose geschätzten Häufigkeit von 6 Erkrankungen pro 100.000 Kinder zu liegen.

Die **Diagnose** der Lyme-Arthritis läßt sich bei entsprechenden klinischen Anhaltspunkten (und eventuellen anamnestischen Hinweisen auf eine mögliche Exposition) durch den Nachweis hochtitriger IgG-Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi* bestätigen.² Hierbei können im Western Blot meist 5 und mehr IgG-Banden nachgewiesen werden. Zusätzlich weisen etwa 10% der Patienten positive IgM-Titer auf. Eine seronegative Lyme-Arthritis läßt Zweifel an der Richtigkeit der Diagnose aufkommen. Der Wert der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) in der Dia-

Anzahl d. Erkr.



Monat/Jahr

Abb. 1 Ausgewählte klinische Manifestationen der Lyme-Borreliose: Erythema migrans und Lyme-Arthritis im Land Brandenburg nach Meldungen an das LGA Brandenburg von November 1996 – Oktober 1998

gnostik ist in diesem Zusammenhang gering, denn die Serodiagnostik liefert in der Regel eindeutige Befunde. Die Anzucht der Erreger aus der Gelenkflüssigkeit gelingt fast nie. Der Erguß läßt sich zytologisch nicht von dem bei einer juvenilen chronischen Arthritis differenzieren. – Differentialdiagnostisch muß an eine reaktive Arthritis nach Infektion mit Salmonellen, Shigellen, Yersinien, Chlamydien, Streptokokken, Röteln oder Ringelröteln gedacht werden. Daneben ist die Lyme-Arthritis bei jedem Verdacht auf eine juvenile chronische Arthritis auszuschließen.

Die **Therapie** einer Lyme-Arthritis kann initial oral erfolgen, z. B. mit Amoxicillin 50 mg/kg in 3 Dosen für 4 Wochen. Bis zum Eintreten einer Besserung können bis zu 3 Monate vergehen. Bei fehlendem Ansprechen nach 3 Monaten oder bei einem Rezidiv der Arthritis ist eine intravenöse antibiotische Therapie zu empfehlen, z. B. mit Ceftriaxon 50 mg/kg einmal täglich als Kurzinfusion für 14 Tage, max. Dosis 2g/Gabe. Eine intraartikuläre Steroidinjektion sollte frühestens nach der zweiten Antibiotikatherapie erfolgen. Unterstützend kann eine Therapie mit Krankengymnastik und mit einem nichtsteroidalen Entzündungshemmer sinnvoll sein.

Wir danken Herrn Dr. Frank Dressler, Kinderklinik der Medizinischen Hochschule Hannover, für seinen Bericht und Herrn Dr. Lubig, LGA Brandenburg, sowie Herrn Dr. Talaska, Frankfurt/Oder, für die Meldedaten. – Weitere Informationen zur Lyme-Borreliose und ein Fallbericht über eine Lyme-Arthritis s. *Epid. Bull.* 14/98.

1. Dressler F: Lyme borreliosis in European children and adolescents. *Clin Experiment Rheumatol* 1994; 12: 49–52
2. Huppertz HI et al.: Lyme Arthritis in European children and adolescents. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 361–368

Akute respiratorische Erkrankungen / Influenza: Aktuelle Situation

Entgegen einigen anderslautenden Berichten in der Presse war bisher in Deutschland nur eine leicht erhöhte, für diese Jahreszeit charakteristische Häufigkeit akuter respiratorischer Erkrankungen zu beobachten. Gegenwärtig nimmt der ARE-Anteil in den Meldepraxen der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) zu. Am Erkrankungsgeschehen sind nach den vorliegenden Untersuchungsergebnissen verschiedene Erreger beteiligt, Influenzavirus-Infektionen spielten bis Ende November keine Rolle. Nachdem in einigen Nachbarländern (Belgien, England, Frankreich, Tschechien) einzelne Isolate vorliegen (überwiegend A/H3N2, alle entsprechend den im Impfstoff verwendeten Stämmen), wurde jetzt auch in Deutschland ein erstes Influenzavirus isoliert. Es stammt von einem 2jährigen Kind aus Lands-

hut (Niederbayern), das am 21.11. mit anderen Familienmitgliedern nach Art einer Grippe erkrankt war und von dem am 24.11. Untersuchungsmaterial gewonnen wurde. Am 26. 11. wurde in Stuttgart aus einer Schnellkultur Virus des Typs A isoliert und dem NRZ für Influenza am LGA Hannover zur Feintypisierung übergeben, deren Ergebnis noch nicht vorliegt. Dieses erste Isolat und einzelne Hinweise auf Influenzavirus-Infektionen (PCR- und serologische Befunde) könnten Vorboten einer weiteren Influenza-Ausbreitung sein.

Wir danken Herrn Dr. Metzger, Medizinisch-diagnostisches Gemeinschaftslabor Prof. Dr. Enders und Kollegen, Stuttgart, Herrn Dr. R. Heckler, NRZ für Influenza am LGA Hannover, und Herrn Dr. Uphoff, AGI Marburg, für ihre Informationen.