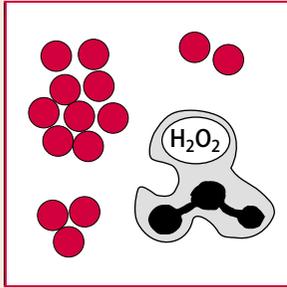


1.1 Staphylococcus aureus (S. aureus)

S. aureus verursacht oberflächliche und tief-invasive eitrige Infektionen, Sepsis und Endokarditis sowie Intoxikationen. Bei der Pathogenese wirken zahlreiche Virulenzfaktoren zusammen. Darüber hinaus bilden einige Stämme spezifische Toxine, die jeweils für Brechdurchfall, das Toxic-Shock-Syndrom (TSS) bzw. Staphylococcal-Scalded-Skin-Syndrom (SSSS) (dt. Schälblasensyndrom) verantwortlich sind.



Staphylococcus aureus grampositive Haufenkokken in Eiter entdeckt 1878 von Robert Koch, abgegrenzt 1884 von F.J. Rosenbach

1.1.1 Beschreibung

Aufbau

Zellwand. Die Zellwand besteht aus einer dicken, vielschichtigen **Peptidoglykanschicht**. Ein zellwandständiges Protein ist der **Clumping Factor** (C.F.), der als Rezeptor für Fibrinogen wirkt. Als Virulenzfaktor vermittelt der C.F. die Bindung von Staphylokokken an Fibrinogen in verletztem Gewebe, auf medizinischen Implantaten sowie Kathetern, an die sich zuvor Fibrinogen angelagert hat.

Die meisten S.-aureus-Stämme bilden **Protein A**, das mit der Peptidoglykanschicht verbunden ist. Dieses bindet sich an das Fc-Stück insbesondere von Immunglobulinen der IgG-Unterklassen 1, 2 und 4. Dadurch können die Immunglobuline sich nicht mehr an den Fc-Rezeptor von Phagozyten binden: Protein A behindert als Virulenzfaktor die Opsonisierung und damit die Phagozytose (s. S. 114 ff.).

Kapsel. Einige Stämme von S. aureus bilden eine Kapsel aus Polymeren der Glukosaminuronsäure oder der Mannosaminuronsäure. Das Ausmaß der Kapselbildung hängt von den Wachstumsbedingungen ab: Sie erfolgt vorwiegend in vivo unter dem Selektionsdruck der Phagozytose. Die Kapsel behindert als Virulenzfaktor die Phagozytose.

Extrazelluläre Produkte

Freie Koagulase. Dieses Protein besitzt für sich allein keine Enzymaktivität. Es bindet sich an Prothrombin, und der entstandene Komplex wirkt proteolytisch. Er löst direkt, d.h. unter Umgehung der Thrombinbildung, die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin aus. Auf diese Weise ist die freie Koagulase als Virulenzfaktor an der Bildung der charakteristischen Fibrinkapsel um Läsionen durch S. aureus herum beteiligt, v.a. beim Abszeß. Sie ist somit verantwortlich für die charakteristische Eigenschaft von S. aureus, lokalisierte Läsionen zu erzeugen. Diagnostisch ist die Koagulasebildung das Hauptmerkmal für die Speziesbestimmung von S. aureus.

Staphylokinase. Unter Einwirkung dieses Enzyms entsteht aus Plasminogen Plasmin (Synonym: Fibrinolyse). Plasmin lysiert die Fibrinkapsel, die sich in der frühen Phase um den Abszeß durch Koagulasewirkung gebildet hat. Sie ermöglicht als Virulenzfaktor die schubweise weitere Ausbreitung der Erreger im infizierten Gewebe.

DNase. Diese thermostabile Nuklease, die DNS und RNS spaltet, erleichtert die Ausbreitung der Erreger im Gewebe. Daneben kommt ihr eine diagnostische Bedeutung zu, da sie nur bei S. aureus und bei wenigen koagulase negativen Staphylokokkenarten vorkommt.

Lipasen. Sie beteiligen sich wahrscheinlich an der Ausbreitung der Erreger im Gewebe.

Hyaluronidase. In ähnlicher Weise wie der „spreading factor“ der A-Streptokokken (s. S. 213 ff.) bringt dieses Enzym die interzelluläre Hyaluronsäure zur Auflösung und trägt ebenfalls zur Ausbreitung der Staphylokokkeninfektion bei.

Hämolytine. Es sind vier membranschädigende Hämolytine bekannt: α -, β -, γ -, δ -Hämolytine (oder -Toxine). Ein Stamm kann 1 bis 4 dieser Hämolytine bilden. Als Virulenzfaktoren zerstören sie Erythrozyten, aber auch andere Säugetierzellen, und schädigen so das Gewebe. Das α -Hämolytine zerstört Phagozyten und behindert damit die Phagozytose.

Leukozidin. Dieser Virulenzfaktor zerstört polymorphkernige Granulozyten und Makrophagen und beeinträchtigt auf diese Weise ebenfalls die Phagozytose.



Staphylokokken-Enterotoxine (SE). Die Enterotoxine verursachen Durchfälle und Erbrechen. Enterotoxine sind untereinander homologe 30-kDa-Proteine, die als Superantigene wirken (s. S. 31 ff.). Sie werden durch Trypsin im oberen Magen-Darm-Trakt nur geringfügig abgebaut und durch Erhitzen bei 100 °C für 30 min nicht sicher inaktiviert. Es gibt elf immunologische Varianten (SEA, SEB, SEC1–SEC3, SED–SEJ), wobei SEA für die meisten Fälle von staphylokokkenbedingter Nahrungsmittelvergiftung verantwortlich ist. Der Wirkungsmechanismus der Enterotoxine ist nicht geklärt. Nach einer Hypothese schädigen sie die Endigungen des N. vagus im Magen, was den heftigen Brechreiz erklären würde.

Eine andere Hypothese führt die Wirkungen auf ihre Eigenschaft als Superantigene zurück. So könnten die SE in der Blutbahn über eine polyklonale T-Zell-Aktivierung die Freisetzung von IL-2 aus T-Zellen und von TNF- α aus Makrophagen auslösen. IL-2 verursacht ähnlich wie die SE Erbrechen, Übelkeit und Fieber. SE sind eng verwandt mit den pyrogenen Exotoxinen von Streptokokken (s. S. 214).

Toxic-Shock-Syndrom-Toxin-1 (TSST-1). Dieses Toxin wird von einzelnen, zur TSST-1-Bildung befähigten Stämmen insbesondere in aerobem Milieu und bei Mg²⁺-Mangel produziert. Auch dieses Toxin ist ein Superantigen (s. S. 31 ff.), d.h. es bewirkt eine polyklonale CD4-T-Zell-Aktivierung mit unkoordinierter Freisetzung von TNF- α und IL-2 (Abb. 1.2, s. S. 204 ff.): Es resultiert das Toxic-Shock-Syndrom (TSS).

Exfoliatine. Die *Exfoliatine A* und *B* verursachen das Staphylococcal-Scalded-Skin-Syndrom (SSSS). Diese Serinproteasen binden sich an Zytoskelettproteine (Filaggrine) und lockern die Desmosomen: Innerhalb der Epidermis löst sich das Stratum corneum vom Stratum granulosum, und es entstehen die für das SSSS charakteristischen Blasen.

Resistenz gegen äußere Einflüsse

S. aureus gehört zu den widerstandsfähigsten humanpathogenen Bakterien überhaupt. Er übersteht Hitze einwirkung von 60 °C über 30 min; erst bei höheren Temperaturen bzw. längerer Expositionsdauer wird er abgetötet. *S. aureus* passiert den Magen und Darm und erscheint lebend im Stuhl. Aus getrockneten klinischen Materialien und aus Staub

lassen sich die Erreger noch nach Monaten isolieren („Trockenkeim“). Die hohe Tenazität ist ein Grund für die rasche Verbreitung von *S. aureus* im Krankenhaus, den **Staphylokokken-Hospitalismus** (s. S. 998 ff.).

Vorkommen

S. aureus kolonisiert bei 20–50% der gesunden Normalbevölkerung die Haut, insbesondere im Bereich des vorderen Nasenvorhofes und des Perineums, seltener das Kolon, Rektum und die Vagina. Häufig erfolgt die Besiedelung bereits in der Neugeborenenperiode.

Im Krankenhaus kann die Trägerrate bei Ärzten und beim Pflegepersonal über 90% betragen. Bei diesem Personenkreis findet sich der Erreger v.a. im Nasenvorhof, auf den Händen und im Perinealbereich.

Besondere Gefährlichkeit kommt dem Erreger deshalb zu, weil über 80% aller Stämme im Krankenhaus Penicillinase bilden und daher gegen Penicillin G und die meisten seiner Derivate resistent sind. Seit 1962 sind methicillinresistente *S.-aureus*-Stämme, sog. MRSA-Stämme aufgetaucht, die gegen alle β -Laktamantibiotika resistent sind (s. S. 206).

1.1.2 Rolle als Krankheitserreger

Epidemiologie

S. aureus verursacht 70–80% aller Wundinfektionen, 50–60% aller Osteomyelitiden, 15–40% aller Gefäßprotheseninfektionen, bis zu 30% aller Fälle von Sepsis und Endokarditis und 10% aller Pneumonien (ambulant und nosokomial). Er ist damit einer der häufigsten bakteriellen Erreger sowohl von ambulant erworbenen als auch von nosokomialen Infektionen.

Übertragung

Typischerweise wird *S. aureus* durch Schmierinfektion übertragen. Im Krankenhaus erfolgt die Übertragung von *S. aureus* zumeist durch den direkten Kontakt zwischen Patienten, Ärzten und Pflegepersonal über die Hand, z.B. bei der Versorgung von Wunden („Der größte Feind der Wunde ist die Hand des Arztes.“ [Bier]). Häufig entstehen die In-



fektionen auch endogen, d.h. von Haut oder Schleimhaut des Patienten selbst ausgehend.

Pathogenese

Disponierende Faktoren. Infektionen durch *S. aureus* werden durch lokale und systemische disponierende Faktoren begünstigt. Neben Kathetern, Trachealkanülen und Fremdkörperimplantaten spielen verminderte Granulozytenzahl bei Patienten unter Chemotherapie oder funktionelle Phagozytendefekte, wie z.B. bei Diabetes mellitus oder der chronischen Granulomatose eine Rolle. Auch vorgeschädigte Haut, z.B. bei Psoriasis, atopischer Dermatitis oder Unterschenkelulkus, ist eine potentielle Eintrittspforte für *S. aureus*.

Zielgewebe. *S. aureus* kolonisiert primär die äußere Haut und die Schleimhäute.

Gewebsreaktion. *S. aureus* verursacht vorwiegend eitrige Lokalinfektionen der Haut und, von dort ausgehend, Sepsis mit Befall praktisch aller Organe (Abb. 1.1).

Adhärenz. Bei der Verankerung wirken hydrophobe Interaktionen und Adhäsine wie Teichonsäure, der fibrinogenbindende Clumpingfactor (s.o.), thrombin-, fibronektin-, kollagen- und lamininbindende Proteine zusammen. Die Häufigkeit von Wundinfektionen durch *S. aureus* resultiert daraus, daß in Wunden entsprechende Liganden in hohem Ausmaß vorhanden sind (Abb. 1.1 A).

Invasion. Dieser Vorgang wird durch DNase, Phospholipasen, Kollagenasen, Lipase und Hyaluronidase unterstützt: Der Erreger kann tiefer in das Gewebe eindringen und dort mehr Adhäsinsliganden erreichen (Abb. 1.1 B).

Bestandteile der Zellwand, insbesondere Teichonsäure und Peptidoglykan (Murein), aktivieren Komplement (s. S. 79 ff.): Es entstehen die chemotaktischen Faktoren C3a und C5a, so daß in der Folge polymorphkernige Granulozyten in den Herd einwandern und die Eiterbildung in Gang bringen (Abb. 1.1 C).

Etablierung. Bei der Abwehr der Phagozytose im Gewebe kommt der Fibrinkapsel, die durch Koagulasewirkung entsteht, als mechanischer Barriere eine wesentliche Rolle zu. Zum anderen behindern die Zerstörung von Phagozyten durch Leukozidin und durch α -Toxin, die antiphagozytäre Kapsel sowie die Blockade des Fc-Rezeptors durch Protein A die Phagozytose (Abb. 1.1 D).

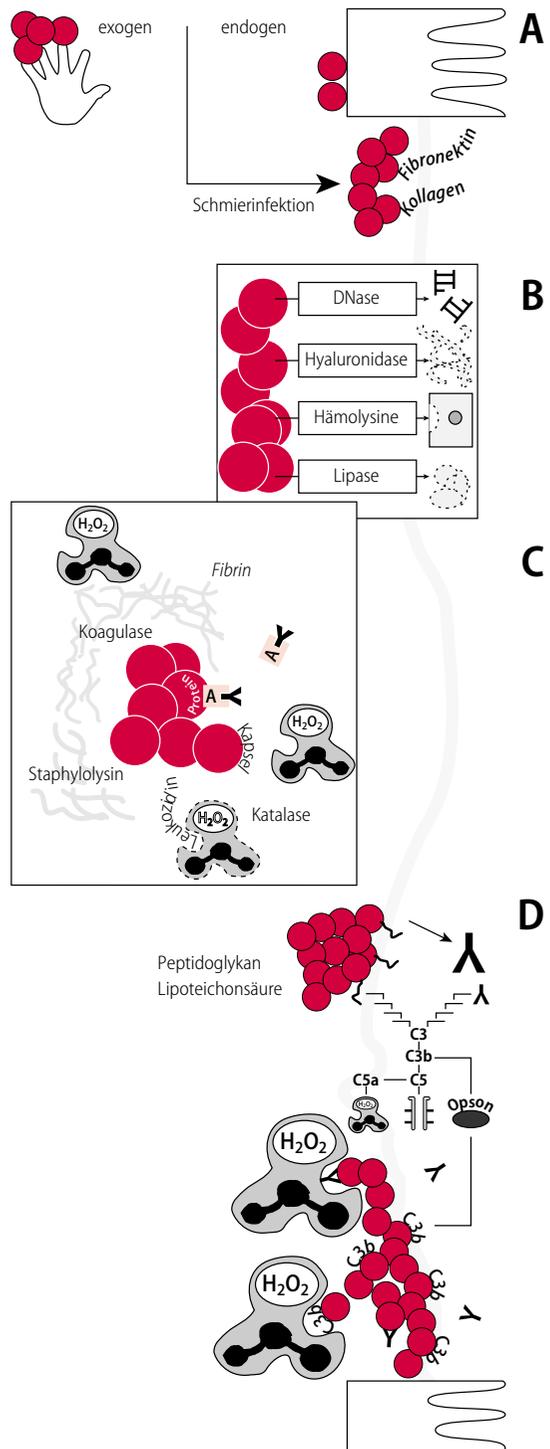


Abb. 1.1 A–D. Pathogenese der Staphylokokken-Eiterung. **A:** Adhärenz, **B:** Invasionsfaktoren, **C:** Etablierung; Abwehr der Phagozytose, **D:** Komplementaktivierung, Eiterbildung

Gewebeschädigung. Beispielhaft für eine lokal begrenzte S.-aureus-Läsion ist der **Abszeß**. Zunächst entsteht durch Koagulasewirkung die Fibrinkapsel, welche die Staphylokokken gegen die Umgebung abgrenzt. Granulozyten gruppieren sich um den Herd. Nach Verbrauch der Nährstoffe im Inneren des Herdes wird durch Staphylolysin die Fibrinkapsel wieder aufgelöst, so daß sich die Bakterien weiter ausbreiten können. Dies wiederum erlaubt den Granulozyten den Zugriff auf die freigesetzten Bakterien, die sich nun wieder vermehren können, da ihnen frische Nährstoffe im Gewebe zur Verfügung stehen. Gleichzeitig baut sich erneut eine Fibrinkapsel auf. Im Inneren des Herdes zerstören die bakteriellen Hämolysine, Leukozidin, DNase und Kollagenase sowie gewebeabbauende Substanzen aus den zerfallenden Granulozyten das Gewebe: Es resultiert die charakteristische **Abszeßhöhle**, wobei sich der Herd in Schüben vergrößert („Stop and go“).

Klinik

Infektionen durch S. aureus lassen sich in drei Gruppen einteilen, nämlich

- Lokalinfectionen, die oberflächlich-eitrig und tief-invasiv verlaufen,
- sowie Sepsis und
- toxinbedingte Syndrome (Tabelle 1.2):

Pyodermien. Häufig spielt sich die Infektion an der Haut oder ihren Anhangsorganen ab und tritt dann als **Abszeß** in Erscheinung. Wenn sich die Infektion an der Wurzel eines Haarbalgs entwickelt, entsteht ein **Furunkel**. Verschmelzen mehrere Furunkel miteinander, entsteht ein **Karbunkel**. Furunkel und Karbunkel finden sich v.a. an Nacken, Axilla oder Gesäß. Sitzt der Furunkel im Nasen- oder Oberlippenbereich, besteht wegen der anatomischen Verhältnisse die Gefahr einer lebensbedrohlichen eitrigen Thrombophlebitis der Vena angularis. Rezidivierende Furunkel und Karbunkel treten gehäuft bei Patienten mit konsumierenden Grunderkrankungen, Stoffwechselkrankheiten (z. B. Diabetes mellitus) und Immundefekten (z. B. Leukämie) in Erscheinung und können der erste Hinweis auf das Vorliegen solcher Erkrankungen sein.

Impetigo contagiosa (Borkenflechte). Diese, auch als kleinblasige Form der Impetigo (s.u. Pemphigus) bezeichnete hochkontagiöse oberflächliche Hautinfektion tritt vorwiegend bei Kindern auf. In 80% aller Fälle wird sie durch A-Streptokokken (s. S. 213 ff.) hervorgerufen, in etwa 20%

durch S. aureus. Es können sich auch beide Erreger in den Herden finden. Typisch sind eitrig Hautbläschen, die sog. Impetigopusteln, die bald nach Entstehen unter Hinterlassung einer charakteristischen „honiggelben“ Kruste platzen. Die Bläschen enthalten massenhaft Erreger.

Infektionen der Hautanhangsorgane. Gefürchtet wegen der Gefahr der schnellen Abszedierung, der Sepsis und der Gefahr der Neugeboreneninfektion ist die **Mastitis puerperalis** stillender Mütter, eine eitrig Entzündung der Milchgänge der laktierenden Brust.

Die eitrig **Parotitis** ist fast immer durch S. aureus ausgelöst, ebenso die **Dakryozystitis**, eine eitrig Entzündung der Tränendrüse, und das **Hordeolum** (Gerstenkorn), eine akute Infektion der Lidranddrüsen.

Postoperative und posttraumatische Wundinfektionen. Als postoperative Komplikationen sind sie in der Chirurgie gefürchtet. In erster Linie werden die Erreger durch Ärzte und Pflegepersonal übertragen. Kurze OP-Dauer und sachgerechtes Operieren tragen dazu bei, postoperative Wundinfektionen zu verhüten. Im Anschluß an intrakranielle Operationen können sich eine eitrig **Staphylokokkenmeningitis** oder **Hirnabszesse** entwickeln, ebenso durch Erregereinschleppung nach offenem Schädel-Hirntrauma.

Osteomyelitis. Die Osteomyelitis bei Neugeborenen entsteht meistens hämatogen über infizierte Katheter und befällt vorwiegend das Mark der langen Röhrenknochen der unteren Extremitäten. In 50% der Fälle läßt sich der Erreger aus Blutkulturen isolieren. Bei Erwachsenen ist eine Osteomyelitis häufig in den langen Röhrenknochen und in den Wirbelkörpern lokalisiert.

Pneumonie, Lungenabszeß, Pharyngitis. Dem Lungenabszeß und der Pneumonie gehen häufig Schädigungen durch Virusinfektionen, Aspiration, Immunsuppression oder Trauma voraus. Eine eitrig S.-aureus-Pharyngitis weist gelegentlich als erstes Symptom auf eine akute Leukämie hin.

Empyeme. Hierunter versteht man Eiteransammlungen in natürlichen Körperhöhlen. Am häufigsten sind Pleura-, Perikard-, Peritoneal-, Gelenk-, Nebenhöhlen- und Nierenbeckenempyem. Je nach Lage werden die Empyeme auch als eitrig Pleuritis, Perikarditis etc. bezeichnet.



Sepsis, Endokarditis. 30% aller Sepsisfälle werden von *S. aureus* hervorgerufen. Die Sepsis (s. S. 915 ff.) kann von primär extravasalen Herden (Abszesse, Wunden, Osteomyelitis, Pneumonie) ausgehen, sie kann ihren Ursprung aber auch in intravasalen Herden haben, wie sie nach Legen eines intravenösen Katheters oder durch kontaminiertes Injektionsbesteck bei i.v. Drogenabusus entstehen. Die Sepsis entwickelt sich bei Patienten mit intravasalen Kathetern fast immer aus einer sekundär entstandenen eitrigen Thrombophlebitis. Häufig besteht bei *S.-aureus*-Sepsis eine ulzerierende Endokarditis mit destruktiven Klappenveränderungen. Eine Endokarditis an der Trikuspidalklappe ist für i.v. injizierende Drogenabhängige typisch: ein dramatisches Krankheitsbild, da die Klappe von Zerstörung mit folgender akuter Herzinsuffizienz bedroht ist.

Staphylococcal-Scalded-Skin-Syndrom (SSSS). Im Anschluß an eine Otitis, Pharyngitis oder eitrige Konjunktivitis durch exfoliatinbildende *S.-aureus*-Stämme kann sich am ganzen Körper ein scharlachförmiges Exanthem, nach weiteren 24–48 h eine großflächige Blasenbildung intraepidermal zwischen Stratum corneum und Stratum granulosum ausbilden. Der Inhalt der Blasen ist zunächst klar und trübt sich nach Einwanderung von Zellen schnell ein. Die Blasen platzen, und die Haut löst sich ab (Epidermolysis acuta toxica, dt. Schälblasensyndrom, Dermatitis exfoliativa neonatorum Ritter von Rittershain). Scalded leitet sich ab von to scald (engl.) verbrühen, da die Läsionen verbrühter Haut ähneln. Die Erkrankung tritt im frühen Säuglingsalter auf. Die Blasen enthalten keine Erreger, weil sie durch Fernwirkung der Toxine entstehen (Ausnahme: Pemphigus neonatorum, s. u.). In seltenen Fällen werden auch immungeschwächte Erwachsene befallen. Als primäre Infektionsquellen kommen staphylokokkenträgendes Pflegepersonal oder Patienten mit *S.-aureus*-Infektionen in Betracht, bei Neugeborenen auch die erregerttragende Mutter.

Differentialdiagnostisch ist das SSSS vom Lyell-Syndrom abzugrenzen, das allergisch bedingt und daher ganz anders, d.h. mit Kortikosteroiden, jedoch nicht mit Antibiotika zu behandeln ist.

Pemphigus neonatorum (großblasige Impetigo). Wenn sich exfoliatinbildende Erreger primär in der Haut absiedeln und dort die Exfoliatine bilden, entstehen Schälblasen lokal an der Infektionsstelle. Der Pemphigus neonatorum ist eine Sonder-

form des SSSS mit der Besonderheit, daß die am Infektionsort entstandenen Blasen Erreger enthalten.

Toxic-Shock-Syndrom (TSS). Dieses schwere Krankheitsbild ist definiert durch drei Hauptsymptome:

- Fieber über 38,9 °C;
- Diffuses makuläres Exanthem, besonders an Handflächen und Fußsohlen, nach 1–2 Wochen übergehend in Hautschuppungen, die sich am ganzen Körper ausbilden können;
- Hypotonie (<100 mm Hg systolisch)

und des weiteren durch Beteiligung von mindestens drei der folgenden Organsysteme:

- Gastrointestinaltrakt: Erbrechen, Übelkeit, Diarrhoe;
- Muskulatur: Myalgien mit Erhöhung des Serumkreatinins bzw. der Phosphokinase;
- Schleimhäute: vaginale, oropharyngeale, konjunktivale Hyperämie;
- Nieren: Erhöhung von Harnstoff und/oder Kreatinin im Serum, Pyurie ohne Nachweis einer Harnwegsinfektion;
- Leber: Erhöhung von Transaminasen, Bilirubin und alkalischer Phosphatase;
- ZNS: Desorientiertheit, Bewußtseinsstörung (Abb. 1.2).

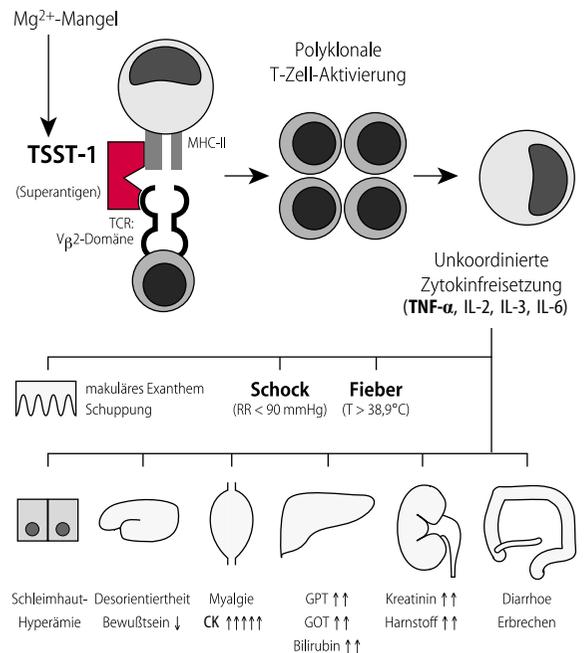


Abb. 1.2. Pathogenese des Staphylokokken-Toxic-Shock-Syndroms