

Häufige infektiöse Enteritiden – Teil 1: Diagnostik

T. Schneider, M. Zeitz

Medizinische Klinik I, Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie, Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Freie Universität Berlin



Enteritische Infektionen manifestieren sich klinisch in der Regel durch Diarrhoe, manchmal in Kombination mit Erbrechen und Fieber. Die Durchfälle können wässrig klar oder auch mit Schleim- oder Blutauflagerungen verbunden sein. In den Industrieländern sind infektiöse Durchfallerkrankungen bei Immunkompetenten meist selbstlimitierend, dauern nur wenige Tage und bedürfen keiner weiteren Diagnostik. Wenn Risikopatienten betroffen sind, Epidemieartige Ausbrüche auftreten, die Erkrankung keine selbst limitierende Tendenz zeigt und bei schwer verlaufender Diarrhoe mit Fieber oder Blutbeimengungen im Stuhl ist jedoch eine eingehende Diagnostik gerechtfertigt.

Für eine optimale Therapie intestinaler Infektionen oder seuchenhygienische Maßnahmen ist ein rationales diagnostisches Vorgehen, das rasch zur Diagnose führt, wichtig (**Abb. 1**). Die mikroskopische Untersuchung des Stuhls ist hierbei der Eckpfeiler. Eine wichtige und kostengünstige Differenzierung der infektiösen Enteritis ist durch den Nachweis oder das Fehlen von Leukozyten im Stuhl möglich. So sind bei Infektionen mit schleimhautinvasiven Erregern meist Leukozyten nachweisbar (»entzündliche Enteritis«). Im Falle von Infektionen mit Enteropathogenen, die die Diarrhoe über Enteroxine oder durch Adhärenz hervorufen, können häufig keine Leukozyten im Stuhl nachgewiesen werden (»nichtentzündliche Enteritis«). Als Erreger für diese Erkrankungen kommen eine Reihe von Viren, Bakterien und Protozoen in Frage. Im Folgenden werden die diagnostischen Möglichkeiten der häufigsten Enteritiserreger besprochen (**Tab. 1**).

Protozoen

Lamblien

Giardia lamblia kommt weltweit vor. Nur wenige Zysten reichen aus, um eine symptomatische Infektion auszulösen. Eine Infektion mit *Giardia lamblia* reicht von der asymptomatischen Erkrankung über akute Diarrhoe bis zur chronischen Durchfallerkrankung.

Die Diagnose wird mikroskopisch durch Nachweis der Zysten und seltener der Trophozoiten im frischen Stuhl gesichert. Die Sensitivität wird durch Untersuchungen von drei zeitlich unterschiedlich abgesetzten Stuhlproben deutlich erhöht (1). Methoden zur Anreicherung der Zysten und wiederholte Stuhluntersuchungen erhöhen die Treffsicherheit. Untersuchungen der Duodenalflüssigkeit und intestinaler Biopsien bringen manchmal ein Ergebnis, wenn die Stuhluntersuchungen negativ sind. Antigen-Capture-ELISAs (enzyme-linked-immuno-sorbent-assay) zum Nachweis von Lamblienantigenen im Stuhl stehen mittlerweile zur Verfügung. Mit monoklonalen Antikörper gegen *Giardia-lamblia*-Zysten kann durch indirekte Fluoreszenzmikroskopie des Stuhls die Sensitivität gegenüber der konventionellen Mikroskopie verdoppelt werden (2). So können die Diagnostik präzisiert und die Anzahl der Stuhluntersuchungen verringert werden. Außerdem verringert sich hierdurch die Notwendigkeit der invasiven Entnahme von Biopsien und Duodenalaspirat.

Dtsch. Med. Wschr. 2001; 126: 527–531
© Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York

Tab. 1 Hauptnachweisverfahren für häufige intestinale Erreger.

Erreger	Nachweisverfahren der 1. Wahl (+) und ergänzende Methoden			
	Stuhlmikroskopie	Stuhlkultur	Serologie	andere
Lamblien	+			Antigen-Capture-ELISA für Stuhl
Amöben	+		(ca. 2 Wochen nach Krankheitsbeginn)	Antigen-Capture-ELISA für Stuhl
Salmonellen		+		
Shigellen		+		
Campylobacter		+	(ca. 1 Woche nach Krankheitsbeginn)	
Yersinien		+	+	
<i>Clostridium difficile</i>				Toxinnachweis (Zytotoxin A)
EPEC		+		
ETEC		+		
EIEC		+		PCR für Pathogenitätsfaktoren
EHEC		+		PCR für SLT-Gen
CMV				Immunhistologie

EPEC = Enteropathogene *Escherichia (E.) coli*; ETEC = Enterotoxische *E. coli*; EIEC = Enteroinvasive *E. coli*, EHEC = Enterohämorrhagische *E. coli*; SLT = Shigella-like-Toxin; CMV = Zytomegalievirus

Amöben

Bei der Amöbiasis handelt es sich in der Regel um eine Infektion des Kolons mit *Entamoeba histolytica*. Es gibt nicht-invasive und invasive Infektionen. Von klinischem Interesse ist die invasive Amöbiasis, die durch eine ulzeröse Colitis (Amöbenruhr) gekennzeichnet ist. Über das Blut können die Erreger die Leber oder in seltenen Fällen auch andere Organe wie Lunge, Gehirn und Haut erreichen und dort Nekrosen (Amöbenabszesse) verursachen.

Im Gegensatz zu anderen invasiven Enteropathogenen findet man im Stuhl dieser Patienten in der Regel keine Leukozyten. Hierdurch kann die Diagnose bei blutiger Diarrhoe bereits wahrscheinlich gemacht und von anderen Enteritiden unterschieden werden. Der Nachweis von typischen Zysten oder Trophozoiten kann mikroskopisch im Stuhl gelingen. Um die für die invasive Amöbiasis typischen Trophozoiten, häufig mit phagozytierten roten Blutkörperchen auch Magnaformen genannt, nachweisen zu können, muss der Stuhl spätestens 30–60 Minuten nach Absetzen untersucht werden. Ist dies nicht möglich, kann das Material durch Formaldehyd konserviert und später analysiert werden. Eine Trichromfärbung, die das Auffinden der Zysten und Trophozoiten erleichtert, ist auch am fixierten Material möglich. Oft sind jedoch auch Anreicherungsverfahren oder Kulturen notwendig. Die Stuhlkultur auf Amöben ist sensitiver als die Standardstuhlkultur mit dem Mikroskop, wird aber nur von wenigen mikrobiologischen Laboratorien angeboten (3). Da die Abgabe der Zysten intermittierend verlaufen kann, sollten mindestens drei zeitlich getrennte Stuhluntersuchungen erfolgen. Auf diese Weise können ca. 85–90% aller Amöbenenteritiden, aber nur 30–50% aller Amöbenabszesse diagnostiziert werden.

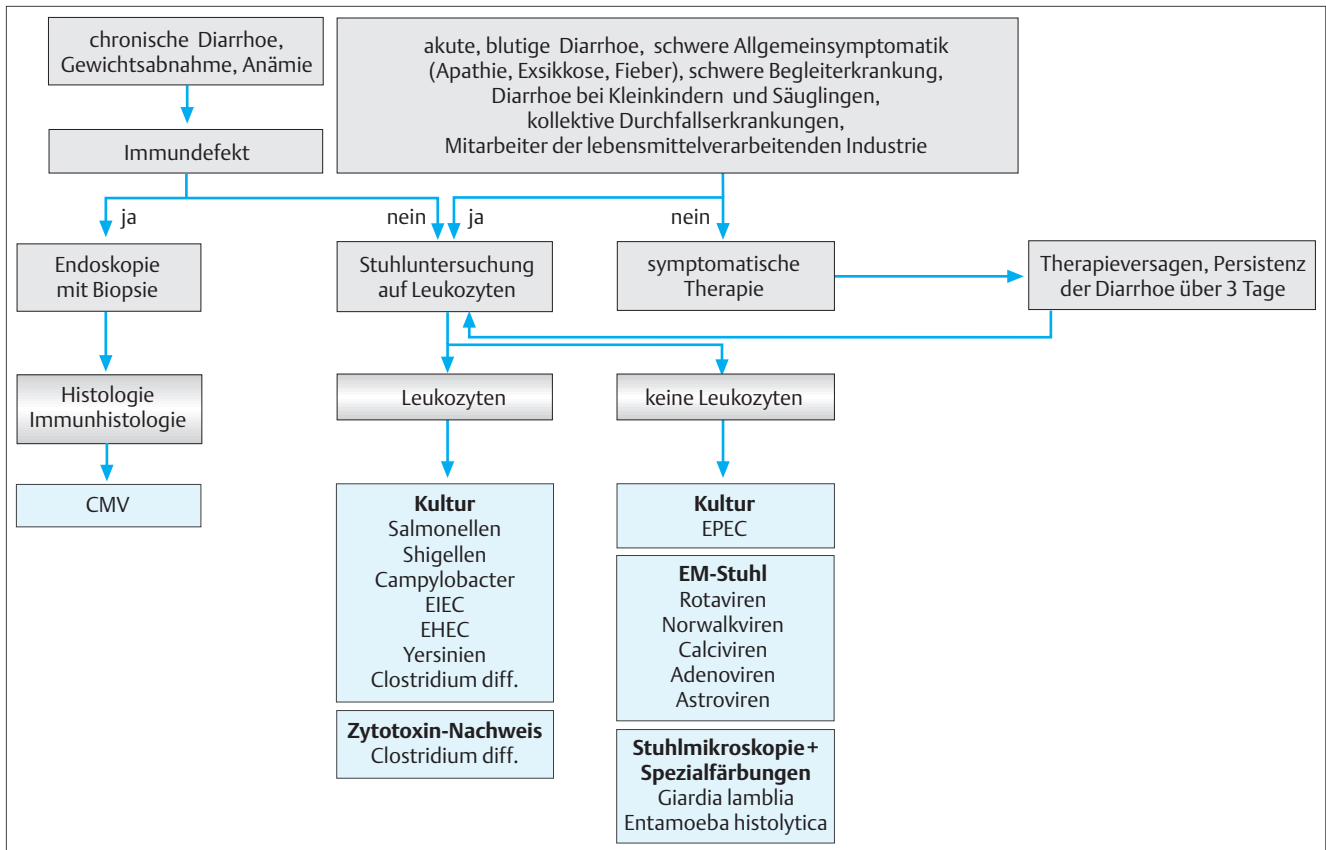


Abb. 1 Diagnostisches Vorgehen bei infektiösen Enteritiden (Abkürzungen siehe Tab. 1).

Neben der Stuhl Diagnostik sind bei der Amöbiasis auch serologische Verfahren nützlich, besonders bei Amöbenabszessen. Ein Nachweis von Antikörpern gegen Amöben im Serum zeigt eine invasive Infektion an. Beim ersten Auftreten von Krankheitssymptomen können die Analysen noch bei 10% der Patienten negativ sein, aber spätestens nach 2 Wochen werden bei allen Patienten Antikörper nachgewiesen. Die Verfahren, die zum Nachweis spezifischer Antikörper gegen Amöben eingesetzt werden sind: indirekter Hämagglutinationstest (IHA), Gegenimmunelektrophorese (CIE), Agar-Gel-Diffusionsagglutinationstest (AGD), ELISA. Mit diesen Methoden können auch bei Leberabszessen in 85–95% der Fälle spezifische Antikörper nachgewiesen werden (4). Im Gegensatz zum IHA, durch den Antikörper gegen Amöben noch nach erfolgreicher Therapie über mehrere Jahre nachgewiesen werden können, werden CIE und AGD in der Regel nach wenigen Monaten wieder negativ. Zur weiteren Unterscheidung zwischen pathogenen und apathogenen Amöben im Stuhl stehen mittlerweile monoklonale Antikörper z. B. gegen Galactoseadhäsine zur Verfügung. Auf dieser Basis konnten Antigen-Capture-ELISAs für den Stuhl entwickelt werden, die eine Sensitivität von 100 und eine Spezifität von 97% haben (5).

kurzgefasst: Für die Diagnosesicherung von Lamblen- oder Amöbeninfektionen sind mikroskopische Verfahren zum Nachweis von Entwicklungsstadien dieser Protozoen im Stuhl geeignet. Wichtig ist, dass mehrere zeitlich versetzte Stuhlproben untersucht werden, und dass die Proben umgehend ins Labor gebracht werden. Bei der Amöbeninfektion muss zwischen pathogenen invasiven und apathogenen nicht-invasiven Formen unterschieden werden. Hierfür stehen verschiedene konventionelle und molekulare Methoden zur Verfügung.

Bakterien

Staphylokokkenenteritis

Nahrungsmittel-bedingte Durchfallerkrankungen sind weltweit häufig und können zu kleineren Epidemien führen. Die Ursache sind Bakterientoxine. Die Diagnose wird in der Regel klinisch gestellt. Kennzeichnend sind eine Inkubationszeit von nur wenigen Stunden, rezidivierendes Erbrechen und Übelkeit, krampfartige Bauchschmerzen und Durchfall. Die Symptome sistieren meist nach 24 Stunden. Eine genaue Labordiagnostik ist nur aus seuchenhygienischen Gründen in Ausnahmefällen indiziert.

Nicht-typhöse Salmonellen als Enteritiserreger

Salmonelleninfektionen gehören weltweit zu den wichtigsten Erregern von Enteritiden. Die Inkubationszeit beträgt wenige Stunden bis zu einem Tag. Typischerweise kommt es zu akutem plötzlichem Brechdurchfall gefolgt von wässrigen Diarrhoen. Dabei kann auch Fieber zwischen 39° und 40° C auftreten. Nach wenigen Tagen klingt die Symptomatik meist wieder ab. Bei resistenzgeschwächten Patienten können die Erreger über den Darm ins Blut gelangen und Sepsis hervorrufen.

Die Methode der Wahl für den Erregernachweis ist die Stuhlkultur. Ab dem ersten Krankheitstag können die Salmonellen angezüchtet werden. Hierfür stehen eine Reihe von Nährböden von unterschiedlicher Selektivität zur Verfügung. Nach entsprechender Anzucht der Erreger können unverdächtige Stämme ausgeschieden und verdächtige mit polyvalenten Seren auf Objektträger durch Agglutination weiter charakterisiert werden. Die endgültige Identifizierung der Serotypen wird bei seltener vorkommenden Salmonellen in einer nationalen Salmonellenzentrale, z.B. am Robert-

Koch-Institut in Berlin durchgeführt. Der Kliniker kann frühestens nach 2–3 Tagen mit einem vorläufigen Ergebnis der Stuhlkultur rechnen. Wichtig ist, bei Säuglingen und Immungeschwächten neben Stuhlkulturen auch Blutkulturen sowie bei entsprechender Symptomatik auch Liquorkulturen durchzuführen. In diesen Fällen ist ein Antibiogramm erforderlich.

Der Antikörpernachweis über die Widalsche Agglutinationsreaktion ist bei der akuten, nur wenige Tage andauernden Salmonellenenteritis ohne diagnostischen Wert, da die Antikörper erst nachweisbar sind, wenn die Erkrankung bereits abgeklungen ist. Andere Methoden wie Nachweis von spezifischen DNS-Abschnitten über Polymerase-Ketten-Reaktion oder der Nachweis von Salmonellenantigenen im Stuhl über Antigen-Capture-ELISA haben bisher keinen praktischen Vorteil in der Diagnostik der Salmonellenenteritis gezeigt (6).

Shigellenenteritis

Die Erreger der bakteriellen Ruhr werden in der Gattung *Shigella* zusammengefasst, zu der vier Spezies gehören: *Shigella dysenteriae* (Verbreitung: Tropen und Subtropen), *Shigella boydii*, die vorwiegend in Vorderasien und in Nordafrika vorkommt, sowie die weltweit verbreiteten Arten *Shigella flexneri* und *Shigella sonnei*. Bei der Mehrzahl der Patienten kommt es nach einer Inkubationszeit von 2–7 Tagen zunächst zu einer Häufung der Stuhlentleerungen. Nach weiteren 1–2 Tagen entwickelt sich eine Diarrhoe, häufig mit blutigen-schleimigen Stuhlentleerungen und krampfartigen Bauchschmerzen, teilweise auch mit Fieber. Bei leichten Verläufen können die typischen Ruhrstühle mit Blut-, Schleim- und Eiterbeimengung auch fehlen.

Der kulturelle Nachweis von Shigellen im Stuhl ist die Methode der Wahl. Neben Stuhl können auch Schleimfetzen, die bei endoskopischen Untersuchungen gewonnen wurden, als Anzuchtmaterial verwendet werden. Shigellen sind gramnegative, sporenlose, unbegeißelte, sich aerob vermehrende Stäbchenbakterien. Shigellen sterben in Stuhlproben schnell ab. Daher sollten die Stuhlproben unmittelbar nach Gewinnung ins Labor zur weiteren Verarbeitung gelangen. Ist dies nicht möglich, muss ein Transportmedium verwendet werden. Für die Isolierung stehen Selektivnährböden zur Verfügung. Die Bestimmung des Shigellenstammes erfolgt aufgrund biochemischer und immunologischer Eigenschaften. Mit einem vorläufigen Ergebnis kann der Kliniker frühestens nach 2–3 Tagen rechnen.

Serologische Untersuchungen auf spezifische Antikörper sind nicht sinnvoll, da sie häufig gar nicht gebildet werden. Außerdem können wegen Antigenverwandtschaften zu anderen Enterobacteriaceae auch gesunde Personen in diesen Tests eine positive Reaktion zeigen.

Campylobacterenteritis

Campylobacterinfektionen des Kolons zählen heute zu den häufigen Ursachen von infektiösen Durchfallerkrankungen und machen bis zu 20% der akuten Enteritiden aus. Am häufigsten sind *C. jejuni* und *C. coli*. Erregerreservoir und wichtigste Infektionsquelle sind Tiere bzw. deren Produkte, so dass eine Infektion in erster Linie durch Fleisch, Milch, Trinkwasser und Haustiere vorkommt. Die Infektion manifestiert sich häufig durch Fieber und akute, heftige Durchfälle (sowohl wässrig als auch blutig). Übelkeit, Erbrechen und abdominelle Schmerzen kommen vor. Ähnlich wie bei der Yersiniose sind extraintestinale Manifestationen (Arthritis, Iridozyklitis, Erythema nodosum oder Cholezystitis) häufig und können richtungsweisend sein. Die Infektion ist zumeist auf eine Woche limi-

tiert, länger dauernde Verläufe kommen ebenso vor wie Rezidive, die bei bis zu 25% der Patienten beobachtet werden.

Leukozyten können im Stuhl von Patienten mit einer Campylobacterenteritis in 66–93% der Fälle nachgewiesen werden. Die Diagnose wird in der Regel durch die Kultivierung des Erregers aus Stuhlproben gesichert. Dabei ist wichtig, dass die Stuhlproben, wenn sie nicht in den nächsten 2 Stunden direkt verarbeitet werden können, kühl bei etwa 4° C aufbewahrt werden, da die Erreger bei z.B. 25° C nur wenige Stunden überleben. Für den Transport stehen auch Transportnährböden zur Verfügung. Durch Selektivnährböden wird einerseits das Wachstum von Campylobacter gefördert, andererseits die Begleitflora gehemmt. Nach 24–48h können typische Kolonien identifiziert werden. Eine weitere Differenzierung der humanpathogenen Campylobacterspezies erfolgt aufgrund ihrer Wachstumeigenschaften bei unterschiedlichen Temperaturen (*C. fetus* wächst optimal bei 25° C, alle anderen Campylobacterarten bei 42–45° C), dem Hippurat-Hydrolysenachweis (ist bei *C. jejuni* positiv, bei allen anderen negativ), der Resistenz gegenüber Antibiotika (so sind *C. jejuni* und *C. coli* gegen Nalidixinsäure empfindlich, *C. fetus* und *C. lardis* jedoch resistent). Mittlerweile stehen auch DNS-Proben zur Identifizierung der Spezies zur Verfügung. Mit serologischen Tests (Komplementbindungsreaktion, Agglutinationstest, Immunfluoreszenztest und ELISA) können Antikörper einige Tage nach Krankheitsbeginn detektiert werden (7). Die Titer sind auch noch lange nach Abklingen der Symptome nachweisbar.

Yersinienenteritis

Yersinien kommen vorwiegend in den gemäßigten Zonen als Erreger von Enteritiden vor. Man unterscheidet zwei Gruppen: *Y. enterocolitica* (mit über 50 Serotypen, am wichtigsten 03 und 09), seltener *Y. pseudotuberculosis* (6 Serotypen). Genaue Inzidenzen der Yersiniosen sind unbekannt; bei Patienten mit Diarrhoe werden Häufigkeiten von 2–4% berichtet. Infektionsquelle sind einheimische Tiere (u.a. Haustiere); Übertragungen (fäkal-oral) erfolgen vor allem durch Milch, Eiscreme, Fleisch oder Trinkwasser. Die Inkubationszeit beträgt 24–72 Stunden, evt. bis zu einer Woche. Als die drei wichtigsten Verlaufsformen unterscheidet man die enteritische (häufigste Form bei Erwachsenen), die pseudoappendizitische (bei Kindern und Jugendlichen) und die sehr seltene septische Verlaufsform. Abdominelle Schmerzen, wässrige oder breiige Durchfälle und Fieber mit einer Dauer von mehreren Tagen sind die typischen Symptome der Yersinienenterokolitis. Bei Kindern über 5 Jahren stehen durch den Mitbefall der mesenterialen Lymphknoten im Ileozökalbereich der rechtsseitige Unterbauchschmerz, evt. auch Erbrechen und Übelkeit im Vordergrund und lassen an eine Appendizitis denken. Häufig (bis ca. 20%) sind extraintestinale Symptome wie Gelenksbeschwerden, Exanthem oder Erythema nodosum, die auch ohne Diarrhoe vorkommen. Obwohl die Mehrzahl der Infektionen selbstlimitierend ist, kommen bei Erregerpersistenz chronische, z.T. über Jahre verlaufende Infektionen vor, die ein diagnostisches wie therapeutisches Problem darstellen können.

Der Erregernachweis in der Stuhlkultur gelingt oft nur bei frischen Infektionen. Es werden wie bei der Salmonelleninfektion Anreicherungs-, Differenzierungs- und Selektivmedien verwendet. Gegebenenfalls wird auch eine 10-tägige Kälteanreicherung bei 2–6° C durchgeführt. Zur Anzuchtung aus Operations- oder Punktionsmaterial (Lymphknoten, Appendix, Resektionsstücke u.a.) und Blut werden Bouillon, Blut- und Endoagar verwendet.

Aufgrund der Schwierigkeiten bei der Anzucht des Erregers liegt der Schwerpunkt der Diagnostik in diesem Fall bei serologischen Nachweisverfahren. Zum Nachweis spezifischer Antikörper werden mehrere Methoden, wie der Agglutinationstiter in der Widal-

Reaktion oder die Mikrotiterverfahren mit O-Antigenen (gekochte Suspensionen von Yersinienkulturen) oder OH-Antigenen (lebende oder durch Formalin abgetötete Yersinien), angewendet. Als signifikant gelten Agglutinationstiter mit OH-Antigenen alleine ab 1:160; mit O- und OH-Antigenen gleichzeitig erfasste Titer ab 1:40 (O-Ag) und 1:80 (OH-Ag) oder eine bei Kontrolluntersuchung nachgewiesene vierfache Titerbewegung. Signifikante Titer können 4 bis 7 Tage nach Krankheitsbeginn nachgewiesen werden. Ein Titermaximum ist 2–3 Wochen nach Krankheitsbeginn zu erwarten. Während die O-Titer bei ausgeheilter Erkrankung wieder rasch negativ werden, können die OH-Titer noch über Monate signifikant erhöht bleiben. Bei der Auswertung ist zu beachten, dass *Y. enterocolitica*-Antigen O9 eine hohe Antigenverwandtschaft zu Brucellenantigenen hat. Die plasmidkodierte sezernierten Proteine (Yop's) sind stark antigen und können für die Serodiagnostik eingesetzt werden. Da es sich um gemeinsame virulenzassoziierte Proteine handelt, können mit diesen Proteinen im Immunoblotverfahren alle Yersinieninfektionen erfasst werden. Western-Blot-Untersuchungen für Yersinien-spezifische IgG, IgA und IgM sind mittlerweile weit verbreitet und haben die serologische Diagnostik deutlich verbessert. IgM-Antikörper gegen Yersinienantigene können mit dieser Methode bereits in den ersten Tagen nach Infektion nachgewiesen werden. Während die IgM-Antikörper 3–6 Monate nach Abheilung der Infektion nicht mehr nachweisbar sind, persistiert die IgA-Antwort 6 Monate bei unkomplizierter Yersiniose und ca. 2 Jahre bei chronische Yersiniose (8). Eine IgG-Antwort kann noch bis zu 6 Jahre nach Abheilung der Erkrankung nachgewiesen werden. Durch Antiseren gegen ein äußeres Membranprotein der Yersinien (YadA) können Yersinien mittels indirekter Immunfluoreszenz in Biopsiematerial direkt nachgewiesen werden (9).

kurzgefasst: Die Salmonellenenteritis und die Shigelleninfektion werden durch die Anzucht des Erregers aus dem Stuhl diagnostiziert. Dies ist auch die Methode der Wahl bei der Campylobakterenteritis. Hier können ergänzend auch serologische Tests weiterhelfen. Bei der Yersinienenteritis gelingt die Erregeranzucht aus dem Stuhl häufig nicht, so dass der Serodiagnostik eine wichtige Rolle zu kommt.

Antibiotika-assoziierte Diarrhoe

16–20% der Krankenhauspatienten weisen eine Besiedlung des Gastrointestinaltraktes mit *Clostridium (C.) difficile* auf. Die klinisch relevanteste Form der Antibiotika-assoziierten Diarrhoe ist die Infektion mit toxinbildenden *C. difficile*.

Die Diagnose einer Antibiotika-bedingten *C. difficile*-Infektion kann durch den Keimnachweis bzw. Toxin-Nachweis im Stuhl oder in der Gewebeprobe gesichert werden. Dabei lässt sich *C. difficile* in der Stuhlkultur leicht nachweisen. Schneller und sensitiver ist der Toxin-Nachweis, der mittels Gewebekultur-Assay, Latex-Agglutinationstest, Enzymimmunoassay, Immunoblot oder neuerdings auch mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) gelingt (10, 11). Die Toxinbestimmung gilt heute als »Goldstandard«. Mittels Toxin nachweis kann auch zwischen einer harmlosen Kolonisierung mit *C. difficile* (kein Toxin nachweis) und einer therapiepflichtigen Erkrankung oder pseudomembranösen Kolitis unterschieden werden.

Die Endoskopie kann die Diagnostik unterstützen und durch den Nachweis der klassischen Läsionen (Abb. 2) eine frühzeitige Therapieeinleitung rechtfertigen und das Ausmaß der pseudomembranösen Kolitis bestimmen (und diese histologisch nachweisen). Die Koloskopie ersetzt aber nicht den Erreger-/Toxin-Nachweis.

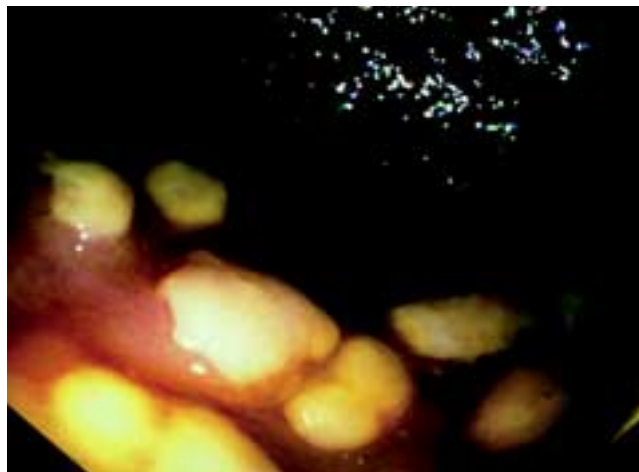


Abb. 2 Typisches endoskopisches Bild einer pseudomembranösen Kolitis.

Escherichia-coli-bedingte Diarrhoe

E. coli gehört zur normalen Darmflora. Es gibt aber einige Vertreter dieser Gruppe, die durch die Bildung bestimmter Pathogenitätsfaktoren zu Erkrankungen führen können. Bei einigen *E. coli* wird die genetische Information für die Pathogenität durch bestimmte Viren (Bakteriophagen) übertragen.

Enteropathogene und enterotoxische E. coli: Infektionen mit enteropathogenen *E. coli* (EPEC) und enterotoxischen *E. coli* (ETEC) betreffen hauptsächlich Kinder. Die Durchfälle sind wässrig, in der Regel ohne Blut- oder Schleimbeimengungen und können durch Flüssigkeitsverlust in einigen Fällen zu schweren lebensbedrohlichen Dehydratationszuständen bei den Kindern führen. Darüber hinaus ist ETEC der bei der Reisediarrhoe am häufigsten gefundene Erreger. Gelegentlich verursacht er auch lokale Epidemien von Durchfällen durch kontaminierte Speisen oder Getränke. Die Verdachtsdiagnose sollte klinisch gestellt werden. Eine definitive Diagnosesicherung ist nur aus seuchenhygienischen Gründen oder wegen wissenschaftlicher Fragestellungen gerechtfertigt.

Enteroinvasive E. coli (EIEC): Zwischen EIEC und Shigellen gibt es eine große Antigenverwandtschaft. Deshalb sollten Dysenteriefälle, bei denen keine Shigellen nachweisbar sind, auf EIEC getestet werden. Auch hier kodieren Plasmide für die pathogenen Eigenschaften. Für den Nachweis mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) werden Sequenzen aus diesen Plasmiden genutzt.

Enterohämorrhagische E. coli (EHEC): Infektionen mit *E. coli* O157:H7 können zu nicht-blutigen und blutigen Durchfällen, hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS), thrombozytopenischer Purpura (TTP) und Tod führen (12). Nach der Infektion mit EHEC treten oft ab dem 2.–3. Krankheitstag blutige Stühle auf. Die Durchfälle gehen in der Regel mit Fieber und Leukozytose einher. Wegen der Entwicklung schwerer Verlaufsformen mit HUS oder TTP kommt dieser Erkrankung mittlerweile eine große Bedeutung zu. Bei Ausbrüchen in den USA mussten 23% der infizierten Patienten stationär aufgenommen werden, 6% entwickelten ein HUS oder eine TTP, und 1% starben.

An diese Erkrankung sollte auf jeden Fall bei Patienten, besonders bei Kindern unter 5 Jahren und bei älteren Personen, mit blutigen Durchfällen, Fieber und Leukozytose gedacht werden. Die Leukozytenuntersuchung im Stuhl ist in diesem Fall wenig hilfreich, da bei dieser Infektion sowohl Fälle mit als auch ohne Leukozyten im Stuhl vorkommen. Als Screening-Test eignet sich die Anzucht auf

dem Sorbitol-MacConkey-Agar. Sorbitol-negative Kolonien sollten dann mit *E. coli*-O157-Antisera getestet werden. Allerdings konnte auch gezeigt werden, dass einige *E. coli* O 157:H7 Sorbitol fermentieren und so leicht übersehen werden können (13). Außerdem kann das Shigella-like-Toxin (SLT)-Gen bei der Kultivierung verloren gehen (14). Deshalb sollten verdächtige *E. coli*-Stämme in Referenzzentren analysiert und mit DNS-Proben mittels PCR auf das SLT-Gen untersucht werden.

Das Referenzlabor für enteritische bakterielle Erreger ist das Hygieneinstitut Hamburg, Abteilung für Bakteriologie, Marckmannstr. 129a, 20539 Hamburg, Leiter: Prof. Dr. J. Bockemühl.

kurzgefasst: Entwickelt ein Patient nach 7 oder mehr Tagen Krankenhausaufenthalt eine Durchfallerkrankung, ist eine *C. difficile*-Infektion die wahrscheinlichste Diagnose. Die Infektion wird durch den Nachweis von Zytotoxinen oder in manchen Fällen auch durch die Endoskopie gesichert. Von den durch *E. coli* hervorgerufenen Diarrhoeen kommt der EHEC-Infektion eine besondere Bedeutung zu, da sie zu schweren lebensbedrohlichen Komplikationen, wie das hämolytisch urämische Syndrom (HUS) oder thrombozytopenische Purpura (TTP), führen können. Die Diagnose wird in Speziallabors durch die Kombination aus Anzucht und Toxinnachweis gesichert.

Viren als Erreger gastrointestinaler Infektionen

Enteropathogene Viren sind eine häufige Ursache von meist nicht-entzündlichen gastrointestinalen Infektionen bei Kindern (Rotaviren, Caliciviren, Astroviren), aber auch bei Erwachsenen besonders im höheren Lebensalter (Rotaviren der Gruppe B, Calici-, Astro-, Norwalk-, Adenoviren) (15). Rotaviren gehören weltweit zur häufigsten Ursache von Durchfallerkrankungen bei Kindern. Hierbei sind epidemische Ausbrüche in Kindergärten oder Kinderstationen nicht selten und unterstreichen die hohe Kontagiosität. Genauso sind Ausbrüche von Durchfallerkrankungen in Altersheimen durch Norwalk-, Astro- und Caliciviren bekannt geworden. Die Diagnostik ist bei Immunkompetenten von rein wissenschaftlichem oder epidemiologischem, seuchenhygienischem Interesse und wird deshalb hier nicht abgehandelt.

Zytomegalievirus (CMV)

CMV ist ein häufiger pathogener Erreger im Gastrointestinaltrakt bei immunsupprimierten Patienten. Die CMV-Infektion des Gastrointestinaltraktes ist bei HIV-infizierten Patienten ein Krankheitsbild des fortgeschrittenen AIDS, wenn die CD4-Lymphozytenzahl unter 100/µl liegt. Am häufigsten ist zwar das Kolon betroffen, doch können auch alle anderen Abschnitte des Verdauungstraktes befallen werden. Liegt eine CMV-Kolitis vor, klagen die Patienten oft über heftige abdominale Schmerzen und können blutige, wässrige Stühle absetzen. Die Patienten leiden unter starkem Gewichtsverlust, Fieber, Übelkeit und Brechreiz. Endoskopisch findet man meist fleckförmige Rötungen, Schleimhautblutungen und Ulzerationen. Die Diagnose wird histologisch durch den Nachweis von nukleären Einschlusskörpern oder von Eulenaugenzellen gestellt. Der Erreger kann aus Biopsiematerial angezüchtet werden. CMV kann durch enzym- oder fluoreszenzmarkierte monoklonale Antikörper oder durch Hybridisierung mit spezifischen DNS-Proben in der Histologie identifiziert werden. Im Blut können bei frischer Infektion sowohl mittels PCR CMV-spezifische DNS als auch häufig das Kernantigen pp65 mittels Immunfluoreszenztechniken nachgewiesen werden.

Resümee

Die Diagnostik infektiöser Enteritiden ist in den letzten Jahren deutlich umfangreicher und komplexer geworden. Dies hat mehrere Gründe. Eine zunehmende Zahl von immunsupprimierten Patienten weist ein anderes Erregerspektrum auf, wobei es zu lebensbedrohlichen intestinalen Infektionen wie mit dem Zytomegalievirus kommen kann. Eine rechtzeitig gestellte Diagnose kann in diesem Fall lebensrettend sein. Andererseits hat man neue Erreger als Auslöser von Enteritiden erkannt, wie z.B. die EHEC-Infektionen, die erst mit modernen molekularbiologischen Methoden gut charakterisiert werden konnten. Durch Verwendung von monoklonalen Antikörpern zum Nachweis erregerspezifischer Antigene im Stuhl und Anwendung molekularbiologischer Techniken wie Hybridisierung und PCR zum Nachweis erregerspezifischer Nukleinsäureabschnitte ist die Diagnostik auch der infektiösen Enteritiden deutlich verbessert worden.

Literatur

- Goka AKJ, Rolston DDK, Mathan VI, Farthing MJG. The relative merits of faecal and duodenal juice microscopy in the diagnosis of giardiasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990; 84: 66-67
- Winiacka-Krusnell J, Linder E. Detection of *Giardia lamblia* cysts in stool samples by immunofluorescence using monoclonal antibody. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 218-222
- Irusen EM, Jackson TFHG, Simjee AE. Asymptomatic intestinal colonization by pathogenic *Entamoeba histolytica* in amebic liver abscess. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 889-893
- Hearly GR. Immunologic tools in the diagnosis of amebiasis: epidemiology in the United States. *Rev Infect Dis* 1986; 8: 239-245
- Abd-Alla M, Jackson TFHG, Gathirim V, El-Hawey AM, Ravdin JI. Differentiation of pathogenic from nonpathogenic *Entamoeba histolytica* infection by detection of galactose-inhibit-able adherence protein antigen in sera and feces. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 2845-2850
- Widjoatmodjo MN, Fluit AC, Torensma R, Verdonk GPHT, Verhoef J. The magnetic immuno polymerase chain reaction assay for direct detection of salmonellae in fecal samples. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 3195-3199
- Herbrink P, van den Munckhof HAM et al. Human serum antibody response in *Campylobacter jejuni* enteritis as measured by enzyme-linked immunosorbent assay. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1988; 7: 388-393
- Heesemann J. Enteropathogene Yersinien. Pathogenitätsfaktoren und neue diagnostische Methoden. *Immun u Infekt* 1990; 18: 186-191
- Hoogkamp-Korstanje JAA, de Koning J, Heesemann J. Persistence of *Yersinia enterocolitica* in man. *Infection* 1988; 16: 81-85
- Woods GL, Iwen PC. Comparison of a dot immunobinding assay, latex agglutination, and cytotoxin assay for laboratory diagnosis of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Microbiol* 1990; 31: 507-511
- Wren BW, Heard SR, Al-Saleh AI, Tabaqchali S. Characterization of *Clostridium difficile* strains by polymerase chain reaction with toxin A- and B-specific primers. *J Med Microbiol* 1993; 38: 109-113
- MacDonald KL, O'Leary NJ, Cohen ML et al. *Escherichia coli* O157:H7, an emerging gastrointestinal pathogen. *JAMA* 1988; 259: 3567-3570
- Gunzer F, Bohm H, Russmann H, Bitzan M, Aleksic S, Karch H. Molecular detection of sorbitol-fermenting *Escherichia coli* O157 in patients with hemolytic-uremic syndrome. *J Clin Microbiol* 1992; 26: 2006-2012
- Karch H, Meyer Tet al. Frequent loss of Shiga-like toxin genes in clinical isolates of *Escherichia coli* upon subcultivation. *Infect Immun* 1992; 60: 3464
- Höhne M, Schreier E. Lebensmittelassoziierte Virusinfektionen. *Bundesgesundheitsbl* 2000; 43: 770-776
- Robey S, Gage W, Kuhajda F. Comparison of immunoperoxidase and DNA in situ hybridization techniques in the diagnosis of cytomegalovirus colitis. *Am J Clin Pathol* 1988; 89: 666-671

Korrespondenz

Prof. Dr. med. Martin Zeitz

Innere Medizin I

Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie

Universitätsklinikum Benjamin Franklin

der Freien Universität

Hindenburgdamm 30

12200 Berlin