

Hans-Jochen Hagedorn,  
Jörg E. Hoppe und  
Carl Heinz Wirsing von König

**Bei kritischer und gezielter Anwendung der heute zur Verfügung stehenden bakteriologischen und serologischen Testverfahren ist die Klärung der Verdachtsdiagnose Keuchhusten zuverlässig möglich, sofern die Besonderheiten des Krankheitsverlaufes und der Probenentnahme berücksichtigt werden.**

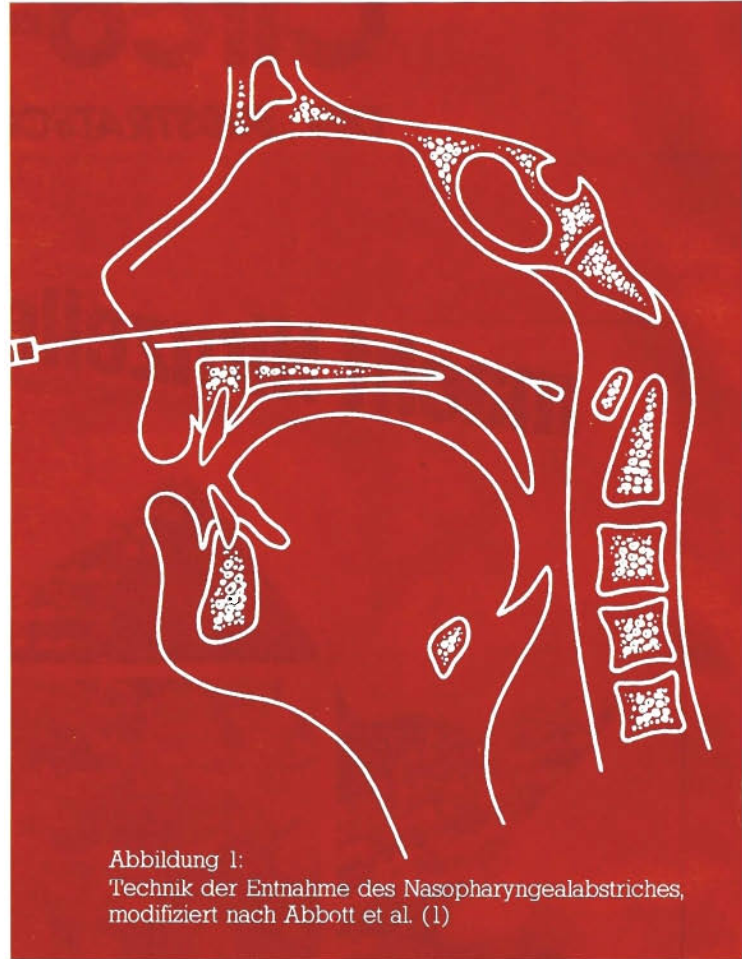


Abbildung 1:  
Technik der Entnahme des Nasopharyngealabstriches,  
modifiziert nach Abbott et al. (1)

# Keuchhusten

## Ein grundsätzlicher Wandel in der Diagnostik

### Einleitung

In der Bundesrepublik Deutschland hat die Keuchhustenzinzidenz in den letzten zehn Jahren wieder deutlich zugenommen. Die Zahl der Erkrankungsfälle wird auf 100 000 pro Jahr geschätzt (23). Der Keuchhusten ist keineswegs nur eine harmlose Kinderkrankheit. Bei Säuglingen und Kleinkindern können als Komplikationen Bronchopneumonien, Atelektasen und Bronchiektasen

Medizinaluntersuchungsstelle Herford;  
Abteilung Medizinische Mikrobiologie  
(Direktor: Professor Dr. med. Herbert  
Werner), Hygiene-Institut der Universität  
Tübingen; Institut für Hygiene und  
Laboratoriumsmedizin (Direktor: Pro-  
fessor Dr. med. Horst Finger),  
Städtische Krankenanstalten Krefeld

aufzutreten. Besonders gefürchtet ist die Keuchhusten-Enzephalopathie, deren Hauptsymptome Krämpfe und Bewußtlosigkeit sind. Die Letalität der Erkrankung ist niedrig. Sie liegt seit 1966 unter 0,1 pro 100 000 Einwohner und betrifft in über 70 Prozent Säuglinge in den ersten sechs Lebensmonaten (3).

Die meisten Keuchhusten-Patienten werden dem Arzt vorgestellt, wenn ca. vier bis sechs Wochen nach der Infektion die typischen stakkatoartigen Hustenanfälle im Stadium convulsivum auftreten. Dann ist die Diagnose klinisch in der Regel leicht zu stellen. In der symptomfreien Inkubationszeit, der Frühphase der Erkrankung (Stadium catarrhale) und bei atypischem Verlauf kann dies jedoch schwierig

oder unmöglich sein. Dann ist die Verdachtsdiagnose nur durch Laboruntersuchungen zu sichern. Hierzu werden meist die Leukozytenzählung und das Differentialblutbild durchgeführt. Die Befunde geben jedoch in vielen Fällen keinen eindeutigen Hinweis auf die Genese der Erkrankung (25, 26). Die bakteriologische und serologische Keuchhustendiagnostik wird nur in geringem Umfang in Anspruch genommen, da nach weitverbreiteter Ansicht diese Verfahren wenig leistungsfähig sind. In den letzten Jahren sind jedoch entscheidende Verbesserungen erreicht worden. Sie betreffen die optimale Gewinnung von Untersuchungsmaterial, die Methoden zum Nachweis der Keuchhustenerreger und die Antikörpertests.

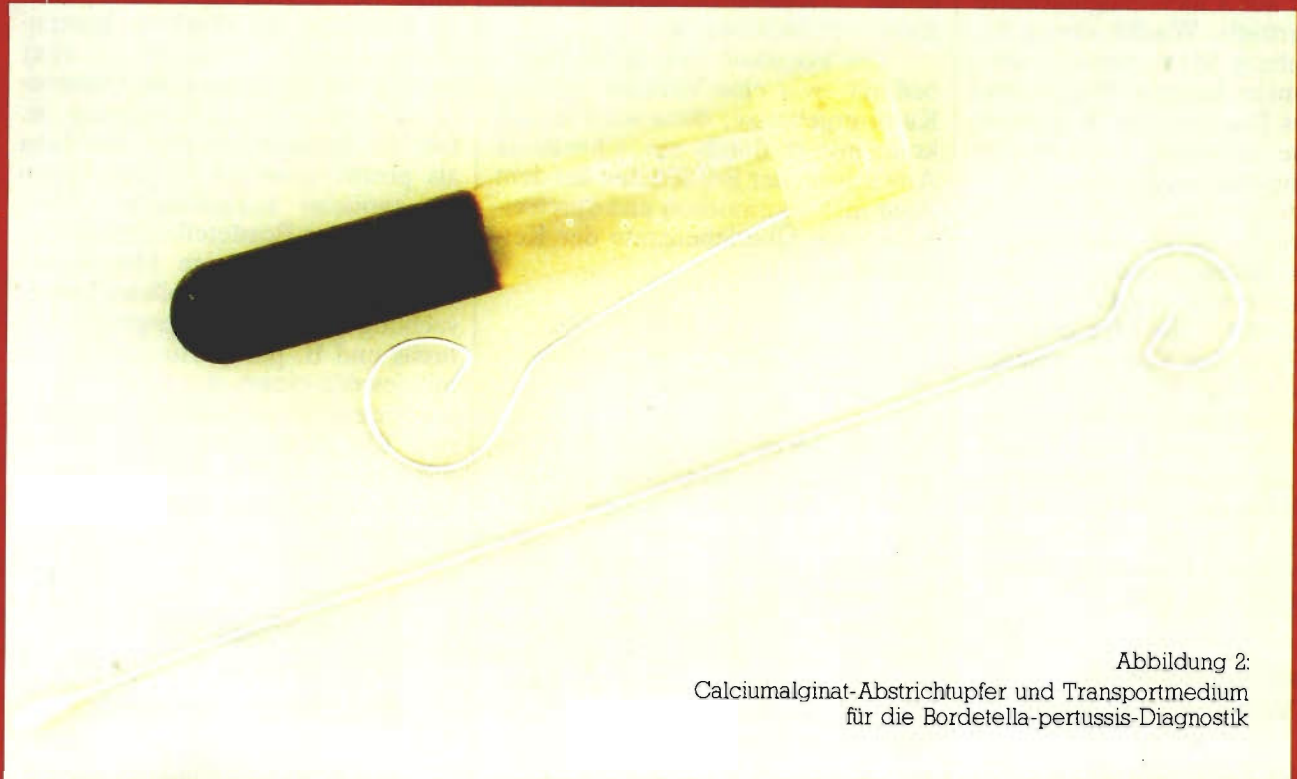


Abbildung 2:  
Calciumalginat-Abstrichtupfer und Transportmedium  
für die Bordetella-pertussis-Diagnostik

## Pathogenese und Verlauf der Keuchhusten- erkrankung

Erreger des Keuchhustens ist *Bordetella pertussis*, während *Bordetella parapertussis* zu einem selteneren pertussiformen Krankheitsbild führt. Als natürlicher Standort der Bordetellen sind die Schleimhäute des Respirationstraktes des Menschen anzusehen.

Die Übertragung der Erreger erfolgt im allgemeinen durch Tröpfcheninfektion. In der ein- bis zweiwöchigen Inkubationszeit vermehren sich die Keuchhustenbakterien ausschließlich auf den Zilien der Epithelzellen der Atemwege (8, 11, 20). Bei typischem Krankheitsverlauf folgt dann das Stadium catarrhale. Das klinische Erscheinungsbild dieser ebenfalls bis zu zwei Wochen andauernden, relativ symptomarmen Krankheitsphase ist dem

grippaler Infekte ähnlich. Zu dieser Zeit erreicht die Erregerausscheidung ihr Maximum, die Patienten sind in diesem Stadium hochinfektiös (3, 15).

Die Elimination der Bordetellen ist vier bis sieben Wochen nach der Infektion abgeschlossen (15). Somit sind die Keuchhustenbakterien im Stadium convulsivum nur noch kurze Zeit nachweisbar. Erst jetzt treten aber die für das Krankheitsbild charakteristischen Hustenanfälle auf. Das Stadium convulsivum dauert vier bis acht, ausnahmsweise bis zu zwanzig Wochen und mehr (11, 20). Nach heutiger Auffassung ist ursächlich für die Hustenattacken im Stadium convulsivum nicht der Keuchhustenerreger selbst, sondern ein von ihm gebildetes, als Pertussis-toxin bezeichnetes Protein. Dieses verhält sich prinzipiell wie andere bakterielle Ektotoxine (zum Beispiel Diphtherie-, Tetanus- und Cholera-toxin). Es bindet sich an Zellrezeptoren, bewirkt hierdurch

zelluläre Funktionsänderungen und ist therapeutisch nicht mehr beeinflussbar (10).

## 1. Bakteriologische Diagnostik des Keuchhustens

### Entnahme von Untersuchungsmaterial für den Erregernachweis

Die Methode der Wahl ist die Gewinnung von Untersuchungsmaterial mittels Nasopharyngealabstrich. Daß hierdurch höhere Isolierungsraten erzielt werden als mit der Keuchhustenplatte, ist schon lange bekannt (5). Nur dieses Verfahren ermöglicht einen Abstrich von den ziliären Epithelzellen des Respirationstraktes unter ambulanten Bedingungen. Für den Nasopharynge-

alabstrich sollten ausschließlich dünne, biegsame Drahttupfer mit kleinem Kopf aus Calciumalginatwatte (em-te Vertrieb, Wischhofsweg 32, 2000 Hamburg 54) verwendet werden. Normale Baumwollwatte und Tupfer aus Dacron oder Rayon ergeben eine geringere Ausbeute an vermehrungsfähigen Keimen (14).

Die technische Durchführung des Abstriches ist in Abbildung 1 dargestellt. Während eine Hilfsperson die Arme und den Oberkörper des Kindes hält, fixiert der Untersucher den Kopf des Kindes zwischen seinem Arm und Thorax. Mit der anderen Hand schiebt er den Tupfer möglichst flach durch den Nasengang bis zur hinteren Rachenwand und beläßt ihn dort für fünf bis zehn Sekunden. Bei der Materialentnahme kann ein Hustenreiz ausgelöst werden (1, 12, 19).

### Probenvorbereitung und Versand der Probe

Bei der Probenentnahme ist zu berücksichtigen, daß für den Erregernachweis prinzipiell zwei Methoden zur Verfügung stehen: der mikroskopische Direktnachweis mit der Immunfluoreszenz und die kulturelle Anzucht. Für den Direktnachweis werden von einem Abstrichtupfer zwei Objektträgerausstriche (paralleler Nachweis von *B. pertussis* und *B. parapertussis*) angefertigt. Nach Lufttrocknung sind diese versandfertig.

Für die kulturelle Diagnostik muß der Abstrichtupfer sofort nach der Materialentnahme in ein spezielles Transportmedium gesteckt werden, da Bordetellen gegen Austrocknung empfindlich sind (Abbildung 2). Das gegenwärtig optimale Transportmedium ist ein Kohle-Pferdeblut-Agar mit Cephalaxin-Zusatz nach Regan und Löwe (21). Andere handelsübliche Transportmedien für die bakteriologische Diagnostik ergeben geringere Keimausbeuten (14).

Während des Transportes der Abstriche zum Labor sollte eine längere Kälteexposition vermieden werden. Ist Postversand erforderlich, soll der Tupfer im Transport-

medium bis zum Nachmittag des folgenden Tages bei  $36^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$  vorbrütet (Keimanreicherung) und dann verschickt werden.

Die Vorinkubation in der Praxis bedingt zwar eine Verzögerung der Kulturergebnisse; diese wird jedoch kompensiert durch ein schnelleres Anwachsen der Bordetellen auf dem Agar im Laboratorium und durch eine höhere Überlebensrate der Keime (14, 21).

### Erregernachweis im Laboratorium

Mit der direkten Immunfluoreszenz kann man Keuchhustenbakterien in Ausstrichen mittels FITC-markierter spezifischer Antikörper innerhalb weniger Stunden nach Probeneingang nachweisen. Die Anzucht der Erreger erfordert drei bis fünf Tage. Die Kulturergebnisse werden wesentlich durch die Nährbodenzusammensetzung beeinflusst. Nach den Erfahrungen verschiedener Autoren (7, 13, 21) ist Kohle-Pferdeblutagar mit Cephalaxin das beste Kulturmedium (22, 24).

Der immunfluoreszenzoptische und der kulturelle Bordetella-Nachweis sind keine alternativen Verfahren, sondern ergänzen einander. Nach eigenen Erfahrungen fanden sich in einem Kollektiv von 230 in Kultur und/oder Immunfluoreszenz positiven Abstrichproben übereinstimmend positive Resultate mit beiden Methoden nur in 30,9 Prozent der Fälle. Isoliert positive Kulturbefunde ergaben sich für 23,9 Prozent der Patienten. Ausschließlich mit der Immunfluoreszenz bei negativer oder nicht auswertbarer Kultur (Überwucherung mit Cephalaxin-resistenten Mikroorganismen) gelang der Erregernachweis in insgesamt 45,2 Prozent der Abstriche (2). Der hohe Anteil isoliert positiver Immunfluoreszenzbefunde läßt sich dadurch erklären, daß mit dieser Methode sowohl vermehrungsfähige als auch abgestorbene Keuchhustenbakterien nachgewiesen werden können. Somit ergibt diese Methode auch dann positive Ergebnisse, wenn eine Anzucht der Bordetellen nicht mehr gelingt.

Andererseits sind neben falsch negativen Befunden infolge zu geringer Sensitivität auch falsch positive Resultate im direkten Immunfluoreszenztest möglich. Hier kommt der Erfahrung des Untersuchers entscheidende Bedeutung zu. Der Direktnachweis darf nur dann als positiv gewertet werden, wenn die typische kokkobazilläre Morphologie der Bordetellen erkennbar und eine ringförmige Fluoreszenz vorhanden ist. Bei paralleler Untersuchung mit Antiseren gegen *B. pertussis* und *B. parapertussis* darf nur mit jeweils einem der beiden Antikörper ein positiver Befund resultieren. Ein gleichzeitig positiver Test mit beiden Antisera muß als unspezifisch und daher negativ gewertet werden (19).

## 2. Serologische Diagnostik des Keuchhustens

Zirkulierende Antikörper gegen *B. pertussis* werden während der Erkrankung erst ab dem 15. bis 25. Tag nach Beginn der klinischen Symptomatik, in Einzelfällen aber auch schon früher gefunden. Die Antikörpertiter erreichen ihre höchsten Werte in der 8. bis 10. Woche nach Krankheitsbeginn (18, 26). Zur Serologie sind Agglutinationsverfahren, Komplementbindungsreaktionen, Immunfluoreszenztests und Enzymimmunoassays beschrieben worden (4, 9, 16, 18, 26). In einem Kollektiv von 260 Patienten mit Keuchhustenverdacht fanden sich agglutinierende und komplementbindende Antikörper nur in 25 Prozent bzw. 30 Prozent der Fälle, während der Nachweis spezifischer IgA-, IgM- und IgG-Antikörper mit dem Enzymimmunoassay (EIA) bei 95 Prozent der Patienten möglich war (26).

IgA-Antikörper gegen Bordetellen werden nur bei der natürlichen Infektion, nicht aber nach Impfung gebildet (18) und sind in den meisten Fällen nicht länger als sechs Monate nachweisbar. Sie werden nur selten auch bei gesunden Personen gefunden. Möglicherweise

handelt es sich hierbei um gesunde Keimträger (26). Bei der Interpretation der Befunde ist zu berücksichtigen, daß Säuglinge in den ersten Lebensmonaten IgA-Antikörper nicht oder nur in geringem Umfang bilden (18). Die Diagnose muß sich dann auf den IgM-Antikörpernachweis stützen. Dieser Test hat allerdings eine geringere diagnostische Spezifität, da auch die Keuchhusten-Schutzimpfung die IgM-Antikörpersynthese induziert und falsch positive Befunde, bedingt durch gemeinsame Antigene von Bordetellen und anderen gramnegativen Bakterien, möglich sind (18, 26).

Das sicherste serologische Verfahren zum Nachweis eines Keuchhustens ist eine Serokonversion von negativ zu positiv beziehungsweise ein signifikanter Titeranstieg in zwei Serumproben, die im Abstand von 14 Tagen entnommen werden. In der Praxis genügt jedoch in den meisten Fällen eine einmalige Untersuchung, wenn der serologische Befund differenziert nach Immunglobulinklassen mit dem EIA erstellt wird. Dieses Verfahren hat sich für die Pädiatrie auch deshalb als besonders geeignet erwiesen, da es mit Kapillarblut durchgeführt werden kann und den Kindern eine Venenpunktion erspart bleibt.

### 3. Indikationen für die bakteriologische und serologische Diagnostik

Die Methode der Wahl für die frühzeitige Diagnose der Bordetella-Infektion ist der Erregernachweis mittels Kultur und direkter Immunfluoreszenz. Diese Verfahren sind zum Nachweis von Kontaktinfektionen (Umgebungsuntersuchungen) in der Inkubationszeit und zur differentialdiagnostischen Abklärung respiratorischer Krankheitsbilder (Stadium catarrhale) indiziert. Die möglichst frühzeitige Diagnose der Bordetellainfektionen ist wünschenswert, da nur eine kurz nach der Infektion beginnende antibakterielle Therapie den Verlauf der Erkran-

kung günstig beeinflußt, die Ausscheidungsdauer der Erreger verkürzt und dadurch die Gefahr von Kontaktinfektionen reduziert (6, 17). Die Bordetella-Antikörpertests sind speziell in der zweiten Erkrankungsphase, dem Stadium convulsivum, sinnvoll. Ihre Hauptindikation ist die Differentialdiagnose länger bestehender Krankheitsbilder mit uncharakteristischer Hustensymptomatik.

Problematisch bleibt, trotz aller Fortschritte der Keuchhustendiagnostik, die Sicherung der Befunde im frühen Konvulsivstadium. Hier überlappen sich die Endphase der Erregerausscheidung und die beginnende Antikörpersynthese. Daher sollten bei klinischem Verdacht sowohl der Erregernachweis versucht als auch parallel eine erste Antikörperbestimmung veranlaßt werden. Führen die Untersuchungen nicht zu einer eindeutigen Aussage, kann die Beurteilung der Antikörperkinetik nach Entnahme eines Zweitserums erfolgen.

Bei kritischer und gezielter Anwendung der bakteriologischen und serologischen Verfahren ist die Klärung der Verdachtsdiagnose Keuchhusten heute zuverlässig möglich, sofern die Besonderheiten des Krankheitsverlaufes und der Probenentnahme berücksichtigt werden.

Die Ziffern in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis im Sonderdruck, zu beziehen über die Verfasser.

#### Anschriften der Verfasser:

Privatdozent Dr. med. habil.  
Hans-Jochen Hagedorn  
Lübbertorwall 18  
4900 Herford

Dr. med. Jörg E. Hoppe  
Universitätskinderklinik  
Rümelinstraße 19-23  
7400 Tübingen 1

Dr. med.  
Carl Heinz Wirsing von König  
Institut für Hygiene und  
Laboratoriumsmedizin der  
Städtischen Krankenanstalten  
Lutherplatz 40  
4150 Krefeld 1

## Ulkuetherapie: Vier Wochen sind besser

In den vergangenen Jahren sind mehrfach Berichte erschienen, in denen einer symptomatischen Therapie bis zum Verschwinden der Ulkussymptome das Wort geredet wurde. So hatte sich zum Beispiel kein Unterschied hinsichtlich der Heilungsraten zwischen einer Gruppe, die eine Woche lang bis zum Verschwinden der Symptome behandelt worden war, und einer zweiten Gruppe, die sechs Wochen lang mit einem H<sub>2</sub>-Blocker therapiert wurde, ergeben.

Die Autoren führten bei 48 Patienten mit einem symptomatischen Ulcus duodeni eine H<sub>2</sub>-Blocker-Therapiestudie durch. Die Hälfte der Patienten erhielt 1 g Cimetidin/Tag über vier Wochen, die andere Hälfte nur in der ersten Woche den H<sub>2</sub>-Blocker und dann für die restlichen drei Wochen ein Placebo-Präparat.

Die Ulkussymptome wurden täglich auf einer visuellen Analogskala registriert; die Studie wurde doppeltblind ausgelegt.

Während sich hinsichtlich der Heilungsraten innerhalb des Beobachtungszeitraums von vier Wochen keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen ergaben, wiesen die mit Placebo Behandelten in der zweiten und dritten Woche signifikant mehr Symptome auf.

Bei dem heute etwas im Vordergrund stehenden Therapieziel einer Beschleunigung der Ulkusheilung sollte vielleicht wieder etwas mehr an die Beschwerden der Patienten gedacht werden. Dem kommt ein standardisiertes Therapieschema über vier Wochen offensichtlich eher entgegen als eine symptomatische einwöchige Behandlung. W

Johannessen, T., Kristensen, P.; Jøsne, U. F.; Hafstad, P. E.; Kleveland, P. M.; Løge, I.; Sandbakke, P.; Petersen, H.: 1- and 4-week-cimetidine treatment for duodenal ulcer. *Scand. J. Gastroenterol.* 21:701-704, 1986

Section of Gastroenterology, Dept. of Medicine, Trondheim Regional and University Hospital, Trondheim, Norway