

Chlamydia pneumoniae

Eine neue Chlamydienspezies findet Beachtung

Andreas Essig¹, Karin Nüssele¹, Peter Bartmann², Reinhard Marre¹

Historisches

Im Jahre 1989 führten immunologische, genetische und ultrastrukturelle Untersuchungen zur Anerkennung von *Chlamydia pneumoniae* als neue Spezies der Gattung *Chlamydia*. Damit wurde der Erreger von den bisher bekannten, humanpathogenen Spezies *Chlamydia trachomatis*, verantwortlich insbesondere für Erkrankungen des Urogenitaltraktes, des Trachoms und der Konjunktivitis, und *Chlamydia psittaci*, Ursache der Papageienkrankheit, abgegrenzt. Zuvor wurde *Chlamydia pneumoniae* mit dem Kürzel TWAR bedacht und der Spezies *Chlamydia psittaci* zugeordnet. TWAR setzt sich aus den Laborbezeichnungen der ersten beiden Isolate TW-183 und AR-39 zusammen. Dabei entstammt das erste Isolat TW-183 einem Konjunktivalabstrich, der im Rahmen einer Trachom-Impfstudie 1965 von einem Kind in Taiwan entnommen wurde. Ein zweiter gleichartiger Stamm, AR-39, wurde erst 1983 aus dem Rachen eines an akuter respiratorischer Infektion erkrankten amerikanischen Studenten gewonnen. Obwohl inzwischen weitere Isolate vor allem in den USA und Skandinavien gefunden wurden, gilt TWAR nach wie vor als einziger Stamm beziehungsweise Serotyp der Spezies *Chlamydia pneumoniae*.

Bedeutung

Chlamydia pneumoniae erlangte rasch Bedeutung in der Ätiologie respiratorischer Infektionen. Das Spektrum TWAR-bedingter Atemwegserkrankungen umfaßt die Sinusitis, Pharyngitis, Bronchitis und

Chlamydia pneumoniae, seit 1989 allgemein anerkannte, neue, humanpathogene Spezies der Gattung *Chlamydia*, erlangte rasch Bedeutung in der Ätiologie respiratorischer Infektionen. Nachdem der Erreger unter anderem mit dem rätselhaften Tod von sieben schwedischen Leistungssportlern in Verbindung gebracht wurde, mehren sich die Hinweise, daß *Chlamydia pneumoniae* auch extrapulmonal eine Rolle spielt. Die schwierige Diagnostik jedoch ermöglicht nur eine vorläufige Beurteilung der Relevanz des Keimes. Auch hinsichtlich einer sicheren Therapie sind die aktuellen Nachweisverfahren noch verbesserungswürdig. Als Mittel der Wahl gelten Tetracykline und Erythromycin.

Pneumonie (5). Nicht zuletzt scheint *Chlamydia pneumoniae* eine Rolle in der Pathogenese des Asthma bronchiale zu spielen (6).

Zehn Prozent sowohl der ambulant als auch der nosokomial erworbenen Pneumonien sollen durch *Chlamydia pneumoniae* verursacht sein (5). Damit würde *Chlamydia pneumoniae* zusammen mit Pneumokokken, Legionellen und Mykoplasmen zu den wichtigsten pulmonalen

Infektionserregern gehören. Radiologisch finden sich je nach Schwere der Pneumonie sowohl einzelne subsegmentale als auch ausgedehnte bilaterale Infiltrate. Oft geht der Pneumonie eine Pharyngitis mit ausgeprägter Heiserkeit voraus. Während hohes Fieber und eine Erhöhung der Leukozytenzahl für gewöhnlich fehlen, wird eine Erhöhung der Blutsenkung häufig beobachtet (5). Andere klinische oder laborchemische Parameter geben keinen spezifischen Hinweis auf *Chlamydia pneumoniae*. Ernsthafte Verläufe werden vor allem bei alten Menschen und chronisch Kranken gesehen. Mittlerweile wurde *Chlamydia pneumoniae* auch aus der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit von HIV-positiven Patienten angezüchtet. Dennoch scheinen viele *Chlamydia pneumoniae*-Infektionen mild oder asymptomatisch zu verlaufen. So konnte nach einer akzidentellen Infektion in einem amerikanischen Laboratorium bei zwei völlig beschwerdefreien Mitarbeitern der Erreger aus Rachenabstrichmaterial isoliert werden (7). Weitere Untersuchungen in skandinavischen Militäreinrichtungen ergaben, daß die Hälfte serologisch gesicherter *Chlamydia pneumoniae*-Infektionen subklinisch verlaufen und nur jede zehnte Infektion in eine Pneumonie mündet (1, 5).

Extrapulmonale Bedeutung

Großes Interesse, auch in der deutschen Laienpresse, fand *Chlamydia pneumoniae* Ende des vergangenen Jahres. Anlaß war der plötzliche und unerwartete Tod eines schwedischen Orientierungsläufers;

¹ Institut für Mikrobiologie, Abteilung Bakteriologie (Direktor: Prof. Dr. Reinhard Marre), Universität Ulm

² Universitätskinderklinik und Poliklinik, Ulm (Direktor: Prof. Dr. Walter Teller)

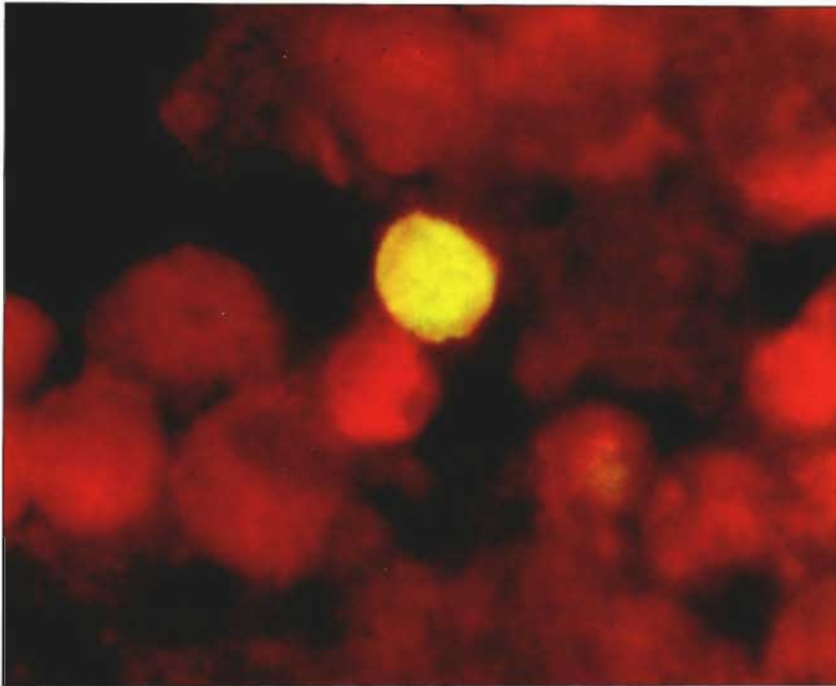
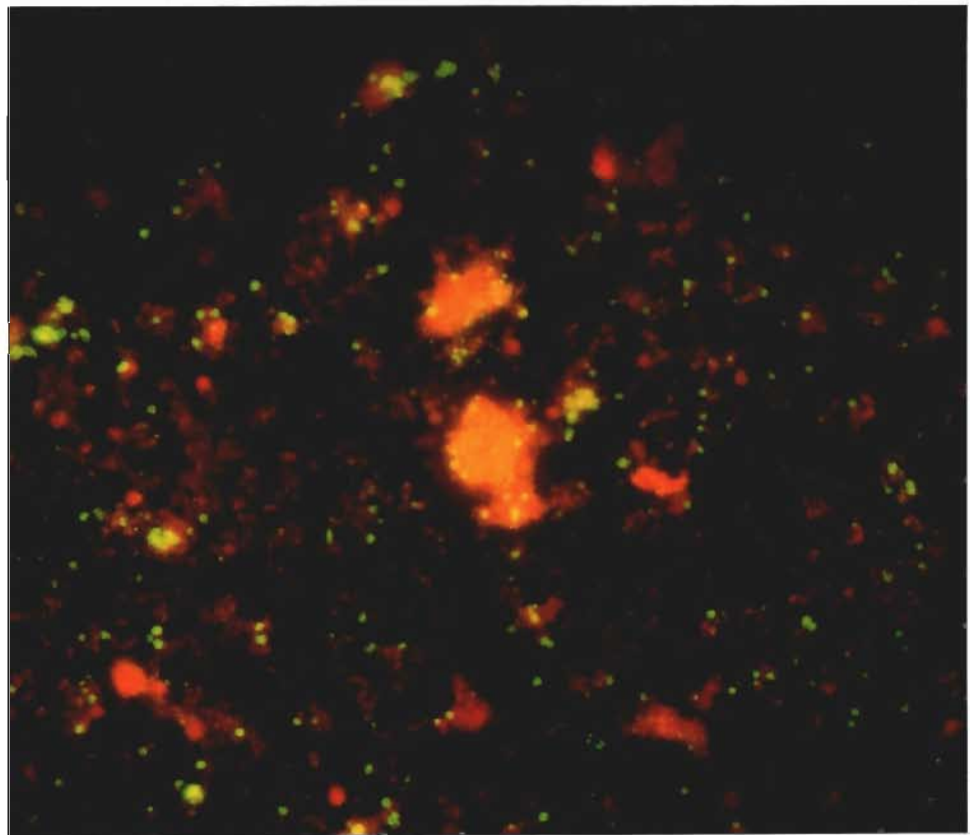


Abbildung 1: Fluoreszenzimmunologisch gefärbter Einschlusskörper von *Chlamydia pneumoniae* 48 Stunden nach Infektion. Der infizierte Zellrasen ist mit Evans-Blue gegengefärbt und stellt sich rot dar. Vergrößerung 1000 \times .

Abbildung 2 (rechts): Fluoreszenzimmunologisch gefärbte *Chlamydia pneumoniae* Elementarkörperchen 96 Stunden nach Infektion. Der Zellrasen ist weitgehend zerstört. Vergrößerung 1000 \times .



genommen. Der Zusammenhang mit *Chlamydia pneumoniae* ergab sich, nachdem bei den Läufern hohe spezifische IgG- und IgM-Antikörpertiter gefunden wurden. Ferner zeigte sich bei einigen in der Autopsie eine Myokarditis, und schließlich wurde in einem Fall der Erreger mit Hilfe der Polymerasenkettenreaktion (PCR) in der Lunge und im Kammerseptum nachgewiesen (12).

Damit stellt sich die Frage nach der extrapulmonalen Relevanz von *Chlamydia pneumoniae*. Eine Mitbeteiligung von Endokard und Myokard bei Chlamydieninfektionen ist nichts Neues und wurde bereits mehrfach publiziert (10). Insbesondere gibt es auch schon *Chlamydia pneumoniae*-bedingte Endokarditiden, die einen Klappenersatz notwendig machten (8). Eine Untersuchung, die sich mit dem plötzlichen und unerwarteten

eine Disziplin, die in Skandinavien auch als Leistungssport betrieben wird. Dieser Läufer war seit 1989 der siebte, der unmittelbar während des Trainings oder des Wettkampfes starb (3). Bei den Toten handelte es

sich ausnahmslos um schwedische Eliteläufer, die gelegentlich auch gemeinsam trainierten. Typischerweise hatten alle zuvor eine Infektion der Atemwege und, gegen ärztlichen Rat, das Training zu früh wieder auf-

Tod junger, amerikanischer Sportler beschäftigte, fand in 12 Prozent der Fälle eine Myokarditis bei der Autopsie (9). Inwieweit *Chlamydia pneumoniae* am Tod der schwedischen Sportler beteiligt ist, bleibt vorerst

noch offen. Wahrscheinlich spielen noch Co-Faktoren, wie kombinierter mentaler und physischer Streß oder eine trainingsbegleitende Medikation eine Rolle (3). Der Ausgang der Untersuchungen an den 240 schwedischen Eliteorientierern wird daher nicht nur in Schweden mit Spannung erwartet.

Ebenfalls einer eingehenden Abklärung bedarf noch die These, daß es einen Zusammenhang zwischen Chlamydia pneumoniae einerseits und der koronaren Herzkrankheit andererseits gibt. Pathophysiologisch wurde dabei nicht der Erreger an sich, sondern vor allem Chlamydienlipopolysaccharid-haltige Immunkomplexe diskutiert, die immunogen oder toxisch an Endothelzellen wirken könnten (11).

Die Diskussion um die Bedeutung von Chlamydia pneumoniae läßt sich am trefflichsten mit einem Zitat aus dem Lancet beschließen: „Angesichts der vielen offenen Fragen ist es geradezu erleichternd zu erfahren, daß es offenbar keinen Zusammenhang zwischen erhöhten Chlamydia pneumoniae-Antikörpertitern und dem chronischen Erschöpfungssyndrom gibt (2).“

Seroepidemiologie

Folgt man seroepidemiologischen Studien, die mittlerweile in vielen Ländern durchgeführt wurden, dann beträgt die Durchseuchung mit Chlamydia pneumoniae bei Erwachsenen durchschnittlich 50 Prozent (6). In Freiburg waren es immerhin 64 Prozent bei gesunden Medizinstudenten, die eine positive Chlamydia pneumoniae-Serologie aufwiesen (4). Möglicherweise macht fast jeder in seinem Leben zumindest einmal eine Chlamydia pneumoniae-Infektion durch. Während bei Säuglingen und Kleinkindern noch kaum Chlamydia pneumoniae-spezifische Antikörper nachweisbar sind, kommt es im Schul- und Teenageralter zu einem drastischen Anstieg der Durchseuchung, die dann bis ins Alter nur noch langsam zunimmt.

Eigene Untersuchungen an 106 Patienten mit akuten und chronisch-rezidivierenden bronchopulmonalen

Infektionen unterstützen diese Hypothese: Bei 61 Kindern im Alter zwischen drei Monaten und zehn Jahren, fanden wir nur bei dreien (etwa 5 Prozent) Chlamydia pneumoniae-spezifische Antikörper. Hingegen wurde in der Altersgruppe von zehn bis 18 Jahren in 64 Prozent der Fälle eine positive Chlamydia pneumoniae-Serologie erkannt. Interessanterweise wurden gerade in dieser Gruppe mehrheitlich hohe Titerstufen gemessen, was Zeichen einer kürzlich durchgemachten Infektion sein könnte. Bei den über 18jährigen waren es ebenfalls annähernd 60 Prozent der Untersuchten, jedoch mit überwiegend niedrigen Titern, die entweder IgG oder IgA gegen Chlamydia pneumoniae aufwiesen.

Diagnostik und Therapie

Die Anzucht des Erregers aus Abstrichmaterial, Sputum und Lavageflüssigkeit mittels geeigneter Zellkulturen gilt als goldener Standard in der Chlamydiendiagnostik. Leider ist dieses Verfahren sehr aufwendig und, was Chlamydia pneumoniae betrifft, auch schwierig.

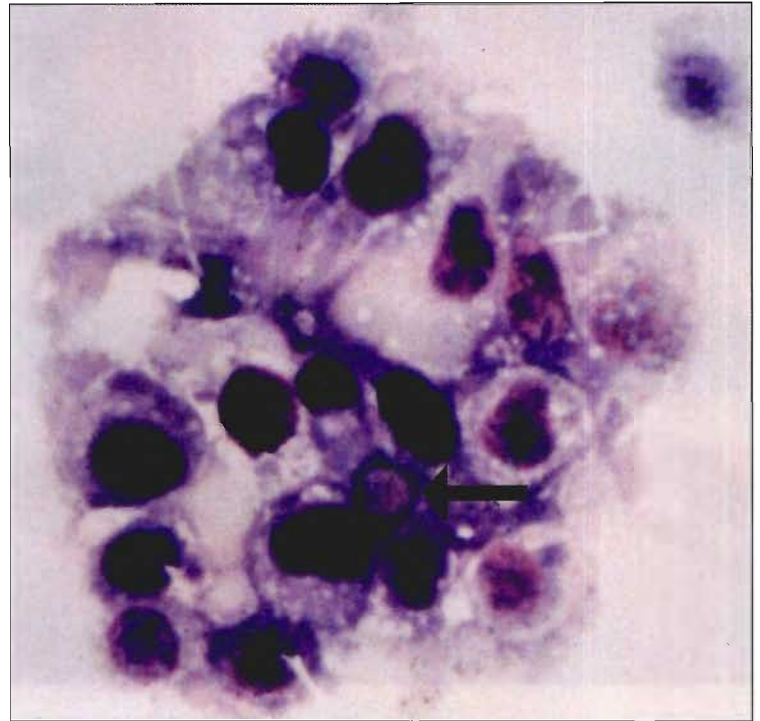


Abbildung 3: Giemsa-Färbung einer chlamydieninfizierten Zellkultur. Der Pfeil zeigt perinukleär einen typischen Einschlusskörper. Vergrößerung 600 ×.

Bei den auf dem Markt befindlichen Antigen- und Antikörnernachweisen ist auf Speziespezifität zu achten. Oft arbeiten diese Verfahren entweder mit dem gattungsspezifischen Chlamydien-LPS als Antigen oder mit Antikörpern, die gegen dieses allen Chlamydienspezies gemeinsame Lipopolysaccharid gerichtet sind. Deshalb ist es anhand dieser Testverfahren unmöglich zu entscheiden, ob eine Infektion durch Chlamydia trachomatis, Chlamydia psittaci oder Chlamydia pneumoniae vorliegt. Rückblickend betrachtet, dürfte vor dem Hintergrund der hohen Prävalenz von Chlamydia pneumoniae-Infektionen so manche Ornithose eine TWAR-Pneumonie gewesen sein.

Inzwischen steht auch für den deutschen Markt ein spezies-spezifischer IgG-/IgA-/IgM-Mikroimmunfluoreszenztest zur Verfügung. Das Besondere dieses Tests liegt darin, daß die aufgetragenen Chlamydien-Antigene mit einem monoklonalen LPS-Antikörper vorbehandelt sind, um Kreuzreaktionen zwischen den Chlamydienspezies zu verringern.

Alles in allem steckt die Diagnostik von Chlamydia pneumoniae noch

in den Kinderschuhen. Weit verbreitet ist der Antikörpernachweis aus dem Patientenserum. Sofern die entsprechende Infrastruktur zur Verfügung steht, ist die Kultivierung des Erregers anzustreben. Geeignete Untersuchungsmaterialien sind Rachenabstrich, Sputum, Trachealsekret und bronchoalveoläre Lavageflüssigkeit, die in einem speziellen Chlamydien-Transportmedium eingesandt werden sollten. Der direkte Antigen-nachweis aus Rachenabstrichen mittels spezifischer, markierter Antikörper erfordert reichliche Erfahrung des Untersuchers und bedarf der Validierung in kontrollierten Studien. Im Hinblick auf die schwierige Erregeranzucht ist die Entwicklung einer TWAR-spezifischen PCR ein weiterer Ansatz für eine sichere Diagnostik, denn mit Sicherheit gehört Chlamydia pneumoniae zu jenen Erregern, die als Verursacher von Pneumonien häufig unerkannt bleiben.

Der Nachweis des Erregers ist Voraussetzung für eine effektive Therapie. Als Mittel der Wahl gelten Tetracykline und Erythromycin in einer Dosierung von 2g/die über 10 bis 14 Tage, wobei durchaus auch längere Behandlungszyklen erforderlich sein können. Die aufgrund zahlreicher Studien empfohlene, kalkulierte Therapie einer Pneumonie mit Erythromycin, das – im Gegensatz zu β -Laktam-Antibiotika – bei Pneumonieerregern ein breites Wirkspektrum besitzt, hätte somit auch unter Beachtung dieses Erregers Gültigkeit.

**Deutsches
Arzteblatt**

90 (1993) A₁-2530–2533 [Heft 39]

Literatur:

1. Berdal, B. P., O. Scheel, A. R. Ogaard, T. Hoel, T. J. Gutteberg, G. Anestadt: Spread of subclinical Chlamydia pneumoniae infection in a closed community. *Scand. J. Infect. Dis.* 24 (1992) 431–436
2. Chlamydia and complexes. *Lancet* 339 (1992) 1200–1201
3. Csillag, C. Sweden: Deaths among orienteers. *Lancet* 340 (1992) 1340–1341
4. Freidank, H.: Akute respiratorische Infektionen durch Chlamydia pneumoniae. *Dtsch. Med. Wschr.* 117 (1992) 187–191
5. Grayston, J. T., L. A. Campbell, C. C. Kuo, C. H. Mordhorst, P. Saikku, D. H. Thom, S. P. Wang: A new respiratory tract pathogen: Chlamydia pneumoniae strain TWAR. *J. Inf. Dis.* 161 (1990) 618–625

6. Hahn, D. L., R. Dogde, R. Golubjatnikow: Association of Chlamydia pneumoniae infection with wheezing, asthmatic bronchitis and adult onset asthma. *JAMA* 266 (1991) 225–230
7. Hymann, C. L., M. H. Augenbraun, P. M. Roblin, J. Schachter, M. R. Hammer-schlag: Asymptomatic respiratory tract infection with Chlamydia pneumoniae (TWAR). *J. Inf. Dis.* 161 (1990) 2082–2083
8. Marrie, T. J., M. Harczy, O. E. Mann, R. W. Landymore, A. Raza, S. P. Wang, J. T. Grayston: Culture negative endocarditis probably due to Chlamydia pneumoniae. *J. Inf. Dis.* 161 (1990) 127–129
9. McCaffrey, F. M., D. S. Braden, W. B. Strong: Sudden cardiac death in young athletes. *Am. J. Dis. Child.* 145 (1991) 177–183
10. Odeh, M., A. Oliven: Chlamydia infections of the heart. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 11 (1992) 885–893
11. Saikku, P., M. Leinonen, L. Teukanen, E. Linnanmäki, M. R. Ekman, V. Manninen, M. Mäntarri, M. H. Frick, J. K. Huttunen: Chronic Chlamydia pneumoniae infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki heart study. *Ann. Intern. Med.* 116 (1992) 273–278
12. Wesslen, L., C. Pahlson, G. Friman, J. Fohlman, O. Lindquist, C. Johansson: Myocarditis caused by Chlamydia pneumoniae (TWAR) and sudden unexpected death in a swedish elite orienteer. *Lancet* 340 (1992) 427–428.

Anschrift für die Verfasser:

Dr. med. Andreas Essig
Institut für Mikrobiologie
Abteilung Bakteriologie
Robert-Koch-Str. 8
89081 Ulm

Transurethrale Mikrowellen-Behandlung bei gutartiger Prostatahyperplasie

Die Autoren untersuchten in einer randomisierten Doppelblind-Studie mit einer Nachuntersuchung nach drei Monaten, ob eine transurethrale Mikrowellen-Behandlung bei Patienten mit gutartiger Prostatahyperplasie im Vergleich zur Schein-Behandlung eine signifikante Symptomerleichterung, eine Reduktion des Restharnvolumens und eine Verbesserung der Fließrate mit sich bringt.

40 Männer vollendeten die Studie: 22 erhielten eine einmalige, 90 Minuten dauernde transurethrale Mikrowellen- und 18 eine Schein-Behandlung. Die Kriterien zum Eintritt in die Studie waren chronisches Prostataleiden über zumindest sechs Monate und ein Gesamt-Symptom-Score von > 14, eine Peak-Urin-flow-Rate von < 15 ml/s oder ein Restharnvolumen von > 50 ml. Kriterien zum Ausschluß von der Studie waren Prostatakarzinom, ein Restharnvolumen von > 200 ml, eine sehr große Prostata, ein obstruierender Mittellappen, eine akute Harnverhaltung, eine eingeschränkte Nierenfunktion, eine begleitende Erkrankung des Harntrakts und eine vorherige Prostata-Operation.

Erfolgskriterien waren die Symptome der Patienten (einschließlich der Häufigkeit des Wasserlassens am Tag sowie in der Nacht), erfaßt in ei-

nem Fragenbogen gemäß Selbsteinschätzung, die Peak-Urin-flow-Rate und das Restharnvolumen.

Die mittleren Gesamt-Symptom-Scores der Patienten mit einer Mikrowellen-Behandlung fielen von 30 auf 11 verglichen mit einer Reduzierung von 31 auf 26 bei den Patienten mit einer Schein-Behandlung ($p < 0,001$). Bei den Patienten mit einer Mikrowellen-Behandlung fiel die Häufigkeit des Wasserlassens am Tag von 9,4 auf 5,5 und in der Nacht von 3,5 auf 1,6 Blasenentleerungen; das Restharnvolumen fiel von im Mittel 104 ml auf 52 ml, die Peak-Urin-flow-Rate stieg um 2,3 ml/s. In der Kontrollgruppe wurde bei keinem dieser Parameter eine Verbesserung festgestellt. Die Behandlung erhielt die sexuelle Funktion und die antegrade Ejakulation.

Die Autoren kommen zu der Schlußfolgerung, daß die Mikrowellen-Behandlung für selektierte Patienten eine wirksame Therapie mit wenigen Nebenwirkungen darstellt.

Ing

Bdesha, A. S. et al.: Transurethral microwave treatment for benign prostatic hypertrophy: a randomised controlled clinical trial, *British Med. Journ.* 306 (1993) 1293–6

Dr. R. O'N Witherow, Department of Urology, St. Mary's Hospital, London W2 1NY, Großbritannien