

## 12 Grampositive sporenbildende Stäbchenbakterien

Christoph G. Baums, frühere Bearbeitung: Hans-Joachim Selbitz\*

In dieser Gruppe werden grampositive Bakterien zusammengefasst, die sich durch das gemeinsame Merkmal der **Bildung von Endosporen** (S. 111) auszeichnen. Diese Endosporen sind gegen Hitze, Austrocknung und chemische Einwirkungen resistent. Dadurch haben sie eine hohe Überlebensfähigkeit in der Umwelt. Das schafft besondere epidemiologische Bedingungen. Sporen können im Lichtmikroskop dargestellt werden, ihre Form und Lagerung in den Zellen sind diagnostisch verwertbar. Für Menschen und Tiere sind Vertreter der Gattungen *Bacillus* und *Paenibacillus* sowie *Clostridium*, *Clostridioides* und *Paenoclostridium* pathogen. Taxonomisch gehören sie im Stamm *Firmicutes* zu den Klassen *Bacilli* bzw. *Clostridia*.

### 12.1 Gattung Bacillus

#### STECKBRIEF

- stäbchenförmige, gerade Bakterien,  $0,5\text{--}2,5 \times 1,2\text{--}10,0 \mu\text{m}$ , oft in Paaren oder Fäden, mit abgerundeten oder rechtwinkligen Enden
- Wachstum aerob oder fakultativ anaerob
- annähernd 300 Spezies
- Übersicht zu *Bacillus*-Spezies **Tab. 12.1**
- *B. anthracis* ist der Erreger der anzeigepflichtigen Tierseuche Milzbrand; pathogenetisch und diagnostisch spielen die Plasmide pX01 und pX02 eine Schlüsselrolle, sie führen zur Bildung des Ödem- und Letaltoxins sowie der charakteristischen Kapsel aus Polyglutaminsäure

#### 12.1.1 Milzbrand

**Synonym** Anthrax

#### BEACHT E

- Anzeigepflicht nach TierGesG.
- Kategorie D + E nach AHL.

**Geschichte** Milzbrand nimmt als Tierseuche und Zoonose in der **Medizingeschichte** einen **besonderen Platz** ein. Sein Vorkommen lässt sich bis ins Altertum zurückverfolgen. Robert Koch dokumentierte in einer 1876 erschienenen Arbeit die Ätiologie des Milzbrands und zeigte mit dieser Veröffentlichung erstmals das Wesen einer Infektionskrankheit nach den Henle-Koch-Postulaten auf. Wenige Jahre später entwickelte Louis Pasteur einen **ersten Impfstoff** gegen Milzbrand. In Deutschland hat Milzbrand bis in die ersten Jahre nach dem 2. Weltkrieg eine epidemiologische Rolle gespielt, jetzt treten nur noch sehr sporadische Fälle auf. In **anderen Regionen der Welt**

Tab. 12.1 Bedeutung wichtiger *Bacillus*-Spezies.

Spezies	Bedeutung
<i>B. anthracis</i>	▪ Milzbranderreger
<i>B. cereus</i>	▪ Lebensmittelvergiftungen (engl.: Food poisoning) beim Menschen ▪ Nutzung als probiotischer Futtermittelzusatzstoff (var. <i>toyoi</i> )
<i>B. cereus</i> Biovar Anthracis	▪ kürzlich beschriebener Erreger einer milzbrandähnlichen Erkrankung bei Wildtieren in Afrika
<i>B. subtilis</i>	▪ Lebensmittelvergiftungen ▪ Bekämpfung von Bodenpilzen in Gewächshäusern ▪ Nutzung als Probiotikum
<i>B. licheniformis</i>	▪ bildet Antibiotikum Bacitracin ▪ Nutzung als Probiotikum
<i>B. thuringiensis</i>	▪ Bildung des insektiziden $\delta$ -Endotoxins ▪ Einsatz zur biologischen Schädlingsbekämpfung im Pflanzenschutz und zur Vernichtung von Mückenlarven
<i>B. sphaericus</i>	▪ Einsatz zur Vernichtung von Larven der <i>Anopheles</i> -Mücke
<i>B. amylo-liquefaciens</i>	▪ als Futterzusatzstoff für Masthühner zugelassen

hat diese Tierseuche und Zoonose durchaus noch eine **nennenswerte Bedeutung**, obwohl die vitale Bedrohung für Menschen seit der Einführung der Penicillin-Therapie entscheidend zurückgegangen ist. *B. anthracis* ist mehrfach als Biowaffe eingesetzt worden. Ende 2001 ereigneten sich damit in den USA Anschläge, durch die es zu mehreren Todesopfern kam.

**Ätiologie** Erreger des Milzbrandes ist *Bacillus anthracis*, ein im Gegensatz zu anderen Bazillen unbewegliches Stäbchen von  $1,0\text{--}1,5 \times 4,0\text{--}8,0 \mu\text{m}$ , das in vivo einzeln oder in Fäden von nur wenigen Zellen, in vitro auch in längeren Fäden gelagert ist. Im infizierten Organismus wird eine Kapsel ausgebildet, in Ausstrichpräparaten zeigen die Stäbchenbakterien eine charakteristische rechteckige Form, die sogenannte Bambusform (Abb. 12.1). Die Anzucht ist auf allen einfachen Nährmedien möglich. Es werden relativ große, raue, undurchsichtige, klebrige, grauweiße Kolonien gebildet, die an Mattglas erinnern. In einigen Fällen werden lockenartige Ausläufer gebildet („Medusenhaut“). Hämolyse tritt nicht auf.

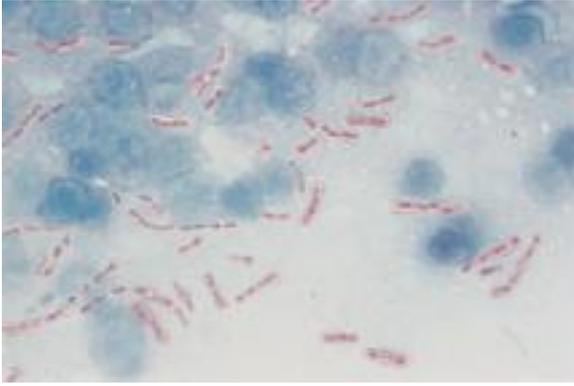


Abb. 12.1 *Bacillus anthracis*, Blutausstrich, Kapselfärbung nach Foth. [Quelle: Institut für Mikrobiologie, TiHo Hannover]

*Bacillus anthracis* besitzt eine **hohe genetische Homogenität** und kann taxonomisch als ein *B. cereus*-Klon eingestuft werden. Phänotypisch lässt sich *B. anthracis* von *B. cereus* durch Unbeweglichkeit, **fehlende Hämolyse**, fehlende Phospholipase-C-Aktivität und Sensitivität gegenüber dem  $\gamma$ -Phagen abgrenzen. Diese Unterschiede gehen auf eine spezifische Nonsense-Mutation im chromosomalen *plcR*-Gen von *B. anthracis* zurück. *PlcR* ist ein globaler Transkriptionsregulator, der die Expression von vielen sezernierten Virulenzfaktoren von *B. cereus* kontrolliert.

**Virulenzfaktoren** Bestimmend für die Virulenz von *B. anthracis* sind zum einen die Fähigkeit, sich **in Blut und Geweben zu vermehren**, zum anderen die **Toxinbildung**. Durch die Ausbildung einer Kapsel schützt sich der Erreger gegen die Phagozytose und das Komplementsystem. Die **Kapsel** von *B. anthracis* besteht im Gegensatz zu anderen Pathogenen aus **Polyglutaminsäure**. Das Plasmid *pXO2* trägt die Gene, die für die Enzyme der Biosynthese dieser Kapsel kodieren.

Die Gene für **zwei binäre Toxine** sind auf dem Plasmid *pXO1* lokalisiert (binär bezieht sich auf die Zusammensetzung aus zwei Untereinheiten). Es werden drei unterschiedliche Toxinuntereinheiten gebildet, die zur Formation von zwei AB-Toxinen führen: das **Ödemtoxin** (EdTx) und das **Letaltoxin** (LeTx). Das **protektive Antigen** (engl.: Protective antigen [PA]) ist eine nicht toxische Untereinheit, die an Rezeptoren auf der Oberfläche der Wirtszelle bindet. Erst nach Spaltung von PA durch die wirtseigene Protease Furin kommt es auf der Wirtszelloberfläche zur Oligomerisierung von PA und zur Bindung der zweiten Toxinuntereinheit: Im Fall des EdTx bindet der Ödemfaktor (engl.: Edema factor [EF]) an PA, im Fall des LeTx der Letalfaktor (engl.: Lethal factor [LF]). Beide Toxine werden über Endozytose aufgenommen. Die Ansäuerung des Endosoms führt zu Konformationsänderungen der Toxine, die schließlich die Freisetzung der toxischen Untereinheiten (EF und LF) ins Zytoplasma bewirken.

**EF** ist eine sehr effiziente Calmodulin-abhängige Adenylatzyklase. Durch die Aktivität dieses Enzyms steigt der cAMP-Spiegel. Dies führt zu niedrigen intrazellulären Chloridkonzentrationen und einem Wasserausstrom, der die typische Ödembildung erklärt. **LF** ist eine Metallopro-

tease, die die mitogenaktivierte Proteinkinase-Kinase spaltet (engl.: Mitogen-activated protein kinase kinase [MAPKK]). Diese Spaltung verhindert die Phosphorylierung der zellulären Substrate der MAPKK. Dies führt schließlich zu einem Multiorganversagen. In Makrophagen wird die Zytokinsekretion inhibiert sowie Lyse und Apoptose hervorgerufen. Beide Toxine greifen somit in wichtige Signaltransduktionswege der Immunzellen ein und führen so zu einer Störung der Effektorfunktionen. Dies begünstigt das bakterielle Überleben im Blut.

Auf dem Plasmid *pXO1* befinden sich weiterhin die Gene für den **transkriptionellen Aktivator AtxA** und den Repressor *PagR*, welche die Toxinbildung regulieren. *AtxA* steuert indirekt die Expression der Kapselgene, die auf dem Plasmid *pXO2* lokalisiert sind. Es wird vermutet, dass die gemeinsame Expression der globalen Regulatoren *AtxA* und *PlcR* sich nicht verträgt und aus diesem Grund das *plcR*-Gen in *B. anthracis* eine Nonsense-Mutation trägt.

Die **Sporenbildung** spielt für den Verlauf der Erkrankung keine Rolle. Sie besitzt aber **große epidemiologische Bedeutung**.

**Epidemiologie** Für Infektionen mit *B. anthracis* sind grundsätzlich alle Säugetiere sowie der Mensch empfänglich. Menschen bekommen Milzbrand im Allgemeinen nach Kontakt mit infizierten Tieren oder Exposition gegenüber kontaminierten tierischen Produkten. Von der Mehrzahl der Vogelarten sind keine Milzbrandkrankungen bekannt, Ausnahmen bilden v. a. Strauße. Wechselwarme Tiere und Wirbellose kommen nur als Vektoren in Betracht, erkranken selbst grundsätzlich nicht.

Der mit *B. anthracis* (Sporen) kontaminierte **Erdboden** ist das entscheidende Kettenglied der Epidemiologie. Nach der von Van Ness 1971 publizierten **Soil-capability-Theorie** findet im Erdboden ein Zyklus vegetative Zelle – Spore – vegetative Zelle statt. Einige Erkenntnisse sprechen aber gegen dieses Konzept. So ist eine Vermehrung von *B. anthracis* nur im sterilisierten Erdboden im Labor nachweisbar. In der Anwesenheit von typischen Bodenmikroorganismen findet nach aktuellem Stand kein Wachstum von *B. anthracis* statt. Nach der alternativen **Persistent-spore-Theorie** ist das vegetative Wachstum von *B. anthracis* wirtsgebunden und der Erdboden und die Umgebung fungieren nahezu ausschließlich als Vehikel. Demzufolge kommt der terminalen Sepsis, die bei einer Vielzahl von Herbivoren auftreten kann, für die Vermehrung des Erregers eine Schlüsselrolle zu. Die Sporulation beginnt am Ende des logarithmischen Wachstums im lebenden Tier. Sie erreicht ihren Höhepunkt, wenn der Tierkörper eröffnet wird und das Gewebe Sauerstoff ausgesetzt ist. Für das Auskeimen der Sporen ist eine Temperatur zwischen 20 und 40 °C sowie eine relative Feuchtigkeit über 80% notwendig.

Auf der britischen Insel Guinard, auf der während des 2. Weltkriegs Versuche mit Milzbrand durchgeführt wurden, konnten noch 1979 Sporen nachgewiesen werden. Darüber hinaus existieren Hinweise auf noch deutlich längere Überlebenszeiten. Zur Kontamination des Bodens kommt es durch die Ausscheidungen erkrankter Tiere, das Vergraben von Kadavern bzw. tierischen Abfällen und auch

durch Abwässer der Verarbeitung von Häuten, Wolle und Knochen. Noch Jahrzehnte nach den letzten bekannten Milzbrandfällen kann es daher zu Neuausbrüchen kommen. Eine weitere Quelle sind importierte Futtermittel, z. B. Knochen-, Tierkörper- und Blutmehle. So hat das Verbot der Einfuhr von Knochen-, Fleisch- und Tierkörpermehlen in Deutschland vermutlich auch zum starken Rückgang von Milzbrandfällen beigetragen.

In Afrika spielen **Aasfresser** wie der Weißrückengeier und Hyänen sowohl durch die Eröffnung des Tierkadavers als auch durch die Verbreitung von Milzbrandsporen eine große epidemiologische Rolle. Die Sporen von *B. anthracis* werden nach der Passage des Magen-Darm-Traktes des Geiers wieder ausgeschieden. Weiterhin tragen aasfressende Bremsen (*Tabanidae*) die Sporen von den Tierkadavern zu den Futterpflanzen der Herbivoren.

In West-, Nord- und Mitteleuropa, Nordamerika und Australien treten nur noch sporadisch Milzbrandfälle auf. Die übrigen Regionen der Welt sind, wenn auch in regional unterschiedlichem Maß, noch stärker mit Milzbrand belastet.

**Klinik und Pathogenese** Die Infektion erfolgt vorwiegend auf **oralem** Weg, sie ist aber auch aerogen und über Hautkontakte möglich. Die höchste Empfänglichkeit besitzen Wiederkäuer, Pferde, Kamele und Elefanten. Fleischfresser und Schweine sind deutlich weniger empfänglich. In Abhängigkeit von der Art der Infektion sowie der Infektionsdosis, der Virulenz und der Abwehrlage entwickelt sich entweder eine lokale oder eine systemische Milzbrandkrankung. Generalisierte Verläufe können sowohl aus lokalen Formen hervorgehen oder sich nach oraler oder aerogener Infektion direkt ausbilden.

Bei **Wiederkäuern** dominieren perakute und akute septische Verlaufsformen. Leitsymptom ist der Austritt von gerinnungsgestörtem, dunklem Blut aus den Körperöffnungen. Der Tod tritt schnell ein. In akuten Fällen steigt die Körpertemperatur, begleitet von Allgemeinstörungen, auf 40–42,5 °C an. Milzbrand verläuft beim **Pferd** in der Regel akut, es können heftige Koliken auftreten. **Fleischfresser** haben nach Milzbrandexposition grundsätzlich ein sehr niedriges Risiko an Milzbrand zu erkranken. So wurde in Simbabwe eine hohe Seroprävalenz bei klinisch unauffälligen Löwen und Hunden festgestellt (Bestimmung von Antikörpern gegen das PA). Nach oraler Aufnahme großer Mengen Fleisch von infizierten Tieren kann es aber auch beim Fleischfresser zu tödlichen Verläufen kommen. Akuter septischer Milzbrand trat auch schon bei (Pelz-)Nerzen und Zootieren auf. Beim **Schwein** dominieren pharyngeale und intestinale Formen mit weniger charakteristischen Veränderungen. Bei **Straußen** wurde ebenfalls perakute und akute Milzbrandsepsis nachgewiesen. In einigen Regionen Afrikas haben sich teilweise aufsehenerregende Milzbrandzootien unter Wildtieren ereignet, von denen beispielsweise auch **Elefanten** betroffen waren.

Das Sektionsbild des septischen Milzbrands wird beherrscht von Blutungen in den Organen, hämorrhagischer Enteritis, ödematösen Schwellungen des Bindegewebes, der hämorrhagischen Lymphadenitis sowie der Splenomegalie. Auf die **dunkle Verfärbung der hyperämisch ge-**

**schwellenen Milz** geht der Krankheitsbegriff Milzbrand zurück, die Bezeichnung Anthrax und der Speziesname *B. anthracis* leiten sich vom griechischen Wort für Kohle ab. Zusätzlich sind die dunkle Verfärbung des Bluts, die verschlechterte Gerinnungsfähigkeit sowie der verzögerte und unvollständige Eintritt der Totenstarre zu beachten. Für das **Schwein** ist eine lokale hämorrhagisch-nekrotisierende Lymphadenitis im Retropharyngeal- und Halsbereich typisch (sog. Milzbrandbräune). Beim Hautmilzbrand tritt an der Eintrittsstelle ein Ulkus mit einer zentralen Nekrose und Eiter gefüllten Bläschen am Rand auf. Im weiteren Verlauf können sich aus den Bläschen typische Milzbrandkarbunkel entwickeln.

**Diagnose** Angaben zu früheren Milzbrandvorkommen, Futtermittelimporten oder die Nähe zu Verarbeitungsbetrieben können im Vorbericht wichtige Hinweise liefern. Oberster Grundsatz für bakteriologische Untersuchungen ist es, zunächst das Untersuchungsmaterial zu gewinnen, ohne die Umgebung mit Sporen zu kontaminieren. Der Umgang mit potenziell *B.-anthracis*-haltigem Material ist genehmigungspflichtig und muss in einem Labor der Sicherheitsstufe 3 erfolgen. Wie auch für andere anzeigepflichtige Tierseuchen gilt die Amtliche Methodensammlung zur Diagnostik.

Für die Diagnostik ist frisch entnommenes Material einzusetzen. Beim lebenden Tier können Blutausstriche auf *B. anthracis* untersucht werden, in denen der Erreger allerdings erst im fortgeschrittenen Stadium nachgewiesen werden kann. Potenziell *B.-anthracis*-haltiges Material sollte erst nach Absprache mit dem Untersuchungslabor und unter Beachtung der entsprechenden Gefahrgutverordnung verschickt werden. Vom toten Tier kommen ganze Kadaver, Sektionsmaterial, Blutausstriche und tierische Produkte wie Häute, Haare, Wolle und Tierkörpermehle für den Erregernachweis infrage.

Aufgrund der besonderen Zusammensetzung der Kapsel von *B. anthracis* aus Polyglutaminsäure kann diese spezifisch mit der **Kapselfärbung nach Foth** dargestellt werden. Da der Erreger in Kultur grundsätzlich keine Kapsel ausbildet, kann diese Färbung nur für Direktfärbungen des Gewebes, wie Blutausstriche, eingesetzt werden. Die Kapsel von *B. anthracis* stellt sich in der Färbung nach Foth als rosafarbener Saum da (**Abb. 12.1**).

Für Proben vom erkrankten Tier bietet sich die **kulturelle Anzucht** auf einfachen bluthaltigen Nährböden an. Insbesondere bei der Untersuchung von tierischen Produkten und Umweltmaterialien sind Anreicherungsverfahren und Selektivnährböden erforderlich. Als Selektivnährboden kommt der TMS-Plating-Medium mit Schafblutzusatz infrage. Im Gegensatz zu *B. cereus*, *B. thuringiensis*, *B. mycoides* und *B. licheniformis* ruft *B. anthracis* auf diesem Nährboden keine Hämolyse hervor. Das Wachstum von *B. subtilis* und *B. megaterium* ist vollständig gehemmt. Zur weiteren Differenzierung kann auch ein kommerziell erhältlicher chromogener Selektivnährboden eingesetzt werden (BCM-*Bacillus-cereus*/*Bacillus-thuringiensis*-Plating-Medium oder Cereus-Ident-Agar). Der  $\gamma$ -Phage kann zur Bestätigung der Speziesdiagnose herangezogen werden.

Zur Abklärung der Verdachtsdiagnose Milzbrand werden heute grundsätzlich sowohl Material vom Tier als auch verdächtige Isolate auf die **Virulenzplasmide pX01 und pX02** sowie ausgewählte chromosomale Marker untersucht. Hierfür sind Realtime-PCR mit TaqMan- oder FRET-Sonden etabliert. Der Nachweis der Marker der Virulenzplasmide pX01 und pX02 ist heute ein notwendiges Kriterium für die Bestätigung eines Verdachts auf *B. anthracis*.

Zu den ausgewählten chromosomalen Markern gehört ein Gen, das für ein kleines säurelösliches Sporenprotein kodiert: **SASP** (engl.: **S**mall **a**cid **s**oluble **s**po**r**e **p**rotein). SASPs sind Bestandteil des Kerns der *Bacillus*-Sporen. Über eine massenspektrometrische Analyse der SASPs kann weiterhin eine Differenzierung der unterschiedlichen *Bacillus*-Spezies erfolgen.

Zum Nachweis von Milzbrandantigenen in Untersuchungsmaterial wie auch als Koloniebestätigungstest wurden auch verschiedene IFT- und ELISA-Methoden entwickelt, die aber keinen Eingang in die aktuelle amtliche Methodensammlung gefunden haben. Mit der von Ascoli und Valenti entwickelten Präzipitationsreaktion wurden lange Untersuchungen zum Antigennachweis in Häuten, Fellen, Wolle, Knochen, Futter und Fleischwaren durchgeführt. Das Verfahren wird heute aufgrund der geringen Spezifität nicht mehr eingesetzt.

**Therapie und Prophylaxe** Therapeutische Maßnahmen kommen in der Regel in der Tiermedizin nicht in Betracht. Zur Behandlung sind insbesondere Penicilline, aber auch Tetracykline, Streptomycin und Erythromycin geeignet.

Milzbrand ist eine **anzeigepflichtige Tierseuche**, deren Bekämpfung in den meisten Ländern gesetzlich geregelt ist. In Deutschland gilt die Verordnung zum Schutz gegen Milzbrand und Rauschbrand vom 23.5.1991. Kranke, krankheits- und ansteckungsverdächtige Tiere sind abzusondern, es besteht Schlachtverbot, getötete oder verendete Tiere dürfen nicht enthäutet werden. Entscheidend ist, dass die Versporung der Erreger verhindert wird (kein Einfluss von Luftsauerstoff). Bei der Tilgung des Milzbrands spielte in Mitteleuropa die Tierkörperbeseitigung eine maßgebliche Rolle. An Stellen, wo früher nachweislich Seuchenfälle aufgetreten sind, müssen Weidegang und Futtergewinnung unterlassen werden. Der Einschleppung aus dem Ausland ist durch entsprechende Kontrollen zu begegnen. Die zuständige Behörde kann die Tötung und unschädliche Beseitigung der seuchenkranken und -verdächtigen Tiere anordnen, wenn in einem Tierbestand der Ausbruch oder der Verdacht auf einen Ausbruch von Milzbrand amtlich festgestellt wurde.

In Deutschland ist die Impfung gegen Milzbrand grundsätzlich verboten. In besonderen Fällen kann die zuständige Behörde Ausnahmen zulassen.

## 12.1.2 Milzbranderkrankungen beim Menschen

**BEACHTEN**  
Meldepflicht nach Infektionsschutzgesetz.

*Bacillus anthracis* verursacht bei Menschen Haut-, Darm- und Lungenmilzbrand. Häufigste Form ist der **Hautmilzbrand**, der durch direkten Kontakt zustande kommt. Die auch als Pustula maligna bezeichneten Milzbrandkarbunkel können zum Ausgangspunkt tödlicher Allgemeininfektionen werden. **Lungenmilzbrand** entsteht nach aerogener Aufnahme der Sporen (Hadernkrankheit) und hat eine schlechte Prognose. Auch die nach Aufnahme infizierten Fleisches auftretende **Darmform** verläuft mit hoher Letalität, sie ist aber, ebenso wie die Milzbrandmeningitis, selten. Seit dem Jahr 2000 wurde in Europa wiederholt über Fälle von Injektionsmilzbrand bei Drogenkonsumenten berichtet. Beim Menschen sollte bei Verdacht auf eine Infektion mit *B. anthracis* so früh wie möglich mit einer Antibiotikatherapie begonnen werden. Milzbrand ist eine Berufskrankheit von Tierärzten, Landwirten, Fleischern sowie Beschäftigten, die Häute, Felle, Knochen u. a. tierische Produkte verarbeiten.

## 12.1.3 Infektionen mit *Bacillus cereus* Biovar Anthracis

Im Jahr 2001 wurden erstmalig tödlich verlaufende milzbrandähnliche Erkrankungen bei wildlebenden Schimpansen im Nationalpark Taï an der Elfenbeinküste beobachtet. Der inzwischen als *B. cereus* Biovar Anthracis bezeichnete Erreger trägt sowohl das Chromosom von *B. cereus* als auch die Plasmide **pX01** und **pX02** von *B. anthracis* (Abb. 12.2). Weitere Untersuchungen zeigten, dass *B. cereus* Biovar Anthracis in den Tropenwäldern West- und Zentralafrikas weit verbreitet ist und wesentlich zur Mortalität von wildlebenden Säugetieren, wie dem Westlichen Schimpansen (*Pan troglodytes verus*), beiträgt. Während *B. anthracis* vor allem in ariden Regionen Afrikas als Krankheitserreger eine Rolle spielt und Milzbrandausbrüche typisch sind, treten Erkrankungen durch *B. cereus* Biovar Anthracis nach derzeitigem Stand regelmäßig in den Tropenwäldern Afrikas auf. Daher wird diese Erkrankung im Englischen auch als **Rainforest anthrax** oder **Persistent anthrax** bezeichnet.

Genomsequenzierungen haben gezeigt, dass *B. cereus* Biovar Anthracis einige besondere Merkmale auszeichnet. Im Gegensatz zu den von *B. anthracis* bekannten pX01-Sequenzen ist das *hasACB*-Operon der pX01-Plasmide von *B. cereus* Biovar Anthracis intakt, sodass dieser Erreger sowohl eine Hyaluronsäure-haltige als auch eine Polyglutaminsäure-Kapsel ausbilden kann. Obwohl das Chromosom von *B. cereus* Biovar Anthracis grundsätzlich eine große Ähnlichkeit zu dem Genom eines *B.-cereus*-Stammes besitzt, trägt auch *B. cereus* Biovar Anthracis, wie *B. anthracis* eine Frameshift-Mutation im Gen für den globalen Regulator PlcR. Daher erfolgt die Expression vieler Virulenzfaktoren vermutlich ähnlich wie bei *B. anthracis*. Weiterhin

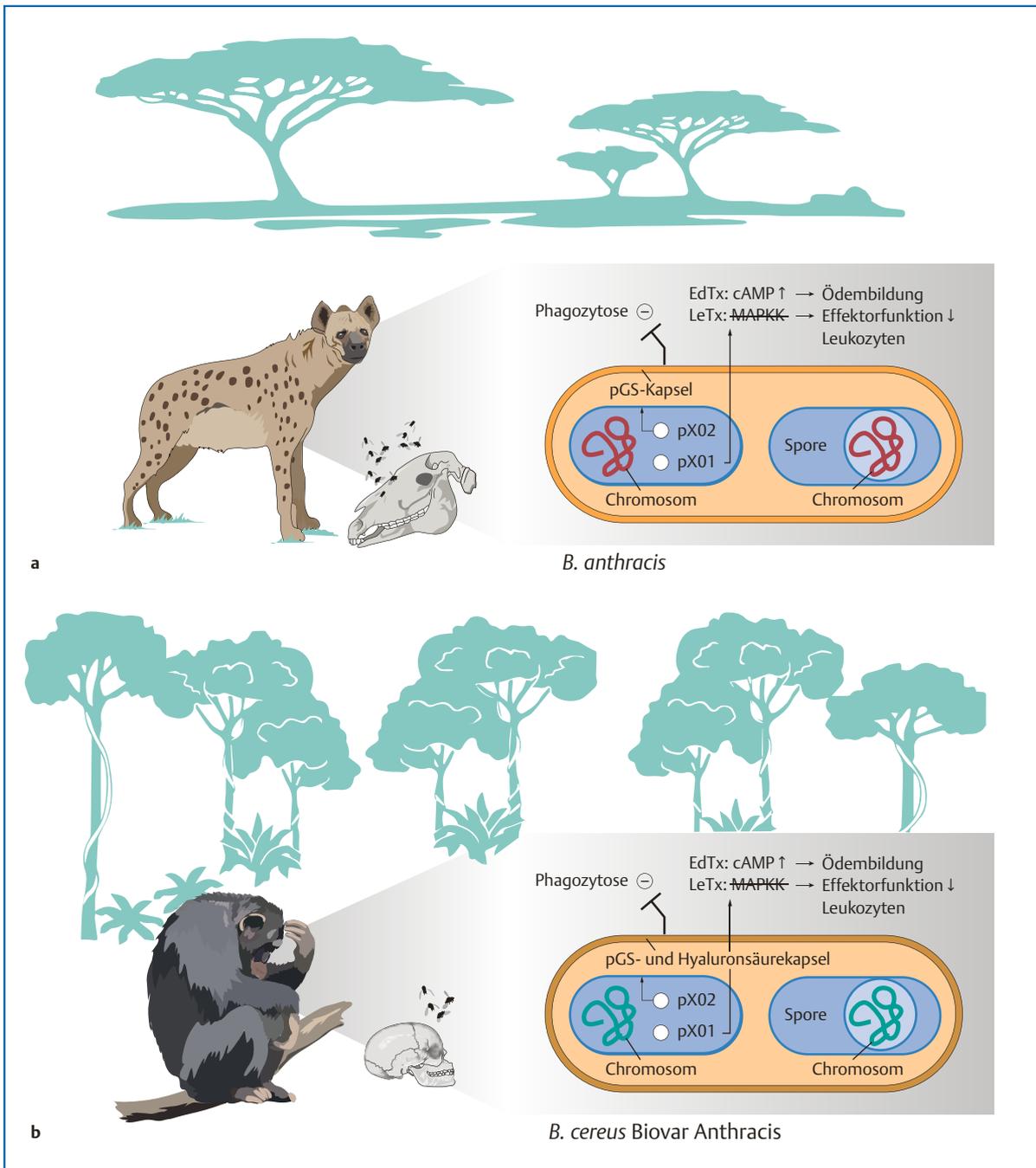


Abb. 12.2 Infektionen durch *Bacillus anthracis* und *Bacillus cereus* Biovar Anthracis.

- a** Infektionen durch *Bacillus anthracis*, den Erreger des Milzbrandes, kommen vor allem in ariden Regionen Afrikas vor. Tabaniden und Aasfresser spielen für die Verbreitung des Erregers eine entscheidende Rolle. Wichtige Virulenzfaktoren sind die Kapsel aus Polyglutaminsäure (pGS) sowie das Ödemtoxin (EdTx) und das Letaltoxin (LeTx). [Quelle: Stefanie Müller, Institut für Bakteriologie und Mykologie, Veterinärmed. Fakultät, Universität Leipzig]
- b** *Bacillus cereus* Biovar Anthracis ist der Erreger des „Regenwaldanthrax“. Diese Erkrankung trägt wesentlich zum Rückgang einiger Tierarten bei, z. B. des Schimpansen (*Pan troglodytes*). Der Erreger bildet als Virulenzfaktoren eine Kapsel aus Polyglutaminsäure (pGS) und Hyaluronsäure sowie das Ödemtoxin (EdTx) und das Letaltoxin (LeTx). Die chromosomale DNA-Sequenz ist aber ähnlicher zu der von *B. cereus* als zu der von *B. anthracis*. [Quelle: Stefanie Müller, Institut für Bakteriologie und Mykologie, Veterinärmed. Fakultät, Universität Leipzig]

sind aus diesem Grund beide Erreger anhämolysierend. Im Genom von *B. cereus* Biovar Anthracis sind spezifische Genominseln identifiziert worden, die für die Pathogenität und Epidemiologie des Rainforest anthrax vermutlich eine wichtige Rolle spielen. Mit der Identifizierung und Charakterisierung von *B. cereus* Biovar Anthracis ist die diagnostische Abgrenzung und taxonomische Definition des Erregers des Milzbrandes grundlegend infrage gestellt worden, über 120 Jahre nach seiner Entdeckung durch Robert Koch.

### 12.1.4 Weitere Bacillus-Infektionen bei Tieren

*Bacillus cereus* ist als Pathogen vor allem durch Lebensmittel-assoziierte Erkrankungen des Menschen (S.294) bedeutungsvoll. Mit Ausnahme von *B. cereus* Biovar Anthracis (S.292) spielt der Keim als Infektionserreger bei Tieren eine sehr untergeordnete Rolle. *B. cereus* (Abb. 12.3) ist in der Umwelt, besonders im Boden, weit verbreitet. Als Virulenzfaktoren sind Phospholipase C, Hämolsine, Diarrhöfaktoren bzw. Enterotoxine und ein emetisches Toxin beschrieben. In einzelnen älteren Publikationen wird *B. cereus* als Erreger einer gangränösen Mastitis beim Wiederkäuer beschrieben. In der modernen Milchviehhaltung spielt *B. cereus* als Mastitiserreger keine nennenswerte Rolle mehr.

Vereinzelt sind Aborte beim Rind auf *B.-cereus*- oder *B.-licheniformis*-Infektionen zurückgeführt worden. Durch die erfolgreiche Induktion einer nekrotisierenden Plazentitis bei einzelnen trächtigen Kühen nach intravenöser *B.-licheniformis*-Applikation konnte dieser Keim als Aborterreger des Rindes bestätigt werden. Aufgrund des ubiquitären Vorkommens dieser Keime in der Umwelt und der damit verbundenen hohen Kontaminationsgefahr ist der Nachweis von *B. cereus* und anderen *Bacillus*-Arten als Ursache einer Infektion eines Tieres aber grundsätzlich zu hinterfragen (Ausnahme: *B. anthracis*).



Abb. 12.3 *Bacillus cereus* auf Blutagar. [Quelle: Institut für Mikrobiologie, TiHo Hannover]

### 12.1.5 Bacillus cereus als Ursache gastrointestinaler Erkrankungen des Menschen

*Bacillus cereus* verursacht beim Menschen zwei unterschiedliche Formen gastrointestinaler Erkrankungen. Die **emetische Form**, die mit Nausea und Vomitus einhergeht, ist eine **Intoxikation**: Das ätiologisch wichtige emetische Toxin Cereulid wird während des vegetativen Wachstums von *B. cereus* im Lebensmittel gebildet. Eine Aufnahme der lebenden Bakterien ist nicht notwendig. **Cereulid** ist ein repetitives Peptid, das durch eine zyklische Struktur sehr resistent gegen Hitze und Enzyme ist. Die **Diarrhöform** ist hingegen eine **Toxikoinfektion**, bei der vegetative Formen oder Sporen von *B. cereus* in größeren Mengen mit dem Lebensmittel aufgenommen werden. Im Dünndarm kommt es zur Bildung und Resorption der ätiologisch wichtigen, sporenbildenden Enterotoxine Hämolysin BL (Hbl), nicht hämolysierendes Enterotoxin (Nhe) und Zytotoxin K (CytK). Die Inkubationszeit der Diarrhöform beträgt 8–16 Stunden, während die Latenzzeit (Phase zwischen Aufnahme des Toxins und Beginn der Symptome) der emetischen Form nur 30 min dauert. Die Diarrhöform ist häufiger und ursprünglich vor allem in skandinavischen Ländern dokumentiert, während die emetische Form erstmals in den 1970er-Jahren beschrieben wurde. Sie wurde in Großbritannien und Japan häufig festgestellt und tritt bevorzugt nach dem Verzehr bestimmter Reis- und Nudelgerichte auf. Inzwischen kommen beide Manifestationen weltweit vor. Viel seltener als auf *B. cereus* werden gastrointestinale Erkrankungen des Menschen auf Lebensmittelkontaminationen mit *B. subtilis*, *B. laterosporus* (neu: *Brevibacillus laterosporus*), *B. sphaericus*, *B. licheniformis* und andere Spezies der Gattung *Bacillus* zurückgeführt.

## 12.2 Gattung Paenibacillus

### STECKBRIEF

- die Gattung *Paenibacillus* wurde aus der Gattung *Bacillus* herausgelöst und gehört zur Familie *Paenibacillaceae*
- die Stäbchenbakterien wachsen fakultativ anaerob und bilden ellipsoide Sporen, die die Zellen auftreiben
- *P. larvae* ist der Erreger der anzeigepflichtigen Bienen-seuche/Amerikanischen Faulbrut

### 12.2.1 Amerikanische Faulbrut der Bienen

**Synonym** bössartige Faulbrut

#### BEACHTEN

- Anzeigepflicht nach TierGesG.
- Kategorie D + E nach AHL.

**Ätiologie und Epidemiologie** *Paenibacillus larvae* (Synonym *Bacillus larvae*) wurde Anfang des 20. Jahrhunderts fast zeitgleich in den USA und Deutschland (*Bacillus brandenburgensis*) als Erreger einer Brutkrankheit der

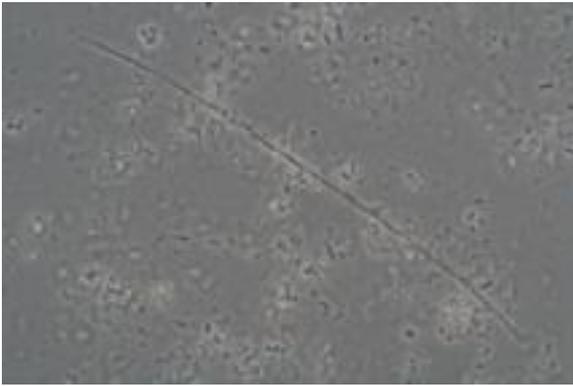


Abb. 12.4 Nachweis eines Geißelzopfes von *Paenibacillus larvae* nach vorheriger Anzucht auf Columbia-Blut-Schrägagar (1000-fache Vergrößerung). [Quelle: Marc O. Schäfer, Nationales Referenzlabor für Bienenkrankheiten, Friedrich-Loeffler-Institut, Insel Riems]

Bienen beschrieben. Die ellipsoiden Sporen sind zentral oder terminal gelagert und treiben die Zelle auf. Während der Sporenbildung werden die Flagellen abgestoßen und fügen sich zu charakteristischen Flagellenzöpfen („Geißelzöpfe“) zusammen (Abb. 12.4).

*Paenibacillus larvae* stellt **relativ hohe Nährmediensprüche**, v. a. sind Thiamin und verschiedene Aminosäuren erforderlich. Tryptose-Glukose-Hefeextrakt-J-Medium, Kochblutagar mit 0,3% Hefeextrakt, Agar mit 5% Schaf- oder Pferdeblut, MYPGP-Agar sowie BHI-Agar mit Thiaminhydrochlorid sind besonders geeignet. Der Erreger wächst auch unter mikroaerophilen Bedingungen und bei 45 °C, nicht jedoch bei 20 °C. Es sind verschiedene spezifische Bakteriophagen bekannt. Mittels ERIC-PCR wird der Erreger der Faulbrut in 4 Genotypen aufgeteilt, die sich in ihrer Virulenz unterscheiden (engl.: Enterobacterial repetitive intergenic consensus [ERIC]). Bei Ausbrüchen werden vorwiegend die Typen I und II nachgewiesen.

**Klinik** *Paenibacillus larvae* ist nicht für die Bienen pathogen, sondern nur für deren **Maden**. Seuchenfreie Bienenbestände werden durch räubernde oder sich verfliegende Bienen, Drohnen, Schädlinge (Wachsmotten, Milben, Speckkäfer) und besonders auch Zwischenträger (Gerätschaften, Beuten, Honig) infiziert. Betriebe, in denen Honig gewerblich behandelt wird bzw. die mit Wachs und Bienenwaben arbeiten, sind besondere Risikoschwerpunkte. Die Ansteckung der Maden erfolgt durch die Arbeitsbienen beim Füttern. Bienenmaden sind in den ersten Tagen nach dem Schlupf besonders anfällig, später sind steigende Infektionsdosen erforderlich. Stämme des Genotyps **ERIC II** töten die Larven innerhalb von 6–7 Tagen ab, also meist noch vor der Verdeckelung der Brutzellen. Nach Infektion mit dem Genotyp **ERIC I** sterben die meisten Maden erst nach der Verdeckelung der Brutzellen ab. Sie zersetzen sich zu einer leimartigen, fadenziehenden Masse von bräunlicher Farbe. Die Madenreste trocknen in den Brutzellen zu einem sporenhaltigen, dunkelbraunen bis schwarzen Faulbrutschorf aus. Auffälligstes äußeres Anzeichen der Faulbrut sind „stehen gebliebene“ Brutzellen, aus denen keine Bienen geschlüpft

sind. Ihre Zelldeckel sind eingesunken, weisen Löcher und Risse auf und sind deutlich dunkler gefärbt als normal.

**Pathogenese** Die Bienenmade ist der einzige Wirt von *P. larvae*. Nach der oralen Aufnahme der Sporen von *P. larvae* keimen diese im Mitteldarm der Made aus. Es kommt zu einer massiven Proliferation der vegetativen Bakterien. Durch die Bildung von **antimikrobiellen Peptiden und Polyketiden (PK)** gelingt es *P. larvae* sich gegen das Darmmikrobiom der Maden durchzusetzen. Die antimikrobiellen Peptide werden von nicht ribosomalen Enzymkomplexen gebildet (engl.: Non-ribosomal peptides [NRP]). Für das NRP-PK-Hybrid Paenilamicin (Pam) konnte gezeigt werden, dass es das Wachstum des Saprophyten *P. alvei* unterdrückt. Die antimikrobielle Wirkung der sezernierten NRP und PK ist bemerkenswert, da in Madenkadavern bei einem Ausbruch der bösartigen Faulbrut kulturell grundsätzlich nur noch *P. larvae* nachgewiesen werden kann.

Wie bei anderen Insekten wird das Darmepithel der Made durch eine peritrophe Matrix (PM) aus Proteinen, Glykoproteinen und vor allem Chitin geschützt. Zu den essenziellen Virulenzfaktoren von *P. larvae* gehört eine besondere **Chitinase (PICBP49)**. Nach der PM-Degradation startet *P. larvae* eine Invasion des Gewebes bis zum Hämözyt. Die Invasionsmechanismen der Genotypen ERIC I und II unterscheiden sich wesentlich. Auf der einen Seite bildet *P. larvae*-ERIC I als wichtige Invasine die AB-Toxine Plx1 und Plx2. Auf der anderen Seite zeichnet sich *P. larvae*-ERIC II durch eine äußere Schicht aus unlöslichen Glykoproteinen (engl.: Surface-layer proteins) aus. Diese Surface-layer-Proteine schützen den Erreger und vermitteln die Adhäsion an die Darmepithelzellen.

**Diagnose** Mit der sogenannten **Streichholzprobe** lässt sich der faden ziehende Charakter der Faulbrutmassen in den noch verdeckelten Brutzellen nachweisen. Veränderungen der gutartigen Faulbrut fehlt normalerweise der fadenziehende Charakter. *P. larvae* und seine Sporen sind im Direktausstrich von veränderten Zellinhalten mikroskopisch nachweisbar. Die Anzuchtung erfolgt in Nährbouillon oder Serumbouillon mit Dextrose und auf Blutagar. Besonders geeignet ist der Columbia-Blut-Schrägagar nach Plagemann, in der Flüssigkeit am Boden des Reagenzröhrchens können die als Differenzierungsmerkmale wichtigen „**Geißelzöpfe**“ mikroskopisch nachgewiesen werden. Ferner wurden IFT mit Kaninchenserum und ein ELISA mit monoklonalen Antikörpern zum Antigennachweis entwickelt. Im Holst-Milch-Test werden die ausgeprägten proteolytischen Eigenschaften des Erregers diagnostisch genutzt. Isolate sind insbesondere von *P. alvei* und *Brevibacillus laterosporus* abzugrenzen, wofür u. a. die fehlende Katalaseaktivität von *P. larvae* genutzt werden kann. Durch die PCR lässt sich die diagnostische Sicherheit erhöhen. Quantitative Bestimmungen des Sporengehalts von sogenannten Futterkranzproben aus Brutwaben können sowohl zur Früherkennung des Erregerbefalls, zur Überwachung von Bienenvölkern im Sperrbezirk als auch zur Erfolgskontrolle des Kunst-

schwarmverfahrens genutzt werden. Die Tierseuchendiagnostik erfolgt nach den Vorschriften der amtlichen Methodensammlung.

**Therapie und Prophylaxe** Die Amerikanische Faulbrut der Bienen (AFB) ist eine **anzeigepflichtige Tierseuche**, es gilt die Verordnung zum Schutz gegen Bienenseuchen, Neufassung vom 3.11.2004. Nach Seuchefeststellung sind Sperrmaßnahmen (Bestandssperre, Sperrbezirk) vorgeschrieben. Die zuständige Behörde ordnet die Tötung der seuchenkranken Bienenvölker an, sie kann alternativ das Kunstschwarmverfahren erlauben, wenn dadurch eine Seuchentilgung zu erwarten ist. Ziel des Kunstschwarmverfahrens ist die Eliminierung des Erregers bei Erhalt des Bienenvolkes. Wichtige Schritte des Kunstschwarmverfahrens sind das Beseitigen aller Brut- und Futterwaben sowie die Überführung der Bienen nach einer Hungerphase in eine neue oder gereinigte und desinfizierte Beute. Mit dem Kunstschwarmverfahren können auch verdächtige Bienenvölker behandelt werden. Nachuntersuchungen durch beamtete Tierärzte sind vorgeschrieben. Für die Prophylaxe ist die behördliche Überwachung von Betrieben, die mit Honig, Waben und Wachs arbeiten, sowie die Kontrolle des Transports von Bienenvölkern wichtig. Die Bienenhaltung ist grundsätzlich bei der Behörde anzuzeigen.

In Deutschland sind derzeit **keine Antibiotika** für die Behandlung von Bienen zugelassen.

**Aktuelle rechtliche Einordnung** Die AFB ist in Anhang II der VO (EU) 2016/429 als Seuche gelistet, für die gemäß Art. 5 Abs. 1 Buchst. b der Verordnung die seuchenspezifischen Bestimmungen zur Prävention und Bekämpfung von Tierseuchen der Verordnung gelten. Gemäß der VO (EU) 2018/1882 ist die AFB bei Bienen eine Tierseuche der Kategorie D und E. Das bedeutet, dass beim Verbringen von Tieren eine Verbreitung von D-Seuchen verhindert werden muss (Art. 9 Abs. 1 Buchst. d VO (EU) 2016/4297) und der begründete Verdacht auf E-Seuchen oder ihr Nachweis so bald wie möglich an die zuständige Behörde gemeldet werden und eine geeignete Überwachung der empfänglichen Tiere erfolgen muss (Art. 9 Abs. 1 Buchst. e VO (EU) 2016/4299).

Bekämpfungsmaßnahmen sind auf EU-Ebene für D- und E-Seuchen jedoch nicht vorgeschrieben. Gemäß Art. 170 Abs. 1 VO (EU) 2016/4297 können die Mitgliedstaaten jedoch Maßnahmen zur Bekämpfung dieser Seuchen ergreifen, sodass die oben genannte nationale Bienenseuchenverordnung (BienSeuchV) aktuell weiterhin Anwendung finden kann.

### 12.2.2 Paenibacillus alvei

*Paenibacillus alvei* wurde längere Zeit als einer der Erreger der gutartigen Faulbrut der Bienen (Europäische Faulbrut der Bienen) angesehen. Als eigentlicher Erreger ist aber inzwischen *Melissococcus plutonius* allgemein anerkannt. *P. alvei* wird lediglich deshalb häufig aus erkrankter Bienenbrut isoliert, weil sich dieser Saprophyt in der bereits abgestorbenen Brut vermehren kann.

## 12.3 Gattung Clostridium

### STECKBRIEF

- obligat anaerobe Sporenbildner, Sporen treiben die Bakterienzellen spindelförmig auf (kloster, griech.: Spindel)
- stäbchenförmige Zellen von  $0,3\text{--}2,0 \times 3\text{--}10 \mu\text{m}$ , oft in Paaren oder Fäden gelagert
- grampositiv, in älteren Kulturen auch gramlabil (Abb. 12.5) oder gramnegativ
- bis auf wenige Ausnahmen (*C. perfringens*) beweglich durch peritriche Flagellen
- hämolysierende Eigenschaften, Katalase wird nicht gebildet
- ausgeprägte proteolytische und/oder saccharolytische Eigenschaften
- weite Verbreitung in der Umwelt, Vorkommen im Darm gesunder Menschen und Tiere
- pathogene Arten: Sekretion von Proteintoxinen (Exotoxinen), Einteilung in Toxovare (engl.: Toxinotypes)
- Invasionsvermögen der meisten Clostridien eher gering

Clostridien sind als Produzenten verschiedenster Enzyme und Fermentationsprodukte für die biotechnologische Industrie interessant, beispielsweise kann mit *C. aceobutylicum* der Biokraftstoff Butanol hergestellt werden.

### 12.3.1 Taxonomie, Anzucht und Differenzierung

Zur Gattung *Clostridium* werden zurzeit mehr als 200 Spezies gerechnet. Die naheverwandten Gattungen *Clostridioidea* und *Paeniclostridium* sind erst vor wenigen Jahren eingeführt worden. Aus veterinärmedizinischer Sicht bilden die Erreger aus diesen drei Gattungen eine Einheit, da Pathogenese und Epidemiologie wesentlich durch die Bildung der Exotoxine, den anaeroben Stoffwechsel und die Sporenbildung bestimmt werden. Die aktualisierte Taxonomie der Arten korreliert nicht mit dem Verwandtschaftsgrad der Toxine dieser Erreger. So werden naheverwandte, hochmolekulare, glykosylierende Clostridientoxine von einzelnen Erregern aller drei Gattungen gebildet. Insgesamt sind etwa 14 Arten als Pathogene in der Tiermedizin von Bedeutung. Die Lage der Spore in der Mutterzelle (zentral, subterminal, terminal) ist ein Differenzierungskriterium. Außerdem sind die Gelatineverflüssigung sowie die von Zeißler beschriebenen 9 Wuchsformen auf Glukose-Blut-Agar zur Unterscheidung herangezogen worden.

Die bakteriologische Untersuchung beginnt in vielen Fällen mit der mikroskopischen Beurteilung nach Gram gefärbter Organabklatschpräparate. Sofern geeignete Konjugate verfügbar sind, kann insbesondere bei Infektionen mit histotoxischen Clostridien ein direkter Erregernachweis über IFT eingeleitet werden. Für Anreicherungen erfolgen Überimpfungen z. B. in die Leberbouillon nach Tarozzi oder die Schaedler-Bouillon, als feste Nährmedien stehen Glukose-Blut-Agar mit Hemmstoffen (Neomycin, Kanamycin, Polymyxin, Kristallviolett, Natriumacid, Olean-

domylin, Cycloserin), Clostridien-Agar (RCM [Reinforced clostridial medium]), Clostridien-Differenzierungs-Agar (DRCA) sowie verschiedene Selektivmedien für *C. perfringens* zur Verfügung.

Durch 15- bis 30-minütige Erhitzung des Untersuchungsmaterials auf 80 °C kann die sporenlose Begleitflora abgetötet werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass auch die vegetativen Formen der Clostridien bei dieser Behandlung sterben. Anaerobe Milieubedingungen werden entweder direkt in Anaerobierbrutschränken oder in Anaerobiertöpfen unter Einsatz von Gasentwicklungskits hergestellt. Wachstum auf Laktose-Eigelb-Agar erlaubt durch das Ablesen der Laktosefermentation sowie der Lecithinase- und Lipasebildung eine erste Differenzierung. Für einige Arten sind auch kommerzielle Testsysteme geeignet. Zur Speziesdiagnose haben sich neben den klassischen Methoden die Gaschromatografie und die MALDI-TOF Massenspektrometrie als besonders geeignet herausgestellt.

Toxinnachweise wurden früher direkt aus dem Untersuchungsmaterial oder aus Kulturen über Mäuse- und Meerschweinchenversuche geführt. Dafür stehen jetzt ELISA-Verfahren zur Verfügung, die allerdings noch nicht alle Tierversuche, z. B. zum Nachweis der Neurotoxine von *C. botulinum*, ablösen konnten, siehe auch Kapitel Botulismus (S.308).

## 12.3.2 Einteilung der Clostridiosen

Die Epidemiologie der Clostridiosen wird nachhaltig von der **Überlebensfähigkeit der Sporen** in der Außenwelt geprägt, einige der wichtigsten Clostridiosen (Tab. 12.2) werden daher als Bodenseuchen, Geonosen oder auch Sapro-nosen bezeichnet.

Durch pathogene Clostridien werden Infektions- und Intoxikationskrankheiten ausgelöst. Grundsätzlich hängen die Symptome der Clostridiosen mit der Wirkung von Exotoxinen zusammen. Die Einteilung der pathogenen Arten erfolgt nach pathogenetischen Gesichtspunkten in histotoxische, hepatotoxische, enterotoxische bzw. enterotoxämische und neurotoxische Clostridien. Histotoxische Clostridien rufen Gasödemerkrankungen hervor, die häufig einer Mischinfektion zugrunde liegen. Die Bezeichnungen Gasgangrän, Gasbrand und Wundgasödeme sind Synonyme und können nicht einer spezifischen Clostridienart zugeordnet werden. Neurotoxische Clostridien verursachen Intoxikationen oder Infektionen, die mit neurologischen Symptomen einhergehen.

Bei der Nomenklatur der Toxine der Clostridien ist zu beachten, dass sich diese historisch entwickelt hat und nicht auf die verschiedenen Clostridienarten abgestimmt wurde. So ist das  $\alpha$ -Toxin von *C. perfringens* verwandt mit dem  $\beta$ -Toxin von *C. haemolyticum*.

Tab. 12.2 Übersicht zu den wichtigsten Clostridien und Clostridiosen (Gewebe-manifestation und Toxinwirkung).

Spezies	Myonekrose (histotoxisch)	Hepatitis (hepatotoxisch)	Enterotoxämie/Enteritis (enterotoxämisch/enterotoxisch)	Erkrankungen des ZNS (neurotoxisch)
<i>C. chauvoei</i>	Rauschbrand	–	–	–
<i>C. septicum</i>	Pararuschbrand	–	Labmagenpararuschbrand	–
<i>C. novyi A</i>	Gasgangrän	–	–	–
<i>Paeniclostridium sordellii</i>	Gasgangrän	–	–	–
<i>C. novyi B</i>	–	infektiöse nekrotisierende Hepatitis	–	–
<i>C. haemolyticum</i>	–	bazilläre Hämoglobinurie	–	–
<i>C. piliforme</i>	–	Tyzzers disease	Tyzzers disease	–
<i>C. perfringens</i>	Gasgangrän	–	verschiedene Formen	Enterotoxämie Typ D
<i>C. botulinum</i>	–	–	–	Botulismus
<i>C. tetani</i>	–	–	–	Tetanus
<i>C. colinum</i>	–	–	ulzerative Enteritis	–
<i>C. spiroforme</i>	–	–	Enterotoxämie bei Kaninchen	–
<i>Clostridioides difficile</i>	–	–	Typhlokolitis	–

### 12.3.3 Rauschbrand

**Synonym** Black leg

**BEACHT E**

Anzeigepflicht (Rind) bzw. Meldepflicht (Schaf, Ziege) nach TierGesG.

**Allgemeines** Rauschbrand ist eine seuchenhaft verlaufende und häufig letal endende **Gasödemerkrankung der Wiederkäuer**.

**Ätiologie und Epidemiologie** *Clostridium chauvoei* tritt nur beim Wiederkäuer als Pathogen auf. Zu den wichtigsten Virulenzfaktoren zählen das hoch toxische *C.-chauvoei*-Toxin A, eine Sialidase und zwei Hyaluronidasen. Das Toxin A (CctA) ist ein porenbildendes Toxin aus der Familie der Leukozidine. Da die Sequenz dieser Virulenzfaktoren sowie metabolischer und struktureller Faktoren unter allen untersuchten *C.-chauvoei*-Stämmen hochkonserviert ist, wird davon ausgegangen, dass sich dieser Erreger evolutionär nicht mehr weiterentwickelt.

Da die Sporen ihre Ansteckungsfähigkeit im Boden über Jahre behalten, tritt Rauschbrand immer wieder in den sogenannten **Rauschbranddistrikten** auf. Rauschbrand verläuft bei gleichzeitiger Infektion vieler Tiere als Massenerscheinung, ist aber **nicht kontagiös**. Grundsätzlich ist von einer exogenen Infektionsquelle auszugehen. Die Sporenaufnahme kann oral oder über eine Wunde erfolgen. Endogene Infektionen sind aber postuliert worden. *C. chauvoei* überlebt in bovinen Makrophagen. Der Aktivierung von Sporen in ruhenden Makrophagen durch ein reduzierendes Redoxpotenzial wird pathogenetische Bedeutung zugesprochen.

**Klinik** Rinder und Schafe zeigen ein ähnliches Bild. Besonders betroffen ist beim Rind die Altersgruppe von 6 Monaten bis zu 3 Jahren. Hohes Fieber, schwere Allgemeinstörungen und Gasödem in den großen Muskelpartien, bei deren Betasten **typische Knister- bzw. Rauschgeräusche** entstehen, kennzeichnen den Rauschbrand. Die Anschwellungen in der Muskulatur sind anfangs vermehrt warm und schmerzhaft, werden aber bald kühl und schmerzempfindlich. Die Erkrankung verläuft perakut oder akut mit Eintreten des Todes innerhalb des ersten Tages.

In Einzelfällen wurde Rauschbrand auch bei Nerzen und Straußen diagnostiziert.

**Diagnose und Differenzialdiagnosen** Für die klinische Verdachtsdiagnose ist v.a. das Knistern und Rauschen beim Betasten der Gasödeme wichtig. Durch die Sektion werden die typischen Muskelveränderungen erkannt, die Diagnose ist dann durch bakteriologische Untersuchungen zu bestätigen. Für die Speziesdiagnose eignet sich besonders der IFT, der sowohl in Abklatschproben aus der Muskulatur als auch mit Kulturmateriale durchgeführt wird. Die Tierseuchendiagnostik erfolgt entsprechend der amtlichen Methodensammlung.

Differenzialdiagnostisch sind besonders Milzbrand und Pararouschbrand zu beachten. Für die Differenzierung von

*C. chauvoei* und *C. septicum* sind unterschiedliche PCR-Protokolle beschrieben worden. Die Differenzierung beruht auf Unterschieden in der Sequenz der 16S-rDNA, des *spoOA*-Sporulationsgens oder des Flagellins *fliC*. Weiterhin kann mit MALDI-TOF MS eine Unterscheidung erfolgen.

**Therapie und Prophylaxe** Rauschbrand des Rindes ist eine **anzeigepflichtige Tierseuche**, von der in Deutschland nur noch wenige Fälle registriert werden. Nach einer gesetzlichen Änderung im Jahr 2020 ist Rauschbrand des Schafes und der Ziege nicht mehr anzeigepflichtig, sondern meldepflichtig.

Therapieversuche sind bei erkrankten Tieren wenig erfolgversprechend, in begründeten Einzelfällen können im Anfangsstadium Antibiotika wie Penicilline verabreicht und chirurgische Behandlungen versucht werden.

In gefährdeten Gebieten empfiehlt sich die aktive Immunisierung, in Deutschland stehen Clostridien-Kombinationsimpfstoffe für Rinder und Schafe zur Verfügung, die auch *C.-chauvoei*-Antigen enthalten.

Für kranke, krankheits- und ansteckungsverdächtige Tiere besteht in Analogie zu Milzbrand das Verbot der Schlachtung und des Abhäutens. Die **Verordnung zum Schutz gegen Milzbrand und Rauschbrand** vom 23.05.1991 ist zu beachten.

### 12.3.4 Pararouschbrand

**Synonym** malignes Ödem (engl.: Malignant edema)

Pararouschbrand im engeren Sinne ist eine durch *Clostridium septicum* ausgelöste **Wundinfektion mit Gasödembildung** beim Tier. Gelegentlich wird der Terminus als Synonym für alle Gasödemerkrankungen der Tiere mit Ausnahme des Rauschbrands verwendet. In der Humanmedizin werden Myonekrosen durch *C.-septicum*-Infektionen als Gasbrand oder malignes Ödem bezeichnet.

*Clostridium septicum* ist ein langes, schlankes Stäbchenbakterium, das in vivo zur Bildung relativ langer Fäden neigt (Abb. 12.5). Die Virulenz wird durch Enzyme und Toxine bestimmt. Das  $\alpha$ -Toxin besitzt als porenbildendes Zytotoxin eine herausragende Bedeutung für die Pathogenese der charakteristischen Myonekrosen des Pararouschbrandes. Weiterhin unterdrückt dieses Toxin, dass Leukozyten das Gewebe infiltrieren.



Abb. 12.5 *Clostridium septicum* im gramgefärbten Direktausstrich. [Quelle: Institut für Mikrobiologie, TiHo Hannover]