



Yersiniose – eine doch eher unbekannte Erkrankung

von HP Dr. rer. nat. Petra Grüning

Unter dem Begriff Yersiniosen (oder auch Yersinien-Enteritis, Pseudoappendicitis) werden Erkrankungen zusammengefasst, die durch Bakterien der Gattung *Yersinia* ausgelöst werden. Yersinien gehören zur Familie der *Enterobacteriaceae*, wie z. B. auch *Serratia* spp., *Proteus* spp. und Salmonellen. Bisher sind 11 verschiedene Spezies der Gattung *Yersinia* bekannt. Von medizinischer Bedeutung sind vor allem *Yersinia (Y.) enterocolitica* und *Y. pseudotuberculosis*, (Yersiniose) sowie *Y. pestis*, der Erreger der Pest.

Ihren Namen bekamen die Bakterien zu Ehren des Schweizer Bakteriologen Alexandre Émile Jean Yersin (1863 – 1943), welcher im Jahr 1894 erstmals *Y. pestis* aus befallenen Lymphknoten isolieren konnte.

Yersinien kommen in der Umwelt, im Wasser und auch in verschiedenen Tieren vor. Die Bakterien werden häufig bei Schweinen, aber auch bei Wildtieren (Feldhase), Ratten, Fledermäusen und Wiederkäuern nachgewiesen. Krankheitsausbrüche werden jedoch bei Tieren nur selten beobachtet. Hauptinfektionsquelle des Menschen für darm-pathogene Yersinien sind kontaminiertes Fleisch (besonders vom Schwein), Milch und Wasser. Schweine werden schon sehr früh, besonders von *Y. enterocolitica* besiedelt. Die Bakterien lassen sich bereits im Ferkel nachweisen, bevorzugt von den Tonsillen und aus dem terminalen Ileum, jedoch ohne bei den betroffenen Tieren eine Erkrankung auszulösen. Bei der Schlachtung kann es dann zu einer Kontamination des Fleisches kommen. Am häufigsten erfolgt in Deutschland die Infektion durch infi-

ziertes Mett bzw. Hackfleisch, Salami und andere rohe Schweinefleischprodukte. Es kommt jedoch auch immer wieder zu Berichten über Erkrankungen durch Yersinien während bzw. kurz nach dem Urlaub in südlichen Ländern (wie z. B. Ägypten). Bei einer Yersiniose handelt es sich um eine nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) meldepflichtigen Erkrankung, welche von Heilpraktikern nicht behandelt werden darf.

Für den bakteriellen Nachweis der Infektion im Labor macht man sich häufig eine besondere Fähigkeit der Bakterien zunutze. Yersinien können bei Temperaturen von 0°C! bis 45°C wachsen. Sie vermehren sich, im Gegensatz zu vielen anderen Bakterien, sogar noch bei Kühlschranktemperaturen um die 4°C. Die optimale Wachstumstemperatur liegt jedoch bei 25-28°C (1). Im Labor macht man sich dies zunutze, indem man versucht, Yersinien zunächst mit Hilfe einer Kälteanreicherung zu vermehren und anschließend auf einem Selektivagar anzuzüchten. Dies erhöht die Chance, auch geringe Mengen an Bakterien nachzuweisen. Auf Abb. 1 sind Yersinien als feine pinke Kolonien auf einem Selektivagar dargestellt, dem CIN (Cefsulodin-Irgasan-Novobiocin) Agar. Im mikroskopischen Bild finden sich gramnegative, teilweise kokkoide Stäbchen mit einer Größe von 0,5-0,8 x 1-3 µm (1).

An anderer Stelle spielen unterschiedliche Temperaturen ebenfalls eine wichtige Rolle. So gut wie alle Yersinien sind beweglich (Ausnahme *Y. pestis*) – die Geißeln werden jedoch nur bei 22-30°C gebildet, bei 37°C sind alle Yersinien unbe-



Abb. 1: *Yersinia enterocolitica* auf CIN (Cefsulodin-Irgasan-Novobiocin) Agar (13)

weglich (1). Das Gleiche gilt auch für manche Proteine, welche für eine Infektion des Menschen von Bedeutung sind. Im Verlauf einer akuten Infektion vermehren sich die Bakterien besonders im terminalen Ileum und im proximalen Colon. Hier dringen sie in die Peyerschen Plaques ein und verteilen sich dann über die Lymphe weiter in die mesenterialen Lymphknoten, die Leber und die Milz. Die Inkubationszeit beträgt 4-7 Tage und im Verlauf kommt es häufig zu einer fieberhaften Darmentzündung. Bei Kleinkindern und über 30-Jährigen überwiegen Symptome wie Durchfall (teilweise auch blutig), Fieber und Erbrechen (Enteritis oder Enterokolitis). Bei Jugendlichen und Erwachsenen bis 30 Jahre zeigt sich jedoch oft ein anderes Bild. Die Patienten leiden an einer Lymphadenitis oder terminalen Ileitis mit ähnlichen Symptomen, wie bei einer Blinddarmentzündung. Immunsupprimierte Patienten erkranken häufiger auch an einer Sepsis, welche mit Abszessen in Leber und Milz, Pneumonie, septischer Arthritis, Meningitis, Osteomyelitis oder einer Endokarditis vergesellschaftet sein können (1).

Häufig kann das Immunsystem den Erreger erfolgreich bekämpfen und



die Infektion heilt aus. In immunsupprimierten Patienten kann die Mortalitätsrate auf bis zu 50% ansteigen (2).

Es gibt jedoch immer mehr Hinweise, dass Yersinien auch im Körper persistieren können. Teilweise verursachen sie eine chronische Entzündung, welche ursächlich für die Entstehung von Autoimmunerkrankungen sein kann. In vielen Fällen scheinen die persistierenden Entzündungen asymptomatisch zu verlaufen. Jedoch kann es auch noch nach Jahrzehnten zu einer Reaktivierung der Infektion mit teilweise schweren klinischen Verläufen kommen (3). Verschiedene Erkrankungen werden mit einer chronischen Yersinieninfektion in Zusammenhang gebracht – Reaktive Arthritis, autoimmune Schilddrüsenerkrankungen, Erythema nodosum, Uveitis, Glomerulonephritis und Myocarditis (2; 4).

Wie viele Menschen weltweit von einer Yersiniose betroffen sind, ist unklar. In Afrika, Asien, im Mittleren Osten oder in Lateinamerika wird die Anzahl an Erkrankten statistisch nicht erfasst. In Nordamerika, Australien und vielen europäischen Ländern gibt es nur Einzelfälle. Im Jahr 2015 wurden in der EU über 7000 Fälle einer Yersiniose gemeldet (BfR, 2017), davon alleine ca. 2700 in Deutschland (also mehr als 1/3 der Fälle!). Dies liegt vermutlich daran, dass in Deutschland deutlich mehr Hackfleisch und Mett verzehrt wird als in anderen europäischen Ländern (2).

Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen

Y. enterocolitica bildet ein Lipoprotein, welches sehr der extrazellulären Domäne des humanen Thyreotropin- (TSH-) Rezeptors ähnelt (molekulare Mimikry). Dieses Lipoprotein ist mitogen für B-Lymphozyten und führt zur Bildung von Autoantikörpern gegen den Thyreotropin- (TSH-) Rezeptor. Dies ist evtl. die Ursache für die Hyperthyreose

bei Morbus Basedow (5). *Y. enterocolitica* könnte auch an der Entstehung einer Hashimoto-Thyreoiditis beteiligt sein (6). Strieder und Kollegen konnten in einer Studie zeigen, dass Patienten mit einer autoimmunen Schilddrüsenerkrankung in 40% der Fälle Antikörper gegen verschiedene Proteine von *Y. enterocolitica* aufwiesen (aber nur 24% in der Kontrollgruppe). Die Forscher postulieren, dass Patienten mit einer autoimmunen Schilddrüsenerkrankung häufig an einer persistierenden Infektion mit *Y. enterocolitica* leiden (7).

Reaktive Arthritis

In vielen Fällen kommt es nach einer gastrointestinalen Infektion oder einer Infektion der Harnwege in der Folge zu einer reaktiven Polyarthrit. Häufig sind besonders die Gelenke der unteren Extremitäten betroffen (8). Nicht immer ist ein kultureller Bakteriennachweis möglich, daher sollte ein Antikörper-Titer bestimmt werden. Ein höheres Risiko an einer rheumatoiden Arthritis zu erkranken, haben Patienten, die HLA-B27 positiv sind. Auch bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und juveniler Arthritis konnte bakterielle DNA von verschiedenen Erregern isoliert werden. Die Forscher waren in der Lage, DNA von *Haemophilus influenzae*, *Bordetella* spp. und *Yersinia* spp. nachzuweisen (5).

Erythema nodosum

Beim Erythema nodosum handelt es sich um eine granulomatöse Entzündung der Subkutis. Die Entzün-

HLA-B27

HLA-B steht für Human Leukocyte Antigen-B, einen Proteinkomplex, welcher sich auf der Oberfläche nahezu aller Zellen des Körpers befindet. HLA-B gehört zur Gruppe der MHC-Klasse-I-Proteine und HLA-B27 ist eine Variante dieses MHC-Klasse-I-Komplexes.

dungszellen infiltrieren das umgebende Fettgewebe und es kann auch zu Nekrosen kommen. Die Hautveränderungen (flache, knotige Infiltrate von roter bis blauroter Farbe) finden sich an der Vorderseite des Schienbeins und sind sehr schmerzempfindlich. Besonders betroffen sind Frauen in einem Alter von 20 – 40 Jahren. Das Erythema nodosum kann als Begleiterscheinung bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) vorkommen. Häufig tritt es jedoch auch bei bakteriellen Infektionen (mit Streptokokken, Chlamydien, Mykobakterien, Yersinien, *Campylobacter jejuni*) auf. Wahrscheinlich werden 20% der Erythema nodosum-Fälle durch *Y. enterocolitica* verursacht. Dabei muss es während der Infektion mit *Y. enterocolitica* jedoch im Vorfeld nicht zu den klassischen Symptomen einer Enteritis oder Enterocolitis kommen (9).

Uveitis

Bei einer akuten anterioren Uveitis kommt es zu einer Entzündung der Uvea (mittleren Augenhaut) im vorderen Bereich des Auges. Besonders betroffen sind vor allem junge Patienten mit bereits bestehenden Erkrankungen wie Morbus Reiter, juvenile rheumatoide Arthritis oder Sarkoidose. Wie bei der reaktiven Arthritis sind besonders HLA-B27 positive Patienten betroffen. In einer Studie wurden 28 Patienten mit einer akuten anterioren Uveitis auf IgA, IgM und IgG Antikörper gegen Yersininen untersucht. Bei 26 Patienten wurden erhöhte IgA und in 12 Fällen auch stark erhöhte IgG Antikörper nachgewiesen. Neben anderen Erregern (wie Chlamydien) kommen auch Yersinien als Auslöser einer akuten anterioren Uveitis in Betracht (10).

Glomerulonephritis

Bei einer postinfektiösen Glomerulonephritis standen bislang besonders Streptokokken im Fokus, da es



besonders bei Kindern nach einer Infektion des oberen Atemtraktes oder der Haut mit Streptokokken zu einer postinfektiösen Glomerulonephritis kommen kann. Seit einigen Jahren sind immer häufiger auch Erwachsene, besonders immunsupprimierte und ältere Patienten, von einer postinfektiösen Glomerulonephritis betroffen. Bei Kindern und Jugendlichen heilt eine Poststreptokokken-Glomerulonephritis häufig aus, bei Erwachsenen kommt es jedoch oftmals zur Entwicklung von chronischen Nierenerkrankungen (bis hin zum Nierenversagen). Verschiedene Erreger kommen für eine postinfektiöse Glomerulonephritis in Frage, neben Streptokokken z.B. auch Staphylokokken, *Y. enterocolitica*, *Salmonella enteritidis*, *Campylobacter jejuni* und Mykobakterien (11).

Myocarditis

Im Verlauf einer Infektion mit *Y. enterocolitica* kann es, wenn auch sehr selten, zu einer Myo- oder Endocarditis kommen. Bei mit anderen Erkrankungen vorbelasteten Patienten (z. B. Immunsuppression, Diabetes mellitus) steigt das Risiko, an einer Bakteriämie und Septikämie zu erkranken. Dabei werden die Bakterien im gesamten Körper verteilt und in der Folge sind schwere Verläufe mit Leber- Milz- und Nierenerkrankungen, Lungenabszessen, Meningitis oder auch einer Myo- oder Endocarditis möglich. Im Falle einer Bakteriämie steigt die Mortalitätsrate auf 25-50% an (12).

Fazit für die Praxis

Yersinien sind vermutlich an einer Vielzahl von Erkrankungen beteiligt, werden jedoch in der Praxis kaum berücksichtigt. Besonders in Deutschland gibt es wahrscheinlich einen höheren Anteil an Patienten, die evtl. sogar chronisch mit Yersinien belastet sind. Bei HLA-B27 positiven Patienten besteht zusätzlich die Gefahr, dass es auch zu schweren Krankheitsverläufen kommen kann. In Deutschland erfolgt die In-

fektion i.d.R. über mit Yersinien kontaminiertes (Schweine-) Fleisch. Da die meisten Patienten unter einer „klassischen“ Durchfallsymptomatik leiden, wird die Infektion sicherlich häufig nicht erkannt und viele Patienten wissen daher gar nicht, dass sie evtl. eine Infektion mit Yersinien durchgemacht haben. In anderen Fällen, wo evtl. eine Therapieblockade besteht, könnte auch eine nicht erkannte Infektion mit diesem Krankheitserreger ursächlich sein. In Abb. 2 ist ein SANUM-Therapieschema zur Behandlung der Yersiniose aufgeführt. □

Literatur

1. Fàbrega A., Vila J., Yersinia enterocolitica: Pathogenesis, virulence and antimicrobial resistance. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012, 30(1):24-32.
2. Galindo CL, Rosenzweig JA, Kirtley ML, Chopra AK. Pathogenesis of *Y. enterocolitica* and *Y. pseudotuberculosis* in Human Yersiniosis. *J Pathog.* 2011, 2011:182051. doi: 10.4061/2011/182051. Epub 2011 Sep 12.
3. Wiebke Heine, Michael Beckstette, Ann Kathrin Heroven, Sophie Thiemann, Ulrike Heise, Aaron Mischa

Therapieschema bei Yersiniose

Empfohlene Therapiedauer ca. 6-8 Wochen. Bei Bedarf können die Darreichungsformen, Behandlungsintervalle und -dauer geändert werden.

1. Milieu-Regulation

während der gesamten Behandlung

ALKALA® N Pulver 2x 1 Messl. tgl. in heißem Wasser, nüchtern trinken, für 14 Tage, anschließend ALKALA® S Pulver 1-2x 1 Teelöffel tgl. in Wasser gelöst zu den Mahlzeiten, morgens SANUVIS® Tr. 1x 60
abends CITROKEHL® Tr. 1x 5-10 und/oder FORMASAN® Tr. 1x 5-10

2. Spezifische Regulation

gleichzeitig mit Stufe 1 beginnen
über 10-14 Tage

FORTAKEHL® D5 Tr. 2x 2-8 tgl.

oder

morgens FORTAKEHL® D5 Tr.

abends NOTAKEHL® D5 Tr., je 1x 2-8, niedrig dosiert beginnen

anschließend setzen Stufe 3 und 4 gleichzeitig ein:

3. Allgemeine Regulation

über einen längeren Zeitraum
(4-6 Wochen)

Montag - Freitag:

morgens MUCOKEHL® D5 Tr.,

abends NIGERSAN® D5 Tr., je 1x 2-8, niedrig dosiert beginnen

oder

SANKOMBI® D5 Tr. 2x 2-8 tgl., niedrig dosiert beginnen

Samstag/Sonntag: Medikamente wie unter Stufe 2

4. Immunmodulation

gleichzeitig mit Stufe 3 beginnen
(mehrere Wochen)

wöchentlich abwechselnd

RECARCIN® D6 Kps und/oder LATENSIN® D6 Kps., 1x ½-1 pro Woche

täglich

SANUKEHL® Salm D6 Tr.,

anfangs je 1x 1-2 einreiben, später zusätzlich 1x 1-6 oral, niedrig dosiert beginnen.

kursiv = nur im Ausland erhältlich

Abb. 2: Therapieschema bei einer Yersiniose



- Nuss, Fabio Pisano, Till Strowig, Petra Dersch. Loss of CNFY toxin-induced inflammation drives *Yersinia pseudotuberculosis* into persistency. *PLoS Pathog.* 2018, Feb; 14(2): e1006858. Published online 2018 Feb 1. doi: 10.1371/journal.ppat.1006858.
4. Strieder TG, Wenzel BE, Prummel MF, Tijssen JG, Wiersinga WM. Increased prevalence of antibodies to enteropathogenic *Yersinia enterocolitica* virulence proteins in relatives of patients with autoimmune thyroid disease. *Clin Exp Immunol.* 2003, May; 132(2):278-82.
5. Sherbet, Gajanan. Bacterial Infections and the Pathogenesis of Autoimmune Conditions. *BJMP.* 2009, 2(1) 6-13.
6. Shukla SK, Singh G, Ahmad S, Pant P. Infections, genetic and environmental factors in pathogenesis of autoimmune thyroid diseases. *Microb Pathog.* 2018, Mar; 116:279-288. doi: 10.1016/j.micpath.2018.01.004. Epub 2018 Jan 8.
7. Strieder TG, Wenzel BE, Prummel MF, Tijssen JG, Wiersinga WM. Increased prevalence of antibodies to enteropathogenic *Yersinia enterocolitica* virulence proteins in relatives of patients with autoimmune thyroid disease. *Clin Exp Immunol.* 2003, May; 132(2):278-82.
8. Honda K, Iwanaga N, Izumi Y, Tsuji Y, Kawahara C, Michitsuji T, Higashi S, Kawakami A, Migita K. Reactive Arthritis Caused by *Yersinia enterocolitica* Enteritis. *Intern Med.* 2017, 56(10):1239-1242. doi: 10.2169/internalmedicine.56.7888. Epub 2017 May 15.
9. Andrzej Prystupa, Michał Miszczak, Magdalena Baryła, Joanna Pucula, Iwona Jazienicka, Jerzy Mosiewicz. Erythema nodosum associated with *Yersinia enterocolitica* infection – case report. *Journal of Pre-Clinical and Clinical Research.* 2009, Vol 3, No 2, 124-126.
10. LEENA MATTILA, KAISA GRANFORS, AND AULI TOIVANEN. Acute anterior uveitis after yersinia infection. *British Journal of Ophthalmology.* 1982, 66, 209-212.
11. Samih H. Nasr, Jai Radhakrishnan and Vivette D. D'Agati. Bacterial infection-related glomerulonephritis in adults. *Kidney International.*
12. CHARILAOS A. PAPAIOANNOU, NIKOLAOS VARVARIGOS, GEORGE KARATSOLIS, NIKOLAOS PAPAIOANNOU, ANTONIOS DRAGANIGOS, CHRISTOS KATSANTOURIS, ALEXADROS KAPPAS, THEONI AVRAMOPOULOU. *Yersinia Enterocolitica* Endocarditis. *Hellenic J Cardiol.* 2003, 44: 427-430.
13. H. Fukushima, S. Shimizu and Y. Inatsu. *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis* Detection in Foods. *J Pathog.* 2011, Published online 2011 Oct 5. doi: (10.4061/2011/735308).