

WORLD HEALTH ORGANIZATION
REGIONAL OFFICE FOR EUROPE

WELTGESUNDHEITSORGANISATION
REGIONALBÜRO FÜR EUROPA



ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ
BUREAU RÉGIONAL DE L'EUROPE

ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ЕВРОПЕЙСКОЕ РЕГИОНАЛЬНОЕ БЮРО

114/81

EUR/ICP/BVM 015

7834V

ORIGINAL: ENGLISCH



DIE LEGIONÄRSKRANKHEIT

Bericht einer WHO-Arbeitsgruppe

Baden, Österreich
19.-21. Oktober 1981

Übersetzung einer englischsprachigen Veröffentlichung
des Regionalbüros für Europa, die in der Reihe EURO Berichte
und Studien als Nummer 72 mit dem folgenden Titel erschienen
ist: "Legionnaires' disease".

ZIEL 4

Verringerung von Krankheiten und Funktionsbehinderungen

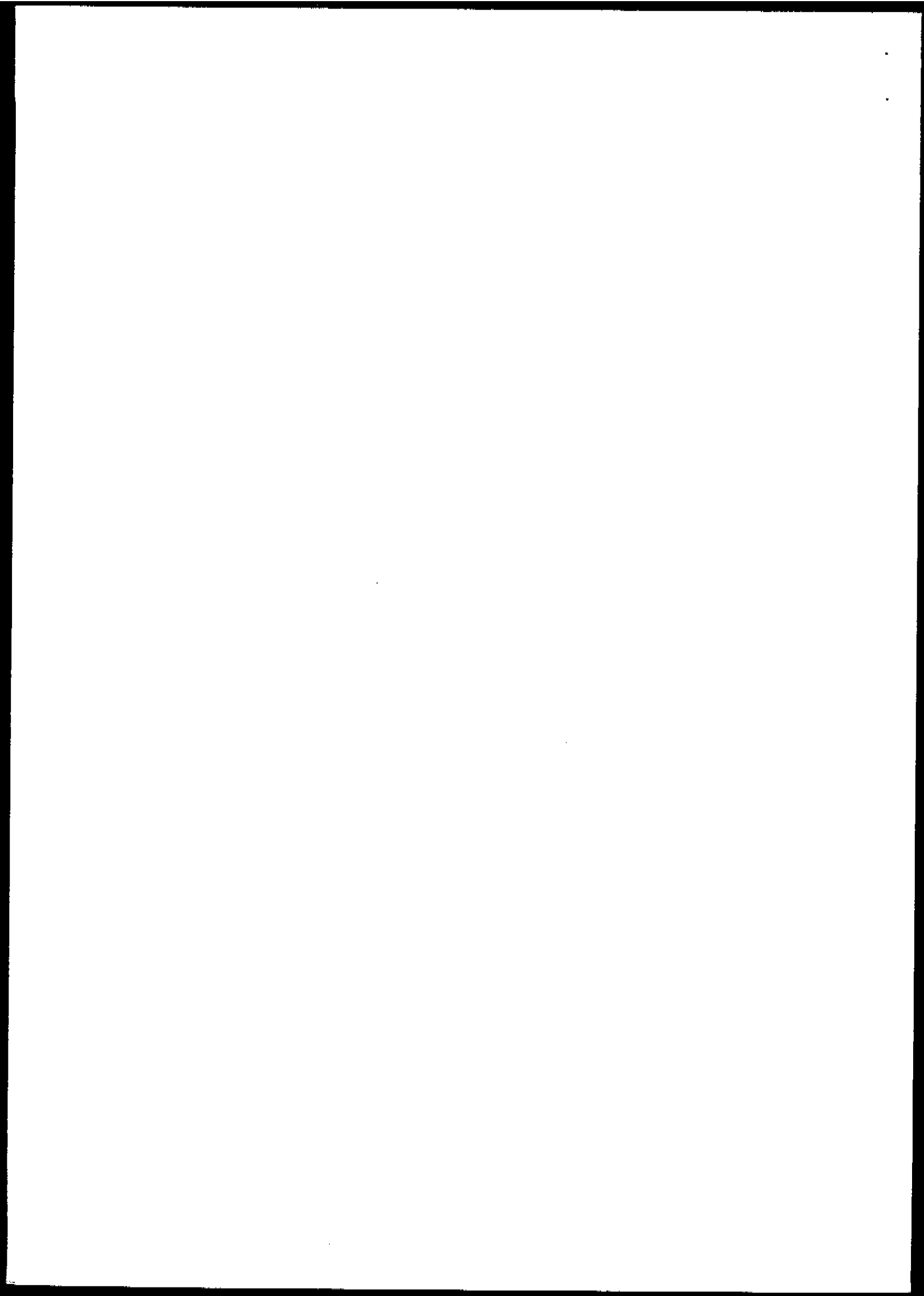
Bis zum Jahr 2000 sollte die durchschnittliche Zahl der
Lebensjahre, die frei von schweren Krankheiten oder
grösseren Funktionsbehinderungen verbracht werden, um
mindestens 10 Prozent erhöht werden

Index:

LEGIONELLA
LEGIONNAIRES' DISEASE %PC%
EPIDEMIOLOGY

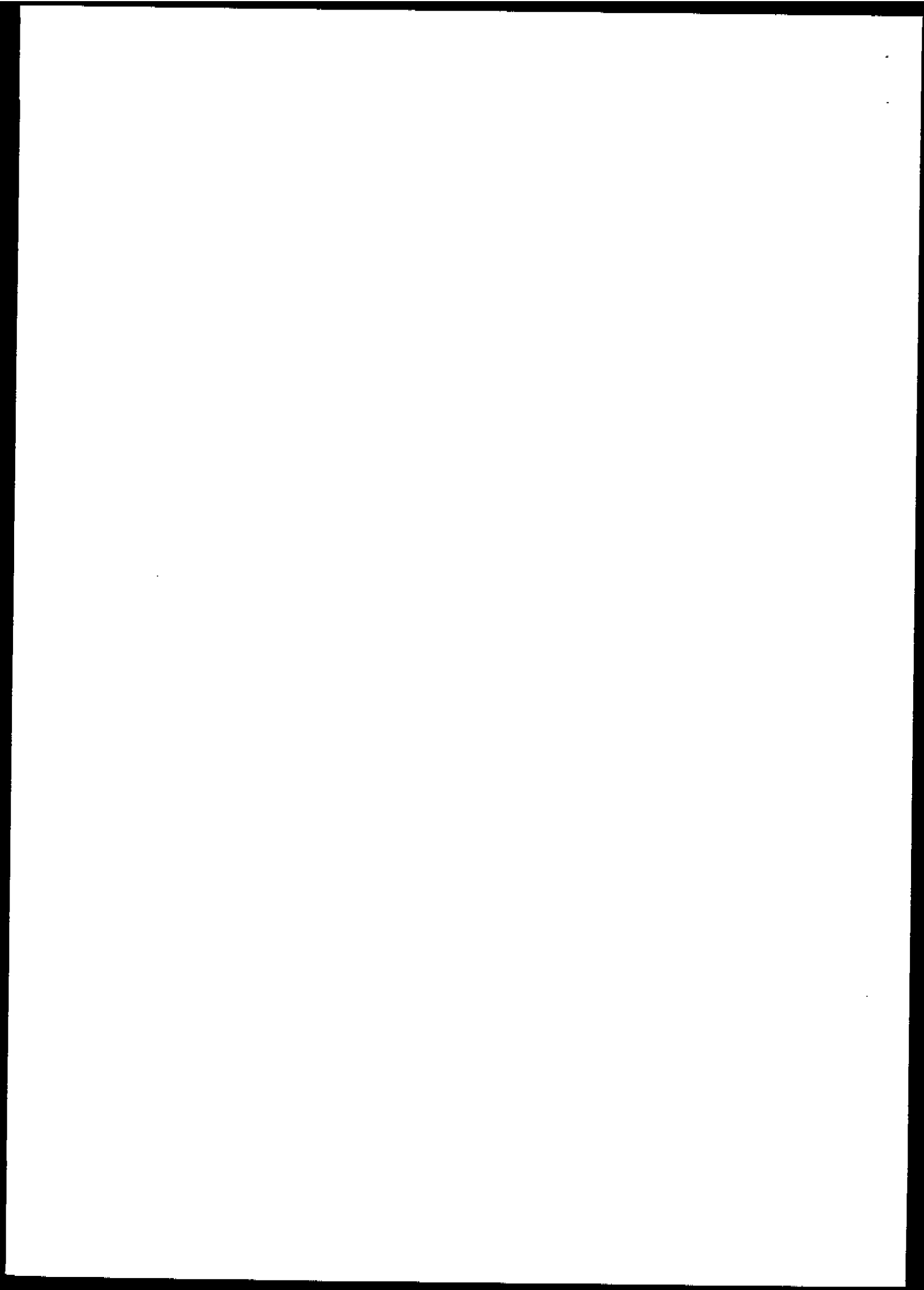
Zur Beachtung

Der vorliegende Bericht stellt keine offizielle Veröffentlichung dar und darf nur mit Genehmigung des Regionalbüros für Europa der Weltgesundheitsorganisation rezensiert, in Kurzfassung oder auszugsweise wiedergegeben bzw. übersetzt werden. Namentlich gezeichnete Beiträge drücken ausschliesslich die Meinung des Verfassers aus.



INHALT

	<u>Seite</u>
1. Einleitung	1
2. Klinische Erscheinungen und Pathologie	1
2.1 Klinische Erscheinungen	1
2.2 Routinemässige Labortests	2
2.3 Röntgenuntersuchung	2
2.4 Komplikationen und Folgeerscheinungen	2
2.5 Pathologie	2
2.6 Pontiac-Fieber	3
2.7 Sonstige klinische Erscheinungsformen	3
3. Epidemiologische Aspekte	4
3.1 Geographische Verbreitung	4
3.2 Inzidenz	4
3.3 Prävalenz	4
3.4 Saisonale Schwankungen	4
3.5 Mortalität	4
3.6 Erregerreservoir und Übertragungsweise	5
3.7 Inkubationszeit	5
3.8 Risikofaktoren	5
3.9 Nichtpneumonische Legionellose	6
4. Die Erreger	6
5. Diagnose	8
5.1 Färbung der Sekrete und Gewebeproben des Atemtrakts	8
5.2 Kulturverfahren	8
5.3 Immunologische Verfahren	9
5.4 Ausbildung	11
6. Behandlung	11
6.1 Spezifische Behandlung	11
6.2 Allgemeine Massnahmen	12
7. Vorkommen der Legionellen in der Umwelt	13
8. Überwachung und Bekämpfung	14
8.1 Überwachungsmassnahmen	14
8.2 Spezifische Bekämpfungsmassnahmen	15
8.3 Allgemeine vorbeugende Massnahmen	16
9. Schlussfolgerungen	17
9.1 Klinische Erscheinungen und Diagnoseverfahren	17
9.2 Epidemiologie	18
9.3 Ätiologie	18
9.4 Behandlung	19
9.5 Vorkommen in der Umwelt und Bekämpfung	19
10. Empfehlungen	20
Literaturverzeichnis	22
Anhang: Teilnehmerverzeichnis	27



1. Einleitung

Die Arbeitsgruppentagung wurde vom WGO-Regionalbüro für Europa in Zusammenarbeit mit der österreichischen Regierung veranstaltet. Dr. O. Laurencic vom Bundesministerium für Gesundheit und Umweltschutz begrüßte die Teilnehmer und Dr. B. Velimirovic, Referatsleiter für übertragbare Krankheiten (WHO), eröffnete die Tagung.

Die Legionärskrankheit zieht mehrere Körpersysteme in Mitleidenschaft, äussert sich klinisch aber hauptsächlich als Pneumonie. Der Name der Krankheit geht auf einen Kongress der Veteranenorganisation "American Legion" zurück, der im Juli 1976 in Philadelphia stattfand (1) - unter den Teilnehmern brach eine bis dahin unbekannte Krankheit aus. Der Ausdruck wurde von der Tagespresse und den Medien geprägt und später von der medizinischen und wissenschaftlichen Fachwelt übernommen. Im Januar 1977 wurde ein bis dahin unbekanntes Bakterium als Erreger der in Philadelphia ausgebrochenen Krankheit ermittelt. Das Bakterium wurde als *Legionella pneumophila* bezeichnet und zählt zu der grossen Familie *Legionellaceae*. Bald darauf wurde festgestellt, dass *L. pneumophila* die Ursache früherer Ausbrüche unerklärlicher Atemwegserkrankungen gewesen war. Die *Legionella*-Arten haben seither nachweislich sporadische Infektionen und Atemwegserkrankungen in vielen Ländern verursacht.

Durch das wiederholte Auftreten der Legionärskrankheit in europäischen Ländern ist man auf dieses neue Gesundheitsrisiko aufmerksam geworden, nicht nur wegen der noch unklaren Epidemiologie, sondern auch wegen ihrer Tragweite in den Ländern mit viel Tourismus. Dramatische Ausbrüche ereigneten sich vor allem in Hotels, Krankenhäusern und anderen grösseren Einrichtungen in Verbindung mit Verunreinigungen im Wasserleitungssystem. Da die Krankheit öfters an Urlaubsorten und bei Tagungen bzw. anderen grösseren Zusammenkünften auftrat, wurde sie durch die Presse sehr publik und rief emotionelle Reaktionen hervor. Es liegt deshalb im Interesse der Gesundheitsbehörden, so objektiv wie möglich über den gegenwärtigen Wissensstand informiert und auf die Anfragen des Hotelgewerbes und der breiten Öffentlichkeit vorbereitet zu sein.

Für die von den *Legionella*-Arten verursachten Infektionen werden z.Z. mehrere Bezeichnungen benutzt, z.B. pneumonische oder nichtpneumonische Legionellose, *Legionella pneumonia* und Legionärskrankheit. Nach Ansicht der Arbeitsgruppe sollte für die von den *Legionella*-Arten verursachten Pneumonien in der wissenschaftlichen Literatur die Bezeichnung "*Legionella pneumonia*" verwendet werden. Der Ausdruck "legionnaires' disease" (Legionärskrankheit) sollte nur für epidemische Ausbrüche verwendet werden, die die gleichen klinischen und epidemiologischen Merkmale aufweisen wie der von *L. pneumophila* 1976 in Philadelphia verursachte Ausbruch.

2. Klinische Erscheinungen und Pathologie

2.1 Klinische Erscheinungen

Die Frühsymptome der Legionellenpneumonie umfassen Unwohlsein, Muskelschmerzen, Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen, Schweissausbrüche und Frösteln. In den ersten Krankheitstagen tritt oft ein trockener Husten auf, später manchmal mit Auswurf. In diesem Stadium können Brustschmerzen und Atemnot sowie Symptome ausserhalb des Atemtrakts vorkommen. Bei manchen Ausbrüchen

leiden bis zur Hälfte der Patienten in der ersten Woche an Verwirrheitszuständen oder Delirium und fast so viele Patienten an Durchfall, Unterleibschmerzen oder Erbrechen.

Der Patient hat typischerweise Fieber und ist kurzatmig; im Verhältnis zur Fieberhöhe ist die Tachykardie weniger ausgeprägt. Abgesehen von örtlich begrenztem Knisterrasseln brauchen keine Anzeichen für pulmonale Verdichtungen vorzuliegen. Bei weniger als einem Drittel der Patienten tritt abdominaler Berührungsschmerz auf. Gelegentlich werden neurologische Komplikationen, besonders Funktionsstörungen des Kleingehirns, angetroffen.

Die richtige Diagnose wird manchmal dadurch verzögert, dass die Symptome im Respirationstrakt weniger ausgeprägt sind als in anderen Körpersystemen. In solchen Fällen werden nicht selten Typhus, Meningitis, Leptospirose oder alkoholismusbedingte Komplikationen diagnostiziert.

2.2 Routinemässige Labortests

Bei der Differentialauszählung ergibt sich in der Regel eine leicht erhöhte Zahl von Leukozyten mit einer Linksverschiebung; die Lymphozytenzahl liegt oft unter $1 \times 10^9/l$ ($10^3/mm^3$). Die Erythrozyten-Senkungsgeschwindigkeit ist sehr hoch. Berichten zufolge treten Leberfunktionsstörungen, Hyponatriämie, Proteinurie und Mikrohämaturie öfters auf als bei anderen Pneumonietypen (2-4). Die üblichen mikroskopischen und biochemischen Untersuchungen der Zerebrospinalflüssigkeit ergeben meist normale Werte, auch wenn abnorme neurologische Anzeichen vorliegen.

2.3 Röntgenuntersuchung

Die anfänglichen Röntgenaufnahmen zeigen meist einseitige fleckenhafte Schatten, später kann man in der Regel eine segmentäre oder lobäre Verdichtung und eventuell einen Befall beider Lungenflügel feststellen. Oft wird ein nur langsamer Rückgang der radiologischen Anzeichen beobachtet, was in manchen Fällen dazu geführt hat, dass der Patient einer Bronchoskopie unterzogen wurde, um auszuschliessen, dass nicht auch noch eine maligne Krankheit vorliegt. Pleuraergüsse sind ungewöhnlich, ausser bei immungeschädigten Patienten; Lungenabszesse und -kavernen werden selten festgestellt.

2.4 Komplikationen und Folgeerscheinungen

Die wichtigsten Komplikationen der Legionellenpneumonie in der akuten Phase sind Atemlähmungen, Schock und akutes Nierenversagen. Langfristige Folgen scheinen selten zu sein, die Genesung ist normalerweise vollständig, obwohl auch über Fälle berichtet worden ist, in denen eine Beeinträchtigung der Lungenfunktion zurückblieb (5). Residuale Funktionsstörungen des Kleingehirns sind auch beschrieben worden (6), scheinen aber selten zu sein.

2.5 Pathologie

Bei der Autopsie finden sich Erscheinungen der lobären und der konfluierenden Bronchopneumonien. Das histopathologische Erscheinungsbild ist der durch den Streptococcus pneumoniae hervorgerufenen Pneumonie ähnlich (7). Das intraalveolare Exsudat enthält grosse Mengen Fibrin und eine schwankende Zahl von Makrophagen sowie neutrophilen Granulozyten (wobei die Makrophagen oft in der Überzahl sind) (8). In den Entzündungsherden werden teilweise umfassende

Nekrosen beobachtet; in den Exsudaten können u.U. mit Hilfe bestimmter Färbungsmethoden Legionellenbakterien in grosser Zahl festgestellt werden. Das Bakterium tritt nur selten extrathorakal auf. Blackmon et al. (8) zieht aus der Tatsache, dass bei den meisten Verstorbenen Bakterien an extrathorakalen Stellen und in spezifischen Läsionen ausserhalb der Lunge nicht nachgewiesen werden konnten, den Schluss, dass die systemübergreifenden Manifestationen einer Legionelleninfektion toxischen Wirkungen zuzuschreiben sind; in gewissem Umfang wird diese Hypothese auch durch Laborresultate unterstützt (9,10). Von anderer Seite wird auf die Möglichkeit verwiesen, dass an der Pathogenese neurologischer und renaler Läsionen ein Immunmechanismus beteiligt sein könnte (11).

Zu den ungewöhnlichen pathologisch-anatomischen Befunden zählen interstitielle Nephritis, Myokarditis und hämorrhagische Infarzierung der Nebennieren.

2.6 Pontiac-Fieber

Das Pontiac-Fieber ist eine selten vorkommende, ebenfalls durch *L. pneumophila* hervorgerufene Krankheit; in der Weltliteratur (12,13) sind bisher nur zwei Ausbrüche gemeldet worden. Typisch für die Krankheit ist ein kurzer, oft heftiger Verlauf mit Fieber, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen und Unwohlsein; in allen Krankheitsfällen tritt eine mittelmässige Leukozytose auf, langfristige Folgen sind nicht berichtet worden.

Es ist nicht bekannt, warum *L. pneumophila* zwei verschiedene klinische Krankheitsformen hervorruft. Es ist vermutet worden, dass die nichtpneumonische Form auf eine Exposition gegenüber einer grossen Zahl nichttoxischer (13) oder toter (14) Organismen zurückzuführen ist. Daneben wurde auch die Möglichkeit angedeutet, dass das Pontiac-Fieber eine allergische Pneumonitis sei, die durch freie, den Legionellenbakterien als Wirt dienende Amöben verursacht werden (14). Für diese Theorien liegen bis jetzt noch keine ausreichenden Beweise vor.

2.7 Sonstige klinische Erscheinungsformen

Bei der Untersuchung mehrerer nosokomialer Ausbrüche der Legionellenpneumonie wurde festgestellt, dass bei Patienten ohne Atemwegssymptomen die Zahl der Antikörper gegen *L. pneumophila* um mehr als das Vierfache zunimmt; es können auch subklinische Legionelleninfektionen auftreten. Das Krankheitsspektrum für *L. pneumophila* und die anderen Bakterien der Familie Legionellaceae steht in seiner Gesamtheit noch nicht fest.*

* Seit Abhaltung der Arbeitsgruppentagung wurde von Dialysepatienten berichtet, bei denen *L. pneumophila* Fistelinfectionen verursacht hat (15).

3. Epidemiologische Aspekte

3.1 Geographische Verbreitung

Seit Entdeckung des Bakteriums *L. pneumophila* in den Vereinigten Staaten Anfang 1977 sind viele Fälle von Legionelleninfektionen bekannt geworden. Die meisten Fälle der Legionellenpneumonie traten sporadisch auf, doch wurden aus zahlreichen Ländern auch regelrechte Ausbrüche gemeldet. Sporadisch traten die Infektionen in Europa in folgenden Ländern auf: Dänemark, Bundesrepublik Deutschland, Frankreich, Italien, Jugoslawien, Niederlande, Österreich, Schweden, Spanien und Vereinigtes Königreich. Ebenfalls ein sporadisches Auftreten der Legionellenpneumonie war zu verzeichnen in: Nord- und Südamerika, Afrika, Asien und Australasien. Ein gehäuftes Auftreten wurde berichtet aus: Frankreich, Italien, den Niederlanden, Schweden, Spanien, dem Vereinigten Königreich und den Vereinigten Staaten.

3.2 Inzidenz

Genauere Daten zur Inzidenz der Legionelleninfektionen liegen nicht vor, und zwar hauptsächlich weil die Diagnose grösstenteils auf serologischen Untersuchungen basieren, die noch nicht voll abgesichert sind. Einer umfassenden, gemeindebezogenen Studie in den USA zufolge wird die jährliche Inzidenz der Legionellenpneumonie auf 12 Fälle pro 100 000 geschätzt (16). Dieser Wert muss aber mit Vorsicht betrachtet werden, da die Diagnose in allen Fällen anhand eines indirekten Immunfluoreszenz-Antikörpertests gestellt wurde und die Genauigkeit sowie Spezifität in dem Bericht nicht angegeben wurden. In Europa laufende Studien sind z.Z. noch nicht abgeschlossen.

Es gibt erhebliche geographische Unterschiede hinsichtlich der Inzidenz der Legionelleninfektion, was sich grösstenteils durch drei Faktoren erklären lässt: die Bereitwilligkeit des Klinikers, die Diagnose zu stellen, die Verfügbarkeit diagnostischer Reagenzien und die Wirksamkeit nationaler Überwachungssysteme.

3.3 Prävalenz

Der Anteil der durch *L. pneumophila* verursachten atypischen Pneumonien schwankt Berichten zufolge zwischen 0,5 und 4 Prozent. Vor kurzem in Europa durchgeführte Studien ergaben, dass *L. pneumophila* für weniger als 3 Prozent der in Krankenhäusern behandelten atypischen Pneumonien verantwortlich ist (17-20).

3.4 Saisonale Schwankungen

Die sporadisch auftretenden Legionellenpneumoniefälle weisen in den meisten Ländern eine typische Saisonkurve auf: in den ersten Monaten des Jahres gibt es relativ wenige Fälle, der Gipfel liegt im Spätsommer und Herbst. Fast alle dokumentierten Ausbrüche in Europa und den Vereinigten Staaten erfolgten ebenfalls im Sommer und in den Herbstmonaten.

3.5 Mortalität

In den letzten drei Jahren ist die Letalität der sporadisch auftretenden Legionellenpneumonien von 15-20 Prozent auf ungefähr 10-12,5 Prozent gesunken. Dies ist eventuell dadurch zu erklären, dass zuvor hauptsächlich die

schweren Infektionen entdeckt wurden und man jetzt ein breiteres Spektrum der klinischen Erscheinungen kennt. Die Mortalität wurde vielleicht auch durch eine frühzeitige chemotherapeutische Behandlung beeinflusst.

3.6 Erregerreservoir und Übertragungsweise

Die Weltliteratur nennt kein überzeugendes Beispiel für eine Übertragung der Legionellose von Mensch zu Mensch. Die Untersuchung der grösseren Ausbrüche ergab, dass die Erreger aus der Umwelt aufgenommen werden (vgl. Seite 13). Aus epidemiologischen Studien und Tierversuchen lässt sich ableiten, dass die Übertragung auf dem Luftweg erfolgt. Für andere Übertragungswege gibt es keine überzeugenden Anhaltspunkte.

3.7 Inkubationszeit

Die Untersuchung von Ausbrüchen, die jeweils auf eine gemeinsame Ansteckungsquelle zurückgingen, ergab für die Legionellenpneumonie eine Inkubationszeit von 5 bis 6 Tagen, wobei der Schwankungsbereich zwischen 2 und 10 Tagen liegt.

3.8 Risikofaktoren

Die Legionellenpneumonie scheint in allen Altersgruppen vorzukommen, jedoch selten bei Kindern. Die altersspezifische Befallrate der sporadischen Legionellose in den Vereinigten Staaten für 1978 deutet darauf hin, dass das Risiko der Legionellenpneumonie in den ersten sechs Lebensjahrzehnten mit dem Alter zunimmt (21). Im siebten und achten Lebensjahrzehnt scheint das Risiko ungefähr gleich hoch zu sein wie in der Altersgruppe 50-59 Jahre. In manchen Ländern ergab sich für die gemeldeten Fälle ein Verhältnis von männlichen zu weiblichen Patienten von mehr als 2:1.

Fallvergleichsstudien deuten bei den grossen Ausbrüchen der Legionellenpneumonie auf eine Reihe von Risikofaktoren hin, z.B. Zigarettenrauchen, Alkoholkonsum, Arbeiten auf einer Baustelle bzw. Wohnsitz in der Nähe einer Baustelle und kurz zuvor durchgeführte Reisen (1,22). In den Vereinigten Staaten hatten 37 Prozent der an sporadischer Legionellose im Jahre 1978 erkrankten Personen in den zwei Wochen vor dem Krankheitsausbruch Reisen mit Übernachtungen durchgeführt (21). Bei mehr als einem Drittel der ersten 450 in England und Wales an Legionellose erkrankten Personen brach die Krankheit innerhalb einer Woche nach ihrer Rückkehr von einem Auslandsurlaub aus.^a Viele Fälle hängen zusammen und stehen beispielsweise in Verbindung mit bestimmten Hotels; 1983 gab es 23 Fälle, bei denen die gemeinsame Ansteckungsquelle ein Hotel in Benidorm, Spanien, war. Dass die Hotels eine Rolle spielen, steht fest; es wurden auch andere Ausbrüche mit gemeinsamer Ansteckungsquelle dokumentiert (1,23-25).

In manchen Krankenhäusern stellen auch die nosokomialen Legionellen ein beträchtliches Problem dar. Ein höheres Risiko für nosokomiale Legionellenpneumonien scheint zu bestehen bei: Dialyse bzw. Nieren-Homoioplastik, immunsuppressiver medikamentöser Therapie, Krebs, Diabetes und Zigarettenrauchen (26,27). Die landesdeckende Überwachung in mehreren Ländern, besonders in den

^a Legionnaires' disease in England and Wales, 1980. London, PHLS Communicable Disease Surveillance Centre, 1981 (unpublished document CDR 1981/23).

Vereinigten Staaten und in England einschl. Wales ergeben, dass die nosokomiale Legionellenpneumonie sowohl als epidemische als auch sporadische Infektion von Bedeutung sein kann (21,26,28-32). Es steht ausser Zweifel, dass Legionelleninfektionen in manchen Krankenhäusern endemisch sind. Diese Beobachtung wurde zum ersten Mal 1977 gemacht, als man bei der Untersuchung eines nosokomialen Ausbruchs feststellte, dass die Krankheit in den drei Vergleichskrankenhäusern genauso oft auftrat wie in dem "als Ausgangsgrösse" gewählten Krankenhaus (31).

3.9 Nichtpneumonische Legionellose

Das Pontiac-Fieber scheint eine ungewöhnliche Form der Legionellose zu sein, entsprechende Fälle sind bisher nur aus den Vereinigten Staaten bekannt. Bis jetzt wurden nur zwei Ausbrüche dokumentiert; typisch ist eine kurze Inkubationszeit von 5 bis 66 Stunden, wobei der Medianwert bei ungefähr 37 Stunden liegt (12,13). Bei beiden Ausbrüchen betrug der Kontagionsindex über 90 Prozent, während er bei der Legionellenpneumonie normalerweise unter 2 Prozent liegt.

Anscheinend sind im Rahmen von Prospektivstudien und Untersuchungen von Ausbrüchen in Krankenhäusern und anderenorts häufig subklinische, durch *L. pneumophila* hervorgerufene Infektionen festgestellt worden. Die Epidemiologie dieser Infektionen und von Infektionen, die auf andere Legionellenarten zurückgehen, muss noch genauer erforscht werden.

4. Die Erreger

Bisher sind sieben Legionellenarten beschrieben worden: *L. pneumophila* (Erreger der Legionärskrankheit) (33), *L. bozemanii* (WIGA, ALLO 1-2) (34), *L. micdadei* (Erreger der Pittsburger Pneumonie, TATLOCK, HEBA, *L. pittsburghensis*) (35), *L. dumoffii* (Tex-KL, ALLO 4) (34), *L. gormanii* (ALLO 3) (36), *L. longbeachae* (37) und *L. jordanis* (38). Die DNA-Verwandtschaft der verschiedenen Arten innerhalb der Gattung ist gering, 25 Prozent oder weniger, auch wenn die Arten viele phänotypischen Ähnlichkeiten aufweisen.

Eine Gruppe von Forschern (29) hat aufgrund der DNA-Homologie und der Fluoreszenz der Kolonien auf gepuffertem Aktivkohle-Hefeextrakt-Agar (CYE) eine Einteilung in mindestens drei Gattungen (*Legionella*, *Tatlockia* und *Fluoribacter*) innerhalb der Familie Legionellaceae vorgeschlagen; dieser Vorschlag ist aber bisher noch nicht offiziell angenommen worden.

Die Legionellen sind gramnegative Bazillen, meist im Grössenbereich 0,3-0,9 μm mal 2-20 μm . Die Ultrastruktur der Erreger ist ziemlich genau beschrieben worden (40); sie sind beweglich, polar begeißelt und bilden keine Sporen. Nach Anfärbung mit Sudan-Black-B können in manchen Zellen Fettablagerungen festgestellt werden. Die meisten Arten sind nicht säurebeständig - eine Ausnahme bildet *L. micdadei* bei Anfärbung im Gewebe infizierter Tiere.

Keine Legionellenart gedeiht ohne weiteres auf Blutagar oder sonstigen üblichen Nährböden; alle Arten können aber auf Aktivkohle-Hefeextrakt-Agar gezüchtet werden. Bei einigen Arten lässt sich durch ACES-Puffer ein besseres Wachstum erzielen. Kolonien bilden sich nach 2-3tägiger Inkubation. Versuche zur Entwicklung eines chemisch günstigen Nährbodens deuten darauf hin, dass *L. pneumophila* Arginin, Serin, Threonin, Zystein, Valin und Methionin braucht,

um sich entwickeln zu können; Rhamnose, Cholin und Eisensalze wirken wachstumsfördernd. Da Aktivkohle bzw. Stärke ebenfalls wachstumsfördernd wirken, kann angenommen werden, dass die Legionellenarten gegenüber Hemmstoffen in manchen Substraten empfindlich sind. Es ist denkbar, dass diese Hemmstoffe Fettsäuren, einschl. Oleinsäure, sind. Die Legionellen verhalten sich bei biochemischen Routinetests verhältnismässig träge. Sie sind katalasepositiv und ureasenegativ. *L. micdadei*, *L. longbeachae*, *L. jordanis* und einige Stämme der *L. pneumophila* sind oxidasepositiv. Alle Arten verflüssigen Gelatine, während keine Art Nitrat reduziert. *L. pneumophila* ist die einzige Art, die Hippurat hydrolisiert. Alle Arten produzieren β -Laktamase, mit Ausnahme von *L. micdadei* und einigen Stämmen des Bakteriums *L. lochbeachae*.

Die Legionellenarten nehmen unter den gramnegativen Bakterien insofern eine Sonderstellung ein, als ein grosser Teil ihrer Fettsäuren (über 60 Prozent) verzweigte Ketten aufweist. Die am häufigsten in *L. pneumophila* vorkommende Fettsäure ist die ungesättigte C_{18} -Form mit einer Verzweigung am vorletzten Kohlenstoffatom, bei anderen Arten ist es eine C_{15} -Form mit einer Verzweigung am drittletzten Kohlenstoffatom. Die Gas/Flüssigkeitschromatographie ist eine geeignete Methode, um die typischen Formen der Zellfettsäuren in diesen Organismen festzustellen.

Die sieben Legionellenarten können serologisch unterschieden werden, obwohl sie unter sich als auch mit anderen gramnegativen Bakterien gewisse Antigene gemeinsam haben. Sechs Serotypen von *L. pneumophila* und zwei Serotypen von *L. longbeachae* sind ebenfalls festgestellt worden. Über die serologische Differenzierung der anderen Arten liegen noch keine Berichte vor.

Die Legionellenbakterien weisen mehrere Eigenschaften auf, die möglicherweise pathogen wirken. *L. pneumophila* wird in Makrophagen aufgenommen, vermehrt sich schnell und kann diese abtöten. Diese intrazelluläre Vermehrung erschwert die Antibiotika-Therapie der Erkrankung. *L. pneumophila* und *L. micdadei* produzieren beide ein Proteintoxin mit einer Molekularmasse von ungefähr 3400. Das Toxin wirkt bei intraperitonealer Einspritzung bei AKR/J-Mäusen tödlich und kann von aufgebrochenen Zellen durch Säure-Fällung, Gel-Filtrierung und präparative Isotachophorese isoliert werden. Kulturfiltrate von *L. pneumophila* wirken auf die Ovarienzellen von Hamstern zytotoxisch. Das Zytotoxin ist anscheinend ein Polypeptid mit einer Molekularmasse von mehr als 1000. *L. pneumophila* produziert auch ein Endotoxin, das sich insofern von *E. coli* unterscheidet, als es relativ kaum imstande ist, bei Kaninchen Fieber hervorzurufen. Mehrere Stämme des Bakteriums *L. pneumophila* haben nachweislich die Fähigkeit, saures α_1 -Glykoprotein, α_1 -Antichymotrypsin, β -Lipoprotein, β_{1E} -Globulin und β_2 -Glykoprotein-I abzubauen.

Die Legionellenbakterien scheinen eine gute Wasserverträglichkeit zu haben. *L. pneumophila*, *L. micdadei*, *L. dumoffii*, *L. gormanii* und *L. jordanis* sind aus Süßwasserteichen und -seen, Kühltürmen und Verdunstungskühlern von Klimaanlageanlagen sowie aus Trinkwasser isoliert worden. Durch *L. bozemanii* verursachte Pneumonien waren eng mit Wasser assoziiert, beim ersten Krankheitsfall handelte es sich um einen Sporttaucher. Es wurde nachgewiesen, dass *L. pneumophila* über ein Jahr im Leitungswasser überleben kann. In Aerosolen überlebt *L. pneumophila* nicht lange, wenn die Luftfeuchtigkeit niedrig ist. Die Überlebenschancen nehmen in der Anwesenheit eines Blaualgenextrakts oder von 2,2'-Dipyridyl, das gewisse Kationen maskiert, stark zu.

Mehrere Desinfektionsmittel scheinen gegen *L. pneumophila* wirksam zu sein, u.a. niedrige Konzentrationen von Formaldehyd und Glutaraldehyd sowie 70 Prozent Ethanol. Von den in den Kühlaggregaten von Klimaanlage oft verwendeten Bioziden scheinen unter Laborbedingungen gechlorter Phenolthioether, Dibromonitripropionamid und quaternäre Ammoniumverbindungen wirksam zu sein, doch ist ihre Wirksamkeit in der Praxis noch nicht erwiesen.

5. Diagnose

Ein Legionellose-Verdacht kann sich auf epidemiologische Gegebenheiten, klinische Erscheinungsformen und routinemässige Labortests gründen - eine gründliche Diagnose setzt aber auf jeden Fall bestimmte bakteriologische und immunologische Nachweise voraus. Die epidemiologischen Hinweise auf eine Infizierung durch *L. pneumophila* sind bereits besprochen worden; in Europa scheinen die Komponenten Krankenhaus und Reisen besonders im Vordergrund zu stehen. Die in erster Linie auf eine durch *L. pneumophila* hervorgerufene Pneumonie hindeutenden klinischen Symptome umfassen Beeinträchtigungen des Zentralnervensystems, besonders der Fieberhöhe nicht entsprechende Verwirrheitszustände und metabolische Störungen, des weiteren Diarrhö, Beeinträchtigung der Leberfunktion, Hyponatriämie und Hämaturie. Die Frequenz dieser Anomalitäten bei Pneumonien, die durch andere Legionellenbakterien hervorgerufen werden, ist noch nicht eindeutig bestimmt worden, so dass ihr diagnostischer Aussagewert für die Legionellenarten ausser *L. pneumophila* noch ungewiss ist.

5.1 Färbung der Sekrete und Gewebeproben des Atemtrakts

Durch Gramfärbung der Abstriche guter Sekretproben des Atemtraktes kann oft zwischen Legionellenpneumonie und anderen bakteriellen Pneumonien unterschieden werden. Das Sputum der Patienten, die an einer durch *L. pneumophila* verursachten Pneumonie leiden, ist oft nicht eitrig und die Bakterien sind entweder nicht zu sehen oder lassen sich nur schwach anfärben. Bei anderen bakteriellen Pneumonien weist das Sputum dahingegen polymorphkernige Leukozytenrasen und deutlich erkennbare Bakterien in grosser Zahl auf. *L. pneumophila* kann u.U. durch die "Halb-Gram-Färbung" besser sichtbar gemacht werden (41); als Gegenfärbung ist verdünntes Karbolfuchsin zu verwenden. Der Organismus lässt sich auch gut mit der Silberimprägnierungsmethode nach Giemsa, Gimenez und Dieterle färben.

5.2 Kulturverfahren

Am sichersten wird eine Legionelleninfektion dadurch diagnostiziert, dass man den Organismus aus normalerweise sterilem Gut wie Lungengewebe, Tracheal-aspirat, Blut oder Pleuraflüssigkeit isoliert. Sputum kann sich auch zur Anzucht einer Kultur eignen. Alle bekannten Legionellenarten gedeihen auf einem CYE-Agar, ein für die Diagnostik besonders nützlicher Umstand (42). Kulturen aus dem Blut wurden in einer Anreicherungsbouillon (43) und in einem biphasischen Nährboden gezüchtet, wobei CYE-Agar die solide Phase bildete (44). Wenn man dem CYE-Agar Bromkresolpurpur und Bromothymolblau hinzufügt, wird die Differenzierung der verschiedenen Arten erleichtert (45). Durch Verdünnung der Proben soll Berichten zufolge *L. pneumophila* leichter zu ermitteln sein, vielleicht weil die Wirkung von Antibiotika oder anderen Wachstumshemmern im Lungengewebe abgeschwächt wird. Es liegen Anzeichen dafür vor, dass gepufferter CYE-Agar (46) u.U. für die Isolierung von *L. pneumophila* und *L. micdadei* günstiger ist. Bakteriostatika wie Polymyxin B, Colistin, Vancomycin, Trimethoprim, Amphotericin B und Anisomycin sind bisher dem CYE-Agar

und anderen Arten beigemischt worden, um halbselektive Agartypen zu finden, die eine Isolierung der Legionellen aus dem Sputum und evtl. anderem infiziertem Probenmaterial ermöglichen könnten. Nach vorläufigen Auswertungen (47) scheint ein Nährboden mit Cefamandol, Polymyxin B, Anisomycin, einem organischen Puffer und α -Ketoglutarat erfolgversprechend zu sein. Zur Isolierung von *L. pneumophila* hat man auch FG-Agar, Mueller-Hinton-Agar mit Hämoglobin und Iso-VitaleX sowie angereicherten Blutagar (48) benutzt; allerdings scheinen andere Arten auf diesen Agars nicht zu gedeihen, besonders nicht die Primärkultur. Neuere Forschungsarbeiten (49) deuten darauf hin, dass durch eine modifizierte Form des angereicherten Blutagarnährbodens die Empfindlichkeit gesteigert werden kann. Die Sensitivität des CYE-Agars im Hinblick auf die Anzucht von *L. pneumophila* aus klinischen Proben scheint bei ungefähr 56 Prozent zu liegen, da Edelstein et al. (50) vermittels Serokonversion bzw. positiver direkter Immunfluoreszenztests bei 10 von 18 Patienten, bei denen die Legionärskrankheit diagnostiziert worden war, *L. pneumophila* feststellen konnte. Die Sensitivität der Kulturverfahren für andere Legionellenarten ist noch nicht eindeutig bestimmt worden.

Wenn ein Verdacht auf Legionellenpneumonie besteht, sollten in jedem Fall Sekretproben aus dem Atemtrakt entnommen und eine Bakterienkultur angelegt werden, damit der Kliniker eine zuverlässige Diagnose stellen kann. Die Arbeitsgruppe kam zu der Auffassung, dass dieses Vorgehen in mindestens einem Land behindert wird, und zwar durch unverhältnismässig strenge Sicherheitsvorschriften für die labormässige Handhabung des Organismus. Die Legionellenbakterien sollten wie viele andere Krankenhauspathogene gemäss WHO-Risikogruppe 2 gehandhabt werden; nur wenn bei Versuchen dichte Aerosole erzeugt werden, sind sie in Gruppe 3 einzustufen.

5.3 Immunologische Verfahren

Legionelleninfektionen lassen sich diagnostizieren, indem man Atemwegssekrete, Gewebe oder Urin auf spezifische Antigene untersucht. Am meisten Erfahrung hat man mit direkten Immunfluoreszenztests (51,52); das Verfahren weist im Hinblick auf *L. pneumophila* eine Sensitivität von 40 Prozent auf. Die von Edelstein durchgeführten direkten Immunfluoreszenztests ergaben bei 12 von 29 Patienten, für die anhand von Bakterienkulturen oder Serokonversion die Diagnose Legionärskrankheit gestellt worden war, positive Resultate (45). Die Pleuralflüssigkeit ergibt selten ein positives Ergebnis. Serienuntersuchungen von Atemwegssekreten lassen vermuten, dass die Wahrscheinlichkeit, Bakterien festzustellen, nach einer dreitägigen Behandlung mit spezifischen Antibiotika abnimmt (50). Die Spezifität des direkten Immunfluoreszenztests scheint hoch zu sein, wenn er von erfahrenem Personal durchgeführt wird, obwohl bemerkt werden muss, dass Stämme der Bakterien *Pseudomonas fluorescens* und *Bacteroides fragilis* auch auf direkte Immunfluoreszenzreagenzien für *L. pneumophila*, Serogruppe 1, nachweislich positiv reagiert haben. Die einzelnen Legionellenarten und Serogruppen von *L. pneumophila* zeigen spezifische Reaktionen.

Man hat auch mit Hilfe eines Glukose-Oxidase-Immunoenzymverfahrens *L. pneumophila* nachgewiesen, doch hat man noch zuwenig Erfahrung mit dieser Methode. Antigene des Bakteriums *L. pneumophila* sind durch Radioimmuno-Assay (RIA) und ELISA-Tests (Enzyme-linked immunosorbent Assay) im Urin von Pneumoniepatienten festgestellt worden. Die mit dem Radioimmunoassay gemachten,

wenn auch beschränkten, Erfahrungen deuten an, dass mit hoher Sensitivität (53) eine gute Spezifität erzielt werden kann. Den vorliegenden Berichten zufolge sind Antigene anderer Legionellenarten nur mit der direkten Immunfluoreszenzmethode ermittelt worden, wobei über die Sensitivität und Spezifität nicht viel bekannt ist.

Serologische Reaktionen auf Legionellenbakterien können anhand mehrerer Verfahren nachgewiesen werden. Am meisten Erfahrung hat man mit dem indirekten Immunfluoreszenztest (IFT), wobei man als Antigene durch Hitze abgetötete und mit Formalin behandelte Bakterien anwendet. In bezug auf *L. pneumophila* beträgt die Sensitivität des IFT-Tests bei Verwendung von durch Hitze abgetöteten Antigenen 67-87 Prozent, wobei als positive Reaktion ein vierfacher Titeranstieg auf 128 oder mehr angesehen wird (50). Der Titeranstieg tritt meist 2-6 Wochen nach Auftreten der Symptome ein und scheint nicht durch eine Antibiotika-Behandlung beeinflusst zu werden. Die Spezifität des IFT-Tests für andere Arten liegt nicht eindeutig fest. Da bestimmte Antigene mehreren Serogruppen von *L. pneumophila* und anderen Legionellenarten gemeinsam sind, zeigt ein Titeranstieg nicht eindeutig an, welche Legionellenspezies die Infektion hervorgerufen hat (54). Dass innerhalb einer Gruppe von sporadischen Pneumoniefällen unbekannter Ursache oft die Serokonversion für *Mycoplasma pneumoniae* und *L. pneumophila*, Serogruppe 1, gleichzeitig auftrat, scheint nicht auf Antigen-Kreuzreaktionen zwischen diesen Organismen zurückzuführen zu sein und harret vorläufig noch einer Erklärung. Bei Patienten mit Infektionen durch die anhand von Bakterienzüchtung nachgewiesenen Erreger *B. fragilis*, *Yersinia pestis* und *Francisella tularensis* sind IFT-Titeranstiege für *L. pneumophila*, Serotyp 1, festgestellt worden, doch kreuzreagierende Antigene sind nur bei Stämmen der ersten Spezies nachgewiesen worden (55). Es bestehen Anzeichen dafür, dass Sensitivität und Spezifität des IFT-Tests durch Anwendung formalinbehandelter Antigene verbessert werden können (56,57).

Was benötigt wird, ist ein kostensparender immunologischer Test, der sich für die routinemässige Labordiagnostik und Schnell Diagnostik eignet (z.B. der Bakterien- oder Antigennachweis in respiratorischen Sekreten oder im Urin), eine ausreichende Sensitivität und Spezifität aufweist und leicht durchzuführen ist. Zur Zeit werden u.a. folgende serologische Verfahren entwickelt: Mikroagglutination, indirekte Hämagglutination sowie ELISA; wichtig ist die volle Validierung dieser Tests. Es besteht die Absicht, einige Mitglieder der Arbeitsgruppe an einer Gemeinschaftsstudie zur Evaluierung neuentwickelter serologischer Tests teilnehmen zu lassen. An und für sich sollte ein WHO-Kooperationszentrum eingerichtet werden, dessen Aufgabe es ist, eine Sammlung von Referenzstämmen und Untersuchungsproben zu unterhalten; ein solches Zentrum wäre auch zur Koordinierung von Multicenter-Studien gut geeignet.

5.4 Ausbildung

Die Arbeitsgruppe vertrat den Standpunkt, dass es in der Europäischen Region eine Ausbildung für die Labordiagnostik der Legionelleninfektionen geben sollte, vorzugsweise unter der Trägerschaft der WHO.^a

6. Behandlung

6.1 Spezifische Behandlung

Es gab bisher noch keine kontrollierte klinische Prüfung der Antibiotika zur Behandlung der Legionellenpneumonie, so dass man in bezug auf eine spezifische Therapie nur vorsichtige Schlüsse ziehen kann. Nichtsdestoweniger können anhand dokumentierter klinischer Fallstudien und sowohl in vivo als auch in vitro durchgeführten Suszeptivitätstests einige Massnahmen empfohlen werden.

In-vitro-Versuche unter Verwendung einer ursprünglich mit einem supplierten Mueller-Hinton-Agar (58,59) und jetzt mit einem CYE-Agar (60) durchgeführten Agarverdünnungsmethode deuten an, dass *L. pneumophila* in bezug auf zahlreiche Bakteriostatika anfällig ist, darunter: Erythromycin, Aminoglykosit-Antibiotika, Chloramphenicol, Doxycyclin und Cefoxitin. Die ersten diesbezüglichen Studien stiessen auf Kritik, weil die meisten getesteten Stämme mehrmals auf nichtoptimale Nährböden übertragen worden waren. Bei späteren Studien wurden zwar aus klinischen Proben neuere Stämme isoliert, doch eignete sich das gewählte Nährsubstrat nicht uneingeschränkt für die Suszeptivitätstests, weil Aktivkohle manche Biostatika wie Tetracycline inaktivieren kann. Diese Tests liessen darauf schliessen, dass es in bezug auf die Suszeptivität gegenüber bestimmten Antibiotika unter den Stämmen gewisse Abweichungen gab.

Die Ergebnisse der In-vivo-Suszeptivitätstests korrelieren nicht richtig mit den In-vitro-Studien, liefern aber doch einen weiteren Nachweis dafür, dass *L. pneumophila* auf Erythromycin und Rifampicin reagiert. Mit beiden Antibiotika konnte man den Tod von Meerschweinchen verhindern, denen man intraperitoneal *L. pneumophila* injiziert hatte (61). Penizillin, Chloramphenicol, Tetracyclin und Gentamicin zeigten keine signifikante Wirkung. Die Autoren räumten ein, dass Meerschweinchen nicht das beste Versuchsmodell darstellten, doch gab es wahrscheinlich keine bessere Alternative. Durch andere In-vivo-Tests mit beimpften embryonierten Hühnereiern wurde festgestellt, dass Erythromycin, Rifampicin, Gentamicin, Streptomycin, Sulfadiazin und Chloramphenicol die beste prophylaktische und therapeutische Wirkung hatten (62,63). In allen Versuchsmodellen war Tetracyclin weniger wirksam als Erythromycin und Rifampicin.

^a Für Mikrobiologen, die Legionellendiagnostik anbieten wollen, sind besonders zwei Publikationen von Nutzen: Jones, G.A. & Hébert, G.A., ed. "Legionnaires" - the disease, the bacterium and methodology. Atlanta, GA, Center for Disease Control, 1979; and Fallon, R.J., ed. Laboratory diagnosis of Legionnaires' disease. London, Association of Clinical Pathology, 1981 (ACP Broadsheet 99).

Trotz einiger negativer Berichte bezüglich Erythromycin haben zahlreiche Fallstudien den experimentellen Nachweis untermauert, dass dieses Antibiotikum ein wirksames Mittel zur Behandlung der Legionellenpneumonie darstellt. Eine Auswertung von retrospektiven Daten zu dem 1976 in Philadelphia erfolgten Ausbruch (64) ergab, dass die Letalität der mit Cephalosporinen behandelten Patienten am höchsten (41 Prozent, 20 von 49) und die mit Erythromycin (11 Prozent, 2 von 18) oder Tetracyclin (10 Prozent, 3 von 30) behandelten Patienten am niedrigsten war. Eine Analyse prognostisch relevanter klinischer und labormässiger Faktoren ergab, dass die verschiedenen antibiotischen Behandlungsgruppen angehörenden Patienten vor der therapeutischen Intervention ungefähr den gleichen Krankheitsschweregrad aufwiesen. Obwohl also die niedrigeren Letalitätsraten der mit Erythromycin und Tetracyclin behandelten Patienten nicht signifikant besser waren, deuteten diese doch an, dass eine therapeutische Wirkung vorliegen kann. In einer Clusteranalyse von Erkrankungen in Vermont im Jahre 1977 (65) betrug die Letalitätsrate für Patienten, die mit Erythromycin behandelt worden waren, 4 Prozent, und für die nicht mit Erythromycin behandelten 17 Prozent. In einer Studie über einen Legionelloseausbruch in einem Krankenhaus in Los Angeles (4) wurde ebenfalls festgestellt, dass die Letalitätsrate bei den mit Erythromycin behandelten Patienten am niedrigsten war - dies galt für immungeschwächte und auch nicht immungeschwächte Patienten. Mehrere kleinere Untersuchungsserien liefern weitere Nachweise für die Wirksamkeit von Erythromycin, sowohl als alleiniges Therapeutikum als auch in Verbindung mit Rifampicin. Eine kombinierte Therapie mit Erythromycin und Rifampicin bietet den theoretischen Vorteil eines additiven und vielleicht auch synergistischen Effekts.

Die Bedeutung der Tetracycline für die Behandlung der Legionellenpneumonie ist unklar. Man verfügt nur über eine begrenzte Erfahrung mit den meisten Arzneimitteln dieser Gruppe, schreibt aber Doxycyclin eine bestimmte Wirkung zu.

Aufgrund klinischer Erfahrung und experimenteller Studien ist Erythromycin als das Mittel der Wahl anzusehen. Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt 2-4 g pro 24 Stunden. Schwerkranken Patienten sollte das Mittel intravenös verabreicht werden; nach Meinung einiger Ärzte sollte diese Applikationsform bei Beginn der Behandlung aller Arten von Legionellenpneumonie angewandt werden. Die zusätzliche Gabe von Rifampicin sollte in Betracht gezogen werden, wenn die Patienten nicht auf Erythromycin ansprechen oder wenn sie, besonders bei Immunschwäche, schwerkrank sind. Rifampicin sollte nicht ausschliesslich verwendet werden, da sich resistente Stämme bilden können. Die Behandlungsdauer muss für jeden Patienten einzeln beurteilt werden, weil z.Z. noch zu wenig Erfahrungsmaterial vorliegt, um eine Empfehlung abgeben zu können.

6.2 Allgemeine Massnahmen

Im Umgang mit Patienten, bei denen eine Legionellenpneumonie vermutet wird oder nachgewiesen wurde, kommt unterstützenden Massnahmen eine erhebliche Bedeutung zu. Komplikationen wie Dehydration und Störung des Elektrolythaushalts, Hypotension sowie Atemweg- und Nierenversagen müssen sofort behandelt werden.

7. Vorkommen der Legionellen in der Umwelt

L. pneumophila kommt in einer aquatischen Umgebung vor, z.B. im Trinkwasser, in Wasserhähnen und Duschköpfen, im Kreislauf von Kühltürmen und Verdunstungskühlern, Befeuchtern und Luftwäschern, in fliessenden und stehenden Binnengewässern sowie im Boden an Flussufern (25,28,30,66-68). In mehreren Untersuchungsreihen ergab sich, dass 50 Prozent der Proben *L. pneumophila* aufwiesen. Diese häufigen positiven Resultate lassen vermuten, dass als begrenzender Faktor die Empfindlichkeit des Isolationsverfahrens eine ebenso grosse Rolle spielt wie das Vorhandensein des Bakteriums an und für sich. Anfänglich wurde *L. pneumophila* aus der Umwelt isoliert, indem man Meerschweinchen mit den Proben impfte, was ein umständliches und arbeitskraftintensives Verfahren darstellt. In letzter Zeit haben mehrere Laboratorien mit Erfolg die Wasserproben nach einer Konzentrierung durch Zentrifugierung bzw. Filtrieren direkt auf CYE-Agar ausgestrichen. Durch Anwendung von Farbmittel in CYE-Agars, d.h. durch unterschiedliche Färbung der Kolonien, lassen sich Legionellen wahrscheinlich leichter nachweisen.

Da *L. pneumophila* ubiquitär vorkommt, besteht um so mehr Grund, bei der Ermittlung der Infektionsquellen in der Umwelt epidemiologische Verfahren anzuwenden. Kühltürme und Kühlaggregate von Klimaanlage waren eindeutig die Ursachen für drei Ausbrüche in den Vereinigten Staaten, in Pontiac, Michigan (12), Memphis, Tennessee (28) und Eau Claire, Wisconsin (25). In allen Fällen war das Infektionsrisiko direkt mit dem Ausmass der Exposition gegenüber den Tröpfchen-Aerosolen der Kühlanlagen verbunden - der Ausbruch der Krankheit war gleichzeitig mit der Exposition beendet. Bei mehreren anderen Ausbrüchen fand man *L. pneumophila* in Kühltürmen bzw. Kühlaggregaten vor, doch liessen sich diese Infektionsquellen nicht epidemiologisch einwandfrei belegen.

In manchen Fällen wurde nachgewiesen, dass das Leitungswasser in Krankenhäusern und Hotels den Infektionsherd darstellt. Im Jahre 1979 traten zwei Fälle von *L. pneumophila*, Serogruppe 6, in einer Nierentransplantationsabteilung in Oxford, England, auf (29). Bei einer gründlichen Untersuchung und Überwachung des Raumlüftungssystems einschl. der Exposition von Meerschweinchen wurden keine Legionellen festgestellt, doch konnte *L. pneumophila*, Serogruppe 6, in der Dusche nachgewiesen werden, die von beiden Patienten benutzt wurde.

Eine Clusteranalyse von fünf Fällen von Legionellenpneumonie, die von einem Hotel in Corby, England, im gleichen Jahr ausgingen, deuteten ebenfalls darauf hin, dass Leitungswasser den Infektionsherd darstellte (23). Sowohl in den Warm- als auch Kaltwasserleitungen des Hotels wurde *L. pneumophila*, Serogruppe 1, nachgewiesen. Das Gebäude hatte keine Klimaanlage, es gab auch keine Kühltürme o.ä. in der Umgebung.

Bei einem Ausbruch der Legionellenpneumonie 1980 in einem Krankenhaus in Kingston-upon-Thames, England, mit elf Fällen, war ebenfalls das Leitungswasser impliziert. Durch kontinuierliche Chlorierung des Leitungswassers (Aufrechterhaltung eines Gehalts an freiem Chlor von 1,5-4,5 mg/m³ und Erhöhung der Wassertemperatur auf 50-55 °C liess sich der Ausbruch stoppen.

Im Sommer 1980 erkrankten 25 britische Urlauber in einem Hotel in Benidorm, Spanien, an Legionellenpneumonie (69). Es wurden ähnliche Gegenmassnahmen ergriffen und seither im Zusammenhang mit diesem Hotel keine Erkrankungen mehr festgestellt.

Ein Ausbruch der Legionärskrankheit im Wadworth Medical Center in Los Angeles wurde nachweislich durch das Trinkwasser verursacht, wobei kein Zusammenhang zwischen der getrunkenen Wassermenge und dem Krankheitsrisiko festgestellt werden konnte (67). In diesem Fall fiel vorübergehend der Wasserdruck und das Wasser wurde braun; im folgenden Monat traten 22 nosokomiale Fälle auf (in den drei vorausgehenden Jahren hatte der Durchschnitt vier Fälle pro Monat betragen). Als man zu Versuchszwecken den Druck erneut senkte, zeigte es sich, dass die Braunfärbung mit einem 4-30fachen Anstieg der Konzentration von *L. pneumophila* in Trinkwasser einherging. Nach einer starken Chlorierung des Trinkwassers im Krankenhaus (bis zu 3 mg/l freies Chlor) fiel die Inzidenz in bezug auf die nosokomialen Legionellosefälle markant; in den folgenden 9 Monaten traten nur 6 Fälle auf. Bei dem Ausbruch 1976 in Philadelphia wurde auch das Trinkwasser verdächtigt, doch hatten zahlreiche Erkrankte das Hotel überhaupt nicht betreten und aus dem Wasser konnte *L. pneumophila* nicht angezüchtet werden.

Bei einem Ausbruch des Pontiac-Fiebers 1973 war Flusswasser (bzw. Flusswassersedimente) die apparente Infektionsquelle (13). Die Krankheit befiel ausschliesslich Arbeiter, die mit Druckluft die Innenwände eines Dampfturbinenverdichters reinigten; der Verdichter wurde mit Flusswasser betrieben, das als Durchlaufskühlmittel diente.

Bei einem Ausbruch der Legionärskrankheit 1965 unter den Patienten im St. Elizabeth's Hospital in Washington, DC, nahm man als Infektionsherd den bei Baggararbeiten anfallenden Staub an (32). Die Inzidenzrate war bei den Patienten am höchsten, die in der Nähe von Aushebungsarbeiten für eine Rasensprühanlage untergebracht waren und mit offenen Fenstern schliefen. Die meisten Fälle traten 3-7 Tage nach Beendigung der Auffüllarbeiten auf. Es ist denkbar, dass die bei der ersten Erprobung der Sprühanlage gebildeten Aerosole, und nicht der Staub, das Übertragungsmedium gewesen sind. Die Untersuchung sporadischer Fälle der Legionärskrankheit in den Vereinigten Staaten hat gleichfalls ergeben, dass der Aufenthalt in der Nähe von Baustellen, wo Aushebearbeiten durchgeführt werden, einen Risikofaktor darstellt. Es ist noch nicht erwiesen, ob diese epidemiologischen Assoziationen implizieren, dass der Staub Träger von *L. pneumophila* ist.

Über das Vorkommen anderer Legionellenarten in der Umwelt ist weit weniger bekannt. *L. micdadei*, ein hauptsächlich nosokomiale Infektionen verursachendes Bakterium, ist im Wasserbehälter von Ultraschall-Verneblern durch Anzüchtung ermittelt worden, doch ergab sich kein Nachweis dafür, dass zwischen Leitungswasser bzw. Verneblungsgeräten und der Pittsburgh-Pneumonie eine epidemiologische Verbindung besteht (70). *L. dumoffii* ist aus Kühlturmwasser und *L. gormanii* aus Flussuferboden isoliert worden, doch waren diese beiden Standorte kein Infektionsherd.

8. Überwachung und Bekämpfung

8.1 Überwachungsmassnahmen

Legionelleninfektionen stellen z.Z. noch kein grösseres Problem in bezug auf Morbidität und Mortalität dar. In der Europäischen Region angestellte Erhebungen deuten aber darauf hin, dass *L. pneumophila* die Ursache für 1-3 Prozent der klinisch behandelten primären Pneumonien ist. Da aber in vielen Krankenhäusern Legionelleninfektionen endemisch auftreten können und die Letalität bei ungefähr 10-12,5 Prozent liegt, kann nicht bezweifelt werden, dass der Legionellose eine erhebliche Bedeutung beizumessen ist.

Die Länder der Europäischen Region sollten mindestens eine zentrale Stelle auf nationaler oder regionaler Ebene zur Überwachung der Legionelleninfektionen einrichten. Im einzelnen könnte diese Stelle folgende Funktionen übernehmen: Überwachung der Mortalität und Morbidität in Verbindung mit Legionellen- und verwandten Bakterien, Ermittlung der besonders gefährdeten Bevölkerungsgruppen, Registrierung epidemischer Ausbrüche zwecks Früherkennung der Infektionsherde und Einleitung von Bekämpfungsmassnahmen, Evaluierung neuer und bestehender Bekämpfungsmassnahmen sowie Formulierung von Empfehlungen an die betreffenden Verwaltungsbehörden, und als besonders wichtige Massnahme die Weiterleitung von Informationen an sonstige relevante nationale Stellen.

Es gibt Beispiele für mehrere Hotelinfektionen, bei denen die Überwachung in einem oder mehreren Ländern zur Feststellung der Infektionsquelle in einem anderen Land und zur Einleitung entsprechender Gegenmassnahmen geführt hat. Es ist auch zu hoffen, dass in der Europäischen Region ein Kooperationszentrum für Legionelleninfektionen eingerichtet wird. Dieses Zentrum sollte alle von den Mitgliedsländern gemeldeten, in Verbindung mit Reisen aufgetretenen Legionellosefälle, registrieren. Dann könnte man frühzeitig die mit punktförmigen Infektionsherden assoziierten Cluster erkennen. Eine weitere wichtige Funktion wäre der Aufbau eines Bestands an Bakterienstämmen und Serumproben zwecks Entwicklung und Evaluierung diagnostischer Methoden.

8.2 Spezifische Bekämpfungsmassnahmen

Klimaanlagen, Kühlwassersysteme und Warm-/Kaltwasserleitungsnetze sind für den Ausbruch von Legionelleninfektionen verantwortlich gemacht worden. Es liegen jetzt starke indirekte Beweise dafür vor, dass durch eine entsprechende Behandlung dieser Anlagen der Ausbruch der Krankheit verhütet werden kann. Ist nach epidemiologischen Untersuchungen die Infektionsquelle festgestellt worden, können nachstehende Massnahmen ergriffen werden.

Kühlwasserkreisläufe

Es sind noch keine kompletten Feldversuche zur Wirksamkeit von Biozidzusätzen in Kühlwasserkreisläufen durchgeführt worden. Laboruntersuchungen deuten darauf hin, dass eine Reihe von Bakteriostatika hier in Frage kommen, einschl. Kalziumhypochlorit, Dibromonitrilopropionamid, Chlorphenolthioether und einige quaternäre Ammoniumverbindungen, besonders in Verbindung mit Tributyltinoxid (71-73). Solange die Feldversuche noch nicht abgeschlossen sind, wird empfohlen, für die sofortige Dekontamination des Systems und die regelmässige Wartung einen oder mehrere dieser Stoffe zu verwenden. Vor der Dekontamination muss unbedingt die Anlage gereinigt werden, jegliches organische und anorganische Material muss entfernt werden. Unter Umständen muss dem Kühlwasser ein chemisches Dispersionsmittel beigelegt werden, um die Verunreinigungen aus nichtzugänglichen Leitungen zu entfernen. Nach der ersten Einbringung von Biozid und Dispersionsmittel in das Kühlwassersystem soll man das Wasser zirkulieren lassen, ohne dass das entsprechende Gebläse des Kühlturms oder Klimaaggregats eingeschaltet ist. Vor Inbetriebnahme des Gebläses soll das Kühlwasser abgelassen und die Anlage entweder mechanisch oder mit Hilfe einer Dampfzange gründlich gereinigt werden. An und für sich sollte nach der anfangs erfolgten Reinigung das Wasser des gesamten Kühlkreislaufs abgelassen und später frisches Wasser eingefüllt werden. Anschliessend sollte die Anlage regelmässig mit Biozidzusätzen und Chemikalien behandelt werden,

die Korrosion und Ablagerungen verhindern; es besteht ein reiches Angebot an entsprechenden Erzeugnissen. Durch diese Behandlung soll vermieden werden, dass sich im System organisches und anorganisches Material ansammelt. Becken bzw. Vorratsbehälter von Kühltürmen und Klimaanlage sollten mindestens zweimal jährlich entleert werden, damit die Anlage kontrolliert und gereinigt werden kann. Besonders sollte man auf die Vorrichtung zur Verhinderung der Sprühnebelwolke achten und das Material darf nicht stark korrodiert oder sonstwie beschädigt sein.

Warm- und Kaltwasserleitungen

Zur Unterdrückung der Legionellenbakterien in Wasserleitungen scheint eine kontinuierliche Chlorung bis zu 1,5-4,5 mg/m³ freies Chlor (an den Hähnen/Armaturen gemessen) auszureichen. Diese Vorkehrung hat sich bisher zur Bekämpfung der Legionellenpneumonie als erfolgreich erwiesen. Aus technischen Gründen kann es schwierig sein, einen so hohen Gehalt an freiem Chlor in manchen Warmwasserkreisläufen zu erzielen. Man hat zur Unterdrückung von Krankheitsausbrüchen in mehreren Krankenhäusern und Hotels auch die Wassertemperatur an den Wasserhähnen bis auf 50-55 °C erhöht. Bis jetzt reicht das Erfahrungsmaterial noch nicht aus, um feststellen zu können, ob diese Massnahme allein schon Legionelleninfektionen durch Warmwasserkreisläufe verhindern kann.

8.3 Allgemeine vorbeugende Massnahmen

Zur Zeit gibt es noch keinen Impfstoff, doch befindet sich eine Vakzine in den Vereinigten Staaten im Tierversuch.

Wenn es darum geht, die Legionellose durch die Behandlung umweltbedingter Infektionsherde einzudämmen, dürfte kaum jemand etwas gegen rigorose Massnahmen einzuwenden haben, wenn die Wasserversorgung die Infektionsquelle darstellt.

Nicht so eindeutig dürfte die Reaktion sein, wenn die Frage gestellt wird, ob in Gebäuden, die nicht in einem Bezug zu Krankheitsfällen stehen, spezifische präventive Vorkehrungen in bezug auf die Legionellose getroffen werden sollen. Die verschiedenen Legionellenarten kommen fast überall in der Natur vor und befinden sich in fast allen an das Wasserleitungsnetz angeschlossenen Einrichtungen in Krankenhäusern, Hotels und anderen Gebäuden. Aus unerklärlichen Gründen scheint eine Infizierung durch diese Einrichtungen eher die Ausnahme als die Regel zu sein. Zum jetzigen Zeitpunkt kann noch keine Aussage darüber gemacht werden, wo der Wahrscheinlichkeit nach Infektionen auftreten werden. Eine routinemässige präventive Behandlung aller denkbaren Infektionsquellen wäre unpraktisch und zu kostspielig, doch kann das Risiko von Legionelleninfektionen durch sachgemässen Betrieb und sachgemässe Wartung der Wassersysteme reduziert werden. Die Anlagen sollten regelmässig inspiziert und bei Vorhandensein organischen Materials gereinigt werden. Besonders zu beachten sind Wasservorratsbehälter, die immer zugedeckt sein sollten. Kühlwasserkreisläufe sollten chemisch behandelt werden, um zu verhindern, dass sich Schleim, Algen und Ablagerungen bilden. Derartige Massnahmen sind sowieso angezeigt, um den Wirkungsgrad der Anlage aufrechtzuerhalten, doch kann man damit möglicherweise auch durch den Entzug von Nahrungsquellen das Wachstum der Legionellenarten behindern.

Bei Neubauten sollte darauf geachtet werden, dass Kühlaggregate so angeordnet werden, dass die Aerosolschwaden nicht ohne weiteres durch das Lüftungssystem oder sonstwie in das Gebäude gelangen können.

9. Schlussfolgerungen

9.1 Klinische Erscheinungen und Diagnoseverfahren

Das Haupterscheinungsbild einer durch *L. pneumophila* hervorgerufenen Infektion ist eine Pneumonie; die Verdichtungen in der Lunge sind normalerweise segmental oder lobär verteilt und können wochenlang anhalten.

Einige klinische Manifestationen scheinen für die durch *L. pneumophila* verursachte Pneumonie typischer zu sein als für andere Pneumonietypen; darunter fallen Symptome des zentralen Nervensystems, insbesondere Verwirrheitszustände, die über das fieberbedingte und metabolische Mass hinausgehen, Diarrhö, Beeinträchtigung der Leberfunktion, Hyponatriämie und Hämaturie.

Des weiteren wurde eine ungewöhnliche, nichtpneumonische, fiebrige Form der Erkrankung beschrieben, die als Pontiac-Fieber bezeichnet wird. Bisher sind zwei Ausbrüche dokumentiert, die klinischen Merkmale waren in beiden Fällen hohes Fieber, Frösteln, Myalgien und Kopfschmerzen. Das Pontiac-Fieber dauert 2-5 Tage, Todesfälle wurden nicht verzeichnet.

Das Sputum der Patienten ist normalerweise nicht eitrig, die Bakterien sind entweder unsichtbar oder zeigen nur eine schwache Gram-Färbung. Es liegt meist eine leichte Leukozytose und evtl. eine Lymphopenie vor.

Die Diagnose der Legionelleninfektion erfolgt am zuverlässigsten durch Isolierung des Erregers aus normalerweise sterilem Material wie Lungengewebe, Trachealaspirat, Blut oder Pleuraflüssigkeit.

Bisher gelang es nur schwer, das Bakterium aus dem Sputum zu isolieren, doch sind mit neuen semiselektiven Nährböden bessere Ergebnisse erzielt worden.

Legionelleninfektionen lassen sich durch den Nachweis spezifischer Antigene in den Sekreten der Atmungsorgane sowie im Gewebe oder Urin diagnostizieren. Bei weitem die grösste Erfahrung hat man mit der direkten Immunfluoreszenz, mit der man in der Hand erfahrener Fachleute eine hohe Spezifität erreicht, obwohl dieses Verfahren noch nicht streng wissenschaftlich erhärtet ist. Mit Hilfe des Radioimmunoassays und ELISA-Tests liessen sich im Urin der erkrankten Patienten Antigene des Bakteriums *L. pneumophila* feststellen.

Legionelleninfektionen können auch serologisch diagnostiziert werden; hier hat der direkte Immunfluoreszenztest (IFT), bei dem durch Hitze abgetötete und mit Formalin behandelte Bakterien als Antigen verwendet werden, bisher die grösste Verbreitung gefunden. Gewöhnlich tritt 2-6 Wochen nach Symptombeginn ein erhöhter Antikörpertiter auf, worauf eine Antibiotikatherapie anscheinend keinen Einfluss hat.

Die IFT-Tests zur Diagnostizierung der Legionelleninfektionen müssen noch in verschiedenen Populationen ausreichend validiert werden. Angesichts der rasch zunehmenden Zahl der Legionellenarten und Serogruppen ist die Einrichtung von Referenzlaboratorien angezeigt. Dort sollte man einen Bestand an

Serumproben aufbauen, bei denen der positive Befund durch Züchtung bewiesen und für die eindeutiges Belegmaterial vorliegt; auf diese Weise liessen sich die IFT-Nachweise und anderen serologischen Tests erhärten.

Benötigt wird ein serologischer Test, der einfacher und billiger ist als die IFT-Methode; mehrere Zentren haben bereits Mikroagglutinationstests entwickelt, die vorläufig als vielversprechend angesehen werden.

9.2 Epidemiologie

Über die Inzidenz der Legionelleninfektionen liegen keine genauen Daten vor, doch lassen Prävalenzstudien in verschiedenen europäischen Ländern darauf schliessen, dass 1-3 Prozent aller im Krankenhaus behandelten Pneumonien durch *L. pneumophila* verursacht werden.

Die Legionelleninfektionen treten meist sporadisch auf, doch kommt es auch zu grösseren Ausbrüchen. In den meisten Ländern, die Pneumophila-Pneumonien gemeldet haben, zeichnete sich eine typische saisonale Verteilung ab: nach niedrigen Fallzahlen in den ersten Monaten des Jahres trat jeweils im Spätsommer bzw. Herbst ein Gipfel auf.

Bei der Aufschlüsselung der gemeldeten Fälle nach dem Geschlecht der Patienten ergab sich ein Überschuss der Männer im Verhältnis von mehr als 2:1. Auch das Alter scheint eine wichtige Rolle zu spielen: In den ersten sechs Lebensjahrzehnten scheint das Infektionsrisiko mit zunehmendem Alter zu steigen.

Fallkontrollstudien deuten auf eine Reihe von Risikofaktoren für die nichtnosokomial erworbene Pneumophila-Pneumonie hin, darunter Zigarettenrauchen, Reisen (hauptsächlich im Ausland), hoher Alkoholkonsum sowie wohn- oder arbeitsbedingter Aufenthalt in der Nähe einer Baustelle.

Legionelleninfektionen treten in vielen Krankenhäusern anscheinend endemisch auf. Ein gesteigertes Risiko von Pneumophila-Infektionen im Krankenhaus ist mit Dialyse, Nierentransplantationen, immunsuppressiven Arzneimitteln, Krebs, chronischer Bronchitis oder Emphysem, Zigarettenrauchen und Diabetes mellitus in Zusammenhang gebracht worden.

Es gibt keine überzeugende Meldungen von einer Übertragung der Legionellenpneumonie von Mensch zu Mensch, dahingegen deuten viele Studien darauf hin, dass der Erreger aus der Umwelt aufgenommen wird.

Bei drei Ausbrüchen der Krankheit konnte nachgewiesen werden, dass *L. pneumophila* durch die in Klimaaggregaten und Verdunstungskühlern erzeugten kontaminierten Aerosole in der Luft verbreitet wurde. Bei vier Ausbrüchen war das Trinkwassersystem beteiligt; der Verbreitungsmodus ist bis jetzt noch nicht ermittelt worden; vermutet wird, dass die Übertragung durch Aerosole erfolgt, die in Wasserhähnen oder Duschköpfen erzeugt werden.

9.3 Ätiologie

Bisher sind sieben Legionellenarten beschrieben worden, die mit einer Ausnahme (*L. gormanii*) beim Menschen eine Lungeninfektion hervorrufen können: *L. pneumophila*, *L. bozemanii*, *L. micdadei*, *L. dumoffii*, *L. gormanii*, *L. longbeachae* und *L. jordanis*. Die DNA dieser Arten weist nur einen geringen Verwandtschaftsgrad innerhalb der Gattung auf (25 Prozent oder weniger), obwohl die Arten viele phänotypischen Ähnlichkeiten zeigen.

Bisher wurden für *L. pneumophila* sechs und für *L. longbeachae* zwei Sero-
gruppen ermittelt. Für die anderen Arten wurden bisher noch keine Serotypen
beschrieben.

Von einer Forschergruppe wurde hauptsächlich aufgrund der DNA-Homologie
und Fluoreszenz von Kolonien auf gepuffertem CYE-Agar eine Unterteilung in
mindestens drei Gattungen innerhalb der Familie Legionellaceae vorgeschlagen,
nämlich *Legionella*, *Tatlockia* und *Fluorobacter*; zum jetzigen Zeitpunkt ist
diese Einteilung noch nicht offiziell anerkannt.

Die Legionellenarten sind gramnegative Bakterien im Grössenbereich von
0,3-0,9 μm mal 2-20 μm . Sie sind beweglich, polar begeißelt und bilden
keine Sporen.

Die Legionellen wachsen nicht ohne weiteres auf einem Blutagar oder ande-
ren üblichen Nährböden; sie gedeihen aber alle auf CYE-Agar (Aktivkohle-Hefe-
extrakt-Agar). Durch den Zusatz von ACES-Puffern wird für einige Arten ein
besseres Wachstum erzielt. Die Legionellen nehmen unter den gramnegativen
Bakterien eine Sonderstellung ein, indem ihre Fettsäuren zu einem grossen Teil
(als 60 Prozent) verzweigte Ketten aufweisen; man hat charakteristische
Molekülstrukturen festgestellt, für die sich die Gas/Flüssigkeit-Chromato-
graphie eignet.

9.4 Behandlung

In-vitro- und In-vivo-Studien lassen darauf schliessen, dass Erythromy-
cin, Rifampicin und gewisse Tetrazykline wirksame Mittel gegen die Legionellen
sind. Obwohl noch keine Kontrollversuche durchgeführt worden sind, scheint
Erythromycin gemäss den vorliegenden Fallstudien das Mittel der Wahl zu sein
(Dosierung: 2-4 g täglich, anfangs intravenös, später oral).

Ein kombinierter Einsatz von Erythromycin und Rifampicin bietet den theo-
retischen Vorteil einer additiven Wirkung und kann für die Behandlung immun-
geschwächter Patienten wertvoll sein.

9.5 Vorkommen in der Umwelt und Bekämpfung

L. pneumophila kommt im Schlamm, in fliessenden und stehenden Binnenge-
wässern sowie anderen natürlichen Wasseransammlungen vor. Das Bakterium ist
auch häufig im Trinkwassernetz und in Kühlwassersystemen anzutreffen. Auch
andere Legionellenarten sind in den Umweltmedien festgestellt worden.

Bei manchen Ausbrüchen von Pneumophila-Infektionen konnte durch Chlorung
des Wasserleitungssystems die Infektionsquelle unschädlich gemacht werden.
Diese Methode eignet sich allerdings nicht uneingeschränkt zur Behandlung von
Kühlwassersystemen; es muss an Ort und Stelle erprobt werden, welche Methode
die beste ist. Ferner wurde auch angedeutet, dass in den Fällen, wo das
Trinkwassernetz die Infektionsquelle darstellt, die Änderung der Warmwasser-
temperatur eine wirksame Gegenmassnahme darstellen könnte; dafür liegt aber
noch kein Beweis vor.

Das blosse Vorhandensein von Legionellen in einem Wassersystem ist, wenn keine Legionelleninfektionen auftreten, noch kein Grund, die Bakterien vollständig auszurotten. Doch sollte darauf geachtet werden, dass das System sachgemäss gewartet und betrieben wird. Kühlwasseranlagen sollten regelmässig entleert, gereinigt und erforderlichenfalls mit Bioziden behandelt werden, damit sich keine Schleim- bzw. Schlamm- oder Algenbeläge bilden. Speicherbehälter für Trinkwasser sollten abgedeckt sein.

10. Empfehlungen

1. Die erst kürzlich entdeckten ubiquitären Legionellenbakterien sollten als Krankheitskeime bei der Differentialdiagnose einer Pneumonie in Betracht gezogen werden. Ein Verdacht besteht bei Vorliegen der ausführlich beschriebenen epidemiologischen, klinischen und biochemischen Merkmale.
2. Die durch Legionellen verursachte Pneumonie sollte die Bezeichnung "Legionella pneumonia" erhalten; der Ausdruck "Legionärskrankheit" sollte epidemischen Ausbrüchen dieser Krankheit vorbehalten bleiben, die die klinischen und epidemiologischen Merkmale des durch *L. pneumophila* 1976 in Philadelphia hervorgerufenen Ausbruchs zeigen.
3. Legionellenbakterien können auch andere fiebrige Erkrankungen, wie z.B. das Pontiac-Fieber, hervorrufen; bei künftigen Studien sollte man deshalb das gesamte Spektrum der durch diese Krankheitskeime ausgelösten Erkrankungen ermitteln.
4. Zwecks einer sicheren Frühdiagnose der Legionellenpneumonie wird empfohlen, zur Anzüchtung des Bakteriums Sekrete der Atemwege und womöglich Lungengewebsproben zu entnehmen. Für routinemässige diagnostische Laboruntersuchungen stehen bereits geeignete Nährböden zur Verfügung.
5. Wie zahlreiche andere Krankenhauskeime sollten die Legionellenbakterien im Laboratorium als Organismen der WHO-Risikogruppe 2 behandelt werden; wenn bei der Durchführung von Experimenten dichte Aerosole auftreten, sollten die Keime allerdings in Risikogruppe 3 eingestuft werden.
6. Es sollte unbedingt ein kostengünstiger immunologischer Test entwickelt werden, der sich für die routinemässige Labordiagnostik und Schnelldiagnose eignet (z.B. Bakterien- oder Antigennachweis in den Atemwegssekreten oder im Urin); der Test muss eine ausreichende Sensitivität und Spezifität aufweisen sowie leicht durchzuführen sein.
7. Erforderlich ist auch eine Standardisierung und Validierung der serologischen Tests; insbesondere sollte der prognostische Wert der wichtigsten Testverfahren für jede Population abgeschätzt werden.
8. In der Europäischen Region sollten, vorzugsweise mit der WHO als Trägerin, Möglichkeiten zur Ausbildung in der Labordiagnose von Legionelleninfektionen angeboten werden.
9. Die Durchführung nationaler Programme zur Überwachung von Legionelleninfektionen sollte angeregt werden; ausserdem sollte auf jeden Fall ein WHO-Kooperationszentrum in Europa eingerichtet werden.

10. Legionellenbakterien sind weit verbreitet und werden häufig in Trinkwassersystemen und in Wärmetauschern von Kühlwasserkreisläufen angetroffen. Die entsprechenden wassertechnischen Anlagen sollten sachgemäss betrieben und gewartet werden, doch scheint eine völlige Ausrottung der Organismen nicht gerechtfertigt zu sein, solange nicht tatsächlich Legionelleninfektionen auftreten.

BENUTZTE LITERATUR

1. Fraser, D.W. et al. Legionnaires' disease: description of an epidemic of pneumonia. *New England journal of medicine*, 297: 1189-1197 (1977)
2. Helms, C.M. et al. Comparative features of pneumococcal, mycoplasmal, and Legionnaires' disease pneumonias. *Annals of internal medicine*, 90: 543-547(1979)
3. Miller, A.C. Early clinical differentiation between Legionnaires' disease and other sporadic pneumonias. *Annals of internal medicine*, 90: 526-528 (1979)
4. Kirby, B.D. et al. Legionnaires' disease: report of sixty-five nosocomially acquired cases and review of the literature. *Medicine*, 59: 188-205 (1980)
5. Lattimer, G.L. et al. The Philadelphia epidemic of Legionnaires' disease: clinical, pulmonary, and serological findings two years later. *Annals of internal medicine*, 90: 522-526 (1979)
6. Pearson, S.B. & Dadds, J.H. Neurological complications of Legionnaires' disease. *Postgraduate medical journal*, 57: 109-110 (1981)
7. Carrington, C.B. Pathology of Legionnaires' disease. *Annals of internal medicine*, 90: 496-499 (1979)
8. Blackmon, J.A. et al. Legionellosis review article. *American journal of pathology*, 103: 429-465 (1981)
9. Highsmith, A.K. et al. Observations of endotoxin-like activity associated with the Legionnaires' disease bacterium. *Current microbiology*, 1: 315-317 (1978)
10. Baine, W.B. et al. Exotoxin activity associated with the Legionnaires' disease bacterium. *Journal of clinical microbiology*, 9: 453-456 (1979)
11. Saleh, F. et al. Legionnaires' disease: report of a case with unusual manifestations. *Archives of internal medicine*, 140: 1514-1516 (1980)
12. Glick, T.H. et al. Pontiac fever: an epidemic of unknown etiology in a health department. I. Clinical and epidemiological aspects. *American journal of epidemiology*, 107: 149-160 (1978)
13. Fraser, D.W. et al. Nonpneumonic, short-incubation-period legionellosis (Pontiac fever) in men who cleaned a steam turbine condenser. *Science*, 205: 690-691 (1979)

14. Rowbotham, T.J. Pontiac fever explained? *Lancet*, 2: 969 (1980)
15. Kalweit, W.H. et al. Hemodialysis fistula infections caused by *Legionella pneumophila*. *Annals of internal medicine*, 96: 173-175 (1982)
16. Foy, H.M. et al. Legionnaires' disease in a prepaid medical-care group in Seattle 1963-75. *Lancet*, 1: 767-770 (1979)
17. Balfour, A.H. & Harford, J.P. Legionnaires' disease. *Journal of clinical pathology*, 32: 1191-1192 (1979)
18. Walder, M. et al. Incidence of *Legionella pneumophila* in acute lower respiratory tract infections - short communication. *Scandinavian journal of infectious diseases*, 13: 159-160 (1981)
19. Wewalka, G. Epidemiology and diagnosis of *Legionella* infections in Austria (englische Zusammenfassung). *Zentralblatt für Bakteriologie, Mikrobiologie und Hygiene, I. Abt. Orig. A*, 249: 261-281 (1981)
20. Atkinson, A.R. et al. Incidence of Legionnaires' disease in a district general hospital. *Postgraduate medical journal*, 56: 622-623 (1980)
21. England, A.C. et al. Sporadic legionellosis in the United States: the first thousand cases. *Annals of internal medicine*, 94: 164-170 (1981)
22. Storch, G. et al. Sporadic community-acquired Legionnaires' disease in the United States. A case-control study. *Annals of internal medicine*, 90: 596-600 (1979)
23. Tobin, J.O'H. et al. Legionnaires' disease: further evidence to implicate water storage and distribution systems as sources. *British medical journal*, 282: 573 (1981)
24. de Lalla, F. et al. Legionnaires' disease in an Italian hotel. *Lancet*, 2: 1187 (1980)
25. Band, D.J. et al. Epidemic Legionnaires' disease: airborne transmission down a chimney. *Journal of the American Medical Association*, 245: 2404-2407 (1981)
26. Haley, C.E. et al. Nosocomial Legionnaires' disease: a continuing common-source epidemic at Wadsworth Medical Center. *Annals of internal medicine*, 90: 583-586 (1979)
27. Kirby, B.D. et al. Legionnaires' disease: report of sixty-five nosocomially acquired cases and review of literature. *Medicine*, 59: 188-205 (1980)
28. Dondero, T.J. et al. An outbreak of Legionnaires' disease associated with a contaminated air-conditioning cooling tower. *New England journal of medicine*, 302: 365-370 (1980)
29. Tobin, J.O'H. et al. Legionnaires' disease in a transplant unit: isolation of the causative agent from shower baths. *Lancet*, 2: 118-121 (1980)

30. Fisher-Hoch, S.P. et al. Investigation and control of an outbreak of Legionnaires' disease in a district general hospital. *Lancet*, 1: 932-936 (1981)
31. Marks, J.S. et al. Nosocomial Legionnaires' disease in Columbus, Ohio. *Annals of internal medicine*, 90: 565-569 (1979)
32. Thacker, S.B. et al. An outbreak in 1965 of severe respiratory illness caused by the Legionnaires' disease bacterium. *Journal of infectious diseases*, 138: 512-519 (1978)
33. Brenner, D.J. et al. Classification of the Legionnaires' disease bacterium: *Legionella pneumophila*, genus novum species of the family Legionellaceae, familia nova. *Annals of internal medicine*, 90: 656-658 (1979)
34. Brenner, D.J. et al. *Legionella bozemanii* sp. nov. and *Legionella dumoffii* sp. nov: classification of two additional species of *Legionella* associated with human pneumonia. *Current microbiology*, 4: 111-116 (1980)
35. Hébert, G.A. et al. *Legionella micdadei* species nova: classification of a third species of *Legionella* associated with human pneumonia. *Current microbiology*, 3: 225-257(1980)
36. Morris, G.K. et al. *Legionella gormanii* sp. nov. *Journal of clinical microbiology*, 12: 718-721 (1980)
37. McKinney, R.M. et al. *Legionella longbeachae* species nova, another etiologic agent of human pneumonia. *Annals of internal medicine*, 94: 739-743 (1981)
38. Cherry, W.B. et al. *Legionella jordanis*: a new species of *Legionella* isolated from water and sewage. *Journal of clinical microbiology*, 15: 292-297 (1982)
39. Garrity, G.M. et al. *Tatlockia* and *Fluoribacter*: two new genera of organisms resembling *Legionella pneumophila*. *International journal of systematic bacteriology*, 30: 609-614 (1980)
40. Rodgers, F.G. Ultrastructure of *Legionella pneumophila*. *Journal of clinical pathology*, 32: 1195-1202 (1979)
41. deFreitas, J.L. et al. Easy visualization of *Legionella pneumophila* by "half-a-gram" stain procedure. *Lancet*, 1: 270-271 (1979)
42. Feeley, J.C. et al. Charcoal-yeast extract agar: primary isolation medium for *Legionella pneumophila*. *Journal of clinical microbiology*, 10: 437-441 (1979)
43. Macrae, A.D. et al. Isolation of *Legionella pneumophila* from blood culture. *British medical journal*, 2: 1189-1190 (1979)
44. Edelstein, P.H. et al. Isolation of *Legionella pneumophila* from blood. *Lancet*, 1: 750-751 (1979)

45. Vickers, R.M. et al. Dye-containing buffered charcoal yeast extract medium for the differentiation of members of the family Legionellaceae. *Journal of clinical microbiology*, 13: 380-382 (1981)
46. Pasculle, A.W. et al. Pittsburgh pneumonia agent: direct isolation from human lung tissue. *Journal of infectious diseases*, 141: 727-732 (1980)
47. Edelstein, P.H. Improved semiselective medium for isolation of *Legionella pneumophila* from contaminated clinical and environmental specimens. *Journal of clinical microbiology*, 14: 298-303 (1981)
48. Greaves, P.W. New methods for the isolation of *Legionella pneumophila*. *Journal of clinical pathology*, 33: 581-584 (1980)
49. Dennis, P.J. et al. Phosphate buffered, low sodium chloride blood agar medium for *Legionella pneumophila*. *Lancet*, 2: 636 (1981)
50. Edelstein, P.H. et al. Laboratory diagnosis of Legionnaires' disease. *American review of respiratory disease*, 121: 317-327 (1980)
51. Broome, C.V. et al. Rapid diagnosis of Legionnaires' disease by direct immunofluorescent staining. *Annals of internal medicine*, 90: 1-4 (1979)
52. Cherry, W.B. et al. Detection of Legionnaires' disease bacteria by direct immunofluorescent staining. *Journal of clinical microbiology*, 8: 329-338 (1978)
53. Kohler, R.B. et al. Rapid radioimmunoassay diagnosis of Legionnaires' disease: detection and partial characterization of urinary antigen. *Annals of internal medicine*, 94: 601-605 (1981)
54. Wilkinson, H.W. et al. Indirect immunofluorescence test for sero-diagnosis of Legionnaires' disease: evidence for serogroup diversity of Legionnaires' disease bacterial antigens and for multiple specificity of human antibodies. *Journal of clinical microbiology*, 9: 379-383 (1979)
55. Tsai, T.F. & Fraser, D.W. The diagnosis of Legionnaires' disease. *Annals of internal medicine*, 89: 413-414 (1978)
56. Taylor, A.G. et al. False positive reactions in the indirect fluorescent antibody test for Legionnaires' disease eliminated by use of formalised yolk-sac antigen. *Annals of internal medicine*, 90: 686-689 (1979)
57. Lattimer, G.L. & Cepil, B.A. Legionnaires' disease serology: effect of antigen preparation on specificity and sensitivity of the indirect fluorescent antibody test. *Journal of clinical pathology*, 33: 585-590 (1980)
58. Thornsberry, C. et al. In vitro activity of antimicrobial agents on Legionnaires' disease bacterium. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 13: 78-80 (1978)
59. Saravolatz, L.D. et al. In vitro susceptibility of *Legionella pneumophila* serogroups I-IV. *Journal of infectious diseases*, 140: 251 (1979)

60. Edelstein, P.H. & Meyer, R.D. Susceptibility of *Legionella pneumophila* to twenty antimicrobial agents. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 18: 403-408 (1980)
61. Fraser, D.W. et al. Antibiotic treatment of guinea pigs infected with agent of Legionnaires' disease. *Lancet*, 1: 175-177 (1978)
62. Lewis, V.J. et al. In vivo susceptibility of the Legionnaires' disease bacterium to ten antimicrobial agents. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 13: 419-422 (1978)
63. Ormsbee, R.A. et al. Legionnaires' disease: antigenic peculiarities, strain differences, and antibiotic sensitivities of the agent. *Journal of infectious diseases*, 138: 260-264 (1978)
64. Tsai, T.F. et al. Legionnaires' disease: clinical features of an epidemic in Philadelphia. *Annals of internal medicine*, 90: 509-517 (1979)
65. Broome, C.V. et al. The Vermont epidemic of Legionnaires' disease. *Annals of internal medicine*, 90: 573-577 (1979)
66. Morris, G.K. et al. Isolation of the Legionnaires' disease bacterium from environmental samples. *Annals of internal medicine*, 90: 664-666 (1979)
67. Shands, K.N. et al. Evidence for a role for potable water in the transmission of nosocomial Legionnaires' disease (im Druck)
68. Tison, D.L. et al. Growth of *Legionella pneumophila* in association with blue-green algae (Cyanobacteria). *Applied and environmental microbiology*, 39: 456-459 (1980)
69. Bartlett, C.L.R. et al. An outbreak of Legionnaires' disease associated with a hotel in Spain (im Druck)
70. Gorman, G.W. et al. Isolation of Pittsburgh pneumonia agent from nebulizers used in respiratory therapy. *Annals of internal medicine*, 93: 572-573 (1980)
71. Skaliy, P. et al. Laboratory studies of disinfectants against *Legionella pneumophila*. *Applied and environmental microbiology*, 40: 697-700 (1980)
72. Grace, R.D. et al. Susceptibility of *Legionella pneumophila* to three cooling tower microbicides. *Applied and environmental microbiology*, 41: 233-236 (1981)
73. Kurtz, J.B. et al. *Legionella pneumophila* in cooling water systems. *Journal of hygiene*, 88: 369-381 (1982)

Anhang

TEILNEHMERVERZEICHNIS

BERATER AUF ZEIT

- Dr. T. Bartha
National Institute of Hygiene, Budapest, Ungarn
- Dr. C. Bartlett
Communicable Disease and Surveillance Centre, London, Vereinigtes
Königreich (Berichterstatter)
- Dr. H. Bercovier
Pasteur-Institut, Paris, Frankreich
- Professor M. Böttiger
National Bacteriological Laboratory, Stockholm, Schweden
- Dr. A.J. Clayton,^a
Director-General, Laboratory Centre for Disease Control, Ottawa, Kanada
- Dr. R.J. Fallon
Department of Laboratory Medicine, Ruchill Hospital, Glasgow, Vereinigtes
Königreich
- Professor H. Flamm,^a
Head of the Institute of Hygiene, Universität Wien, Österreich
(Vorsitzender)
- Frau Dr. J. Fleurette
Department of Bacterial Epidemiology, National Laboratory of Health,
Lyon, Frankreich
- Dr. D. Fraser
Center for Disease Control, Atlanta, GA, USA
- Dr. K. Lind
Statens Seruminstitut, Kopenhagen, Dänemark
- Dr. P. Meenhorst,^a
Leyden University Hospital, Niederlande
- Dr. R. Najera
National Centre of Microbiology, Virology and Immunology applied to
Health, Madrid, Spanien
- T.A. Nicholls,^a
Department of Health and Social Security, London, Vereinigtes Königreich

^a Teilnahmekosten nicht von der WHO übernommen.

Dr. I. Petricevic
Clinic for Infectious Diseases, University of Zagreb, Jugoslawien

Prof. H.-P. Pöhn
Institute for Social Medicine and Epidemiology, Berlin (West)

Dr. F. Pötsch,^a
Director, Federal Institute for Bacteriological and Serological
Investigations, Wien, Österreich

Dr. G. Wewalka
Institute of Hygiene, University of Vienna, Österreich

Professor A. Zampieri
Director of the Laboratory of Epidemiology and Biostatistics, Istituto
Superiore di Sanità, Rom, Italien

WELTGESUNDHEITSORGANISATION

Regionalbüro für Europa

Dr. B. Velimirovic
Referatsleiter für übertragbare Krankheiten

WHO-Hauptverwaltung

G.Y. Causse
Chief, Bacterial and Venereal Infections

^a Teilnahmekosten nicht von der WHO übernommen.