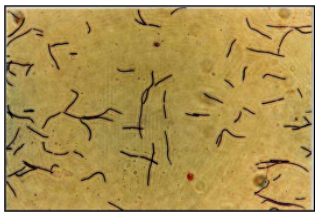
Lactobacillus rhamnosus



Lactobacillus rhamnosus
Gramfärbung

Allgemeine Angaben

Name (Synonym): Basonym: *Lactobacillus casei* subsp. *rhamnosus* Hansen 1968 [Hansen, P.A. (1968) A report by the Taxonomic Subcommittee on Lactobacilli and closely related organisms. American Type Culture Collection, Rockville, Maryland. p. 76] (Approved Lists 1980); *Lactobacillus rhamnosus* comb.nov. (Collins et al., Int. J. Syst. Bacteriol. 39, 105-108, 1989 [8]).

Erstbeschreibung: Hansen 1968 (s.o.).

Etymologie: N.L. masc.adj. *rhamnosus*, Rhamnose betreffend (Rhamnose fermentierend).

Pathovarietäten: *L. rhamnosus* GG (ATCC 53103) – benannt nach Sherwood **G**orbach & Barry **G**oldin, die den Stamm 1983 aus dem Intestinaltrakt eines gesunden Menschen isoliert hatten (US-Patent US 4839281 (A): weltweit als Probiotikum verwendet; *L. rhamnosus* CNCM-I-3698: durch EG-Verordnung 1290/2008 als Futtermittel-Zusatzstoff ohne schädliche Auswirkung auf die Gesundheit von Mensch und Tier oder auf die Umwelt zugelassen.

Typstamm: ATCC 7469 = CCUG 21452 = CIP A157 = DSM 20021 = IFO (NBRC) 3425 = JCM 1136 = LMG 6400 = NCAIM B.01147 = NCCB 46033 = NCIMB 6375 (früher NCDO 243) = NCTC 12953 = NRRL B-442 = VKM B-574.

Risikogruppe des Wildtyps: **RG 2** (TRBA 466, B 006).

Konsiliarlabor für menschl. klinische Isolate: Aktinomyzeten-Laboratorium, Prof. Dr. K.P. Schaal, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie & Parasitologie, Universitätsklinikum Bonn, Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn.

Molekularbiologie, Morphologie und Physiologie

Genom: Größe ca. 3Mb; 45-47 mol% G+C; Plasmid-DNA-Gehalt stammspezifisch [11]. Das Genom von *L. rhamnosus* GG (ATCC 53103) wurde inzwischen vollständig sequenziert. Es besteht aus einem Ringchromosom von 3.005.051 bp mit 2.834 potentiellen Protein-kodierenden Genen und besitzt kein Plasmid [19]. In einer für *L. rhamnosus* GG spezifischen Genom-Insel konnten Gene für die Synthese von Pili (Fimbrien) und auf den Bakterien selbst die entsprechenden Pili nachgewiesen werden, welche Adhärenz an menschliche Schleimhaut bewirken [15].

Zelluläre und kulturelle Morphologie: schlanke Gram-positive Stäbchenbakterien (0,8-1,0 x 2-4 µm), teils mit eckigen Enden, einzeln oder in Ketten gelagert; keine Sporenbildung; unbeweglich [11].

Physiologie: chemoorganoheterotroph; fakultativ heterofermentativer Stoffwechsel, L-(+)-Milchsäure ist Haupt-Fermentationsendprodukt; mesophil mit breitem Temperaturspektrum [Wachstum von (10 °C) 15 °C bis 45 °C (48 °C)]; fakultativ anaerob; acidophil [11].

Charakteristische diagnostische Merkmale: komplexe Nährstoffansprüche; Zusatz von Pepton, Mangan, Tween 80 zum Nährmedium; verschiedene Selektivmedien (gattungsspezifisch) sind verfügbar; Identifizierung mittels physiologischer Charakterisierung (Testkits): Säurebildung aus vielen Kohlenhydraten, Fermentation von Rhamnose als Schlüsselreaktion, Katalase-negativ, Indol-negativ, Esculin-positiv, Urease-negativ, Ammoniakbildung aus Arginin negativ; weitere Identifizierungsmöglichkeiten: Bestimmung des Peptidoglycan-Typs Lys-D-Asp Asp (Fehlen von *meso*-Diaminopimelinsäure!) oder weitere chemotaxonomische (SDS-PAGE) oder molekularbiologische Verfahren wie Multiplex-PCR, 16S rRNA-Gen-Sequenzierung, RAPD-, PFGE-, ARDRA-Techniken [11, 24].

Natürlicher Standort

nicht obligat wirtsgebunden; in der menschlichen Mundhöhle, besonders bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren [11], im Gastrointestinal- und Genitaltrakt; in Milchprodukten; bei der Bierherstellung [7, 10, 11, 18].

Pathogenität

fakultativ pathogen für: Menschen (und Tiere?, s. u.) [1, 2, 7, 10], im Allgemeinen Vorkommen als Kommensale [11]. In einem Endokarditis-Modell mit Ratten lässt sich die Pathogenität von *L. rhamnosus* allerdings zuverlässig demonstrieren [26]!

Pathogenitätsfaktoren/Pathogenese: stammspezifische Ausprägung der Virulenz durch: Vorhandensein von Kapselpolysacchariden (Phagozytose-Schutz) [11]; Förderung der Aggregation von Blutplättchen (Thrombozyten-Aggregationsfaktor) [13]; Adhäsionsmechanismen wie Bindung von Fibronectin, Fibrinogen und Kollagen [7, 11] sowie Bildung von Pili, die aber gerade auch für probiotische Stämme typisch sind [15]; zusätzlich Produktion von Proteasen (Chymotrypsin-ähnlich), Glykosidasen (α-L-Fucosidase, α-D-Galactosidase, ß-N-Acetyl-D-glucosaminidase), die zur Spaltung von wirtsspezifischen Glykoproteinen führen und so die Nährstoffzufuhr gewährleisten [21]; Pospholipase C (Hämolyse, Nekrotisierung, Translokation ins Gewebe); außerdem Bildung von Peptidasen (z. B. Arylamidase), die anti- bzw. prokoagulierende Enzyme stimulieren [21]; weiterhin Bildung von die Blutgerinnung stimulierenden Faktoren, wie Faktor Xa-ähnliche oder Kallikrein-ähnliche Enzyme oder Kollagenasen; außerdem höhere Hydrophobizität-Akzeptanz, Adhäsion an Hydroxyapatit [11].

Ausprägung der Pathogenität: fakultativ pathogen [1, 8, 11, 23]; prädisponierende Faktoren: Immunsuppression durch schwere Grunderkrankungen (z. B. Tumorerkrankungen, Diabetes) [2, 3, 4, 5, 6, 10, 16, 29] oder immunsuppressive Medikamente [22]; Pankreatitis [3]; CAPD [16]; schwere Zahninfektionen oder Verletzungen in der Mundhöhle durch operative Zahnbehandlungen [11, Schaal, unveröffentlicht], im Darm durch bauchchirurgische Eingriffe; Vorerkrankungen der Herzklappen bzw. herzchirurgische Maßnahmen [4, 10, 14, 23, 24].]. Infektionen bei Patienten ohne prädisponierende Faktoren sind beschrieben [25]. Vereinzelt wurden sogar Infektionen durch probiotische Stämme beobachtet [9, 23, 29].

Infektionsdosis: beim Menschen unbekannt (in der Regel endogene Infektion); im Ratten-Endokarditis-Modell lag die ID90 (90%ige Infektionsdosis) bei *L. rhamnosus*-Endokarditisisolaten zwischen 10^6 und 10^7 cfu/Tier, während einige potenziell probiotische Stämme eine ID90 von mindestens 10^8 cfu/Tier aufwiesen [26].

Allergenität: nach EG-Verordnung 1290/2008 kann *L. rhamnosus* ein potentielles Inhalationsallergen darstellen.

Toxigenität: keine.

Krankheit

Bezeichnung: Endokarditis, Bakteriämie/Septikämie[1, 2, 4, 6, 7, 10, 11, 14, 23, 24, 28], Lokalinfektionen mit Abszessbildung (z. B. Lungen- oder Leberabszess) [5, 17, 20, 25], Empyembildung (z. B. Pleuraempyem) [25], Meningitis, Enzephalitis [22, 27], Peritonitis [16], hierbei häufig als Mischinfektion; seltener Infektionen des weiblichen Genitaltraktes, z. B. Endometritis [11].

Inkubationszeit: nicht genormt(bei dem in der Regel endogenen Infektionsmodus nicht festzulegen). .

Symptome: Bakteriämie: Fieber, Leukozytose; Endokarditis: allg. Symptome wie Fieber, Schwäche, Appetitlosigkeit, kardiale Symptome wie Herzinsuffizienz, Herzgeräusche, Herzrhythmusstörungen; Entzündungsparameter im Blut erhöht (BSG und CRP); sonst Abszessbildung unterschiedlicher Ausprägung [11].

Schwere, Verlauf und Prognose: ohne oder bei zu spät begonnener Therapie kann es zu dauerhaften Herzklappenschädigungen und zur Ausbreitung der Erreger über die Blutbahn (Sepsis) mit Absiedlung in anderen Organen und zum Tod kommen [4, 14, 17, 23].

Komplikationen/Folgekrankheiten: dauerhafte Störung der Herzklappen-Funktion.

Pathologie: Abszessbildung; Entzündung der Herzklappen mit Ausbildung von Ulzera und aufliegendem thrombotischen Material und schließlich Destruktion der Herzklappen.

Diagnose: mikrobiologisch/ätiologisch: Anzüchtung des Erregers aus Abzessmaterial oder Nachweis in der Blutkultur; zusätzlich Antibiotika-Resistenzbestimmung; klinisch-chemisch: Entzündungsparameter BSG und CRP erhöht; Nachweis von Herzklappenveränderungen z. B. mittels Echokardiografie [11, 23, 24].

Therapie: systemische Antibiotikabehandlung: intravenös hochdosiert Ampicillin oder Penicillin + Aminoglykoside (z. B. Gentamicin), Makrolide oder Clindamycin für 4 – 6 Wochen, dabei Beachtung eventueller Resistenzen[6, 16, 24, 28]!

Prophylaxe (Prävention): bei Risikopatienten (z. B. bei Herzklappen-Geschädigten oder bei zugrunde

liegender Immunsuppression) ist eine Antibiotika-Gabe vor und nach bestimmten Behandlungen (Zahnbehandlung, Endoskopie, Operation) ratsam; grundsätzlich verringert eine gute Mundhygiene die Gefahr einer endogenen Infektion [1].

Epidemiologie

Übertragungswege und Eintrittspforten: endogen spontan oder bei Entzündungen bzw. Verletzungen in der Mundhöhle, auch durch zahnärztliche Behandlungsmaßnahmen, im Bauchraum durch chirurgische Eingriffe, Transplantationen oder Endoskopie sowie bei Erkrankungen des oder Eingriffen in den weiblichen Genitaltrakt [11].

Erregerreservoire: Mensch, Milchprodukte [11].

Infektionsentstehung: weit überwiegend endogen [10, 11, 20, 23].

Inzidenz/Prävalenz: Endokarditis verursacht durch *Lactobacillus* spp. ca. 0,5%; ca. 23% aller *Lactobacillus* spp.-Infektionen durch *L. rhamnosus*, davon 32% Bakteriämien, 17% Endokarditiden, 17% Lokalinfektionen, wobei der Anteil der Mischinfektionen (28,6%) bei Bakteriämien bzw. Lokalinfektionen höher liegt [11, 23].

Mortalität/Letalität: insgesamt ca. 30%, mit höherem Anteil bei Mischinfektionen bzw. fehlender Therapie [23].

Infektiosität/Kontagionsindex: nicht ansteckend.

Widerstandsfähigkeit - Tenazität

Endosporenbildung: keine.

Resistenzen (Trockungs-, Chemo-, Thermo-, Strahlenresistenz): keine.

Antibiotikaresistenz: natürliche Resistenz gegen Glykopeptide, häufig auch Resistenz gegen Aminoglykoside und Cephalosporine [6, 7, 24, 28].

Arbeits- und Gesundheitsschutz

Schutzstufe/Sicherheitsstufe: **Schutzstufe 2** nach BioStoffV bzw. **Sicherheitsstufe 2** nach GenTSV.

Gefährdende Tätigkeiten/Expositionssituationen: Umgang mit *L. rhamnosus*-haltigen Futtermittel-Zusätzen (siehe EG-Verordnung 1290/2008); Umgang mit Massenkulturen nicht definierter Wildtyp-Stämme.

Spezielle tätigkeitsbezogene Sicherheitsmaßnahmen: Haut- und Schleimhautkontakt vermeiden.

Persönliche Schutzausrüstung (PSA): bei möglicher Aerosolbildung oder Spritzgefahr Tragen von Atemschutz, Schutzbrille und Schutzhandschuhen.

Berufsbedingte Erkrankungen/gefährdete Personen und Berufsgruppen: keine bekannt.

Sofortmaßnahmen bei Unfällen/Erste Hilfe: Reinigung kontaminierter Bereiche, Waschen mit Wasser und Seife.

Arbeitsmedizinische Vorsorge: § 5 und Anhang Teil 2 Abs.2 Nr. 1b ArbMedVV.

Andere gesetzliche Regelungen: EG-Verordnung 1290/2008 vom 18.12.2008 zur Zulassung einer Zubereitung von *L. rhamnosus* (CNCM-I-3698) und *L. farciminis* (CNCM-I-3699) (Sorbiflore) als Futtermittelzusatzstoff.

Literatur

[1] Adam, D., Doerr, H.W., Link, H. & Lode, H. (Hrsg.) (2004) Die Infektiologie, Springer, Berlin-Heidelberg

[2] Aguirre, M. & Collins, M.D. (1993) Lactic acid bacteria and human clinical infection. J. Appl. Bacteriol. *75:* 95-107.

[3] Brahimi, M., Mathem, P., Fascia, P., Afchain, J. M. & Lucht, F. (2008) Two cases of *Lactobacillus rhamnosus* infection and pancreatitis. Med. Mal. Infect. *38:* 29-31.

[4] Cannon, J.P., Lee, T.A., Bolanos, J.T. & Danziger, L.H. (2005) Pathogenic relevance of *Lactobacillus*: a retrospective review of over 200 cases. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. *24:* 31-40.

[5] Chan, J. F., Lau, S. K., Woo, P. C., Fan, R. Y., Ip, J. J., Chan, C. F., Luk, J. K. & Yuen, K. Y. (2010) *Lactobacillus rhamnosus* hepatic abscess associated with Mirizzi syndrome: a case report and review of the literature. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. *66:* 94-97.

[6] Chomarat, M. & Espinouse, D. (1991) *Lactobacillus rhamnosus* septicemia in patients with prolonged aplasia receiving ceftazidime-vancomycin. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. *10:* 44.

[7] Collier, L., Balows, A. & Sussman, M. (Eds.) (1998) Topley & Wilson´s Microbiology and Microbial Infections, Vol. 3, 9th Ed., Arnold, London-Sydney-Auckland.

[8] Collins, M. D., Phillips, B. A. & Zanoni, P. (1989) Deoxyribonucleic acid homology studies of *Lactoba-*

cillus casei, Lactobacillus paracasei sp. nov, subsp. *paracasei* and subsp. *tolerans,* and *Lactobacillus rhamnosus* sp. nov., comb. nov. Int. J. Syst. Bacteriol. *39:* 105-108.

[9] De Groote, M. A., Frank, D. N., Dowell, E., Glode, M. P. & Pace, N. R. (2005) *Lactobacillus rhamnosus* GG bacteremia associated with probiotic use in a child with short gut syndrome. Pediatr. Infect. Dis. 24 (3): 278-280.

[10] Gasser, F. (1994) Safety of lactic acid bacteria and their occurrence in human clinical infections. Bull. Inst. Pasteur *92:* 45-67.

[11] Hammes, W. P. & Hertel, C. (2006) The Genera *Lactobacillus* and *Carnobacterium*, Chapter 1.2.10, pp. 320-403, in: Dworkin, M., Falkow, S., Rosenberg, E., Schleifer, K.-H. & Stackebrandt, E. (Eds) The Prokaryotes, part 4, Springer, New York.

[12] Hansen, P. A. (1968) Type strains of *Lactobacillus* species. A report of the taxonomic subcommittee on lactobacilli and closely related organisms. American Type Culture Collection, Rockville, Maryland.

[13] Harty, D. W. S., Patrikakis, M., Hume, E. B. H., Oakey, H. J. & Knox, K. W. (1993) The aggregation of human platelets by *Lactobacillus* species. J. Gen. Microbiol. *139:* 2945-2951.

[14] Husni, R. N., Gordon, S. M., Washington, J. A. & Longworth, D. L. (1997) *Lactobacillus* bacteremia and endocarditis: review of 45 cases. Clin. Infect. Dis. *25:* 1048-1055.

[15] Kankainen, M., Paulin, L., Tynkkynen, S., von Ossowski, I., Reunanen, J., Partanen, P., Satokari, R., Vesterlund, S., Hendrickx, A. P. A., Lebeer, S., De Keersmaecker, S. C. J., Vanderleyden, J., Hämäläinen, T., Laukkanen, S., Salovuori, N., Ritari, J., Alatalo, E., Korpela, R., Mattila-Sandholm, T., Lassig, A., Hatakka, K., Kinnunen, K. T., Karjalainen, H., Saxelin, M., Laakso, K., Surakka, A., Palva, A., Salusjärvi, T., Auvinen, P. & de Vos, W. M. (2009) Comparative genomic analysis of *Lactobacillus rhamnosus* GG reveals pili containing a human-mucus binding protein. PNAS *106:* 17193-17198.

[16] Klein, G., Zill, E., Schindler, R. & Louwers, J. (1998) Peritonitis associated with vancomycin-resistant *Lactobacillus rhamnosus* in a continuous ambulatory peritoneal dialysis patient: organism identification, antibiotic therapy, and case report. J. Clin. Microbiol. *36:* 1781-1783.

[17] Manresa, F., Dorca, J. & Prats, E. (1992) Fatal lung abscess due to *Lactobacillus casei* ss. *rhamnosus.* Thorax *47:* 992.

[18] Molin, G., Jeppsson, B., Johansson, M.-L., Ahrne, S., Nobaek, S., Stahl, M. & Bengmark, S. (1993) Numerical taxonomy of *Lactobacillus* spp. associated with healthy and diseased mucosa of the human intestines. J. Appl. Bacteriol. *74:* 314-323.

[19] Morita, H., Toh, H., Oshima, K., Murakami, M., Taylor, T. D., Igimi, S. & Hattori, M. (2009) Complete genome sequence of the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103. J. Bacteriol. 191 (24):7630-7631

[20] Notario, R., Leardini, N., Borda, N., Gambandé, T. & Cerutti, H. (2003) Hepatic abscess and bacteremia due to *Lactobacillus rhamnosus.* Rev. Argent. Microbiol. *35:* 100-101.

[20] Oakey, H. J., Harty, D. W. S. & Knox, K. W. (1995) Enzyme production by lactobacilli and the potential link with infective endocarditis. J. Appl. Bacteriol. *78:* 142-148.

[22] Robin, F., Paillard, C., Marchandin, H., Demeocq, F., Bonnet, R. & Hennequin, C. (2010) *Lactobacillus rhamnosus* meningitis following recurrent episodes of bacteremia in a child undergoing allogenic hematopoietic stem cell transplantation. J. Clin. Microbiol. *48:* 4317-4319.

[23] Salminen, M. K., Rautelin, H., Tynkkynen, S., Poussa, T., Saxelin, M., Valtonen, V. & Järvinen, A. (2004) *Lactobacillus* bacteremia, clinical significance, and patient outcome, with special focus on probiotic *L. rhamnosus* GG. Clin. Infect. Dis. *38:* 62-69.

[24] Salminen, M. K., Rautelin, H., Tynkkynen, S., Poussa, T., Saxelin, M., Valtonen, V. & Järvinen, A. (2006) *Lactobacillus* bacteremia, species identification, and antimicrobial susceptibility of 85 blood isolates, Clin. Infect. Dis. *42:* 35-44.

[25] Shoji, H., Yoshida, K. & Niki, Y. (2010) Lung abscess and pleuritis caused by *Lactobacillus rhamnosus* in an immunocompetent patient. J. Infect. Chemother. 14. Jan. (Epub)

[26] Vankerckhoven, V., Moreillon, P., Piu, S., Giddey, M., Huys, G., Vancanneyt, M., Goossens, H. & Entenza, J. M. (2007) Infectivity of *Lactobacillus rhamnosus* and *Lactobacillus paracasei* isolates in a rat model of experimental endocarditis. J. Med. Microbiol. *56:* 1017-1024.

[27] Wolz, M. & Schaefer, J. (2008) „Swiss cheese-like" brain due to *Lactobacillus rhamnosus.* Neurology *70:* 979.

[28] Yu, V. L., Weber, R. & Raoult, D. (Eds) (2002) Antimicrobial Therapy and Vaccines, Vol. I: Microbes, 2nd Ed., Apple Trees Prod., LLC, New York.

[29] Zein, E. F., Karaa, S., Chemaly, A., Saidi, I., Daou-Chahine, W. & Rohban, R. (2008) *Lactobacillus rhamnosus* septicemia in a diabetic patient associated with probiotic use: a case report. Ann. Biol. Clin. (Paris) *66:* 195-198.