

Toxisches Schocksyndrom durch Streptococcus pyogenes

Dtsch. med. Wschr. 118 (1993), 1395-1400 © Georg Thieme Verlag Stuttgart New York

H Hohn, A. Kaufhold, J Schoenemann und H Seifert

Medizinische Abteilung (Chefarzt: Prof. Dr. J. Schoenemann) des St. Elisabeth-Krankenhauses Köln-Hohenlind, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene (Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. G. Pulverer) der Universität Köln und Institut für Medizinische Mikrobiologie (Direktor: Prof. Dr. R. Lütticken) der Technischen Hochschule Aachen.

Bei einer 35jährigen Patientin ohne schwerwiegende Grunderkrankung entwickelte sich 4 Tage nach einem Insektenstich eine ausgedehnte phlegmonöse Entzündung des linken Augenlides mit Übergreifen auf die gesamte linke Gesichtshälfte. Aus zwei Blutkulturen wurde Streptococcus pyogenes des Serotyps M1 isoliert, der in vitro das erythrogene Toxin A produzierte. Der Krankheitsverlauf war gekennzeichnet durch hohes Fieber, Diarrhoe, Erbrechen, Kreislaufversagen, Verbrauchskoagulopathie, Nierenfunktionsstörung sowie ein generalisiertes Exanthem mit späterer Desquamation der Haut, so daß es sich um das Vollbild eines toxischen Schocksyndroms durch Streptococcus pyogenes handelte. Unter intensivmedizinischer Therapie mit Einsatz von Katecholaminen, gefrorenem Frischplasma und Antithrombin-III-Substitution sowie antibiotischer Therapie mit Clindamycin (dreimal 600 mg/d), Ampicillin/Sulbactam (dreimal 4 g/d) -nach 3 Tagen ersetzt durch Imipenem (viermal 0,5 g/d) - und Gentamicin (dreimal 80 mg/d) über insgesamt 14 Tage erholte sich die Patientin vollständig; allerdings war wegen ausgeprägter Nekrosen eine plastische Versorgung der Augenlider sowie der Wangen-und Temporairegion links erforderlich.

Toxic shock syndrome caused by Streptococcus pyogenes

Four days after being bitten by an insect a 35-year-old woman without any serious underlying disease developed an extensive phlegmonous inflammation of the left eyelid which soon spread to the entire left half of her face. Streptococcus pyogenes serotype M1, which produced the erythrogenic toxin A in vitro, was isolated from two blood cultures. The course of the illness was characterized by high fever, diarrhoea, vomiting, circulatory failure, consumption coagulopathy, abnormal renal functions and a generalized exanthem with desquamation of the skin, exhibiting the full-blown picture of a toxic shock syndrome caused by S. pyogenes. She eventually recovered completely under intensive care

involving administration of catecholamines, fresh frozen plasma and antithrombin III substitution, as well as antibiotic treatment with clindamycin (600 mg three times daily), ampicillin/sulbactam (4 g three times daily) - after 3 days replaced by imipenem (0.5 g four times daily) - and gentamycin (80 mg three times daily) for two weeks. Extensive necroses later required plastic surgery to the left eyelid, cheek and temporal region.

Streptococcus (5.) *pyogenes* gehört zu den hämolysierenden Streptokokken der serologischen Gruppe A. Der Keim ist Erreger pyogener Infektionen wie Pharyngitis (einschließlich Scharlach), Tonsillitis, Impetigo, Erysipel, Wundinfektion, nekrotisierende Faszitis, Myositis und Puerperalsepsis und ruft außerdem eine Reihe gefürchteter nicht-eitriger Folgekrankheiten hervor wie das akute rheumatische Fieber und die akute Poststreptokokken-Glomerulonephritis.

Die Häufigkeit schwerer Infektionsverläufe durch *S. pyogenes* verursachter Erkrankungen hatte schon in der vorantibiotischen Ära abgenommen, und dieser Trend hatte sich bis in die jüngste Zeit fortgesetzt. Verbesserte sozioökonomische Bedingungen, Hospitalhygiene, frühzeitige antibiotische Therapie der Streptokokkenpharyngitis und Sekundärprophylaxe bei rheumatischem Fieber wurden mit dieser Abnahme in Zusammenhang gebracht. In den letzten Jahren häufen sich jedoch wieder die Berichte über schwer verlaufende Streptokokkeninfektionen in England (11), Norwegen (5), Schweden (30) und in den USA (15, 26, 34). Außerdem ist es auch zum unerwarteten Wiederauftreten des akuten rheumatischen Fiebers in den USA (3, 33) gekommen. Seit 1987 wird weltweit vermehrt ein schweres, meist mit invasiven Streptokokkeninfektionen assoziiertes Krankheitsbild beobachtet, das in seinem klinischen Verlauf dem durch *Staphylococcus aureus* hervorgerufenen toxischen Schocksyndrom (TSS) ähnlich ist und daher als Streptokokken-TSS (»streptococcal toxic shock-like syndrome«) bezeichnet wird (2, 8, 12, 20, 21, 28). Das Krankheitsbild ist oft kompliziert durch Sepsis, Schock und ARDS (»adult respiratory distress syndrome«) und geht mit einer hohen Letalität einher. Die Kenntnis dieses akut lebensbedrohlichen, aber wenig bekannten Krankheitsbildes ist entscheidend für die Differentialdiagnose und eine frühzeitige adäquate Therapie.

Wir berichten über eine Patientin mit einer schweren Weichteilinfektion durch 5. *pyogenes*, bei der sich im weiteren Verlauf ein TSS entwickelte.

Kasuistik

Anamnese

Eine Woche vor der stationären Aufnahme kam es bei der 35jährigen Patientin zu rezidivierenden Fieberschüben bis 40°C. Drei Tage später bemerkte sie erstmals eine 5 mm große Rötung am linken medianen Augenwinkels, die sie auf einen Insektenstich zurückführte. In den nächsten Tagen traten eine zunehmende Rötung und Schwellung des linken Ober- und Unterlides hinzu, die sich am Tag vor der Krankenhausaufnahme auf die ganze linke Gesichtshälfte ausgedehnt hatte, ohne zu lokalen Beschwerden wie Schmerzen oder Jucken zu führen. An diesem Tag traten auch erstmals Diarrhoe, Nausea und Erbrechen auf.

Körperliche Untersuchung

Zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme war die Patientin bewußtseinsgetrübt und in schlechtem Allgemeinzustand. Die Temperatur betrug rektal 39,8 °C, der Blutdruck 80/60 mm Hg, die Pulsfrequenz 140/min. Die Patientin war zentralisiert, sie wies ein graues Hautkolorit mit peripherer Zyanose auf. Nach Stabilisierung des Kreislaufes fiel ein generalisiertes, zum Teil konfluierendes, makubpapulöses Exanthem auf, das an den unteren Extremitäten besonders ausgeprägt erschien. Es bestand eine erhebliche phlegmonöse Infiltration der linken Augenlider sowie der gesamten linken Gesichtshälfte mit Ausdehnung auf die Hals- und Nackenregion (Abbildung 1), jedoch keine Hyperalgesie. Eine aktive Lidöffnung war nicht mehr möglich, die Konjunktiva erschien reizlos, es bestand keine Orbitalphlegmone. Im Bereich beider Hände zeigten sich mehrere pustulöse Effloreszenzen mit sekundären Einblutungen, die als septische Hautherde gedeutet wurden. Submandibulär und nuchal waren schmerzhaft vergrößerte Lymphknoten tastbar. Die Inspektion des Rachens ergab ein deutliches Schleimhauterythem. Der kardiopulmonale Auskultationsbefund war bis auf die Tachykardie unauffällig, ebenso der neurologische und gynäkologische Untersuchungsbefund. Tampongebrauch zur Monatshygiene wurde verneint.

Klinisch-chemische Befunde

Bei der Aufnahme wurden folgende klinisch-chemische Befunde erhoben: Blutsenkungsgeschwindigkeit 40/80 mm, C-reaktives Protein 28,6 mg/dl (Normwert ~ 1 mg/dl), Hämoglobin 16,1 g/dl, Leukozyten 7400/ (Differentialblutbild 10% stabkernige, 81% segmentkernige neutrophile Granulozyten, 9% Lymphozyten), Thrombozyten 139 000/, Kreatinin 3,56 mg/dl, Natrium 126 mmol/l, Calcium 1,67 mmol/l, GOT 62 U/l, GPT 23 U/l, b-Kreatinkinase 2178 U/l (MB-Isoenzym 17,8 U/l), Lactat 2,91 mmol/l (Norm bis 2,47 mmol/l), Quick-Wert 55%, Fibrinogen 637 mg/dl, Antithrombin III 76%. Der Anti-Streptolysin-Titer lag unter 1 : 200.

Apparative Verfahren

Die Elektrokardiographie, die Sonographie des Abdomens sowie die röntgenologische Untersuchung des Thorax und der Orbita ergaben keine pathologischen Befunde.

Mikrobiologische Untersuchungen

In zwei Blutkulturen ließen sich α -hämolyisierende Streptokokken der serologischen Gruppe A nachweisen. Eine bakteriologische Untersuchung eines Rachenabstriches oder eines Wundabstriches wurde nicht durchgeführt. Der Erreger war im Agardiffusionstest empfindlich für Penicillin G, Ampicillin, Meziodilin, Cefazolin, Cefuroxim, Ofloxacin, Tetracyclin, Clindamycin, Erythromycin und Imipenem. Das 5. -pyogenes-Isolat wurde serologisch (Doppeldiffusionstest nach Ouchterlony) dem Serotyp M1 zugeordnet. Gleichfalls durch Immundiffusion wurde die Produktion des erythrogenen Toxins A nachgewiesen. Mit der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) wurden spezifische DNA-Fragmente der für die erythrogenen Toxine A und B kodierenden Gene (*speA* und *speB*) nachgewiesen, das Gen für das erythrogene Toxin C (*speC*) ließ

sich nicht amplifizieren. Die Spezifität der PCR-Produkte wurde jeweils durch Hybridisierung mit intragenisch bindenden Oligonukleotidsonden bestätigt.

Therapie und Verlauf

Die Patientin wurde wegen ihres bedrohlichen Schockzustandes auf die Intensivstation aufgenommen. Unter massiver Vol,umensubstitution und Katecholamingabe (Dopamin 25 mg/h über insgesamt 1b2 h) gelang innerhalb von zwei Stunden eine Stabilisierung der Kreislaufverhältnisse. Eine beginnende Verbrauchskoagulopathie mit Abfall des Quick-Wertes auf 27%, der Antithrombin-III-Aktivität auf 55% und der Thrombozytenzahl auf 105 000/ nach zwei Stunden machte den Einsatz von gefrorenem Frischplasma (zweimal 200 ml) sowie Antithrombin 111(5001. E.) und Heparin (120001. E./24 h) erforderlich. In den nächsten 6 Tagen erfolgte bei weiterem Absinken der Thrombozyten bis auf 35 000/ ~ und Antithrombin-III-Werten zwischen 55 und 67% zur Stabilisierung der Gerinnung eine durchschnittliche Antithrombin-III-Substitution von 20001. E./d. Zunächst war unter der Annahme eines staphylokokkenbedingten TSS eine antibiotische Therapie mit dreimal 4 g Ampicillin/Sulbactam, dreimal 80 mg Gentamicin und dreimal 600 mg Clindamycin pro Tag begonnen worden. Nach dem Nachweis von β -3-hämolyisierenden Streptokokken der serologischen Gruppe A in der Blutkultur wurde die Diagnose einer septischen Streptokokkeninfektion mit TSS gestellt. Da sich unter der begonnenen Therapie ein offenbar neues, jetzt stammbetontes, feinfleckiges Exanthem entwickelte, wurde eine Penicillin-Allergie vermutet und Ampicillin/Sulbactam am 3. Tag nach der stationären Aufnahme durch Imipenem, viermal 0,5 g/d, ersetzt. Insgesamt wurde die antibiotische Therapie über 2 Wochen durchgeführt. Das Fieber sank allmählich, und auch die phlegmonöse Entzündung bildete sich weitgehend zurück (Abbildung 2). Am 9. Tag nach Krankenhausaufnahme zeigte sich eine Desquamation im Bereich der Hände. Zu diesem Zeitpunkt war der Anti-Streptolysin-Titer auf 1600 angestiegen. Trotz intensiver Lokalthherapie mit täglicher Abtragung oberflächlicher Nekrosen und Applikation von Gentamicin-Salbe kam es zu ausgeprägter Nekrosenbildung mit Demarkation im Bereich des Oberlides sowie von Teilen der linken Parotis und des Musculus temporalis, so daß neben ausgedehntem Debridement anschließend eine plastische chirurgische Versorgung der u5gedehntenbHautdefkte in einer Spezialklinik durchgeführt werden mußte.

Diskussion

Im Jahr 1978 beschrieben Todd und Mitarbeiter (32) ein Krankheitsbild mit den Leitsymptomen Fieber, Exanthem, Erbrechen, Diarrhoe und Hypotonie sowie Desquamation im Bereich der Handflächen und Fußsohlen während der Rekonvaleszenz. Dieses als TSS bezeichnete Krankheitsbild wird ausgelöst durch Besiedelung oder Infektion mit toxinbildenden Staphylococcus aureus-Stämmen. Das ursächliche Toxin wird als »toxic-shock-syndrome-toxin-I « (TSST-I) bezeichnet. Cone und Mitarbeiter (8) beschrieben damit weit über derjenigen beim Staphylokokken-1987 erstmals zwei Fälle einer dem toxischen Schocksyndrom ähnlichen Erkrankung, die von einer durch Streptococcus pyogenes bedingten Weichteilinfektion ausging. Seitdem sind über 50 Publikationen zu diesem sogenannten Streptokokken-TSS erschienen, darunter jedoch erst zwei Fallberichte aus Deutschland (19, 22). Die betroffenen Patienten waren überwiegend zwischen 20

und 50 Jahre alt und wiesen meist keine schweren Grundkrankheiten auf. Das steht im Gegensatz zu Berichten aus früheren Jahren, in denen überwiegend solche Patienten von schwer verlaufenden Streptokokken-Erkrankungen betroffen waren, die jünger als 10 und älter als 60 Jahre alt waren sowie schwere Grundkrankheiten hatten wie Neoplasien, Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, ein Verbrennungstrauma oder andere Dispositionen wie intravenösen Drogenabusus oder Alkoholkrankheit (letztere vielleicht sogar entscheidend!) (4, 9, 14, 16).

Häufig nimmt die Infektion ihren Ausgang von einer kleinen Hautverletzung, in unserem Fall offenbar von einem Insektenstich im linken Augenwinkel. Auch eine Varizellen-Infektion gilt als typische Prädisposition. Es sind aber auch Fälle beschrieben worden, die nach einem nicht penetrierenden Muskeltrauma mit Hämatombildung aufgetreten sind (29) oder im Anschluß an eine Pharyngitis (6). Oft wird, wie auch bei unserer Patientin, ein grippeähnliches Prodromalstadium mit Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Myalgien und Durchfällen beobachtet (29).

Das häufigste initiale Symptom des Streptokokken-TSS sind heftige Schmerzen, oft in einer Extremität, dann treten Fieber, Verwirrtheit, Tachykardie und Hypotonie bis hin zum Schock hinzu. Die meisten Patienten weisen eine umschriebene Weichteilinfektion auf, oft mit Entwicklung einer Phlegmone, einer Myositis oder nekrotisierenden Faszitis. Prognostisch ungünstige Zeichen sind Blasenbildung und blau-violette Verfärbung der betroffenen Haut. Seltener kommt es zu Endophthalmitis, Hepatitis, Perikarditis und Myokarditis. Typische pathologische Veränderungen klinisch-chemischer Befunde sind Kreatinin-Erhöhung, Hypocalcämie, Hypalbuminämie sowie Erhöhung der Kreatinkinase, welche die Ausdehnung des Entzündungsprozesses auf tiefer gelegene Gewebe und die Muskulatur widerspiegelt. Ein Kreislaufschock beherrscht das klinische Bild bei fast allen Patienten. Häufige Komplikationen sind ein meist reversibles Nierenversagen (80%), ARDS (55%), Sepsis (60%) und Multiorganversagen (29). Anders als beim Staphylokokken-TSS, bei dem Blutkulturen in der Regel steril bleiben, lassen sich beim Streptokokken-TSS in etwa zwei Drittel der Fälle Streptokokken in der Blutkultur nachweisen. Im Gegensatz zum Staphylokokken-TSS tritt eine Desquamation der Haut nur in etwa 20% der Fälle auf. Die Letalität des Streptokokken-TSS wird mit 30% angegeben (8, 15) und liegt weit über derjenigen des Staphylokokken-TSS (3%).

Bei unserer Patientin bestand eine ausgedehnte phlegmonöse Entzündung der gesamten linken Gesichtshälfte mit Einbeziehung des Lidapparates sowie der Hals-, Schulter- und Nackenregion. Als Komplikationen entwickelten sich eine Sepsis mit septischen Hautmetastasen, ein Kreislaufschock mit passagerer Nierenfunktionsstörung sowie ausgeprägte Gerinnungsstörungen; ein ARDS trat nicht auf. Die Kriterien für ein Streptokokken-TSS (Isolation von *S. pyogenes* aus normalerweise sterilem Körpermaterial [Blut, Liquor], Hypotonie [systolischer Blutdruck ~ 90 mm Hg], Nieren- und Leberfunktionsstörung, Gerinnungsstörung, Zeichen der Myolyse, Exanthem), die kürzlich (31) erstmals formuliert wurden, waren erfüllt. Am 9. Tag kam es zur typischen Desquamation in Bereich der Hände.

Ein für epidemiologische Untersuchungen wichtiges Zelloberflächenprotein und zugleich ein wichtiger

Virulenzfaktor von Gruppe-A-Streptokokken ist das M-Protein, von dem über 80 verschiedene Serotypen bekannt sind. Bestimmte M-Proteine sind assoziiert mit dem akuten rheumatischen Fieber und derb Poststreptokokken-Glomerulonephritis. In mehreren Studien wurde auch eine Assoziation zwischen dem Auftreten invasiver S.-pyogenes-Infektionen und bestimmten serologischen M-Typen (M1, M3 und M18) gut dokumentiert (7, 11, 18, 24, 26). Weitere mögliche Virulenzfaktoren von S. pyogenes sind die Hyaluronidase, Streptokinase, DNase, Streptolysin O (Hämolyysin) sowie die erythrogenen Toxine (»streptococcal pyrogenic exotoxins«, SPE). Die erythrogenen Toxine SPEA, SPEB und SPEC, die auch für das Scharlach-Exanthem verantwortlich sind, können ähnlich wie das TSST-1 als »Superantigene« (10, 23) fungieren und sind möglicherweise, analog dem TSST-1 beim Staphylokokken-TSS, an der Pathogenese des Streptokokken-TSS beteiligt. Darüber hinaus besteht eine genetische und proteinchemische Verwandtschaft zwischen den erythrogenen Toxinen und bestimmten Staphylokokken-Toxinen wie dem TSST-1 und verschiedenen Enterotoxinen (17, 23). Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, daß die meisten S.-pyogenes-Stämme, die von Patienten mit invasiven Streptokokken-Infektionen sowie besonders von Patienten mit TSS stammen, das erythrogene Toxin A bilden oder das speAGen besitzen, ohne das Toxin selbst zu exprimieren (Ybb, 13, 24, 28). Obwohl also bestimmte M-Protein-Serotypen und der Nachweis des speAGens mit dem TSS assoziiert sind und eine Reihe von Daten für eine toxinvermittelte Freisetzung von Zytokinen mit nachfolgender Schockentwicklung sprechen, ist der Pathomechanismus des Streptokokken-TSS bisher nicht vollständig geklärt.

Zur antibiotischen Therapie schwerer Streptokokken-Infektionen eignen sich in erster Linie Penicillin G, Clindamycin und Erythromycin; im Tiermodell (Myositis bei der Maus) haben sich Clindamycin und Erythromycin dem Penicillin G als überlegen erwiesen. Für Clindamycin wird dies auf eine mögliche Hemmung der Synthese des M-Proteins sowie extrazellulärer Streptokokken-Toxine zurückgeführt (27). Da sich besonders zu Beginn der Erkrankung Streptokokken- und Staphylokokken-TSS klinisch nicht sicher voneinander abgrenzen lassen, ist Clindamycin in der Initialtherapie als Mittel der Wahl anzusehen. Kürzlich wurde auf den günstigen Effekt von Immunglobulinen beim Streptokokken-TSS hingewiesen (1, 25). Als Ursache wird eine Hemmung der durch das erythrogene Toxin A stimulierten Freisetzung von Zytokinen (Tumornekrosefaktor [TNF- α] und Interleukin 6) durch die intravenöse Gabe von Immunglobulinen vermutet (25). Der Wert einer intravenösen Immunglobulingabe als zusätzliche therapeutische Maßnahme ist allerdings bisher noch nicht gesichert.

Häufig sind zusätzlich zur antibiotischen und symptomatischen Therapie chirurgische Maßnahmen wie Abszeßöffnung, Fasziotomie, Drainage, ausgedehntes Debridement oder sogar Amputation erforderlich und oft lebensrettend.

Literatur

- 1 Barry, W., L. Hudgins, ST. Donta, E. L. Pesanti: Intravenous immunoglobulin therapy for toxic shock syndrome. J. Amer. med. Ass. 267 (1992), 3315-3316.

- Bartier, T., A. Dascal, K. Carroll, F. J. Curley: »Toxic strep syndrome«. A manifestation of group A streptococcal infection. *Arch. intern. Med.* 148 (1988), 1421-1424.
- 3 Bisno, A. L.: The resurgence of acute rheumatic fever in the United States. *Ann. Rev. Med.* 41(1990), 319-329.
- 4 Braunstein, H.: Characteristics of group A streptococcal bacteremia in patients at the San Bernardino County Medical Center. *Rev. infect. Dis.* 13(1991), 8-11.
- 5 Bucher, A., P. R. Martin, E. A. Hoiby, A. Halstensen, A. Odegaard, K. B. Hellum, L. Westite, 5. Hallan: Spectrum of disease in bacteraemic patients during a *Streptococcus pyogenes* serotype M1- epidemic in Norway in 1988. *Europ. J. clin. Microbiol. infect. Dis.* 11 (1992), 416-426.
- 6 Chapnick, E. K., J. D. Gradon, L. 1. Lutwick, J. Kirn, M. Levi, M. H. Kirn, P. M. Schlievert: Streptococcal toxic shock syndrome due to noninvasive pharyngitis. *Clin. infect. Dis.* 14 (1992), 1074-1077
- 7 Cleary, P. P., E. L. Kaplan, J. P. Handley, A. Wlazlo, M. H. Kirn, A. R. Hauser, P. M. Schlievert: Clonal basis for resurgence of serious *Streptococcus pyogenes* disease in the 1980s. *Lancet* 339(1992), 518-521.
- 8 Cone, L. A., D. R. Woodard, P. M. Schlievert, G. 5. Tomory: Clinical and bacteriologic observations of a toxic shock-like syndrome due to *Streptococcus pyogenes*. *New Engl. J. Med.* 317(1987), 146-149.
- 9 Enzensberger, R., E. B. Helm, W. Stille: A-Streptokokken-Septikämien. Analyse von 18 Fällen bei Erwachsenen. *Dtsch. med. Wschr.* 109 (1984), 899-902.
- 10 Fleischer, B.: Stimulation des Immunsystems durch mikrobielle »Superantigene«. *Immun. Infekt.* 19(1991), 8-11.
- 11 Gaworzewska, E., G. Colman: Changes in the pattern of infection caused by *Streptococcus pyogenes*. *Epidemiol. Infect.* 100 (1988), 257-269.
- 12 Greenberg, R. N., B. G. Willoughby, D. J. Kennedy, T. J. Otto, R. McMillan, T. G. Bloomster: Hypocalcemia and »toxic« syndrome associated with streptococcal fasciitis. *Sth. med. J.* 76 (1983), 916-918.
- 13 Hauser, A. R., D. L. Stevens, E. L. Kaplan, P. M. Schlievert: Molecular analysis of pyrogenic exotoxins from *Streptococcus pyogenes* isolates associated with toxic shock-like syndrome. *J. clin. Microbiol.* 29 (1991), 1562-1567.
- 14 Henkel, J. S., D. Armstrong, A. Blevins, MD. Moody: Group A, β -hemolytic *Streptococcus* bacteremia in a cancer hospital. *J. Amer. med. Ass.* 211 (1970), 983-986.
- 15 Hoge, C. W., B. Schwartz, D. F. Talkington, R. F. Breiman, E. M. MacNeill, 5. J. Engler: The changing epidemiology of invasive group A streptococcal infections and the emergence of streptococcal toxic shock-like

- syndrome. A retrospective population-based study. *J. Amer. med. Ass.* 269 (1993), 384-389.
- 16 Isphahant, P., F. E. Donald, A. J. D. Aveline: *Streptococcus pyogenes* bacteremia. An old enemy subdued, but not defeated. *J. Infect.* 16(1988), 37-46.
- 17 Johnson, L. P., J. J. L'Italier, P. M. Schlievert: *Streptococcus pyogenes* exotoxin type A (scarlet fever toxin) is related **10**
- Streptococcus aureus* enterotoxin B. *Molec. gen. Genet.* 203 (1986), 354-356.
- 18 Johnson, D. R., D. L. Stevens, E. L. Kaplan: Epidemiologic analysis of group A streptococcal serotypes associated with severe systemic infections, rheumatic fever, or uncomplicated pharyngitis. *J. infect. Dis.* 166(1992), 374-382.
- 19 Köhler, W., J. Nestler, H. Knöll, J. Schneider, H. P. Schau:
Streptokokkenbedingtes Syndrom des toxischen Schocks. *Z. ges. inn. Med.* 44(1989), 725-731.
- 20 Köhler, W.: Streptococcal toxic shock syndrome. *Zbl. Bakt.* 272 (1990), 257-264.
- 21 Köhler, W.: Epidemiologie und Pathogenese von Streptokokkeninfektionen. *Immun. Infekt.* 20 (1992), 92-98.
- 22 Lersch, C., T. Gain, M. v. Siemens, F. Hagenmüller, M. Classen:
Toxic shock-like syndrome due to severe hemolytic group A streptococcal infection. *Klin. Wschr.* 68 (1990), 523-525.