

4 Hygiene, Mikrobiologie, Virologie

W. Kroukis

4.1 Allgemeine Bakteriologie – Übersicht –214

- 4.1.1 Grundlagen –214
- 4.1.2 Die bakterielle Normalflora des Menschen –214
- 4.1.3 Morphologie und Feinstruktur der Bakterien –215
- 4.1.4 Pathogenität und Grundtypen bakterieller Infektionen –222
- 4.1.5 Bakteriengenetik –223
- 4.1.6 Faktoren und Mechanismen mikrobieller Krankheitserreger –224
- 4.1.7 Diagnostik –230

4.2 Antibakterielle Therapie –232

- 4.2.1 Einteilung der Antibiotika –232
- 4.2.2 Antibiotikaresistenz –234
- 4.2.3 Empfindlichkeit und Resistenz – Resistenztestung –234

4.3 Spezielle Bakteriologie –235

- 4.3.1 Grampositive Kokken –235
- 4.3.2 Gramnegative Kokken –239
- 4.3.3 Gramnegative Stäbchen –240
- 4.3.4 Grampositive Stäbchen –252
- 4.3.5 Säurefeste Stäbchen –255
- 4.3.6 Verzweigte Stäbchen –256
- 4.3.7 Zellwandlose Bakterien –257
- 4.3.8 Spirochäten –258

4.4 Einführung in die Parasitologie –263

- 4.4.1 Protozoen –263
- 4.4.2 Helminthen (parasitäre Würmer) –269
- 4.4.3 Arthropoden (parasitierende Gliederfüßer) –273

4.5 Pilze (Fungi, Mycetes) –277

- 4.5.1 Morphologie –277
- 4.5.2 Erreger von Mykosen –277

4.6 Virologie –283

- 4.6.1 Morphologie und Struktur der Viren –284
- 4.6.2 Klassifizierung der Viren –285
- 4.6.3 Virusvermehrung –285
- 4.6.4 Virale Pathogenese –289
- 4.6.5 Virologische Diagnostik –292
- 4.6.6 Antivirale Therapie –292
- 4.6.7 Viren als Infektionserreger (Auswahl) –293

4.7 Hygiene –305

- 4.7.1 Arbeitsgebiete der Hygiene –305

Die Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie umfasst die Laboratoriumsdiagnostik mikrobiell bedingter Erkrankungen und die Aufklärung ihrer epidemiologischen Zusammenhänge und Ursachen. Weiterhin gehört in dieses Gebiet die Unterstützung der in der Vorsorge, in der Krankenbehandlung und im Öffentlichen Gesundheitsdienst tätigen Ärzte bei der Diagnose von Infektionskrankheiten, ihrer Prophylaxe und Bekämpfung sowie bei der mikrobiologischen Bewertung antimikrobieller Substanzen.

4.1 Allgemeine Bakteriologie – Übersicht

4.1.1 Grundlagen

Betrachtet werden in der **Mikrobiologie**:

- Algen (einzellig bis vielzellig) – für die medizinische Mikrobiologie ohne Bedeutung
- Pilze (einzellig bis vielzellig)
- Protozoen (Einzeller)
- Bakterien (Einzeller)
- Viren (keine »Lebewesen«)
- In der medizinischen Mikrobiologie auch: Parasiten (dabei reicht das Spektrum von einzelligen Protozoen bis zu vielzelligen Tieren)
- »Infektiöse« Proteine (Prionen)

Soweit es sich um Lebewesen handelt, bestehen sie in der Regel aus einer Zelle, manchmal aus wenigen Zellen, selten aus vielen (fast immer gleichartigen) Zellen. Damit stehen sie im Gegensatz zu den Pflanzen und Tieren: Im Allgemeinen sind diese vielzellig und aus differenzierten Zellen aufgebaut, die häufig Gewebe bilden – also einen Verband von Zellen mit gleichartiger Differenzierung und bestimmten Aufgaben.

- **Mikroorganismen dagegen, insbesondere aber Einzeller, sind für sich allein lebensfähig und zeigen dabei alle Merkmale des Lebens.**

Die Mikrobiologie befasst sich mit »organisierten Einheiten«, die so klein sind, dass sie mit bloßem Auge nicht sichtbar sind. Organismen lassen sich bezüglich ihres Zelltyps in Prokaryonten und Eukaryonten einteilen. (■ Tab. 4.1).

- **Bakterien gehören zu den einzelligen Mikroorganismen (Prokaryonten) mit prinzipiell gleichem Aufbau. In Form und Eigenschaft lassen sie sich weiter unterscheiden.**

4.1.2 Die bakterielle Normalflora des Menschen

Die Keimpopulation, die Haut und Schleimhäute des Menschen besiedelt, bezeichnet man als residente Flora, Standortflora oder körpereigene Flora. Die Besiedelung mit Mikroorganismen beginnt schon bei der Geburt. Diese Mikroorganismen besitzen zum Teil eine Schutzfunktion, weil sie beim Gesunden das Aufkommen pathogener Keime verhindern oder erschweren. Unnötiger Einsatz von Antibiotika oder Desinfektionsmittel können diese Schutzfunktion aber erheblich beeinträchtigen.

Zu den Aufgaben der Normalflora gehören:

- Abbau und Entgiftung von Nahrungsbestandteilen
- Beitrag zur unspezifischen Abwehr (Säureschutzmantel der Haut)
- Schutz vor Infektionen (Verdrängung von Fremdkörpern)
- Produktion von Nährstoffen (Vitamine)

- **Standorte der Normalflora sind die äußere Haut, einschließlich der Hautanhangsgebilde sowie die Schleimhäute des Magendarmtrakts, des Urogenitalsystems (bis zur Blase), der oberen Atemwege und des Auges bzw. der Konjunktiven (■ Tab. 4.2)**

■ **Tab. 4.1.** Unterschied von Prokaryonten und Eukaryonten

Prokaryonten	Eukaryonten
Kein Kern, keine Kernmembran	Kern vorhanden
Kein endoplasmatisches Retikulum (ER)	ER vorhanden
Kein Golgi-Apparat	Golgi-Apparat vorhanden
Stoffwechselvielfalt	Einheitlicher Stoffwechsel
Wenige Zellorganellen	Viele Zellorganellen
Größe <1,5 µm	Zellgröße 10–100 µm
Ringförmige DNA	Chromosomen aus mehreren DNA-Fäden
Keine Mitose/Meiose	Mitose/Meiose
Mutation bestimmt Variabilität	Zusätzlich zur Mutation bestimmt Rekombination die Variabilität

■ **Tab. 4.2.** Bakterielle Normalflora des Menschen

Körperregion	Keimzahl	Vorherrschende Flora
Haut, äußere Nasenhöhle, äußerer Gehörgang	Axilla: ca. $10^3/\text{cm}^2$ Inguinalregion: bis $10^6/\text{cm}^2$	Koagulase-negative Staphylokokken, Micrococcus spp., Corynebacterium spp., Propionibacterium, Acinetobacter, Pityrosporum ¹ , Staph. aureus
Mundhöhle, Nasopharynx	Speichel: bis $10^9/\text{ml}$	Streptococcus viridans, Neisseria, Haemophilus spp., Enterobacteriaceae, Enterokokken, Pseudomonaden, Sprosspilze, Besiedelung mit Streptococcus pneumoniae und Neisseriae meningitis möglich, anaerobe Flora: Prevotella, Bacteroides, Actinomyces spp., anaerobe Kokken etc.
Ösophagus, Magen	Sehr variabel, meist $<10/\text{ml}$	Exogene Mikroorganismen sowie transiente Mundhöhlenflora
Duodenum	Bis $10^3/\text{ml}$	Wie bei Ösophagus und Magen, dabei retrograde Besiedelung möglich
Jejunum	Ca. $10^5/\text{ml}$	Laktobazillen, Streptokokken
Ileum	Etwa $10^9/\text{ml}$	Enterobacteriaceae, Bacteroides spp., Prevotella, Porphyromonas, Fusobakterien, Enterokokken
Kolon	Stuhl: bis $10^{12}/\text{g}$	Bacteroides, Prevotella, Porphyromonas spp., Fusobakterien, Eubakterien, Streptokokken, E. coli u. a., Enterobacteriaceae, Enterokokken, Laktobazillen, Clostridium spp., Staphylokokken, Pseudomonaden, Sprosspilze, Protozoen
Distale Urethra	Erststrahl-Urin: ca. $10^3/\text{ml}$	Flora der umgebenden Hautregionen, Streptokokken, Enterokokken, Mykoplasmen, Ureaplasmen
Vagina	Sekret: ca. 10^5 bis 10^9	Präpubertär und Postmenopause: Anteile der Haut und Dickdarmflora, Laktobazillen Dazwischen: Streptokokken, Prevotella spp., Anaerobier

¹ Hefepilz, der jenseits des 15. Lebensjahres auf der normalen Haut vorkommt

Als **fakultativ pathogen** oder **Opportunisten** werden Keime bezeichnet, die eigentlich im gesunden, widerstandsfähigen Menschen völlig harmlos sind, bei abwehrgeschwächten Patienten oder bei Verlassen ihres jeweiligen Standortes (z. B. Aszendieren von Darmkeimen in den Urogenitaltrakt) aber eine Infektion verursachen.

4.1.3 Morphologie und Feinstruktur der Bakterien

4.1.3.1 Grundformen

Bakterienzellen können eine Größe zwischen 0,3 und 5 μm erreichen. Dabei kommen folgende Grundformen vor (■ Abb. 4.1, ■ Abb. 4.2):

- Kokken
- Gerade Stäbchen
- Einfach oder spiralig gekrümmte Stäbchen
- Fadenförmige Actinomyces

Als Kernäquivalent enthält das Bakterienzytoplasma ein Nukleoid, das aus einem zirkulären, sehr dünnen und langen DNA-Molekülfaden besteht und die genetische Information der Bakterienzelle trägt (analog zum Zellkern der Eukaryonten enthält das Nukleoid neben der DNA auch RNA und Proteine). Dieses Nukleoid besitzt keine Membran.

4.1.3.2 Plasmide

Weitere nicht-essenzielle genetische Strukturen sind die Plasmide, die die extrachromosomale DNA- oder RNA-Moleküle darstellen und sich autonom vermehren. Eine wichtige Bedeutung der doppelsträngig vorkommenden Plasmid-DNA liegt sowohl in ihrer Pathogenität als auch in der Resistenz der Keime gegenüber Chemotherapeutika.

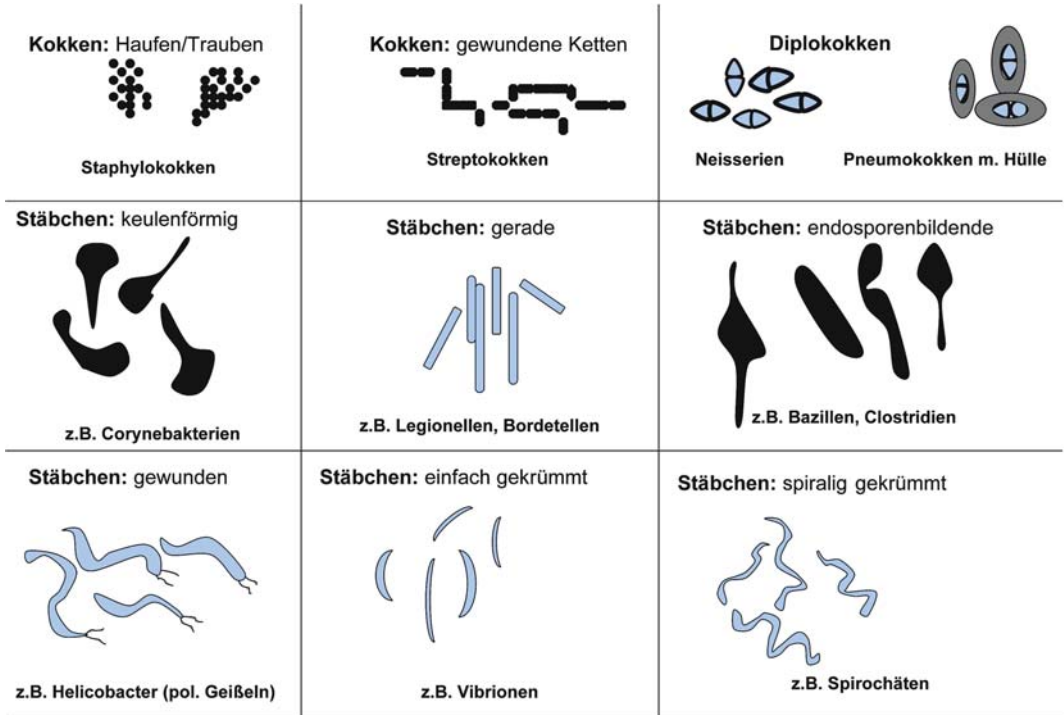


Abb. 4.1. Morphologie der Bakterien

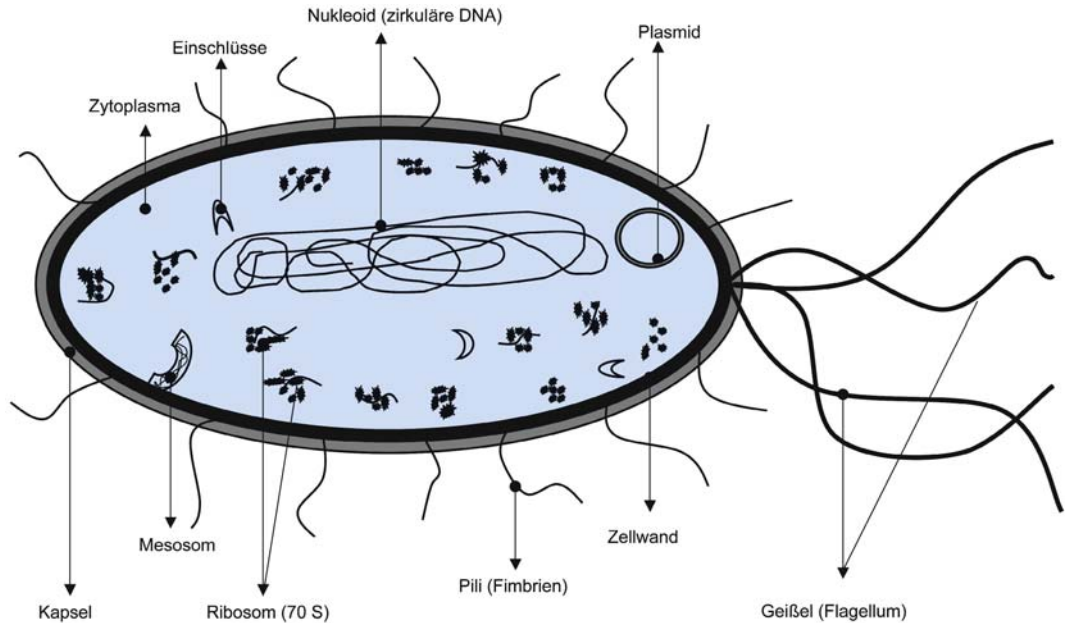


Abb. 4.2. Anatomie der Prokaryonten

4.1.3.3 Zytoplasmamembran

Das Zytoplasma der Bakterienzelle ist umgeben von der Zytoplasmamembran, die als osmotische Schranke nach außen hin anzusehen ist. In ihr eingelagert sind Proteine wie Enzyme für die Zellwandsynthese, Permeasen, Proteine von Sekretionssystemen, Sensorproteine und Enzyme der Atmungskette (bei anaeroben Bakterien).

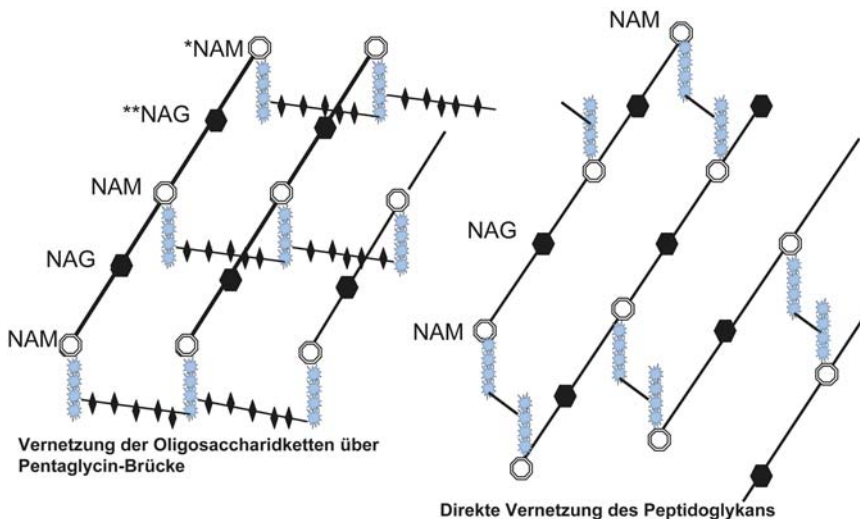
Enzyme der Atmungskette sind:

- Komplex I: NADH-Dehydrogenase (Ubichinon)
- Komplex II: Succinatdehydrogenase
- Komplex III: Cytochrom-C-Reduktase
- Komplex IV: Cytochrom-C-Oxidase
- Komplex V: H⁺-transportierende ATP-Synthetase

4.1.3.4 Zellwand, Murein

Auf die Membran folgt die Zellwand, die als Zellskelett dient. Die Aufgabe der Zellwand besteht im Schutz vor äußeren Einflüssen, der Formgebung und in der Kommunikation mit der Außenwelt. Wichtigstes Bauelement der Zellwand ist das **Murein**, ein Peptidoglykan bestehend aus N-Azetyl-Muraminsäure (NAM) und N-Azetyl-Glukosamin (NAG). An den NAM-Resten sind i. d. R. 5 Aminosäuren gebunden (daher die chemische Bezeichnung Peptidoglykan): Die Quervernetzung der Polysaccharidketten (Polysaccharid-Peptid-Komplex) erfolgt über diese Aminosäurereste unter Abspaltung des endständigen D-Ala (Abb. 4.3).

- Die Dicke der Mureinschicht bestimmt das Verhalten bei der Gramfärbung. Somit lassen sich, ausgehend von ihrem Verhalten, grampositive von gramnegativen Bakterien unterscheiden.



■ **Abb. 4.3.** Oligosaccharidketten-Verbindungen im Murein (*NAM: N-Azetylmuraminsäure; **NAG: N-Azetylglukosamin)

Gramfärbung

Das Gram-Verhalten resultiert aus der Dicke der Mureinschicht. Grampositive Bakterien erscheinen bei der Gramfärbung dunkelblau, gramnegative Bakterien rot. Der bei dieser Färbungsmethode eingesetzte Farbstoff (Jod-Anilin-Farbstoff) wird aus dem nur einschichtigen Mureingerüst der gramnegativen Bakterien wieder ausgewaschen. Technik der Gramfärbung:

- Fixieren
- Färben mit Gentianaviolett
- Lugol'sche Lösung
- Alkoholbad

Gegenfärbung mit Fuchsin: gramnegative Bakterien nehmen Farbstoff an, grampositive nicht

4.1.3.5 Lysozym

Lysozym ist eine Muramidase, die in der menschlichen Speichelflüssigkeit, in den Darmsekreten und in Lymphozyten vorkommt und in der Lage ist, die Mureinschicht zu spalten. Somit wirkt Lysozym bakterizid. Ebenso wie Penicilline, die ebenfalls den Aufbau der Mureinschicht hemmen, hat es überwiegenden Einfluss auf grampositive Keime. Eine zellwanddefekte (mureindefekte) Bakterienwuchsform, entstanden durch körpereigene Abwehr (Lysozym, Antikörper etc.) oder verursacht durch Antibiotika, wird als **L-Form** bezeichnet.

L-Form

Das L steht als Abkürzung für Lister-Institut in London. Dort wurden 1935 die L-Formen erstmalig in Streptobacil-



lus-Kulturen entdeckt: bei der Vermehrung von Stäbchenbakterien wurden in Anwesenheit niedriger Penicillinkonzentrationen anstatt der sonst üblichen Querteilung Ausbuchtungen an den Teilungsstellen entdeckt, an denen kleine, bläschenförmige Gebilde zu erkennen waren. An diesen wird keine Zellwand, sondern eine Membran ausgebildet.

➤ L-Formen stellen eine modifizierte Form normaler Bakterien dar, die unter fehlerhaften Kulturbedingungen entstehen.

4.1.3.6 Gramnegative Bakterien

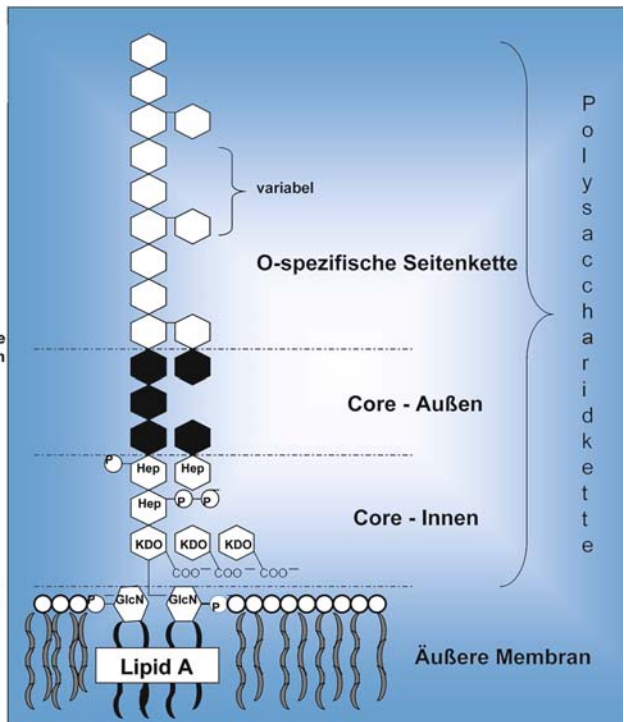
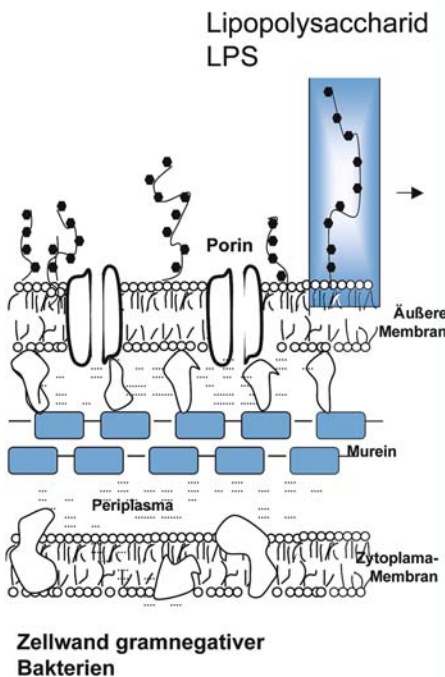
Gramnegative Bakterien besitzen ein einschichtiges Mureingerüst und die Quervernetzung erfolgt meist ohne Pentapeptide direkt über die seitenständigen Aminosäuren des NAM. Zusätzlich zeigen sie eine **äußere Membran**, die Poren aufweist und als weiterer Bestandteil der Zellwand anzusehen ist.

Die Porine dieser äußeren Membran gehören zu den »outer membrane protein« (Omp) und gewährleisten hydrophoben und niedermolekularen Substanzen den Zugang zum periplasmatischen Raum. In diesem sind Proteine enthalten, die die Mureinschicht mit der äußeren Membran verbinden, z. B. das

Murein-Lipoprotein. Andere Omp dienen häufig als Transportproteine.

An der Oberfläche dieser äußeren Membran ist das **Lipopolysaccharid (LPS)** verankert, eine für die Pathogenese gramnegativer Infektionen wichtige immunogene Komponente. Der LPS-Komplex wird auch als Endotoxin bezeichnet und besteht aus folgenden Komponenten (■ Abb. 4.4):

- **Lipid A**
 - Es handelt sich um ein Phospholipid aus einem Glukosamindisaccharid, das an den Hydroxyl- und Aminogruppen mit unterschiedlichen Fettsäuren verestert ist.
 - Es besitzt toxische Wirkung.
 - Es bindet an das CD14-Antigen von Makrophagen und Monozyten und stimuliert die Bildung und Sekretion von Zytokinen (IL-1, TNF- α u. a.).
 - Es aktiviert das Komplementsystems auf alternativem Weg.
- **Core-Polysaccharid**
 - Es bestehend aus verschiedenen Zuckern (Hep- tosen), die eine innere und äußere Kernregion bilden.
- **O-spezifische Polysaccharidkette (O-Antigen)**



■ **Abb. 4.4.** Lipopolysaccharid-Komplex

- Sie besteht aus sich wiederholenden Einheiten aus 3–8 Zuckern.
- Sie dient zur Typisierung dienen verschiedene Antigenvarianten.

4.1.3.7 Grampositive Bakterien

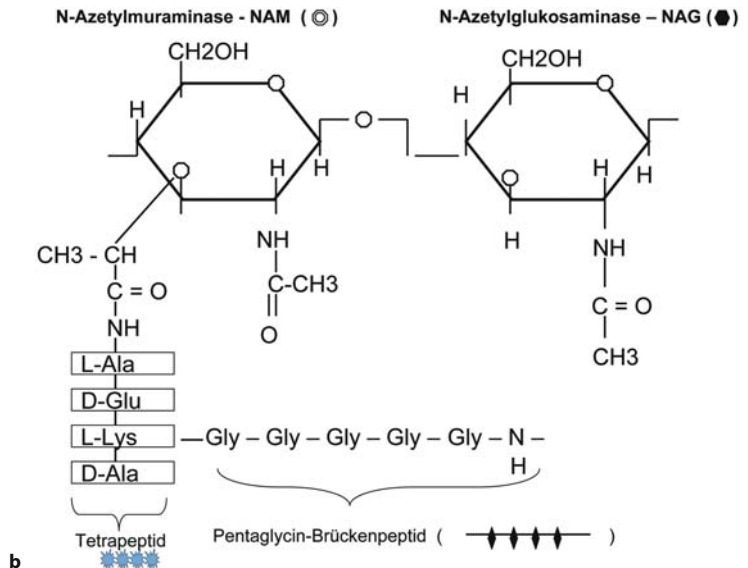
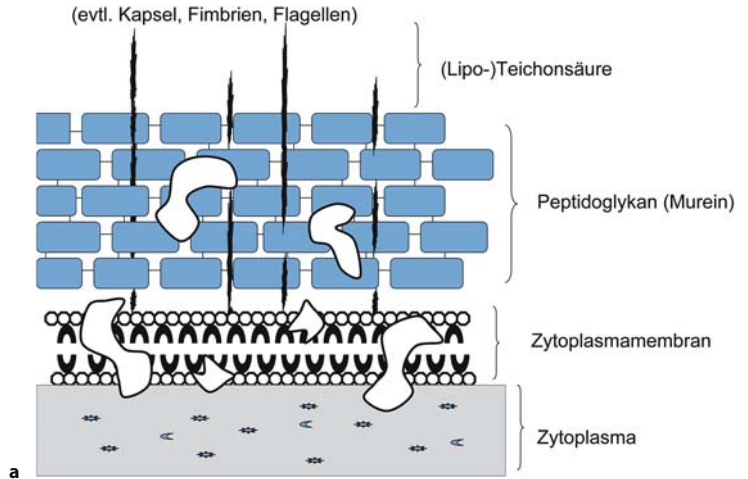
Der Zellwand grampositiver Bakterien liegt keine äußere Membran auf. Sie besitzt aber eine viel dickere Mureinschicht (bis zu 40 Schichten), enthält (Lipo-)Teichonsäuren (Polymere aus Ribitol und Glycerol) und wandassozierte Proteine, die in der Pathogenese grampositiver Infekte eine bedeutende Rolle spielen. Die Teichonsäuren sind in der Lage, das Komplementsystem auf alternativem Wege zu aktivieren. Auch können sie Makrophagen zur Sekretion von Zytokinen anregen.

Dem Phagozytoseschutz dienen die **zellwandassozierten Proteine**. Sie stellen **Pathogenitätsdeterminanten** dar, die kovalent mit dem Peptidanteil des Mureins verbunden sind (■ Abb. 4.5).

Zu den wichtigsten zellwandassozierten Proteinen gehören:

- »Clumping factor«: durch dieses Enzym wird das Fibrinogen im Zitratplasma von Menschen und Kaninchen in Fibrin überführt = Plasmaagglutination
- **Protein A**: bindet IgG an dessen Fc-Stück → falsche Bindung → Phagozytoseschutz
- **Fibronektin-Bindeprotein**: Adhärenz an Gewebe und Fremdkörper
- **Protein M**: antiphagozytäre Wirkung

■ **Abb. 4.5a,b.** Grampositive Bakterien. **a** Zellwand, **b** Murein-Bausteine



Eine bei vielen Bakterien anzutreffende, aus Polysacchariden aufgebaute **Kapsel**, die sie vor Phagozytose schützt, hilft bei der weiteren Unterteilung von Bakterien einer Spezies.

- Aufgrund der Feinstruktur des Polysaccharids sind mehrere Kapselserovare oder Kapseltypen zu unterscheiden.

4.1.3.8 Anhangsgebilde

Eine Adhärenz an Wirtszellen oder das Anhaften an anderen Zellen wird bei manchen Bakterien durch Anhangsgebilde ermöglicht, die durch Proteinuntereinheiten aufgebaut sind und **Haftfimbrien/-pili** genannt werden. Ausgebildete, röhrenförmige Proteinfortsätze werden als **Sexualpili** bezeichnet und dient der Übertragung von DNA bei direktem Zell-Zell-Kontakt (z. B. bei Enterobakterien). Der **Fertilitätsfaktor** (F-Faktor), eine für die Ausbildung der Sexualpilis episomale DNA, kann sowohl im Zytoplasma vorliegen als auch im Bakterienchromosom integriert sein.

Bedeutung der Sexualpili

Konjugierende Zellen müssen sich unterscheiden, wobei eine Zelle als Spender- oder Donorzelle, die andere als Empfänger- oder Akzeptorzelle dient. Die Donorzelle besitzt das F-Plasmid, dementsprechend wird sie auch als F⁺-Zelle bezeichnet wobei F für »fertility« (Fruchtbarkeit) steht. Da der Empfängerzelle das F-Plasmid fehlt, wird sie mit F⁻ bezeichnet.



Die Bildung der Plasma- oder Konjugationsbrücke geht von einem Pilus der Donorzelle aus. Das F⁺-Bakterium hat ein F-Plasmid in sein ringförmiges Chromosom eingebaut. An dieser Stelle öffnet sich ein Strang der DNA. Das Chromosom beginnt sich zu verdoppeln, wobei ein Tochterstrang ringförmig bleibt, das andere wird fadenförmig. Dieser fadenförmige Strang der Tochterzelle wandert durch die Plasmabrücke hindurch zur Empfängerzelle. Das dabei übertragende DNA-Stück ist umso größer, je länger die Konjugation dauert. Dabei steigt auch die Zahl der übertragenden Gene. Die Empfängerzelle baut nun den neuen DNA-Strang ganz oder teilweise in ihr Chromosom ein. Die beiden Tochterzellen der F-Zelle erhalten eine dabei unterschiedliche Genausstattung. Eine entspricht der ursprünglichen Empfängerzelle, die andere hat die Gene von beiden Bakterienstämmen. Sie ist eine »Rekombinante«, ein Bakterium mit neuen Eigenschaften.

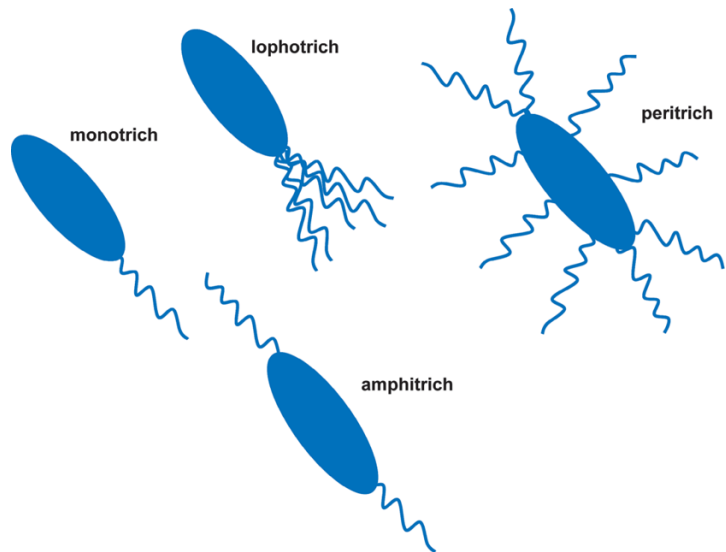
- Bakterielle Adhäsionsfaktoren sind Oberflächenstrukturen, die Adhäsionsmoleküle (Adhäsine) enthalten. Diesen Faktoren können oftmals spezielle Zielzellen und entsprechende Erkrankung zugeordnet werden. (Tab. 4.3). Ohne Adhäsion kann keine Infektion erfolgen.

Bewegliche Bakterien lassen sog. **Geißeln** erkennen, die für die aktive Bewegung zuständig und aus linearen Proteinen, den Flagellinen aufgebaut sind (Flagellen). Diese sind über einen speziellen Halteapparat an der Zellwand und der Zytoplasmamembran verankert. Für ihre Beweglichkeit wird ATP benötigt. Bei polar ange-

Tab. 4.3. Adhäsionsfaktoren, Krankheiten und Zielstrukturen

Faktor/Struktur	Beispiel für Krankheit	Erreger	Pathomechanismus/Zielzelle
Fimbrien (Pili)	Salmonellose	Salmonella spp.	Typ-1-Fimbrien vermitteln die Adhäsion der Bakterien an Dünndarmepithelzellen
	Gonorrhö	Neisseria gonorrhoeae	Pili vermitteln die Anlagerung an Harnwegsepithelien
Fimbrillen	Pharyngitis, eitrige Wundinfektionen	Streptococcus pyogenes	Nicht-Fimbrienadhäsine (NFA) aus linearen Makromolekülpolymeren wie M-Protein, Lipoteichonsäuren, Lipooligo- und Lipopolysacchariden
Oberflächenpolysaccharide	Säuglingsdiarrhö	Enteropathogene Escherichia coli	K-Antigen (K = Kapsel) bindet an Rezeptoren der Dünndarmschleimhaut
Oberflächenproteine	Pharyngitis	Streptococcus pyogenes	F-Protein ist notwendig für die Adhäsion an das Rachenepithel (Bindung an Fibronectin)
Plasmamembranproteine	Mykoplasmenpneumonie	Mycoplasma pneumoniae	Zellwandloses Bakterium, erkennt über Plasmamembran-Adhäsine Rezeptoren auf den Atemwegsepithelien

▣ **Abb. 4.6.** Terminologie der Bakteriengeißel (Flagellen)



ordneten Geißeln kann man monotriche oder lophotriche Formen erkennen, je nachdem ob eine einzige oder mehrere endständige Geißeln vorhanden sind. Weiterhin gibt es peritrich angeordnete Geißeln, die über die gesamte Bakterienoberfläche verteilt sind (▣ Abb. 4.6).

➤ **Geißelantigene der Enterobakterien werden auch als H-Antigene bezeichnet und dienen ebenfalls der Einteilung in Serotypen.**

Einige Bakterien, beispielsweise Clostridium und Bacillus bei den humanpathogenen Gattungen, bilden sog. **Sporen**. Die als umweltresistent geltenden Dauerformen weisen gegenüber chemischen und physikalischen Noxen hohen Widerstand auf. Die Hülle der Sporen ist dick, wasserarm und daher sehr hitzeresistent. Die Denaturierung von Proteinen wird dadurch erschwert. Sporen können auch noch nach Jahren hoch infektiös sein. Allerdings können sich Sporenbildner nur in ihrer vegetativen Form vermehren, wozu ein entsprechendes Milieu hinsichtlich Temperatur und Nährmedium etc. erforderlich ist.

Kulturverfahren

Bakterien mit einer Zellgröße von ca. 1/1000 mm sind zu klein, um sie mit dem menschlichen Auge zu sehen. Lässt man sie sich jedoch auf fester Unterlage vermehren, so nimmt die Größe der entstehenden Bakterienkolonie bald eine Dimension an, die auch mit bloßem Auge zu erkennen ist.

Hebt man für kurze Zeit den Deckel einer Petrischale mit sterilem Nährboden, so gelangen einzelne Bakterien

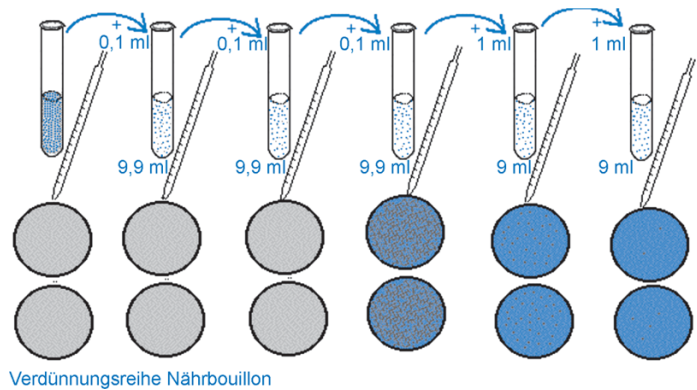
auf den Nährboden. Bebrütet man diese Platten 1–2 Tage bei ca. 25°C, so vermehren sich die einzelnen Bakterien zu sichtbaren Bakterienkolonien und man kann so viele Kolonien zählen, wie einzelne Bakterien (mit genügend großem Abstand) auf den Nährboden gelangt sind.

1–2 Tage nach dem Beimpfen kann man kleine, jedoch zählbare Kolonien erkennen. Wenige Tage später sind einige der nahe beieinander liegenden Kolonien verwachsen, sodass sich die Anzahl der ursprünglichen Bakterien nicht mehr bestimmen lässt. Nach etwa 2 Wochen ist die ganze Platte von einer einheitlichen Bakterienrasen, einem »Bakterienrasen« überwachsen. Einzelne Kolonien sind nicht mehr zu erkennen.

Man kann Bakterien auch in einem Reagenzglas oder Becherglas in einer Nährbrühe vermehren und kultivieren. Hierzu benutzt man z. B. eine gefilterte Fleischbouillon. Die ursprünglich klare Flüssigkeit wird nach dem Beimpfen über Nacht (beim Bebrüten bei ca. 25°C) durch die Vermehrung der Bakterien trüb. Gibt man jetzt mit einer Pipette z. B. 1 ml oder besser 0,1 ml auf einen der Nährböden (Bouillon: flüssig, Agarplatte: fest) und bebrütet ihn, bekommt man ebenfalls einen Bakterienrasen und kann kleine einzelne Kolonien auszählen.

Um Bakterienkolonien zählen zu können, muss man also die Zahl der Bakterien im Reagenzglas deutlich herunter verdünnen. In 1 ml einer Übernachtskultur können sich z. B. 10^{10} Bakterien befinden (Bakterientiter = Anzahl der Bakterien pro ml). Vernünftig auszählen kann man so etwa bis um 100, also 10^2 Kolonien. Man müsste demnach um einen Faktor 10^{-8} herunter verdünnen. Einen Faktor 10^{-1} oder 1:10 schafft man z. B., indem 1 ml Bakterien suspension zu 9 ml frischer Nährbouillon gegeben wird (▣ Abb. 4.7).

■ **Abb. 4.7.** Verdünnungsreihe Nährbouillon



4.1.4 Pathogenität und Grundtypen bakterieller Infektionen

4.1.4.1 Pathogenität und Virulenz

Unter **Pathogenität** versteht man die Fähigkeit eines Erregers, krankmachende Zustände in einem anderen Organismus hervorzurufen. Der Erreger bedient sich dabei seiner Pathogenitätsfaktoren, die auf unterschiedlichen Wegen zu seiner Pathogenität beitragen.

Dagegen spricht man von **Virulenz**, wenn der Grad der krankheitsauslösenden Eigenschaften quantitativ beschrieben werden soll. Die speziellen Strukturen eines jeden pathogenen Organismus rufen dabei bestimmte Reaktionen beim Wirt hervor. Auslöser dafür können Membranen, Zellwandbestandteile oder aber auch abgegebene Toxine sein.

4.1.4.2 Lokalinfection

Lokale Infektionen können durch fakultativ und obligat pathogene Erreger verursacht werden. Dabei bleibt der Erreger im Infektionsherd und vermehrt sich auch dort. Es ist kein typisches Inkubationsstadium erkennbar. Eine dauerhafte Immunität zeichnet sich nicht ab, bei Toxin produzierenden Erregern können toxische Nebenwirkungen entstehen.

4.1.4.3 Zyklische Allgemeininfektion

- **Stadium I:** Das Inkubationsstadium bleibt klinisch meist asymptomatisch und ist oftmals noch nicht kontagiös. Dabei streuen und vermehren sich die Erreger ausgehend von der Eintrittsstelle in regionale Lymphknoten.
- **Stadium II:** Die Erreger gelangen über die efferenten Lymphbahnen vorübergehend in die Blutbahn. Allgemeine Symptome (Fieber, Abgeschlagenheit, Gliederschmerzen, Appetitlosigkeit usw.) stehen im Vordergrund.

- **Stadium III:** Organmanifestation der Erreger bedingen lokalisierte klinische Symptome (z. B. Durchfall, Gelbsucht, Pneumonie).

4.1.4.4 Sepsis

Als Sepsis, Septikämie oder Blutvergiftung bezeichnet man das Vorhandensein bzw. die Aussaat von Mikroorganismen oder ihrer Bestandteile in der Blutbahn.

- **Kenzeichen der Sepsis sind:** intermittierendes Fieber ($>38^{\circ}\text{C}$) und Schüttelfrost, das eindeutig schwere Krankheitsgefühl, Hyperventilation (gesteigerte alveoläre Ventilation mit normalem bis erhöhtem arteriellen Sauerstoffpartialdruck bei Erniedrigung des CO_2 -Partialdrucks), Tachykardie und Leukozytose ($>12.000/\text{mm}^3$), häufig in Verbindung mit Splenomegalie. Dieses Erscheinungsbild im Rahmen der Sepsis wird auch als systemisches Entzündungssyndrom bzw. SIRS (»systemic inflammatory response syndrome«) bezeichnet, bei Vorliegen von mindestens zwei der o. g. Krankheitsparameter (genauere Definition s. unten).

Ausgangs- oder Sepsisherde können sich in Lunge (z. B. Pneumonien), dem Urogenitaltrakt (Harnwegsinfektionen), dem HNO-Bereich (Tonsillitiden, Otitis, Sinusitis), den Gallenwegen (Cholezystitiden, Cholangitiden) manifestieren, aber auch als Wundinfektionen und Fremdkörper (Katheter) auftreten.

Definitionen der ACCP/SCCM-Konsensuskonferenz (American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference 1992)



- **Infektion:** Entzündliche Reaktion auf die Präsenz von Mikroorganismen oder die Invasion von normalerweise sterilem Gewebe durch Mikroorganismen.
- **Systemic inflammatory response syndrome (SIRS):** Systemische Entzündung als Reaktion auf eine Vielzahl verschiedener Krankheitszustände. Die systemische Reaktion manifestiert sich durch zwei oder mehr der folgenden Befunde:
 - Temperatur >38°C oder <36°C
 - Herzfrequenz >90/min
 - Atemfrequenz >20/min oder PaCO₂ <32 mmHg
 - Leukozyten >12.000/μl oder 4000/μl oder Linksverschiebung >10%
- **Sepsis:** Systemische Reaktion auf eine Infektion. Die systemische Reaktion manifestiert sich durch zwei oder mehr der folgenden infektionsbedingten Befunde:
 - Temperatur >38°C oder <36°C
 - Herzfrequenz >90/min
 - Atemfrequenz >20/min oder PaCO₂ <32 mmHg
 - Leukozyten >12.000/μl oder 4000/μl oder Linksverschiebung >10%
- **Schwere Sepsis:** Sepsis mit neu aufgetretenen Zeichen gestörter Organfunktion oder gestörter Organperfusion (z. B. Laktatazidose: Laktat >Normwert; Oligurie: Urinproduktion <30 ml/h oder 0,5 ml/kg/h, akute mentale Alteration) oder mit Hypotonie (RR_{sys} <90 mmHg oder Abfall RR_{sys} >40 mmHg).
- **Septischer Schock:** Kriterien der schweren Sepsis sowie zusätzlich Hypotonie (s. oben) trotz adäquater Flüssigkeitssubstitution und nach Ausschluss anderer Gründe für einen Blutdruckabfall.
- **Multiorgandysfunktionssyndrom (MODS):** Veränderte Organfunktion bei einem akut kranken Patienten, sodass die Homöostase ohne Intervention nicht aufrecht erhalten werden kann.

4.1.5 Bakteriengenetik

Der Vorgang des Austauschs von Erbinformation über eine interbakterielle Plasmabrücke (Sexualpili, s. o.) wird **Konjugation** genannt. Dagegen wird die Übertragung bakterieller DNA durch Viren als **Transduktion**

bezeichnet. Hierbei handelt es sich um **Bakteriophagen** (Viren, die sich in Bakterien vermehren), die nicht nur ihrem virulenten Zyklus unterworfen sind, sondern sich teilweise in das Chromosom der Wirtsbakterien einfügen, um als dessen Teil vermehrt zu werden. Sie befallen also das Bakterium und geben so die Gensequenz frei, die anschließend in das bakterielle Chromosom der Wirtszelle integriert wird oder extrachromosomal als Plasmid fortbesteht.

- **Bakteriophagen erlangen ihre Bedeutung in der Gentechnologie als Vektoren für die Genklonierung und als Hilfsmittel für Sequenzierungen.**

Die Unterscheidung von Bakterienstämmen durch Lyse von Phagen wird **Lysotypie** genannt.

Transformation bedeutet die Übertragung der DNA von einem Bakterium auf das andere durch die intakte Membran. Die Übertragung von DNA-Sequenzen auf verschiedenen Stellen im Bakterium wird **Transposition** genannt und die dann sog. **Transposons** – also transponierbare DNA-Abschnitte – sind verantwortlich für das häufige Auftreten neuartiger Resistenzkombinationen gegen Antibiotika.

Die Auswirkung von Konjugation, Transformation, Transposition und Transduktion hinsichtlich der Erklärung der genetischen Variabilität der Bakterien ist somit gut nachvollziehbar. Hier sollen nun noch die Unterschiede in der Eukaryonten- und Prokaryontengenetik sowie die entsprechende genetische Regulation dargestellt werden (■ Tab. 4.4).

Bei Eukaryonten bestehen die Gene aus **Introns** und **Exons**. Während die Introns nicht kodierend sind und durch das »splicing« aus der mRNA entfernt werden, beinhalten die Exons das genetische Material für das Protein.

Bei Prokaryonten gibt es keine Unterteilung der Gene in Introns und Exons und die mRNA wird ohne weitere Reifung der Proteinsynthese zugeführt.

Die monozistronischen mRNA der Eukaryonten haben ihre Bedeutung in der Kodierung für ein alleiniges Protein (monozistronisch: nur eine Polypeptidkette kodierend). Dagegen können bei Prokaryonten die mRNA polyzistronisch sein, wodurch mehrere Gene zu einer funktionellen Einheit (Operon) als eine gemeinsame mRNA zusammengefasst werden.

Die Mechanismen der Transkription, Translation und das »splicing« sind bei Eukaryonten klar voneinander abzutrennen (■ Kap. Genetik). Die Ribosomen der Prokaryonten beginnen bereits noch während der Transkription, die Information der noch nicht fertigen RNA in Proteine umzusetzen.

■ **Tab. 4.4.** Unterschiede in der Eukaryonten- und Prokaryontengenetik

Struktur	Prokaryonten	Eukaryonten
Chromosomen	Chromosomenäquivalent, ringförmige DNA, immer haploid, Vorkommen von Plasmiden	Echte Chromosomen, (haploid), diploid, (tetraploid oder polyploid), keine Plasmide
Genomgröße (Bp)	2–4×10 ⁶	10 ⁹ und mehr
DNA-Struktur	Kein höherer Ordnungszustand	DNA auf Histonproteine aufgespult und superspiralisiert
Genetische Regulation	Gen als funktionelle Einheit, polyzistronische mRNA, kein »splicing«	Gene oft aus Introns und Exons aufgebaut, räumliche Trennung von Transkription und Translation, monozistronische mRNA, »splicing« der RNA
Ribosomen	<ul style="list-style-type: none"> ■ 30-S-Untereinheit: 16-S-rRNA, 21 Proteine ■ 50-S-Untereinheit: 23-S-rRNA, 5-S-rRNA ■ 23 Proteine ■ 70 S 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 40-S-Untereinheit: 18-S-rRNA, ca. 30 Proteine ■ 60-S-Untereinheit: 28-S-rRNA, 5,8-S-rRNA ■ 5-S-rRNA, ca. 40 Protein ■ 80 S

4.1.6 Faktoren und Mechanismen mikrobieller Krankheitserreger

Bevor wir die einzelnen Erreger sowie ihre spezifischen und charakteristischen Eigenschaften benennen, soll auf die krankmachenden Eigenschaften im Allgemeinen etwas näher eingegangen werden.

Die Begriffe Pathogenität und Virulenz wurden im Kapitel ■ Kap. 4.1.4 bereits genannt und es wurde festgehalten, dass den Pathogenitätsfaktoren entsprechende Krankheiten zugeordnet werden können. Um die Bedeutung der krankmachenden Faktoren besser zu verstehen, soll die folgende Frage diskutiert werden:

4.1.6.1 Was macht Bakterien zu Krankheitserregern?

Zu den Keimeigenschaften der Bakterien, wie beispielsweise ihre Fähigkeit zur Kolonisation und Zellinvasion, gehören auch ein hohes Wachstumspotenzial, effiziente Überlebensstrategien und eine schnelle Adaptionsfähigkeit an ein verändertes Milieu. Um zur Charakteristik eines erfolgreichen Pathogens beizutragen, gesellen sich genetische Determinanten zu diesen Keimeigenschaften, die **Pathogenitäts- und Virulenzfaktoren**.

Die den Pathogenitätsfaktoren zugrunde liegenden Gene finden sich häufig auf übertragbaren DNA-Elementen, die von einem Bakterium zum anderen weitergegeben werden können (■ Kap. 4.1.5).

Neben Plasmiden und Bakteriophagen gibt es eine Gruppe von DNA-Elementen, die als **Pathogenitätsin-**

seln bezeichnet werden. Es handelt sich dabei um Chromosomenabschnitte, auf denen die Gene für die krankmachenden Eigenschaften der Bakterien dicht nebeneinander liegen. So liegen z. B. bei *Yersinia pestis* oder *E. coli* die Gene für das Eisenfangsystem, für Hämolyse und Adhäsion an einem Ort. Die Gesamtheit dieser Pathogenitätsfaktoren befähigen somit den Mikroorganismus Infektionskrankheiten auszulösen, die auf unterschiedlichen Wegen den Menschen erreichen können.

Beispiele für **Infektionswege** bakterieller Infektionskrankheiten sind:

- Sexuallkontakte – z. B. *Neisseria gonorrhoeae*
- Inhalation von Aerosolen oder Staub – z. B. *Legionella pneumophila*
- Nahrung, Getränke, Schmierinfektion – z. B. *Salmonellen*, *Campylobacter*
- Wunden, Katheter – z. B. *Staphylococcus aureus*
- Insektenbisse – z. B. *Borrelia burgdorferi*

Infektionserreger müssen daher in der Lage sein, in den Wirt einzudringen und seine spezifische Immunabwehr zu unterlaufen. Sie können dabei den Wirt und/oder seine Zellen schädigen und sich in ihm vermehren. Der Mikroorganismus bedient sich dabei spezifischer Pathogenitätsmechanismen.

4.1.6.2 Pathogenitäts- und Virulenzfaktoren

Pathogenitätsfaktoren sind Eigenschaften eines Erregers, die zu seiner Pathogenität beitragen. Man unterscheidet dabei **offensive, defensive und unspezifische**

Pathogenitätsfaktoren. Im Folgenden werden einige der medizinisch wichtigsten Faktoren genannt.

Offensive Pathogenitätsfaktoren

Offensive Pathogenitätsfaktoren

- Adhäsine
- Invasine
- Toxine
 - Endotoxine
 - Exotoxine (mit mehreren Untergruppen)

Adhäsine

Adhäsine (■ Kap. 4.1.3.8) sind Liganden, die bakteriellen Oberflächenstrukturen – den Adhäsionsfaktoren – eingelagert sind. Durch ihre spezifische Interaktion mit den Wirtszellrezeptoren vermitteln sie ihre Kolonisation im Wirt (■ Tab. 4.3).

Bedeutung der Adhärenz

Die Adhärenz hat ihre biologische Bedeutung u. a. in der Bildung von Mikrokolonien und Biofilmen wie z. B. Schleimsubstanzen beim Dauerkatheter. Auch in der Oberflächenvariation zur Umgehung der Immunantwort (antigene Variabilität), der Plasminogenaktivierung (Gewebsauflösung) und der Bindung an extrazelluläre Matrix kommt ihre Bedeutung zum Ausdruck. Weiterhin dient sie der Signal-

transduktion in Wirtszellen (Apoptose), der Induktion von Invasionsvorgängen (nicht phagozytierende Zellen) und von bakteriellen Signaltransduktionsvorgängen (Induktion von Fe²⁺-Aufnahme). Außerdem können Adhäsine die Aufnahme von Toxin kodierenden Bakteriophagen bewirken, da die Adhäsine nach ihrer Anhaftung als Rezeptoren für beispielsweise toxintransduzierende Phagen dienen (z. B. Cholera toxin).

Invasine

Invasine dienen dem Eindringen in Phagozyten und dem Überleben in diesen sowie der Überwindung von Epithelbarrieren. Bakterielle Invasionsproteine gehen eine spezifische Bindung mit Wirtszell-Rezeptoren ein – z. B. Integrin oder E-Cadherin – und es erfolgt eine Bakterieninternalisierung oder Zellinvasion. Zu unterscheiden sind dabei obligat intrazelluläre von fakultativ intrazellulären Bakterien (■ Tab. 4.5).

Internalisierung von Bakterien

Zur Bakterieninternalisierung bedienen sich die Erreger zweier Mechanismen:

- Beim **Trigger-Mechanismus** wird der Umbau der Wirtszellmembran durch eine Signalkette aktiviert, was eine Membranpermeabilitätssteigerung zur Folge hat. Die Aktivierung dieser Signalkette erfolgt über sezernierte Invasionsproteine. Die Bakterienzelle hat also zuerst keinen Kontakt mit der Wirtszelle. Es erfolgt eine dramati-

■ Tab. 4.5. Invasine

Invasin	Keim	Rezeptor
Intimin	Enteropathogene E. coli	Tir (Hp 90)
Internalin	Listeria monocytogenes	E-Cadherin
Fibronektin an 55kD Omp	Mycobacterium tuberculosis	α5-β1-Integrine
Opa 30 Opa 52 Vitronectin an Opc	Neisseria gonorrhoeae	Syndecanähnliches Proteglykan CD 66 αv-β3-Integrine, α5-β1-Integrine
Pilus	Porphyromonas gingivalis	48 kD-Protein auf Zahnfleischepithelzellen
Sip (Salmonella-invasives Protein)	Salmonella typhi	CFTR
Ipas (»invasion plasmid antigens«)	Shigella spp.	α5-β1-Integrine
Dr-Fimbrien	Uropathogene E. coli	SCR3 des »deca accelerating factors«
Invasin	β1-Integrine, YadA	Yersinia spp.

Omp »outer membran protein“; *Opa* »outer protein antigen“; *Opc* »outer protein core“; *CFTR* »cystic fibrosis transmembrane conductance regulator“

sche Umstrukturierung des Zellzytoskeletts, d. h. es werden Aktinfilamente rearrangiert und pseudopodienähnliche Ausläufer bzw. Membranfalten von der Wirtszelle ausgebildet, die die Bakterien umwandern und sie in eine Vakuole im Zellinneren einschließen.

- Dagegen fordert der **Zipper-Mechanismus** die Beteiligung bakterieller Liganden und der Wirtszellrezeptoren. Das Bakterium gelangt also durch Bindung seiner oberflächenständigen Invasionsproteine an die Wirtszell-Rezeptoren und durch die Rezeptor-Liganden-Interaktion stülpt sich die Wirtszell-Plasmamembran um das Bakterium. Es entsteht eine Art Phagosombildung.

Toxine

Eine Vielzahl von pathogenen Bakterien produziert toxische Substanzen. Die Auswirkungen dieser Toxine reichen von Funktionsbeeinträchtigungen der Wirtszelle bis hin zur Zellschädigung oder gar zum Wirtszelltod. Zur Gruppe bakterieller Toxine gehören folgende Untergruppen:

- Endotoxine als Zellwandstruktur-Komponenten gramnegativer Bakterien
- Exotoxine und Exoenzyme
- Superantigen-Toxine

Endotoxine

Lipopolysaccharide gehören zu den Zellwandbestandteilen gramnegativer Bakterien (▣ Kap. 4.1.3.6). Nach Autolyse der Bakterien werden diese thermostabilen Polymere freigesetzt und entfalten ihre toxische Wirkung dadurch, dass die Lipid-A-Komponente nach Bindung von Rezeptoren der Phagozyten (Monozyten, Makrophagen u. a.) eine massive Überproduktion von Biomodulatoren wie Interleukine (IL-1, IL-6, IL-8), Tumornekrosefaktor TNF- α , Thrombozyten-Aktivierungsfaktor u. a. bewirkt. Dies wiederum aktiviert die Gerinnungs- und Komplementkaskade, welches einen stimulierenden Effekt auf die Prostaglandin- und Leukotrienproduktion hat. Als Folge davon kommt es zu Blutdruckabfall und Kreislaufversagen, Fieberanstieg und Gerinnselbildung im Blut sowie einem Multiorganversagen bis hin zum letalen Schock. Bei grampositiven Bakterien sind es die Teichonsäuren und Peptidoglykanen, die – wenn in größeren Mengen vorhanden – gleiche toxische Reaktionen auslösen können wie die Endotoxine der gramnegativen Bakterien.

Exotoxine

Endotoxine sind bakterielle Proteine, die vom Erreger in die Umgebung ausgeschieden werden und eine zellschädigende Wirkung aufweisen. Zudem können sie teilweise Enzymtätigkeit besitzen. Es gibt Exotoxine, die aus nur einer Polypeptidkette bestehen, aber auch oli-

gomere Exotoxine, die aus mehreren Untereinheiten aufgebaut sind. Bei den häufig vorkommenden A-B-Exotoxinen ist die **A**-Untereinheit diejenige, die die Toxin-**Aktivität** beinhaltet und der **B**-Teil für die **Bindung** an die Wirtszelle verantwortlich. Der B-Teil kann aus einer oder mehreren Untereinheiten bestehen. Andere Exotoxine binden an zelltypenspezifische Rezeptoren (Enterotoxine, Neurotoxine, Hepatotoxine, Kardiotoxine) oder können verschiedene Zelltypen und Gewebe schädigen (Zytotoxine). Da Exotoxine eine hohe Wirksamkeit bei niedrigster Konzentration besitzen, ist es wichtig, auf die unterschiedlichen Wirkmechanismen genauer einzugehen.

Unter den Exotoxinen werden folgende Formen zusammengefasst:

- Exoenzyme
- Membranschädigende Exotoxine
- Proteinsynthesehemmende Exotoxine
- Zellfunktionsändernde Exotoxine (mit u. a. Neurotoxinen)

Exoenzyme. Die meisten Exoenzyme sind Verdauungsproteine und dienen der Hydrolyse oder Zerkleinerung hochmolekularer Nährsubstrate, da Bakterien nur niedermolekulare Nährstoffe wie Aminosäuren, Mono- und Disaccharide etc. in die Zelle internalisieren können. Sie werden vom Erreger aktiv sezerniert und greifen überwiegend extrazelluläre Strukturen, Glykoproteine und Membranlipide der Wirtszelle an. Sie können massive Entzündungsreaktionen hervorrufen und haben somit die Berechtigung, zu den Exotoxinen zu gehören (▣ Tab. 4.6).

Membranschädigende Exotoxine. Eine Zerstörung der Plasmamembran entsteht kurz nach Bindung der

▣ **Tab. 4.6.** Beispiele von Exoenzymen

Proteasen	Hydrolyse von Proteinen der extrazellulären Matrix (Kollagenasen, IgA-Proteasen, Fibrinolytin, Elastase u. a.)
Glykosidasen	Hydrolyse von Kohlenhydraten (Hyaluronidasen, Muzinasen, Mukopolysaccharidasen u. a.)
Nukleasen	Hydrolyse freigesetzter Nukleinsäuren (DNAsen, RNAsen)
Lipasen	Hydrolyse von Lipiden im Blut, Lymphe und von zerstörten Zellen sowie enzymatischer Angriff auf die Wirtsplasmamembran (z. B. Lezithinasen)

Toxine an Rezeptoren der Wirtszelle. Dabei wird die Eukaryontenzelle entweder enzymatisch durch **Lipase-Toxine**, oder osmotisch durch **porenbildende Toxine** abgetötet.

Das **Lipase-Toxin** (α -Toxin) von *Clostridium perfringens* (Gasbrand-Erreger) enthält als letale Komponente eine Lezithinase (Phospholipid C). Durch enzymatischen Abbau der Plasmamembran wird die Zelle massiv geschädigt.

Das **α -Toxin** der Staphylokokken oder das Streptolysin-O der Streptokokken sowie ein Miniporen-bildendes Toxin von *E. coli* sind Proteinporen bildende Toxine. Sie führen u. a. zum Ungleichgewicht der Flüssigkeitsverteilung in der Zelle und zu einem massiven Wassereintritt, was ein Anschwellen und Platzen der Zelle bewirkt. Die Freisetzung und zellzerstörende Wirkung lysosomaler Enzyme wird durch die Veränderung der Lysosomenmembran durch Streptolysin-O bewirkt.

- Das α -Toxin von *Clostridium perfringens* ist eine membranschädigende Phospholipase (Lezithinase).

Proteinsynthesehemmende Exotoxine. Toxine, die das Zellwachstum blockieren, wirken intrazellulär. Meistens bestehen sie aus zwei Moleküleinheiten. Auch hier befindet sich das aktive Toxin im A-Teil und das für die Bindung an Rezeptoren der Zielzelle verantwortliche Molekül besteht aus dem B-Teil, welcher aus einem oder mehreren Untereinheiten gebildet wird. Nach rezeptorvermittelter Endozytose des Toxins wird ihr A-Anteil durch proteolytische Spaltung aktiviert. Die Trennung von der B-Einheit erfolgt durch Reduktion einer Disulfidbrücke. Man geht derzeit davon aus, dass der B-Teil in die Endosomenmembran integriert wird und dadurch möglicherweise eine Hilfestellung für den Durchtritt des A-Teils ins Zytoplasma geleistet wird. Die Aktivierung der **Diphtherie-** und der **Shiga-Toxine** verlaufen nach diesem Prinzip.

Zu vielen der Proteinsynthese-hemmenden Toxine gehören die **ADP-Ribosyl-Transferasen**. Sie sind Enzyme mit gemeinsamen Wirkmechanismus: sie katalysieren den Transfer der ADP-Ribosegruppe von NAD^+ auf eine spezifische Aminosäure mit einem Zielprotein, die Translokase, und bewirken eine Funktionsänderung dieser GTPase. Da die Translokase als Enzym für die GTP-abhängige Translokation der Peptidyl-tRNA auf dem Ribosom unabdingbar ist, wird somit die Proteinsynthese irreversibel blockiert. Auf gleiche Weise hemmen das **Diphtherie-Toxin** von *Corynebacterium diphtheriae* sowie das **Exotoxin-A** von *Pseudomonas aeruginosa* die Proteinsynthese der eukaryonten Zelle.

- Das Diphtherie-Toxin von *Corynebacterium diphtheriae* hemmt irreversibel die Proteinsynthese.

Zellfunktionsändernde Exotoxine. Diese Toxine beeinflussen das Regulationsgleichgewicht der Zelle und schädigen diese damit funktionell, ohne sie jedoch abzutöten. Beispiele sind

- **Cholera-Toxin** von *Vibrio cholerae*, das die cAMP-Konzentration erhöht
- Hitzelabiles **LT-Enterotoxin** von *E. coli*
- **Bordetella-pertussis-Toxin**
- Neurotoxine **Tetanus-** und **Botulinus-Toxin**

Das **Cholera-Toxin** von *Vibrio cholerae* sowie das LT-Toxin von *E. coli* bewirken eine Erhöhung des cAMP in der Wirtszelle und zeigen dabei den gleichen Wirkmechanismus: das Cholera-Toxin besteht aus 2 A- und 5 B-Untereinheiten. Nach Bindung an je 5 Gangliosidrezeptoren der Dünndarm-Epithelzelle wird es in die Zelle aufgenommen und aktiviert. Die enzymatisch aktive A1-Untereinheit transferiert wieder eine ADP-Ribose von NAD^+ auf eine GTPase. Diese GTPase ist diesmal ein Enzym, das zum cAMP-generierenden System gehört. Durch die erfolgte ADP-Ribosylierung wird die cAMP-Synthese angeregt, die wiederum die Proteinkinase-A aktiviert. Folge ist eine Hypersekretion von Chlorid, Bikarbonat und Wasser.

- Das Cholera-Toxin von *Vibrio cholerae* aktiviert die Adenylatzyklase der Enterozyten.

Neurotoxine. Sie rufen eine Blockierung der Nervenfunktion hervor: das **Tetanus-Toxin** von *Clostridium tetani* gelangt meistens durch Verletzung in periphere Wunden. Nach Sporenbildung und anaerobem Keimwachstum erfolgt die Synthese und Ausscheidung des Toxins (auch Tetanus-Spasmin genannt). Nach Bindung an neuronale Gangliosidrezeptoren erfolgt die Internalisierung in die Zelle. Durch retrograden axonalen Fluss wird das Toxin ins Rückenmark (ZNS) transportiert. Dort erfolgt die Funktionseinschränkung inhibitorischer Synapsen durch Hemmung des (inhibitorischen) Neurotransmitters Glyzin. Die Folge ist eine irreversible Kontraktion der Muskelfasern, da die hemmenden Impulse auf die motorischen Neurone ausbleiben. Es entsteht ein (Wund-)Starrkrampf mit den typischen Symptomen **Trismus**, **Risus sardonius** und **Opisthotonus**.

- Das Tetanus-Toxin von *Clostridium tetani* hemmt präsynaptisch in glyzerinergen Nervenzellen des Rückenmarks die Ausschüttung des inhibitorischen Neurotransmitters Glyzin.

Das **Botulinus-Toxin** von *Clostridium botulinum* führt zu Muskellähmung. Hierbei erfolgt die Bindung des Toxins an Gangliosidrezeptoren peripherer Nervenendigungen und verhindert nach Internalisierung in die Zelle die Freisetzung von Acetylcholin an der Nerven-Muskel-Endplatte. Folge ist eine Erschlaffung der Muskelfaser, da somit die Signalübertragung unterbrochen wird.

- Das Botulinus-Toxin von *Clostridium botulinum* hemmt die Reizübertragung an den motorischen Endplatten durch Blockierung der Freisetzung acetylcholinhaltiger synaptischer Vesikel der peripheren Nervenendigungen.

Superantigen-Toxine

Superantigen-Toxine sind bakterielle Proteine, die T-Zellen zur Produktion von Zytokinen stimulieren, indem sie an MHC- und T-Zell-Rezeptoren binden. Beispiele sind das **Toxic-shock-Syndrom-Toxin-1** von *Staphylococcus aureus* (TSST-1) sowie das **Streptokokken-pyogenes-Exotoxin** von invasiven *S. pyogenes* (SPE).

Das TSST-1 wird von ca. 1% der *S. aureus*-Stämme gebildet und führt zur direkten Freisetzung von (u. a.) Interleukin-1 und TNF- α aus Makrophagen und damit zum septischen Schock. Das SPE der Streptokokken aktiviert als Superantigen polyklonale T-Zellen und führt durch Ausschüttung von IL-1 und TNF- α zu Fieber, Schock und Multiorganversagen.

Ein anderer Teil der *S. aureus*-Stämme bildet **Enterotoxine** (mehrere Typen: A–E), die für Lebensmittelintoxikationen verantwortlich sind. Die Enterotoxine von *S. aureus* zählen ebenfalls zu den Superantigenen.

Exfoliative Toxine

Bestimmte *S. aureus*-Stämme bilden Toxine, die das »staphylococcal-scalded skin syndrome« (SSSS) verursachen. Hierbei handelt es sich um exfoliative Toxine (ETA, ETB), die eine intradermale Spaltbildung mit nachfolgendem Ödem zwischen unterem Stratum spinosum und dem oberen Stratum granulosum hervorrufen. Beispiele sind bullöse Impetigo und Pemphigus neonatorum als lokal begrenzte Verlaufsformen. Eine Toxinausschwemmung über den gesamten Organismus resultiert in einer generalisierten Verlaufsform, da keine spezifischen Antikörper gebildet werden können. Man bezeichnet diese Erkrankung als »Ritter-Krankheit« bzw. Dermatitis exfoliativa Ritter von Rittersheim.

Defensive Pathogenitätsfaktoren

Defensive Pathogenitätsfaktoren sind Merkmale von Krankheitserregern, die eine effektive Immunantwort des Wirts erschweren bzw. verhindern.

Kapsel und Schleim. Beide Komponenten dienen dem Erreger zum Schutz vor Phagozyten. Durch die negativ geladene Oberfläche wird die Aufnahme durch Phagozyten verhindert. Da Komplementfaktor C3b nicht angelagert werden kann, wird eine komplementvermittelte Lyse verhindert und die Opsonierung durch Komplement und Antikörper bleibt aus.

Impedine. Impedine sind mikrobielle Pathogenitätsfaktoren, die eine Wirtsabwehr erfolgreich umgehen oder ganz verhindern. Dazu gehört auch die Eigenschaft wirtseigene Antigene nachzuahmen und dadurch der Immunantwort zu entgehen. Dieses wird als **molekulare Mimikry** bezeichnet. Die Immunantwort gegen die »eigenen« Antigene unterbleibt meistens oder sie führt zu einer schweren Autoimmunkrankheit. Beispiel ist das **Coxsackie-Virus** in Verbindung mit einem Herzmuskelantigen, sowie **Yersinien** hinsichtlich des HLA-B27-Antigens.

Coxsackie-B-Virus und Yersinia enterocolica

Coxsackie-B-Viren gehören zum Genus Entero-Viren und zählen zur Familie der Picorna-Viren. Die meisten Coxsackie-Virus-Infektionen zeigen einen milden oder sogar asymptomatischen Verlauf. In einzelnen Fällen kann es jedoch zur manifesten Myokarditis kommen. Ursache ist ein entzündliches mononukleäres Infiltrat mit einer nicht-ischämischen Nekrose angrenzender Myozyten. Nachfolgend sind Kalzifizierung und Fibrose möglich.

In den letzten Jahren gewinnt *Yersinia enterocolica* zunehmend an Bedeutung als humanpathogenes Darmbakterium. Die Übertragung des Erregers erfolgt oral durch kontaminiertes Wasser oder Nahrungsmittel. Die typischen Symptome nach einer akuten *Yersinia*-Infektion sind Diarrhö, Bauchschmerzen und Fieber. Dabei können Komplikationen wie reaktive Arthritis, Erythema nodosum und andere rheumatische Erkrankungen v. a. bei HLA-B27-Trägern auftreten. Bei diesen Patienten sind hohe und lang persistierende IgA-Titer gegen *Yersinien*-Antigene typisch.

Moduline. Moduline verändern durch Nachahmung bestimmter Enzymfunktionen das Zytokin-Muster des Wirts. Zu den Modulinen gehören die schon benannten Strukturen Lipid-A, Lipopolysaccharid und Peptidoglykan.

Moduline werden auch als **Bakteriokine** bezeichnet und haben ebenfalls Einfluss auf die Zytokinausschüttung. Außerdem können Zytokine, wie beispielsweise EGF (»epidermal growth factor«) als Wachstumsfaktoren missbraucht werden (wie durch *M. tuberculosis*). Im Vordergrund stehen jedoch die Modulation der Zellphysiologie von Lymphozyten und Antigen-präsentierenden Zellen (APC). So werden

4.1 · Allgemeine Bakteriologie – Übersicht

u. a. T-Zellen durch Bakteriokine am klonalen Wachstum gehindert und/oder es erfolgt eine polyklonale Stimulierung bakterieller Mitogene (Superantigene).

M-Proteine. M-Proteine sind lange, haarähnliche Filamente der Gruppe-A Streptokokken (GAS). Durch dieses Protein können die Bakterien die Immunabwehr des Menschen unterlaufen, indem die negativ geladenen Enden des M-Proteins die gleichartig geladenen Fresszellen abstoßen. Dabei schützt sich das Protein vor Antikörpern und Enzymen des Komplementsystems durch Bindung an den Faktor-H, ein Protein aus dem Immunsystem, das im gesunden Organismus die Aufgabe hat, körpereigenes Gewebe vor Angriffen aus dem eigenen Immunsystem zu schützen. Das M-Protein ermöglicht die Einteilung der A-Streptokokken in 80 Serovare.

IgA-Proteasen. Diese Enzyme spalten und inaktivieren mukosale Antikörper. Dabei spalten IgA-1-Proteasen den Antikörper an der Hinge-Region (im IgG die flexible Region in der Mitte der H-Kette), sodass die Fab- und Fc-Fragmente getrennt werden (*S. pneumoniae*, *H. influenza*, *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae* u. a.). Die Inaktivierung durch IgA-Bindungsproteine entsteht durch deren Bindung an die Fc-Region von IgA-1- und IgA-2-Antikörpern (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. pylori*). Zusätzlich gibt es noch bakterielle IgA-Glykosidasen, die Kohlenhydratgruppierungen der IgA-Antikörper deglykosylieren.

Unspezifische Pathogenitätsfaktoren

Unspezifische Pathogenitätsfaktoren sind weitere Faktoren, die nicht direkt zum pathogenen Potenzial der Bakterien beitragen, sondern vielmehr zu ihrer »Vitalität« in bestimmten ökologischen Bereichen. Zu den wichtigsten unspezifischen Pathogenitätsfaktoren zählen Eisenaufnahmesysteme.

Siderophoren. Viele Bakterien verfügen über spezifische Mechanismen zur Aufnahme von Eisen aus ihrer Umgebung. *Y. enterocolitica* besitzt die Fähigkeit, die für ihre Vermehrung notwendigen Eisenionen in unterschiedlicher Weise aufzunehmen. Da im Plasma extrem niedrige Konzentrationen von etwa 10^{-15} M freiem Eisen vorliegen, sind einige Yersinien in der Lage, ihren eigenen Bedarf von etwa 10^{-6} M Eisen zu befriedigen. Durch intra- und extraplasmatische Proteine wie Transferrin, Laktoferrin und Ferritin, die eine hohe Affinität für (dreiwertige) Eisenionen aufweisen, ist die niedrige Konzentration von freiem Eisen im Plasma zu erklären. Man kann diese Vorkehrungen des Wirtsorganismus als eine effektive Abwehrmaßnahme gegen in Gewebe und Blutbahn eindringende Erreger verstehen.

Y. enterocolitica bietet gegen diese Abwehrmaßnahme ein System aus zwei Komponenten: den Siderophoren und den **Siderophorenrezeptoren**. Dabei werden die Siderophoren als Konkurrenten zu den eisenbindenden Proteinen des Wirtsorganismus vom Bakterium in die Umgebung abgegeben und binden dort als komplexbildende Moleküle (<1 kD) die Eisenionen (Fe^{3+}). Der entstandene Eisen-Siderophoren-Komplex wird mit Hilfe der auf der Oberfläche der Bakterien lokalisierten Siderophorenrezeptoren in das Zellinnere eingeschleust.

Yersinia enterocolitica in Vollblutkonserven

Häufiges Problem ist die Vermehrung von *Y. enterocolitica* in Erythrozytenkonzentraten: bei der Abkühlung der als Vollblutkonserve vorliegenden Spende verliert *Y. enterocolitica* die plasmidkodierte Eigenschaften. Die neu aktivierten Eigenschaften, die chromosomal kodiert sind, ermöglichen dem Bakterium das Eindringen in phagozytierende Zellen. Extrazellulär verbleibende Keime können über Komplement-Aktivierung eliminiert werden, die intrazellulären Erreger überleben. Entscheidend ist, dass für die Abtötung bzw. Aufnahme in die Phagozyten hinreichend Zeit bleibt.

Bei der folgenden Komponententrennung werden die Erythrozyten in plasmaarmes Medium überführt und anschließend auf die Lagerungstemperatur von $4 \pm 2^\circ\text{C}$ abgekühlt. Komplement, wenn noch in wirksamen Mengen vorhanden, ist jetzt kaum mehr aktivierbar. Nach circa einer Woche beginnen die Leukozyten in größerem Umfang zu zerfallen und die noch lebensfähigen Yersinien freizugeben. Der gleichzeitige stetige Zerfall kleiner Mengen von Erythrozyten versorgt die Keime mit Eisen, das im Hämin in verwertbarer Form zur Verfügung steht. Gegen Ende der zweiten Lagerungswoche beginnt gewöhnlich die mikrobiologisch nachweisbare Vermehrung der Bakterien, die dann in der dritten Woche hohe Konzentrationen erreichen und große Mengen an LPS freisetzen können.

Extrazelluläre Enzyme. Hierzu zählen sind Metalloproteasen, Kollagenasen, Hyaluronidasen u. a. Kollagen spaltende bzw. proteolytische Enzyme; sie zerstören epitheliale Strukturen durch Abbau von Interzellularsubstanz (z. B. parodontopathogene Keime).

Neuraminidase (z. B. bei Influenza-Viren) ist ein Enzym, das die schützende Schleimschicht von Lunge und Bronchien zerstört. Somit gelangt das Virus direkt an die Schleimhautzellen.

Urease: *H. pylori* produziert exzessive Mengen an Urease, die Harnstoff spaltet. Das dabei entstehende Ammonium trägt möglicherweise zur pH-Neutralisation des sauren Milieus im Magen bei und könnte somit zur Kolonisation der Magenschleimhaut beitragen.

- Zur Diagnostik einer Besiedlung mit *Helicobacter pylori* dient dessen Ureasebildung.

4.1.7 Diagnostik

4.1.7.1 Grundlagen

Zur Diagnostik von Infektionskrankheiten sind mikrobiologische Untersuchungen von Gewebe, Körperflüssigkeiten und Abstrichen unerlässlich. Die Sensibilitätsprüfung relevanter isolierter Keime ist für eine gezielte effektive Behandlung und für epidemiologische Betrachtungen erforderlich.

Um diese Diagnostik zuverlässig durchführen zu können, sind folgende Punkte zu beachten:

- Probenentnahme wenn möglich vor Therapiebeginn
- Gezielte Probenentnahme in ausreichender Menge
- Vermeidung von Kontamination durch vorherige Reinigung der Entnahmestelle und durch Einbringen der Probe in sterile Transportgefäße

- Verwendung von geeigneten Abnahme- und Transportbestecken, um die Erreger vor Überwucherung, Austrocknen und Absterben zu schützen
- Eindeutige Kennzeichnung der Probe und des Begleitscheins
- Angabe von Entnahmeort, Verdachtsdiagnose, Therapie und Fragestellung auf dem Begleitschein
- Probentransport innerhalb kürzester Zeit. Sollte dies innerhalb von 2–3 h nicht möglich sein, so gelten die angegebenen Asservierungsbedingungen für höchstens 24 h. Transportmedien sollten genutzt werden.

Beispiele von **Transportsystemen** und **Hilfsmittel für die mikrobiologische Untersuchungen** sind (Tab. 4.7):

- Abstrichtupfer mit Transportmedium (gesonderte Bestecke für Chlamydien, Herpesv-Viren, Papilloma-Viren (HPV), PCR-Untersuchungen etc.)
- Sterile Röhrgen mit Schraubverschluss für flüssige Materialien

Tab. 4.7. Transportsysteme und Hilfsmittel für mikrobiologische Untersuchungen

Infektion	Material	Abnahmebesteck
Von Haut, Schleimhaut und Subkutis	Punktat, Abszessinhalt nach Spaltung, Spülung, Gewebe, Drainagekatheter	Sterile Spritze, Kürette; Überführung in steriles Röhrgen mit Schraubverschluss: sofortiger Probentransport Bei unvermeidbar längerem Transport: Tupferabstrich, Verwendung von Transportmedien
Dermatophyten	Hautgeschabsel, Hautschuppen	Steriles Transportgefäß
Sepsis	Blutkultur, 10–20 ml Blut durch Punktion einer peripheren Vene gewonnen, vor Therapiebeginn im Fieberanstieg	Blutkulturflaschen aerob und anaerob, Abkühlen vermeiden
	Liquor	Steriles Röhrgen; evtl. Blutkulturflasche zusätzlich, vor Therapiebeginn, Abkühlen vermeiden
Obere Atemwege	Abstrich Nase, Rachen; Tonsillen, Zunge	Tupfer in Transportmedium
Pertussis	Tiefer Nasenabstrich	Tupfer ohne Transportmedium für PCR
Tiefe Atemwege	Sputum, Bronchialsekret, Lavage	Steriles Gefäß mit Schraubverschluss
Harnwege	Mittelstrahlurin, Blasenpunktat	Steriles Gefäß, evt. Uricult
Urogenitaltrakt	Abstrich, Biopsat, Ejakulat, Exprimat	Tupfer in Transportmedium, steriles Röhrgen, für Gensonden extra Abnahmebesteck
Darminfektionen: bakteriell, viral und parasitär	Stuhlprobe, Biopsat, Parasitenteile, Analabstrich	Stuhlröhrgen, steriles Gefäß, Abstrichbesteck
Oxyurenbefall*	Analabklatsch	Klebestreifenabklatsch auf Objektträger

*Oxyurenbefall: Darmbefall mit *Enterobius (Oxyuris) vermicularis*, einem zu den Nematoden zählenden Madenwurm

- Sterile Sputum- und Urinbecher
- Stuhlröhrchen
- TBC-Transportbehälter

4.1.7.2 Erregernachweis versus Antikörpernachweis

Sowohl Erregernachweis als auch Antikörpernachweis weisen Stärken und Schwächen auf. Der **Erregernachweis** vermittelt meist zuverlässigere Information über eine zum Zeitpunkt der Untersuchung vorliegende Infektion. Er ermöglicht oft die Quantifizierung als Ausdruck der Replikationsrate sowie die Typisierung und Resistenzprüfung gegen antimikrobielle Substanzen.

Der Erregernachweis erfolgt zunehmend mittels Nukleinsäureamplifikationstests anstelle der klassischen kulturellen Verfahren. Einige sinnvolle Indikationen sollen hier genannt werden:

- Akute Atemwegsinfektion (Adeno-, Influenza-, Parainfluenza-Viren, RSV)
- Meningo-Enzephalitis (Enteroviren, HSV-1, HSV-2, VZV, Mumps-Virus)
- Urogenitale Infektion (Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae)
- Arthritis (Borrelia burgdorferi)
- Vesikulöses Exanthem (HSV-1, HSV-2, VZV)

- Dem Erregernachweis gebührt grundsätzlich der Vorrang, wenn es darum geht, eine aktive (frisch erworbene, persistierende oder reaktivierte) Infektion nachzuweisen.

Für manche Infektionen steht aber der **Antikörpernachweis** im Vordergrund. Er erlaubt die Diagnose auch in einem subakuten Stadium, wenn der Erregernachweis nicht mehr möglich ist. Der Antikörpernachweis dient zudem zur Immunitätsabklärung oder als Erfolgskontrolle nach Impfungen. Als Beispiele dafür gelten:

- Hepatitis-A-Virus (HAV)
- HDV – nur bei aktivem HBV
- HIV
- EBV (Epstein-Barr-Virus)
- Virale Zeckenzephalitis, FSME
- Coxiella burnetii
- Syphilis
- Leptospiren
- Rota-Viren u. a.

4.1.7.3 Polymerasekettenreaktion

Mittels Polymerasekettenreaktion (»polymerase chain reaction«; PCR) lassen sich spezifische DNA-Abschnitte exponentiell vermehren. Dabei wird durch Hitze einwirkung die DNA zuerst denaturiert. Die Synthese des

kompletten Stranges erfolgt nach Zugabe eines Primers und der dort beginnenden DNA-Polymerase. Die beabsichtigte exponentielle Vermehrung der gewünschten DNA-Sequenzen wird durch erneute Denaturierung und wiederholte Synthese durch die DNA-Polymerase erzielt.

4.1.7.4 Beispiele diagnostisch wichtiger Bakterieneigenschaften Generationszeit

Die Bakterienvermehrung erfolgt unter optimalen Bedingungen durch Querteilung. Die Zeit, die für eine solche Teilung benötigt wird, nennt man Generationszeit. Für die humanmedizinisch wichtigen Bakterien in Kultur liegen diese Zeiten bei ca. 20 min (Escherichia coli; sichtbares Wachstum auf festen Nährböden über Nacht) bis hin zu ca. 20 h (Mycobacterium tuberculosis; sichtbares Wachstum auf festen Nährböden nach 4–8 Wochen). Schnelles Wachstum ist die Grundlage für die Einteilung von Bakterien anhand spezifischer kultureller Merkmale und nur so kann eine schnelle Erregediagnostik erfolgen.

Wachstumsfaktoren

Zu den Vermehrungsbedingungen, die das bakterielle Leben und den bakteriellen Stoffwechsel beeinflussen, zählen die Luftfeuchtigkeit und Temperatur, die Wasserstoffionenkonzentration (pH-Wert) des Milieus, das osmotische Verhältnis sowie der O₂- und der CO₂-Partialdruck in gasförmiger Umgebung.

Energiestoffwechsel

Zur Bewältigung ihres Gesamtstoffwechsels benötigen Bakterien Kohlenstoff. Dieser stellt den Ausgangspunkt des bakteriellen Energiestoffwechsels dar. Die Herkunft des Kohlenstoffs kann sehr unterschiedlich sein und man unterscheidet autotrophe und heterotrophe Ernährungstypen, je nach Herkunft des Zellkohlenstoffs:

Autotrophe Bakterien. Dabei handelt es sich oft um phototrophe, d. h. Photosynthese betreibende Bakterien. Sie sind in der Lage, Zucker unter Ausnutzung der im Sonnenlicht enthaltenen Energie direkt aus CO₂ und H₂O zu assimilieren und die Lichtenergie so chemisch zu speichern.

Heterotrophe Bakterien. Diese Bakterien benötigen eine externe Kohlenstoffquelle und erwerben den Zucker daher aus der Umgebung; dabei ist das **lac-Operon** (Laktose-Operon, s. unten), ein Zusammenspiel spezifischer Gene zur Bildung einer funktionellen Einheit hinsichtlich des Stoffwechsels, ein wesentliches Merkmal in der Differenzierung von Bakterien im Routine-

labor. Hierbei macht man sich die unterschiedlichen Fähigkeiten der Bakterien zunutze, bestimmte Kohlenhydrate oder andere Substanzen zu verstoffwechseln.

Hämolyseverhalten

Das Hämolyseverhalten verschiedener Bakterien wird bestimmt durch ihre Fähigkeit, Erythrozyten zu lysieren. Dies geschieht durch Freisetzung von Hämolytinen, Proteine also, die die Erythrozytenmembran direkt schädigen (z. B. Streptolysin-O von *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*). Der Nachweis erfolgt auf Blutagarplatten.

Folgende Formen der Hämolyse lassen sich unterscheiden:

- **α-Hämolyse:** Vergrünung im Lysehof; unvollständige Lyse aufgrund unvollständigen Abbaus von Hämoglobin zu Biliverdin
- **β-Hämolyse:** vollständige Lyse durch vollständigen Hämoglobinabbau; ein sichtbarer heller Hof umgibt die Bakterienkolonie
- **γ-Hämolyse:** eine etwas irreführende Definition, denn es findet keine Hämolyse statt

Enzymatische Aktivitäten

Bakterien lassen sich auch anhand ihrer enzymatischen Aktivitäten differenzieren. Zu den dabei wichtigsten Enzymen zählen:

- **Katalase** spaltet Wasserstoffperoxid ($2 \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2 \text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$). Der Nachweis erfolgt mittels H_2O_2 unter Sauerstoffbläschenbildung.
- **Oxidase** lässt sich mittels des Farbstoff Zytocrom C nachweisen. Ist Oxidase vorhanden, wird der Farbstoff oxidiert und schlägt von blau nach violett um.
- **Koagulase** ist ein Gerinnungsenzym, das bei menschlichem und Kaninchenplasma die Koagulation bewirkt; nach Zugabe des Keims auf einen Objektträger wird Plasma dazu gegeben und verrührt. Positive Reaktion ergibt sich bei sichtbarer Verklumpung.

DNase spaltet die DNA in Nukleotide und lässt sich durch DNase-Bindung nachweisen. Die beimpfte Platte wird in HCl gegeben und zeigt bei positiver Reaktion um die beimpfte Region eine klare Zone infolge des Abbaus der DNA zu Nukleotiden.

- In Abhängigkeit von den bei Bakterien vorkommenden Enzymen unterscheiden die Bakterien sich auch im Verhalten hinsichtlich der Anwesenheit von Sauerstoff. Solche, die nur in Verbindung mit O_2 lebensfähig sind, bezeichnet man als **obligate**

Aerobier. Bakterien, bei denen der Sauerstoff toxisch und ihre Energiegewinnung von Gärung abhängig wird, werden **obligate Anaerobier** genannt. Ist die Möglichkeit der Energiegewinnung sowohl durch Sauerstoff als auch durch Gärung gegeben, werden die Bakterien als **fakultative Anaerobier** bezeichnet.

4.2 Antibakterielle Therapie

Arzneimittel, die gegen Infektionen eingesetzt werden und sich gezielt gegen Mikroorganismen richten, ohne dabei den Menschen ernsthaft zu schädigen, werden als **Antiiinfektiva** bezeichnet. Zur Gruppe der Antiiinfektiva gehören die Antibiotika, Antimykotika, Mittel gegen Viren, Malaria und Protozoen.

Als wichtigste Gruppe der Antiiinfektiva soll hier kurz auf die **Antibiotika** eingegangen werden. Diese stellen Produkte aus Pilzen und Bakterien dar, die schon in geringen Mengen das Wachstum anderer Mikroorganismen hemmen oder sie sogar abtöten. Im Gegensatz dazu stehen die **Chemotherapeutika**, die (halb-)synthetisch hergestellt werden. Zu den klassischen Chemotherapeutika gehören das Chinin und die Sulfonamide.

- — **Bakterizidie:** Fähigkeit einer Substanz, Bakterien abzutöten
- **Bakteriostase:** Verhinderung der Keimvermehrung, ohne diese abzutöten

4.2.1 Einteilung der Antibiotika

Die Einteilung der Antibiotika kann nach unterschiedlichen Kriterien erfolgen. So kann man sie nach ihrer chemischen Struktur oder Färbbarkeit, nach Wirkungsweise oder Wirkungsspektrum, aber auch hinsichtlich ihrer therapeutischen Anwendung oder Pharmakokinetik einteilen. Der einfacheren Überschaubarkeit wegen wird im Folgenden die Einteilung nach den **Wirkmechanismen** der Antibiotika beschrieben.

- Hemmung der Zellwandsynthese (Mureinsynthese)
- Störung der Tetrahydrofolsäuresynthese
- Störung der Genexpression
- Störung der DNA-Organisation

Die Anzahl der verschiedenen Antibiotika ist sehr groß, sodass hier lediglich einige wichtige, in der antimikrobiellen Therapie häufig eingesetzte Präparate kurz aufgezeigt werden sollen (■ Tab. 4.8). Spezielle Eigenschaften der Antibiotika sind im ■ Kap. Pharmakologie beschrieben.

Tab. 4.8. Übersicht über die Mechanismen der Antibiotika

Mechanismus	Gruppe	Beispiele für Wirkstoffe
Hemmung der Zellwandsynthese: β-Laktamantibiotika	β-Laktamantibiotika Cephalosporine Peneme	Penicillin Cefuroxim, Cefazolin, Cefotaxim Imipenem
Hemmung der Zellwandsynthese: Nicht-β-Laktamantibiotika	Glykopeptide Polypeptide	Vancomycin, Teicoplanin Bacitracin + Neomycin (Nebacetin)
Störung der Tetrahydrofolsäure	Sulfonamide Benzylpyrimidine Co-Trimoxazol	Sulfadiazin Trimethoprin Sulfamethoxazol (Sulfonamid) + Trimethoprim (Bactrim)
Störung der Genexpression	Rifamycin Aminoglykosid Tetrazykline Makrolide Lincomycin	Rifampicin Streptomycin Doxzyklin Erythromycin Clindamycin
Störung der DNA-Organisation	Gyrasehemmer/Chinolone Nitro-Imidazole	Ciprofloxacin Metronidazol

In Kürze

Antibiotika: Anwendung in der Praxis

Substanzgruppe	Indikationen
Penicillin	Angina, Tonsillitis, Hauteiterungen (Streptokokken)
Cephalosporine der 2. Generation Makrolide Aminopenicillin + Clavulansäure (Augmentan)	Infektionen oberhalb des Zwerchfells, aber nicht ZNS
Trimethoprin/Co-Trimoxazol (Baktrim)	Eitrige, unkomplizierte Harnblasenentzündungen; Zystitis
Tetrazyklin	Alle anderen Infektionen des Urogenitaltraktes
Chinolone	Schwere bakterielle Infektionen, Pyelonephritis und komplizierte Darminfektionen (hochfiebrig)
Metronidazol	Gastritis
Lokal: Aminoglykosid (Gentamycin); Chloramphenicol	Augeninfektionen
Reserveantibiotika in Krankenhäusern: <ul style="list-style-type: none"> ■ Grampositive Erreger ■ Gramnegative Erreger 	Vancomycin, Linezolid Cephalosporine der 3. Generation, Peneme, Chinolone, Piperazillin/Tazobactam

4.2.2 Antibiotikaresistenz

Grundsätzlich werden zwei Formen der Antibiotikaresistenz unterschieden: die natürliche oder **primäre** Resistenz ist für bestimmte Bakterien charakteristisch. Ihr gegenüber steht die erworbene bzw. **sekundäre** Resistenz, die durch Erwerb neuer DNA oder aber durch Spontanmutation entstehen kann.

4.2.2.1 Primäre Antibiotikaresistenz

Lange Zeit wurde eine verminderte Zellwandpermeabilität für die Resistenz gegenüber einer Reihe von Antibiotikaklassen verantwortlich gemacht, etwa bei β -Laktamen, Fluorchinolonen, Sulfonamiden, Trimethoprim, Tetrazyklinen und Makroliden. Inzwischen ist jedoch erwiesen, dass z. B. bei *Pseudomonas* ein sehr effektives **Effluxsystem** (MexAB-OprM) für die Resistenzbildung verantwortlich ist, mit dessen Hilfe die genannten Substanzen aktiv aus der Zelle gepumpt werden.

P-Glykoprotein als Beispiel für ein Effluxsystem

Von den verschiedenen Effluxsystemen ist das P-Glykoprotein das am besten untersuchte. Es handelt sich um ein Glykoprotein und gehört zur Familie der ATP-bindenden Cassette (ABC)-Transporterproteine. ABC bedeutet »Adenosin-triphosphat (ATP) binding cassette« und steht für eine ATPase, die als hochkonserviertes Molekülteil das gemeinsame Merkmal der riesigen ABC-Transporterfamilie darstellt.

Eine andere Möglichkeit zur natürlichen Resistenz liegt in der Tatsache, dass kein Substrat bzw. Angriffspunkt vorliegt. So wirken z. B. Laktame nicht auf Mykoplasmen, weil diese keine Zellwand besitzen.

Diffusionsbarrieren (»outer membran«) stellen ebenfalls ein Kriterium zur primären oder natürlichen Resistenz dar. Bei *E. coli* ist diese Membran aufgrund ihrer Ladung nicht für Penicillin durchlässig, jedoch für Ampicillin.

4.2.2.2 Sekundäre Antibiotikaresistenz

Bei der sekundären oder erworbenen Resistenz ist häufig die Spontanmutation die Ursache für die Unwirksamkeit der Antibiotika. Ihr zugrunde liegt beispielsweise die **Erweiterung des Substratspektrums** – entweder durch Mutation in Effluxsystemen (Multi-resistenz) oder durch Mutation zu ESBL (»extended spectrum beta-lactamases«). Andere Beispiele der Spontanmutation hinsichtlich der sekundären Resistenz sind in der Modifikation des Wirkortes, wie z. B. des PBP (Penicillin-bindende-Proteine), ribosomaler Proteine sowie Veränderungen der Permeabilitätsbarriere durch Minderexpression oder Verlust eines Porins zu sehen.

Eine andere Art der sekundären Resistenz ist Folge von **Veränderungen der bakteriellen Zellwand**. Die Synthese der bakteriellen Zellwand wird durch die Aktivität mehrerer Enzyme bestimmt. Es handelt sich dabei um die sog. Penicillin-bindenden Proteine (PBP). β -Laktamantibiotika binden an diese PBP und hemmen dadurch die Synthese von Peptidoglykanen. Wenn die entsprechende Zellwand fehlt, bleibt der notwendige Zusammenhalt aus und die Bakterie platzt. Methicillin-resistente *S. aureus*-Stämme (MRSA) sind für viele Antibiotika undurchdringlich, da das erworbene *mecA*-Gen ein etwas anderes PBP-Protein, nämlich PBP2A, kodiert, das eine deutlich geringe Affinität für β -Laktamantibiotika aufweist. Dadurch verlieren diese Antibiotika gegenüber *S. aureus* mit Expression von *mec* ihre Wirksamkeit. Gleichzeitig produzieren beinahe alle MRSA β -Laktamasen und sind sehr häufig auch gegenüber anderen Antibiotika resistent.

4.2.3 Empfindlichkeit und Resistenz – Resistenztestung

Um eine gezielte Antibiotikatherapie zu ermöglichen, wird die Empfindlichkeitsprüfung gegenüber relevanten Antibiotika bei allen nachgewiesenen pathogenen Erregern durchgeführt. Folgende standardisierte Verfahren werden für die Empfindlichkeitsprüfung eingesetzt. Dabei richtet sich die Auswahl nach der Art des zu testenden Erregers.

Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration mittels Mikrobouillonodilution

Dies ist das Standardverfahren zur Empfindlichkeitsprüfung bei aeroben grampositiven und gramnegativen Bakterien: Nachdem das zu untersuchende Bakterium in einer Bouillon suspendiert wurde, wird diese in eine mit verschiedenen Konzentrationen von Antibiotika vorbeschichtete Testplatte gegeben. Das Wachstum der Bakterien kann nach Bebrütung innerhalb der einzelnen Vertiefungen optisch und photometrisch abgelesen und so die minimale Hemmkonzentration (MHK) für die einzelnen Antibiotika bestimmt werden.

Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration mittels E-Test

Hierbei handelt es sich um ein Verfahren zur Testung von anaeroben und proliferierenden Bakterien, für Hefen und zur Nachtstestung einzelner Antibiotika: Dabei wird der zu untersuchende Erreger auf einer Agarplatte ausgestrichen. Anschließend legt man einen E-Test-Streifen, der mit einem Antibiotikagradienten beschichtet ist, auf. Die Antibiotika auf dem Streifen bewirken eine ellipsenfö-

4.3 · Spezielle Bakteriologie

mige (E) Wachstumshemmung des Erregers, sodass eine MHK an dem Streifen abgelesen werden kann.

- Bei Testung von *Helicobacter pylori* ist eine Inkubationszeit von mehreren Tagen erforderlich.

Agardiffusionstest

Diese Methode ist eine Empfindlichkeitsprüfung zur primären Testung positiver Blutkulturen und einiger Erreger, die nicht im Mikrobouillondilutionsverfahren anwachsen. Die Agarplatte wird mit Bakterien gleichmäßig beimpft. Dann werden kleine in Antibiotika getränkte Testplättchen mit einer definierten Konzentration des Wirkstoffs aufgesetzt. Anhand der Größe der sich bildenden Hemmhöfe um die Plättchen herum lässt sich die Wirksamkeit der Antibiotika beurteilen. Das Antibiogramm liegt in der Regel einen Tag nach Erregerisolierung vor.

4.3 Spezielle Bakteriologie

Das Kapitel der speziellen Bakteriologie beschäftigt sich mit der Klassifizierung der verschiedenen Krankheitserreger, den Möglichkeiten, diese diagnostisch zu bestimmen sowie ihren charakteristischen Eigenschaften hinsichtlich der durch sie verursachten Krankheiten und ihrer Therapie.

4.3.1 Grampositive Kokken

4.3.1.1 Staphylokokken

Staphylokokken gehören zur Familie der Micrococcaceae. Sie sind in Haufen oder Trauben angeordnet. Unterscheidungskriterium zu Streptokokken ist der positive Katalasetest. Die Einteilung erfolgt in 2 Kategorien:

- Koagulasepositiv: hauptsächlich *S. aureus*
- Koagulasenativ: die meisten Staphylokokken, einschließlich *S. epidermidis* und *S. saprophyticus*

Staphylococcus aureus

Charakteristika. Fakultativ anaerobe, grampositive Kokken.

Vorkommen. Ca. 30% der Bevölkerung ist Träger und über 80% des Krankenhauspersonals sind betroffen. Am häufigsten besiedelt sind Nasenvorhof, Hände und Perineum. *S. aureus* ist häufiger Erreger nosokomialer Infektionen, wobei der Anteil an *S. aureus*-Stämmen, die gegen Cephalosporine und Penicillinase-feste Penicilline resistent sind, ansteigt. Häufig sind diese Methicillin-resistenten Stämme (MRSA: Methicillin-resisten-

ter *Staphylococcus aureus*) auch gegen andere Antibiotika resistent.

Nachweis. *S. aureus* kann durch Anzucht einer Kultur nachgewiesen werden. Dabei entstehen die gelben, relativ großen Kolonien, in denen die β -Hämolyse ersichtlich wird. Der Koagulasenachweis im Kaninchenplasma zeigt nach 4 h die entstandene Koagulation. Als weitere Nachweismethoden dienen der Clumping-Factor-Schnelltest, der DNase-Test und das Antibiogramm mittels Oxacillintest.

Pathogenitätsfaktoren. *S. aureus* verfügt über diverse Pathogenitätsfaktoren (► unten).

Pathogenitätsfaktoren von *S. aureus*

- Die **Kapsel** verhindert den Kontakt zwischen zellwandgebundenen Komplementfaktoren (C3b) und Phagozyten und verzögert so Chemotaxis und Phagozytose
- »**Clumping factor**« ist ein Enzym und wandelt unlösliches Fibrinogen in Fibrin um. Es folgt eine Verklumpung der Bakterien, das eine Phagozytose erschwert.
- Das Protein **Koagulase** bindet an Prothrombin und ist zuständig für die Aktivierung von löslichem Fibrinogen zu Fibrin. Dadurch bildet sich eine »Fibrinmauer« um die Keime (Abszessbildung).
- **Protein-A** bindet an den Fc-Teil menschlicher Immunglobulinklassen (A, M, G₁, G₂, G₄) und wirkt daher anti-phagozytär.
- **Hämolsine** (α , β , γ , δ) sind Zytolsine, die die Zellmembran von Erythrozyten, Thrombozyten, Monozyten und Phagozyten zerstören; so ist beispielsweise das Hämolysin- α oder auch α -Toxin verantwortlich für die β -Hämolyse.
- Das Exotoxin **Leukozidin** wirkt ebenfalls membran-schädigend, und zwar indem es die Zellmembran-Permeabilität verändert; es zerstört Leukozyten und Makrophagen.
- **Enterotoxine A–E** sind verantwortlich für Lebensmittelintoxikationen; Nachweis durch Präzipitation
- **TSST-1** führt zu massiver T-Zell-Aktivierung (Superantigen). TSST-1 war früher eine häufige Ursache des Toxic-shock-Syndroms im Zusammenhang mit Vaginaltampons der Frau.
- **Exfoliatine A, B** sind Ursache des scalded skin syndrome
- **β -Laktamase** spaltet Penicillin und Cephalosporine am β -Laktamring
- **Staphylokinase** ist bakteriophag kodiert und bindet an Plasmin. Der entstandene Komplex bewirkt eine Fibrinolyse.
- Weitere Faktoren sind Lipasen, Proteasen, DNAsen – verantwortlich für die Invasivität.

Krankheiten. *S. aureus* führt zu folgenden Infektionen:

- **Invasive Infektionen:** Furunkel, Karbunkel, Otitis media, Sinusitis, Osteomyelitis, Endokarditis, Mastitis puerperalis, Pneumonie, Wundinfektionen, Sepsis
- **Toxinbedingte Infektionen:** Impetigo bullosa, Pemphigus neonatorum, Dermatitis exfoliativa (SSSS), Lebensmittelvergiftung, Toxic-shock-Syndrom

Therapie. Bei Vorliegen eines Antibiotogramms werden Penicillinase-feste Isoxazolyl-Penicilline (Flucloxacillin) eingesetzt. Cephalosporine (1. und 2. Generation) bringen aufgrund der niedrigeren Proteinbindung pharmakokinetische Vorteile. Therapie der Wahl bei hoher Prävalenz von MRSA ist Vancomycin und evtl. Rifampicin.

! Cave

Wegen der raschen Resistenzentwicklung dürfen Rifampicin und Fusidinsäure (Fucidine) nur in Kombination mit einem anderen MRSA-wirksamen Antibiotikum angewendet werden!

Staphylococcus epidermidis und Staphylococcus saprophyticus

Charakteristika. Fakultativ anaerobe, grampositive Kokken.

Vorkommen. Ihr Reservoir ist die Normalflora der menschlichen Haut und Schleimhaut.

Nachweis. Der Nachweis gelingt durch Anzucht einer Kultur. *S. epidermidis* und *S. saprophyticus* sind koagulasen negativ! Ihre Kolonien erscheinen weiß und es ist keine β -Hämolyse vorhanden. Die Resistenz gegenüber Novobiocin ist ein wichtiges Merkmal zur Speziesdifferenzierung: Novobiocin-empfindliche Stämme gehören zur *S.-epidermidis*-Gruppe, Novobiocin-resistente Stämme (minimale Hemmkonzentration $>1,6$ mg/l) zur *S.-saprophyticus*-Gruppe.

Pathogenitätsfaktoren. Bei *S. epidermidis* bedingt das Polysaccharid-A der Schleimkapsel eine Adhäsion an Plastikmaterialien oder Kunststoff wie Katheter, Implantate und/oder anderer Fremdkörper. *S. saprophyticus* verfügt über spezielle Pili, die an Epithelzellen des Urogenitaltrakts adhäsieren; die Urease als Virulenzfaktor fördert die Invasion der Bakterien.

S. epidermidis und Biofilme

S.-epidermidis-Stämme besitzen die Fähigkeit, an Polymeroberflächen zu binden und können durch Vermehrung und Schleimbildung Biofilme auszubilden. Matrixproteine (z. B. Fibrinogen, Fibronectin), die im Makroorganismus die

Fremdkörper bedecken, verstärken diesen Vorgang. Somit sind Biofilme Infektionsherde, die von denen Bakterien ins Blut geschwemmt werden und sepsisartige Krankheitsbilder verursachen können.

Krankheiten.

- **S. epidermidis:** Katheterinfektionen, Peritonitis (Dialysepatienten), Endokarditis (bei vorgeschädigten Herzklappen), Infektionen an implantierten Fremdkörpern wie Endoprothesen etc., Frühgeborenen-sepsis, schwere Infektionen bei immunsupprimierten und hämatologisch-onkologischen Patienten.
- **S. saprophyticus:** akute unkomplizierte Harnwegsinfektionen der Frau, zumeist post coitum (Honeymoon-Zystitis); unspezifische Harnwegsinfekte (HWI) bei sexuell aktiven Männern, die dysurische Beschwerden auslösen können. In Einzelfällen kann es bis zur Pyelonephritis kommen.

Therapie. Bei Infekten mit *S. epidermidis* ist eine Eiterdrainage und evtl. Fremdkörperentfernung indiziert. Bei Verdacht auf Prothesenendokarditis erfolgt die Primärtherapie mit einem Glykopeptid (Vancomycin) in Kombination mit Rifampicin und/oder einem Aminoglykosid. Bei unkompliziertem *S.-saprophyticus*-HWI der Frau wird eine Kurzzeittherapie (3 Tage) mit Co-Trimoxazol, Trimethoprin oder Chinolonen (Norfloxacin, Ciprofloxacin) durchgeführt.

➤ *S. epidermidis* und *S. saprophyticus* sind koagulase-negative Staphylokokken.

4.3.1.2 Streptokokken

Streptokokken gehören zur Familie der Streptococcaceae. Sie werden auch als Kettenkokken bezeichnet, da sie überwiegend in Ketten und/oder als Pärchen angeordnet sind (Abb. 4.1). Im Unterschied zu Staphylokokken zeigen sie eine katalasenegative Aktivität. Ihre Einteilung richtet sich nach ihrem Hämolyseverhalten, die Gruppeneinteilung erfolgt zumeist nach der Lancefield-Klassifikation (A–V). Dieses Einteilungsverfahren bezieht sich auf die Analyse des C-Polysaccharids der Zellwand. Antikörper erkennen dieses als Antigen und helfen so bei der Schematisierung.

Streptococcus pyogenes (Gruppe-A-Streptokokken, GAS)

Charakteristika. fakultativ anaerobe, grampositive unbewegliche Kokken.

Vorkommen. *Streptococcus pyogenes* ist weltweit verbreitet. Reservoir beim gesunden Menschen sind Rachen und Peritoneum sowie bei den Tieren das Maul.

Nachweis. Lancefield-Klassifikation und β -Hämolyse.

Pathogenitätsfaktoren. Streptococcus pyogenes zeichnet sich durch folgende Faktoren aus:

- M-Protein: Diese Matrix-Proteine aktivieren das Komplement und wirken dadurch antiphagozytär.
- Streptolysin-O ist Enzym, das als Antigen und als Hämolysin wirkt (O = O₂-labil).
- Streptolysin-S ist ebenfalls ein Hämolysin, aber kein Antigen (S = O₂-stabil).
- Streptokinase, Hyaluronidase fördern die Infektionsausbreitung im Gewebe.
- Toxin A, B und C sind erythrogene Toxine, die nur von mit Bakteriophagen infizierten Zellen gebildet werden (Scharlach- und TSS-Toxine).

Krankheiten. Lokale Infektionen (Otitis media, Sinusitis), Scharlach, Angina, Wund- und Hautdefekte (Impetigo, Erysipel, Phlegmone, nekrotisierende Fasciitis), Myelitis, Meningitis, Puerperalsepsis (Kindbettfieber). Als Spätfolgen Endokarditis, akute Glomerulonephritis, rheumatisches Fieber, Erythema nodosum.

Scharlach

Scharlach ist eine typische Kinderkrankheit. Sofern Scharlach-Toxin-bildende Streptokokken die Ursache sind, entsteht die Erkrankung meist im Rahmen einer eitrigen Angina. Nach Tröpfchenübertragung der Streptokokken kommt es nach einer Inkubationszeit von etwa 2–4 Tagen zu einer lokalen eitrigen Entzündung der Rachenmandeln. Typische Symptome sind die himbeerfarbene Zunge und ein rötlicher Hautausschlag (Exanthem), der meist am Oberkörper beginnt und sich über Gesicht und Extremitäten ausbreitet.

Therapie. Penicillin G ist das Mittel der Wahl; bei Allergie kommt ein Makrolid (Erythromycin) infrage.

Streptococcus agalactiae (Gruppe-B-Streptokokken, GBS)

Charakteristika. Fakultativ anaerobe, grampositive Kokken.

Vorkommen. Streptococcus agalactiae ist bei 40% der Frauen (physiologisch) in der Zervix nachweisbar.

Nachweis. Lancefield-Klassifikation und β -Hämolyse: CAMP-Test. Der CAMP-Test (Christi-Aktins-Munch-Petersens-Test) verläuft nach dem Prinzip, dass GBS einen thermolabilen und filtrierbaren Stoff bilden, den CAMP-Faktor, der durch Reaktion mit dem β -Hämolysin der Streptokokken eine typische Aufhellung (keilförmig) der Blutplatte erzeugt. Kulturelle Anzucht aus Blut, Liquor und Wund- bzw. Vaginalabstrich.

Pathogenitätsfaktoren. Die Erreger verfügen über eine antiphagozytär wirkende Kapsel.

Krankheiten. Perinatale Infektionen, insbesondere bei Komplikationsgeburten, Sepsis und Meningitis bei Neugeborenen, Wundinfektionen, Harnwegsinfekte.

Neugeborenensepsis

Bei der Neugeborenensepsis unterscheidet man eine unmittelbar nach der Geburt auftretende Form (»early-onset«) von einer etwas später auftretenden Form (»late-onset«). Im Falle eines vorzeitigen Blasensprungs (Zerreißen der Eihäute mit Abfließen des Fruchtwassers) bei Scheidenbesiedelung mit GBS wird die Early-onset-Variante begünstigt. Bei der Late-onset-Form spielt auch die Umgebung des Neugeborenen eine Rolle. Die Sterblichkeit kann durch eine frühe und rechtzeitig einsetzende Therapie schon während der Geburt, oder bis 36 h danach mittels Ampicillin gesenkt werden (»Single-shot«-Ampicillin).

Therapie. Penicillin G, Ampicillin, Cephalosporin der 3. Generation.

Vergrünende Streptokokken (Streptokokken der Viridansgruppe)

Charakteristika. Fakultativ anaerobe, grampositive Kokken.

Vorkommen. Als physiologisches Reservoir kommen der Rachenraum, insbesondere Zahnfleischtaschen, sowie der Intestinaltrakt in Betracht.

Nachweis. Blutkulturen zeigen eine α -Hämolyse, selten eine γ -Hämolyse.

Pathogenitätsfaktoren. Ausbildung eines Biofilms durch Kolonisation.

Krankheiten. Die **Endocarditis lenta** ist Folge einer transitorischen Bakteriämie von Streptococcus viridans. Die Keime gelangen durch Schleimhautdefekte der Mundhöhle in den Blutkreislauf und besiedeln die Herzklappen. Prädisposition besteht bei vorgeschädigten Herzklappen. **Karies** ist bedingt durch Streptococcus mutans (u. a.), die sich an Proteine des Zahnschmelzes heften und aus Saccharose extrazelluläre Polysaccharide (Mutan, Dextran etc.) aufbauen. Diese bilden die Zahnplaque und begünstigen die Schädigung des Zahnschmelzes durch entstehende organische Säuren.

Therapie. Bei Endocarditis lenta sind Penicillin + Aminoglykosid über 4 Wochen indiziert; bei Zahnextraktionen wird zur Prophylaxe Amoxicillin verabreicht.

! Cave

Vergrünende Streptokokken sind für 50–70% der Endokarditiden verantwortlich.

Streptococcus faecalis (Gruppe-D-Streptokokken, GDS, Enterokokken)

Charakteristika. Fakultativ anaerobe, grampositive Kokken.

Vorkommen. Enterokokken machen ca. 50% der aeroben Darmflora aus. Sie sind häufige Ursache für eine Bakteriämie in Krankenhäusern.

Nachweis. Anzucht auf Blutagarplatte; keine Hämolyse bis leichte α -Hämolyse; sind in Medien mit NaCl-Konzentration von 6,5% resistent; Spaltung (Hydrolyse) von Aesculin auf Kanamycin-Aesculin-Azid-Agar-Platte.

Pathogenitätsfaktoren. Hyaluronidase, der »Spreading-factor«, baut die in den Geweben ubiquitär vorhandenen sauren Mukopolysaccharide ab und erleichtert somit die Invasion der Keime.

Krankheiten. Endogene Harnwegsinfektion, Peritonitis, Endokarditis.

Therapie. Geeignet sind Ampicillin, Amoxicillin, Penicillin G bei Endokarditis und anderen schweren Infektionen Ampicillin + Gentamicin. Vancomycin-resistente Enterokokken sind wenig virulent.

Streptococcus pneumoniae (Pneumokokken)

Pneumokokken besiedeln die Schleimhäute des oberen Respirationstraktes. Dabei variiert die Trägerrate bei gesunden Erwachsenen zwischen 40% und 70% und die Infektionen erfolgen zumeist endogen. Die Pneumonie ist die wichtigste Pneumokokken-Erkrankung. Die Lobärpneumonie kommt heute nicht mehr so häufig vor und tritt meist bei Patienten mit lokaler oder allgemeiner Abwehrschwäche auf (z. B. Influenza). Risikofaktoren sind hohes Lebensalter, kardiopulmonale Grunderkrankungen sowie Alkoholabusus. Die Pneumokokkenpneumonie hat bei stark infektgefährdeten Patienten (z. B. granulozytopenische Patienten, Patienten mit Milzexstirpation) eine besonders schlechte Prognose. Schwere Pneumokokkeninfektionen verlaufen zumeist bakteriämisch und führen häufig zu weiteren Komplikationen (Meningitis, Peritonitis).

Charakteristika. Fakultativ anaerobe, grampositive, ovale bis lanzettenförmige Kokken. Meist liegen sie in

kurzen Ketten oder als Diplokokken vor, umgeben von einer dicken Schleimkapsel.

Vorkommen. Der Mensch ist natürliches Erregerreservoir (Rachenschleimhaut). Endemische Pneumokokkeninfektionen sind zu allen Jahreszeiten möglich und treten gehäuft bei alten Menschen auf.

Nachweis. Anzucht auf Blutagarplatten zeigt α -Hämolyse; zumeist wird die Anzucht durch CO_2 -Zusatz begünstigt. Stark bekapselte Stämme bilden schleimige Kolonien, schwach bekapselte Stämme zeigen flache Eindellungen. Die Kapselpolysaccharide lassen sich aufgrund der chemischen Struktur in mehrere Serovare einteilen.

Weitere Bestimmungsmethoden für Pneumokokken

- **Präliminäre Identifizierung** aufgrund der Gallelöslichkeit: auf die bewachsene Bouillonkultur oder direkt auf die Kolonie (pulverige Substanz) wird Natriumtaurocholat (2%) gegeben. Die Zellwand wird durch die Aktivierung eines autolytischen Enzyms (L-Alanin-Muramyl-Amidase) oder durch die Hemmung seines Repressors mit Gallen Salzen abgebaut. Folge ist die Lyse der Zelle resp. der Kolonie. Als Alternative wird die Empfindlichkeit auf Hydrocuprein-Hydrochlorid (Optochin) mit einem Plättchen auf wachsenden Kulturen geprüft (Optochin-Test). Deutliche Hemmzonen (14–15 mm) sind charakteristisch für Pneumokokken.
- **Serotypisierung mit dem Kapselschwellungs-Test** (Neufeld/Händel). Durch Belegung der Kapsel mit spezifischen Kapselantikörpern wird der Brechungsindex der Kapsel so verändert, dass diese im Nativpräparat mikroskopisch (evtl. Phasenkontrastmikroskopie) sichtbar wird. Elektronenmikroskopische Studien haben gezeigt, dass eine Schwellung der Kapsel infolge Wirkung der Antikörper tatsächlich stattfindet. Als alternative Typisierungsmethoden sind im Handel erhältliche Kits, die sich auf die Latex-Agglutination oder Koagglutination stützen. Die Kapselschwellungsreaktion ist am zuverlässigsten.

Pathogenitätsfaktoren. Hier sind zu nennen:

- Die **Polysaccharidkapsel** ist entscheidend für die Pathogenität. Während der Vermehrung werden die Polysaccharide der Kapsel in die Umgebung abgegeben. Dadurch werden Antikörper neutralisiert und verhindert so die für die Phagozytose notwendige Opsonierung.
- **Pneumolysin** wirkt ähnlich dem Streptolysin-O.
- **IgA₁-Protease** ist eine Endopeptidase, die das sekretorische IgA spalten kann.

Serotypen der Pneumokokken

Antikörper gegen die Kapselpolysaccharide verleihen ein hohes Maß an typenspezifischer Immunität. Derzeit können 90 verschiedene Serotypen unterschieden werden. Für den überwiegenden Anteil der Infektionen beim Menschen sind ca. 10–20 verantwortlich. Bestimmte Serotypen treten bei einigen Pneumokokkenerkrankungen (Sepsis, Meningitis) besonders häufig auf. Es bestehen auch Unterschiede in der Serotypenverteilung zwischen Erwachsenen und Kindern, sowie Unterschiede in der geographischen Verteilung.

Krankheiten. Lobärpneumonie (klassischer Erreger), akute Exazerbation der chronischen Bronchitis, Otitis media, Sinusitis (Ausbreitung vom Rachenraum aus), Meningitis (über Blutweg: Haubenmeningitis), Konjunktivitis, Sepsis.

Therapie. Penicillin als Antibiotikum der ersten Wahl, ansonsten indiziert sind Cephalosporine der 3. Generation oder Makrolide.

4.3.2 Gramnegative Kokken

4.3.2.1 Neisserien

Diese Bakterien gehören zur Familie der Neisseriaceae. Es sind 11 Arten bekannt, von denen für die Medizin die 2 wichtigsten genannt werden.

Neisseria meningitis (Meningokokken)

Charakteristika. Aerobe, gramnegative und oftmals semmel- oder bohnenförmig angeordnete Kokken.

Vorkommen. Der Mensch ist einziges Erregerreservoir (10% der gesunden Träger im Nasen-Rachenraum). Infektionen mit Meningokokken treten gehäuft in den Winter- und Frühlingsmonaten auf. Übertragungsweg ist die Tröpfcheninfektion.

Nachweis. Außer des mikroskopischen Nachweises (Methylenblau, Gramfärbung) gelingt der Nachweis auch durch Anzucht auf Blutagarplatten. Zum Untersuchungsmaterial gehören Liquor, Blut und Nasopharynx-Abstriche.

Pathogenitätsfaktoren. Adhäsine, LPS, Polysaccharidkapsel.

Krankheiten. Meningitis (Haubenmeningitis), Sepsis, Waterhouse-Friedrichsen-Syndrom, Arthritis purulenta (Streuung in große Gelenke möglich), Endokarditis, Otitis media. Die Erreger können, ausgehend vom Nasen-

Rachen-Raum, Anschluss an das Blut- und Lymphsystem bekommen und sich somit im Körper ausbreiten. In der Hälfte der Fälle kommt es nach einer Inkubationszeit von wenigen Tagen zuerst zu Grippe-ähnlichen Symptomen, die plötzlich zu einem dramatischen Krankheitsbild umschlagen. Bei Entzündung der Hirnhäute stehen starke Kopfschmerzen, hohes Fieber, Übelkeit und Erbrechen sowie Genickstarre (Meningismus) im Vordergrund. Dazu können Bewusstseinsstrübung und andere neurologische Ausfälle beobachtet werden. Oft kommt es durch die massive Verbreitung des Erregers zur Sepsis. Durch den Endotoxinschock kommt es zu Schäden an der Gefäßwand mit massiven Einblutungen in Haut, Niere, Herzbeutel und anderen Organen, welches als Waterhouse-Friedrichsen-Syndrom bezeichnet wird und innerhalb weniger Stunden zum Tode führen kann.

➤ Die Meningokokken-Meningitis ist meldepflichtig.

Therapie. Indiziert sind Cephalosporine der 3. Generation; zur Prophylaxe bei Kindern einige Tage Rifampicin, bei Erwachsenen 1× Chinolon.

Neisseria gonorrhoeae (Gonokokken)

Charakteristika. Aerobe, gramnegative, semmelförmige und zumeist paarig auftretende Kokken (Diplokokken).

Vorkommen. Einziges Reservoir ist der Mensch, wobei Rektal-, Urogenital-, Pharyngeal- und Konjunktivalschleimhaut betroffen sind. Die Übertragung erfolgt durch Geschlechtsverkehr oder Schmierinfektion.

Nachweis. Außer dem mikroskopischen Nachweis (Methylenblau, Gramfärbung) ist auch die kulturelle Anzucht auf speziell angereicherten Selektivmedien (Kochblutagar mit Antibiotikazusatz) möglich sowie der Nachweis mittels PCR, ELISA und Gensonden. Material stammt aus Abstrich, evtl. Gelenkpunktat.

Pathogenitätsfaktoren.

- Haftpili zur Adhärenz an Schleimhautzellen.
- IgA-Protease zerstört körpereigene Antikörper und beeinträchtigt die Schleimhautimmunität.
- Endotoxin: LOS (Lipooligosaccharid) als Trigger für eine Zytokinausschüttung.
- Porin PI verhindert die Fusion des Phagosoms mit Lysosomen, sodass die Bakterien auch in den Phagozyten überleben und sich dort vermehren können.

Krankheiten. Tripper (weicher Schanker, Gonorrhö), Zervizitis, Adnexitis, Endometritis (Tubenverschluss,

Sterilität). Beim Mann Urethritis (Harnröhrenstrikturen), Prostatitis. Bei Ausschwemmung ins Blut kann es zur Gonarthrit, Endokarditis kommen. Möglich ist auch eine eitrige Konjunktivitis bei Neugeborenen (Ophthalmia neonatorum).

Therapie. Penicillin; bei Penicillinresistenz Cephalosporin der 3. Generation.

- In vielen Krankenhäusern werden den Neugeborenen Augentropfen aus Silbernitrat verabreicht. Diese Credé-Prophylaxe oder auch Blennorrhö-Prophylaxe wird durchgeführt, um einer Infektion der Augen durch Gonorrhö vorzubeugen. Die eitrige Augenbindehautentzündung kann mit der Gefahr einer Hornhauteinschmelzung einhergehen und zum Sehverlust führen. Die Gonorrhö ist eine meldepflichtige Geschlechtskrankheit.

4.3.3 Gramnegative Stäbchen

4.3.3.1 Häophile Bakterien

Für das Wachstum der Bakterien des Genus *Haemophilus* besteht ein Bedarf an **Häm**in (Wachstumsfaktor X) und **Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid** – NAD (Faktor V). NAD ist das Coenzym von Dehydrogenasen, also Oxido-Reduktionsenzymen und Häm in bildet die prosthetische Gruppe der eisenhaltigen respiratorischen Zytochrome Katalase und Peroxidase. Der Genus *Haemophilus* wird hauptsächlich über ein DNA-DNA-Hybridisierungsverfahren definiert und gehört in der Taxonomie zur Gruppe der Pasteurellaceae.

- Die für die Humanmedizin wichtigsten Vertreter sind *H. influenzae*, *H. ducreyi* und *H. aegypticus*. Der physiologisch im Respirationstrakt vorkommende *H. parainfluenzae* ist fakultativ pathogen und verursacht beim Gesunden nur selten eine Angina-ähnliche Infektion.

Haemophilus influenzae

Charakteristika. Fakultativ anaerobe, gramnegative kokkobazilläre Stäbchen.

Vorkommen. *Haemophilus* sind obligate Parasiten der Schleimhäute des oberen Respirationstrakts von Mensch und Tier. Infektionen werden weltweit beobachtet.

Nachweis. Für ihre Züchtung muss ein Nährboden die Faktoren X und V enthalten.

Kultur des *H. influenzae*

Im Blutagar ist der Faktor X enthalten und Faktor V kann dadurch freigesetzt werden, sodass das Blut für die Herstellung eines sog. »Schokoladeagars« auf 80°C erhitzt wird (NAD ist thermolabil). Somit enthält das Medium beide Faktoren. Dem Nährboden kann Bacitracin als Selektivstoff für die Isolierung aus kontaminiertem Material beigefügt werden. Für Routinezwecke wird die Verwendung von Blutagar bevorzugt. Durch Querbeimpfung eines *Staphylococcus epidermidis*-Striches (oder andere) wird Faktor V produziert (durch Hämolyse von Erythrozyten entstehen zudem noch Faktor V und X), der NAD im Überschuss bildet. NAD-abhängige Kolonien wachsen in unmittelbarer Nähe des Striches, was als sog. Satelliten- oder Ammenphänomen bezeichnet wird. *H. parainfluenzae* benötigt keinen Faktor X.

Pathogenitätsfaktoren. LPS, IgA₁-Protease, Adhäsine, Kapsel.

Kapseltypen des *H. influenzae*

Eine Polysaccharidkapsel wird bei vielen *Haemophilus*-Arten gebildet und wirkt überwiegend antiphagozytär. Man unterscheidet mehrere Kapseltypen (a, b, c) wobei gegen Typ-b-Konjugatvakzine für eine Immunisierungsprophylaxe erhältlich sind (insbesondere für Kinder ab 3 Monaten). Kapsellose Stämme sind physiologischerweise in der Rachenschleimhaut.

Krankheiten. Pneumonie, Bronchitis, Sinusitis, Otitis media, Laryngitis, Epiglottitis, Konjunktivitis und Meningitis (invasive Infektion über die Blutbahn). Bei Kleinkindern ist eine Infektion mit dem *H. influenzae* Typ b (Hib) eine Erkrankung, die lebensgefährlichen Entzündungen im Hals-Nasen-Ohrenbereich hervorrufen kann. Besonders gefürchtet sind die Epiglottitis wegen der Gefahr der Erstickung und die eitrige Meningitis. Trotz Behandlung können Hörschäden und Entwicklungsstörungen zurückbleiben und leider endet die Infektion manchmal tödlich. Hib-Impfung ist im Rahmen der Sechsfachimpfung daher im Säuglingsalter empfohlen.

Therapie. Ampicillin, Cephalosporin der 3. Generation, Makrolide.

Haemophilus ducreyi

Charakteristika. Gramnegative, kokkoide, unbewegliche Stäbchen.

Vorkommen. In den Tropen ist die Erkrankung häufiger verbreitet, in Mitteleuropa seltener (meldepflichtige Erkrankung!).

4.3 · Spezielle Bakteriologie

Nachweis. Die kulturelle Erregeranzucht erfolgt mittels Ulkusabstrich vom Geschwürrand auf Spezialnährböden.

Krankheiten. Die Übertragung erfolgt meist durch Geschlechtsverkehr. Dieser Keim ist der Erreger des *Ulcus molle* (weicher Schanker, Chancroid).

Therapie. Indiziert sind Sulfonamide, Makrolide, Streptomycin oder Tetrazykline.

Haemophilus aegypticus

Charakteristika. Gramnegatives, stäbchenförmiger Bazillus (auch Koch-Weeks-Bacillus).

Vorkommen. Er ist vor allem in Nordafrika beheimatet.

Krankheiten. Verursacher der purulenten Konjunktivitis.

Therapie. Es kommen Augentropfen- oder -salben in Frage, die Chloramphenicol, Rifampicin, Sulfonamide oder Chinolone enthalten.

4.3.3.2 Pasteurallaceae

Pasteurellen sind Parasiten der Schleimhäute bei Mensch und Tier, wobei die meisten Spezies die Schleimhäute des Oropharynx und des Respirationstraktes parasitieren. Andere Spezies können auch im Genitaltrakt und Verdauungstrakt entdeckt werden. Während gewisse Spezies als Bestandteil der Normalflora auftreten, sind andere eher an pathologische Zustände gebunden.

► **Fast alle Spezies der Genera Pasteurella befallen mit Vorliebe Tiere, *P. multocida* ist die einzige humanpathogene Spezies.**

Pasteurella multocida

Charakteristika. Fakultativ anaerobe, gramnegative Stäbchen.

Nachweis. Anzucht einer Kultur aus Wundabstrich oder Sputum.

Vorkommen. Die Hauptinfektionsquelle besteht im Kontakt mit Tieren, meist nach Biss- oder Kratzverletzungen (Hund, Katze). Der Mensch ist kein natürlicher Wirt von *P. multocida*.

Pathogenitätsfaktoren. Antiphagozytäre Kapsel, Adhäsine, Multicidin (Siderophoren für den Eisenbedarf).

Krankheiten. Infektion der Weichteile an Biss- oder Kratzwunde, regionale Lymphadenitis; Osteomyelitis, Tendovaginitis; Meningitis, Peritonitis, Harnwegsinfektion, chronische Lungeninfektion.

Therapie. Penicillin G; zur Prophylaxe nach Bisswunden Augmentan.

4.3.3.3 Bordetellen

Die für die Humanmedizin wichtigen Spezies der Bordetellen sind *B. pertussis* und *B. parapertussi*. *B. holmesii* sowie *B. bronchiseptica* kommen beim Menschen nur sehr selten vor.

Bordetella pertussis

Charakteristika. Strikt aerobe, gramnegative pleomorphe Stäbchen, die Fimbrien besitzen.

Nachweis. Anzucht auf komplexe Kulturmedien. Als Material wird ein spezieller Nasopharyngealabstrich (Kalzium-Alginat-Tupfer) benutzt.

Pathogenitätsfaktoren. LPS, Haftfimbrien, Pertussis-Toxin, Trachealzytotoxin (TCT).

Krankheiten. Keuchhusten, Lymphozytose.

Therapie. Chinolone (Erythromycin), Makrolide, Trimethoprim.

Toxine des Bordetella pertussis und Krankheitsverlauf

TCT stammt aus der Familie der Muramyl-Peptide und verursacht eine Ziliostase und die Destruktion des Flimmerepithels. Die Fimbrien spielen eine wichtige Rolle bei der Adhäsion, wobei ein filamentöses Hämagglutinin (FHA) verantwortlich dafür scheint. Das Bordetella-Pertussis-Toxin gehört zu den Toxinen, die durch Aktivierung der Adenylatzyklase die Konzentration von cAMP der Wirtszelle erhöhen, wodurch diese funktionell geschädigt werden. Besonders Funktionsstörungen der Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten behindern die immunologische Reaktion.

B. pertussis ist der Haupterreger des Keuchhustens (Impfung im Rahmen der Sechsfachimpfung bei Säuglingen). Infektionen mit *B. parapertussis* können ebenfalls Keuchhusten-ähnliche Symptome hervorrufen, wobei das Krankheitsbild meist leichter und kürzer auftritt. Die Übertragung erfolgt durch Tröpfcheninfektion bei engem Kontakt. Die Erkrankung verläuft in der Regel über mehrere Wochen bis Monate und wird in 3 Stadien eingeteilt:

■ Stadium catarrhale: Schnupfen, Husten, leichtes bis mäßiges Fieber (ca. 2 Wochen); nur in diesem Stadium ist der Erregernachweis möglich!



- Stadium convulsivum: Hustenattacken (Stakkatohusten), häufig mit Hervorwürgen von zähem Schleim, evtl. Erbrechen (4. bis 6. Woche)
- Stadium decrementi: allmähliches Abklingen der Hustenanfälle (6. bis 10. Woche)

4.3.3.4 Brucella

Für die Humanmedizin wichtige Spezies sind *B. melitensis*, *B. abortus* sowie *B. suis* und *B. canis*.

- Beim Menschen ist die meldepflichtige Bruzellose eine echte Zoonose.

Charakteristika. Aerobe, gramnegative Stäbchen ohne Kapsel.

Vorkommen. Das natürliche Habitat der einzelnen Spezies ist tierartspezifisch:

- *B. melitensis*: Schaf, Ziege
- *B. abortus*: Rind
- *B. suis*: Schwein
- *B. canis*: Hund

Nachweis. Anzucht in mit Serum angereicherte Medien. Aufgrund des Bedarfs an bestimmten Aminosäuren, Thiamin, Biotin etc. ist eine Isolierung nur in komplexen Nährmedien möglich.

Pathogenitätsfaktoren. Sie sind nicht vollständig geklärt, zu nennen sind jedoch:

- Guanin und Guanin-Monophosphat hemmen die Phago-Lysosomen-Fusion, die Produktion von TNF und die Degranulation und Aktivierung des Myelo-Peroxidase-Hyalinsystems.
- HtrA wirkt als Stressprotein antileukozytär.

Krankheiten. *B. melitensis* ist Erreger des Maltafiebers, *B. abortus* des Morbus Bang.

Therapie. Langfristige Gabe von Tetrazyklin, Rifampicin, Co-Trimoxazol.

Klinische Bedeutung der Bruzellose

Die Reihenfolge der meistbeteiligten *Brucella*-Arten lautet: *B. melitensis* (Maltafieber), *B. abortus* (Morbus Bang), *B. suis* und *B. canis*. Die Infektionen erfolgen meist nach einem direkten Kontakt mit infizierten Tieren bzw. ihren Produkten oder in einer vom Tier kontaminierten Umgebung. Die Hauptgefahr besteht im Genuss von Rohmilch und Milchprodukten (Käse, Butter).

Das Risiko kann durch Pasteurisation weitgehend eliminiert werden. Da sie aber in vielen südlichen Län-

dern nicht üblich ist, wird die Bruzellose aus diesen Gegenden häufig exportiert (Tourismus). Beruflich exponierte Personen sind Landwirte, Tierärzte und Metzger. Außerdem gilt die Bruzellose (besonders *B. melitensis*) in bakteriologischen Laboratorien als gefürchtete Laborinfektion.

Das Krankheitsbild äußert sich in Symptomen einer allgemeinen Infektion (Schwäche, Unwohlsein, Kopf- und Gelenkschmerzen mit undulierendem Fieber und Nachtschweißausbrüchen. Ein häufiger Befund ist auch die Splenomegalie.

4.3.3.5 Bacteroidaceae

Zu den für die Humanmedizin wichtigen Gattungen gehören die *Bacteroides*, *Porphyromonas*, *Prevotella* und *Fusobacterium*. Bei den durch diese Erreger verursachten Infektionen findet sich fast immer eine Mischflora. *Bacteroidaceae* gehören zur Normalflora der Schleimhäute des Respirations-, Intestinal- und Genitaltrakts. Als Vertreter dieser Gruppe soll hier *Bacteroides* erwähnt werden, auch weil sie bisher auch am besten untersucht wurde (*Bacteroides fragilis*).

Bacteroides

Charakteristika. Obligat anaerob, gramnegatives Stäbchen, häufig bekapselt.

Vorkommen. Der zu den Bakterien der normalen Darmflora gehörende Erreger findet sich zudem häufig in tiefen Zahntaschen.

Nachweis. Materialentnahme aus Punktion. Anzucht in Selektivmedien, denn hinsichtlich ihres Wachstums sind *Bacteroides* anspruchsvoll und verlangen neben Vitaminen und Aminosäuren (L-Cystin) einen Zusatz an Hämin.

Pathogenitätsfaktoren. Kapsel (häufig), Enzyme: Hämolysin, Leukozidin, Kollagenasen und ETBF als Enterotoxin.

Krankheiten. Peritonitiden, nekrotisierende Abszesse, Appendizitis, Leberabszesse, Zahnwurzeleiterungen.

Therapie. Indiziert sind Metronidazol und bei zahnärztlicher Behandlung Clindamycin.

- Einige Stämme von *B. fragilis* sind in der Lage, das Enterotoxin ETBF zu bilden. Dabei handelt es sich um eine Zink-Metalloprotease, die sowohl beim Menschen als auch bei Schwein und Pferd eine schwere Diarrhö auslösen kann. ETBF ist durch die PCR nachweisbar.

4.3.3.6 Vibrionaceae

Gestützt auf ihre DNA-Basenzusammensetzung und ihre phänotypischen Eigenschaften zählen zu dieser Familie die Gattung *Vibrio*, *Plesiomonas* und *Aeromonas*. Die für die Humanmedizin wichtigsten Vertreter dieser Bakterien sind *Vibrio cholerae* und *Vibrio parahaemolyticus*.

Vibrio cholerae

Charakteristika. Fakultativ anaerobe, gramnegative Stäbchen, monotrich begeißelt.

Vorkommen. Der Mensch ist die einzige Infektionsquelle. Vor allem in Ländern mit schlechten hygienischen Zuständen sind die Erreger in Süßwasser oder salzigem Brackwasser zu finden. Zudem im Stuhl von Erkrankten und Rekonvaleszenten.

Nachweis. Kulturelle Anzucht in Selektivmedien mit alkalischem pH und NaCl-Anteil von 2–5%. Materialentnahme aus Stuhl, Erbrochenem oder Duodenalsaft. Vibrionen sind halophil (salzfreundlich) und wachsen in üblichen Nährböden mit 2–5% NaCl. Als Selektivnährboden findet das TCBS-Agar (»thiosulfate citrate bile salts sucrose agar«) Anwendung.

Pathogenitätsfaktoren. Zu nennen sind:

- LPS
- Muzinase erleichtert den Erregern die Schleimschicht zu überwinden und bis zum Epithel vorzudringen.
- Cholera-toxin stört den Transport von Elektrolyten und Wasser der Wirtszelle (▣ Kap. 4.1.6.2, »Zellfunktionsändernde Toxine«).
- Neuraminase begünstigt die Toxinbindung.

Krankheiten. Cholera, massive Diarrhö.

Therapie. Substitution zum Wasser- und Elektrolytausgleich; zusätzlich Tetrazykline, Chinolone.

Vibrio cholerae: Übertragung und Krankheitsverlauf

Cholera-Bakterien werden durch verunreinigtes Trinkwasser und durch Verzehr von Lebensmitteln übertragen. Häufige Infektionsquellen sind roher oder ungenügend gekochter Fisch, Meeresfrüchte und Gemüse, das während der Lagerung oder Essenzubereitung mit den Bakterien in Kontakt gekommen ist.

Eine Übertragung direkt von Mensch zu Mensch ist zwar möglich, jedoch äußerst selten. Das Bakterium gelangt in den Dünndarm und produziert dort einen Giftstoff, der die Darmschleimhaut angreift. Nicht jeder, der mit Cho-

lera-Bakterien in Kontakt kommt, erkrankt auch daran. Viele infizierte Personen haben keine Beschwerden, scheiden aber den Erreger im Stuhl aus. Bei schlechten sanitären Bedingungen kommt es so rasch zu einer Verbreitung der Krankheit. Das dramatische Bild der klassischen Cholera imponiert durch massivste Reiswasser-ähnliche Durchfälle. Zu Beginn steht meist auch heftiges Erbrechen. Durch den Durchfall können bis zu einem halben Liter Flüssigkeit und Mineralsalze in der Stunde verloren gehen. Dieses muss zwingend notwendig ausreichend substituiert werden. Häufig treten Zeichen der Exsikkose auf, dazu Schock und Nierenversagen. Die schwere Cholera führt unbehandelt in bis zu 50% der Fälle zum Tode. Für Kinder ist die Cholera besonders gefährlich.

Vibrio parahaemolyticus

Charakteristika. Gramnegative, fakultativ anaerobe Stäbchen.

Vorkommen. Natürliches Habitat bilden Küstengewässer, in denen *Vibrio parahaemolyticus* Meerestiere kontaminiert.

Nachweis. Mit TCBS-Agar gelingt die Isolierung, auf dem die Kolonien blau oder grün verfärbt sind. Ihre Eigenschaft, bei 42°C zu wachsen, ist ein wichtiges Differenzierungskriterium. Serologisch wird zwischen 11 O-Gruppen und 41 Kapselantigenen unterschieden.

Krankheiten. Nach Genuss von rohem, *V.*-parahaemolyticus-haltigem Fisch oder Muscheln kann der Mensch an Gastroenteritis erkranken. Dabei können sich ähnliche klinische Erscheinungen einstellen wie bei der Salmonellose. In Japan kommen solche Lebensmittelvergiftungen während der Sommermonate vor, bedingt durch die nationale Sitte, Fischfleisch roh zu essen. Die Fische scheinen nur Träger von *V. parahaemolyticus* sein und erkranken selber nicht.

Therapie. Symptomatische Therapie der Diarrhö sowie Tetrazyklin, Ciprofloxacin.

4.3.3.7 Legionellen

Diese Erreger gehören zur Familie der Legionellaceae. Es existieren mehr als 44 Arten mit 66 Serogruppen, wobei alle für den Menschen potenziell pathogen sind. Für die Humanmedizin am bedeutsamsten ist *L. pneumophila* mit einem Anteil von 90%. Sie enthält 14 Serogruppen, wobei die Gruppen 1, 4 und 6 am wichtigsten sind.

Legionella pneumophila

Charakteristika. Aerobe, gramnegative und schwer anfärbbare, langsam wachsende Stäbchen.

Epidemiologie. Legionella pneumophila ist ein weltweit verbreiteter, saprophytischer Keim des Wassers. Er ist zwischen 0°C und 63°C resistent und gedeiht am besten bei Temperaturen zwischen 40–50°C. Hauptinfektionsquellen sind Warm- und Kaltwasseranlagen, Luftbefeuchter von Klimaanlage, Kühltürme, Sprudelmäner u. ä.

Nachweis. Der Nachweis gelingt zum einen auf einem Spezialagar, der 5% CO₂ enthält. Respiratorische Materialien (Sputum, Trachealsekret, bronchoalveoläre Lavage) sind besonders geeignet. Zum anderen ist ein Antigennachweis im Urin mittels ELISA möglich: die Antigenausscheidung setzt bereits nach 24 h ein und persistiert über mehrere Wochen. In der Regel werden aber nur Antigene der Serogruppe 1 nachgewiesen.

Pathogenitätsfaktoren. Die Pathogenese ist noch nicht vollständig geklärt. Die im Wasser vorhandenen Legionellen führen nicht direkt zu einer Gesundheitsgefährdung, sondern erst das Einatmen bakterienhaltigen Wassers als Aerosol. Da Legionellen ihre Virulenzgene intrazellulär aktivieren, scheinen infizierte Amöbenpartikel hinsichtlich der Übertragung besonders relevant zu sein.

Krankheiten. Legionellose; Pneumonie (Legionärskrankheit), Pontiac-Fieber.

Therapie. Doxzyklin, Makrolide (Erythromycin); Chinolone + Rifampicin.

Infektionswege der Legionella pneumophila

Das bekannte Dosis-Wirkungs-Paradoxon beim Auftreten von Legionellosen (fehlende Infektionen trotz kontaminierter Wassersysteme bzw. Infektion trotz minimaler Kontamination), erklärt die Infektion durch infizierte Amöben. Bei immunkompetenten Personen besteht eine Gesundheitsgefährdung durch Trinken von kontaminiertem Wasser nicht. Dagegen ist bei abwehrgeschwächten Patienten und bei Schluckstörungen (nach Operation im Kopf- und Nackenbereich) eine Infektion nach Aspiration möglich. Eine Übertragung von Legionellosen wird insbesondere mit o. g. technischen Systemen in Verbindung gebracht.

Die Erkrankung entwickelt sich bei Gesunden nach Einbringen der Erreger in die unteren Atemwege. Prädisponierend sind eine Immundefizienz unterschiedlicher Herkunft, z. B. chronische Krankheiten, Immunsuppression bei Organtransplantationen, zytostatische Behandlung von Leukämie oder anderen Malignomen, Zustand nach chirurgischen Eingriffen, Dauereinnahme von Kortikoiden und hohes Lebensalter. Nikotin- und Alkoholabusus können

ebenfalls disponierende Faktoren darstellen. Männer erkranken häufiger. Die Legionellose kann in Form zweier Krankheitsbilder auftreten: die klassische Legionellose bzw. Legionellen-Pneumonie und das Pontiac-Fieber.

- Die **klassische Legionellose** beginnt 2–10 Tage nach der Infektion mit uncharakteristischen Prodromalerscheinungen wie allgemeinem Unwohlsein, Gliederschmerzen, Kopfschmerzen, unproduktivem Reizhusten. Innerhalb weniger Stunden kommt es zu Thoraxschmerzen, Schüttelfrost, Temperaturanstieg auf 39–40,5°C, gelegentlich auch Abdominalschmerzen mit Durchfällen und Erbrechen. Infolge ZNS-Beteiligung kann es zur Benommenheit kommen, die bis zu schweren Verwirrheitszuständen führen kann. Die Röntgenuntersuchung des Thorax zeigt Hinweise für eine Pneumonie mit zunächst fleckiger Infiltration, später mit zunehmender Verdichtung ganzer Lungelappen. Die Erkrankung ist in der Regel durch das Auftreten auffallend schwerer Pneumonieformen gekennzeichnet, bei denen die üblichen Pneumonie-Erreger nicht nachgewiesen werden. Die Rekonvaleszenz ist meist langwierig. In einigen Fällen können nach der Erkrankung eine eingeschränkte Lungenfunktion oder Lungenfibrosen bestehen. In Abhängigkeit von Grundleiden und Therapiebeginn liegt die Letalität um 15%, bei unbehandelten immundefizienten Patienten kann sie bis auf 80% ansteigen.

- Das **Pontiac-Fieber** ist durch eine kurze Inkubationszeit von 1–2 Tagen und einen leichteren Verlauf gekennzeichnet. Die Krankheit beginnt mit Kopf-, Glieder-, Thoraxschmerzen, Husten, Fieber, gelegentlichen Verwirrheitszuständen. Trotz erheblichen Krankheitsgefühls erholen sich die Patienten in der Regel ohne antibiotische Therapie innerhalb von 5 Tagen fast vollständig.

4.3.3.8 Pseudomonaden

Die Pseudomonaden leben fast ausnahmslos als Saprophyten im Boden und im Süß- und Meerwasser sowie in bestimmten organischen Materialien. Sie stellen eine heterogene Gruppe von Mikroorganismen dar und sind an Krankheiten bei Mensch, Tier und Pflanzen beteiligt. Man unterscheidet zwischen dem Genus Pseudomonas und dem Genus Burkholderia. Andere Genera dieser Familie spielen in der Humanmedizin keine Rolle.

Pseudomonas aeruginosa

Charakteristika. Obligat aerobes, gramnegatives und polar monotrich begeißeltes Stäbchen. Es besitzt eine Oxidase und baut Glukose oxidativ ab.

Vorkommen. Die saprophytischen Pseudomonaden kommen ubiquitär in der Umwelt-Mikroflora vor und

4.3 · Spezielle Bakteriologie

spielen eine wesentliche Rolle in der Mineralisierung organischer Stoffe. Sie können monatelang überleben und sich vermehren, besonders im feuchten Milieu (Pflützenkeim). Sie sind auch bekannt als Lebensmittelverderber. Hauptreservoir ist der Darmtrakt von Warmblütern, insbesondere der menschliche.

Nachweis. Die genaue Typisierung wird durch eine Kombination verschiedener Typisierungsverfahren bestimmt. Serotypisierung mittels Objektträger-Agglutination und die sehr empfindliche Pyocintypisierung (Nachweis des Wirkungsspektrums des gebildeten Bacteriocins) sind die Regel.

- Charakteristisch für *P. aeruginosa* ist die Bildung eines blau-grünen Pigmentes, das Pyocyanin. Die optimale Wachstumstemperatur von *P. aeruginosa* beträgt, im Unterschied zu den meisten *Pseudomonaden*, ca. 37°C. Dieser Erreger wächst sogar bei 42°C, nicht aber bei 4°C.

Pathogenitätsfaktoren. Zu nennen sind:

- Exotoxin-A: hitzelabiles Protein, das durch Hemmung der Proteinsynthese zytotoxisch wirkt und die Bildung von Antikörpern stimuliert
- Elastase
- Kapsel: wirkt antiphagozytär

Der gleiche Pathogenitätsmechanismus des typischen A-B-Toxins findet sich auch bei der Diphtherie. Nach Endozytose und Fusion mit dem Lysosom löst sich die Disulfidbrücke des Toxins und die A-Kette gelangt in die Zelle. Die schon bekannt ADP-Ribosyltransferase überträgt die ADP-Ribose von NAD auf den Elongationsfaktor-2, der dadurch inaktiviert wird und die Proteinsynthese hemmt.

Krankheiten. Pneumonien, Infektionen des Respirationstraktes, Harnwegsinfektion, Wundinfektionen (zusammen mit *S. aureus*), insbesondere bei Brandwunden; nosokomiale Infektionen.

Therapie. Gegen viele Antibiotika resistent! Cefprozid, Carbapenem; Tazobactam; Aminoglykoside bei lokaler Anwendung.

Opportunistischer Krankheitserreger *P. aeruginosa*

Als opportunistischer Krankheitserreger kann *P. aeruginosa* verschiedenste Erkrankungen bei älteren Menschen, Immunsupprimierten, Säuglingen und Krankenhauspatienten verursachen. Bereits geringe Konzentrationen im Trinkwasser gelten als bedenklich, da unter ungünstigen Um-

ständen schwere Infektionen ausgelöst werden können. Daher ist *P. aeruginosa* ein definierter Krankheitserreger im Sinne der Trinkwasserverordnung.

***Burkholderia pseudomallei* (*Pseudomonas pseudomallei*)**

Charakteristika. *B. pseudomallei* und *B. mallei* weisen eine ähnliche Morphologie auf und sind nah verwandt. *B. mallei* ist als einzige Spezies der Familie der Pseudomonaden nicht begeißelt und somit unbeweglich.

Krankheiten. Sie gelten als Erreger der Melioidose oder Whitmore-Krankheit, einer überwiegend in Südostasien auftretende Infektionskrankheit, die durch kontaminiertes Wasser, Nahrungsmittel oder der Erde (Hautwunden) verursacht wird. Es treten Septikämien, Tuberkulose-ähnliche Lungenabszesse und lokale Geschwüre auf.

4.3.3.9 Campylobacter und Helicobacter

Der Genus *Campylobacter* zeigt sich phäno- und genotypisch uneinheitlich, sodass sich verschiedene Nomenklatorsysteme und laufend neue Arten ergeben. Gemäß der 16S-RNA-Sequenzierung sind 4 Genera phylogenetisch eng verwandt, darunter *Campylobacter* und *Helicobacter*.

- Ihre Empfindlichkeit gegenüber Sauerstoff ist eine gemeinsame wichtige physiologische Eigenschaft. Eine Sauerstoffkonzentration von 3–5% ist für das Wachstum dieser mikroaerophilen Bakterien unentbehrlich. Dabei dient der Sauerstoff als Wasserstoffrezeptor für die respiratorische Energiegewinnung.

Campylobacter jejuni

Charakteristika. Mikroaerophile, gramnegative Stäbchen mit einer Geißel an einem oder beiden Polen.

Vorkommen. Weltweite Verbreitung. Tiergedärme sind als Hauptreservoir der Erreger anzusehen.

Nachweis. Kulturelle Anzucht in Selektivnährböden und durch Inkubation von 42°C in mikroaerophilen Verhältnissen.

Pathogenitätsfaktoren. LPS, CDT-Toxin als Enterotoxin (»cytolethal distending toxin«), Zytotoxin.

Krankheiten. Enteritiden, Sepsis. Infektionen mit *Campylobacter jejuni* sind weltweit verbreitet und treten besonders in den warmen Sommermonaten auf. In Deutschland stehen sie hinter den Salmonellen an zweiter Stelle der Enteritiserreger. Die Erkrankung wird

überwiegend durch eine Nahrungsmittelinfektion verursacht. Hauptinfektionsquelle bilden unzureichend erhitztes Geflügelfleisch, nicht-pasteurisierte Milch und rohes Gehacktes. Häufigste Symptome der nicht von anderer Genese zu unterscheidenden Enteritis sind Diarrhöen (breiig bis massiv wässrig, teilweise blutig), Abdominalschmerzen, Fieber und Müdigkeit.

Therapie. Wenn nicht selbstlimitierend Makrolide, Doxycyclin.

! Cave

Campylobacter-Infektionen sind meldepflichtig.

Helicobacter pylori

Charakteristika. Mikroaerobe, gramnegative Stäbchen; lophotrich begeißelt.

Vorkommen. Es handelt sich um eine weltweit, nur beim Menschen vorkommende Infektion, die insbesondere bei hygienischen Mangelzuständen und in Gegenden auftritt, in denen Menschen auf engstem Raum leben.

Nachweis. Anzucht einer Kultur zur Resistenzprüfung; histopathologischer Nachweis; Urease-Schnelltest; Antikörperbestimmung mit ELISA; nichtinvasiver Atemtest.

Nachweis von Helicobacter pylori

- Beim **Urease-Schnelltest** werden Gewebeproben in harnstoffhaltige Testlösungen eingebracht. Bei Anwesenheit von *H. pylori* kommt es zur Spaltung des Harnstoffs und damit zum Farbumschlag. Der Schnelltest ist ein einfaches und preiswertes Testverfahren.
- Beim **nicht-invasiven Atemtest** wird mit Hilfe der Urease-Aktivität nach Einnahme von ^{13}C -markiertem Harnstoff im Falle einer Infektion der Harnstoff in Ammoniak und $^{13}\text{CO}_2$ gespalten. Der Anstieg der $^{13}\text{CO}_2$ -Konzentration in der Atemluft nach Respiration kann mit Hilfe eines Isotopen-Massenspektrometers gemessen werden.

Pathogenitätsfaktoren. Zu nennen sind:

- Urease spaltet Harnstoff, wodurch große Mengen an Ammoniak gebildet werden. Ammoniak dient dem Erreger dazu, sich vor dem sauren Milieu des Magenumens zu schützen.
- Phospholipasen erleichtern die Keimbeseidelung durch Angriff auf die Magenschleimhaut.
- Blockierung der Protonenpumpe bei Erstmanifestation führt zur Anazidität.
- VacA als Zytotoxin.

Krankheiten. Gastritis, Ulcus pepticum. Eine unspezifische Gastroenteritis ist von einer Erstinfektion mit *H. pylori* nicht zu unterscheiden. So treten nach einer Inkubationszeit von 5 Tagen Symptome wie Übelkeit und Erbrechen auf und vorübergehend kommt es zum Anstieg des pH im Magenumen auf 7, wobei die Schleimhaut jedoch vorerst intakt bleibt. Nach einigen Tagen beginnt dann häufig der Übergang ins chronische Stadium. Die Infektion mit *H. pylori* verursacht stets eine chronische Gastritis. Die Interaktion von Wirt-Keim und die Einwirkung exogener Noxen sind ausschlaggebend dafür, ob es nach Erstinfektion zum Auftreten einer chronisch aktiven Gastritis bzw. zur Ausbildung von Folgeerkrankungen wie Ulkuskrankheit, Magenkarzinom und MALT-Lymphom kommt. Häufig bleibt die Erkrankung auch ein Leben lang asymptomatisch und unerkannt.

Therapie. Indiziert ist eine Kombinationstherapie, für die es verschiedene Protokolle gibt, z. B.: Französische Tripeltherapie: Omeprazol + Metronidazol + Clarythromycin über 7–12 Tage.

Pathogenese der Gastritis

Die Einwirkung von Zytotoxinen auf die Magenschleimhaut bewirkt eine Schädigung der Mikrovilli und führt somit zu einer Schwellung der Epithelzelle mit vermehrter Durchlässigkeit der »tight junctions«. Bei *H. pylori* gibt es eine große genetische Variabilität. Die Virulenz bezüglich der Entstehung von Ulzera ist unterschiedlich. In diesem Zusammenhang wird besonders das zytotoxinassoziierte Gen A (cag-Gen) genannt, das durch eine vermehrte Produktion von proinflammatorischen Zytokinen (z. B. IL-1, IL-8 und TNF- α) eine intensivere Schädigung der Magenschleimhaut verursacht. Bei Infektionen mit *H. pylori* cagA-positiv findet sich klinisch ein höherer Entzündungsgrad der chronischen Gastritis und häufiger Ulzera als bei HP cagA negativ.

4.3.3.10 Enterobacteriaceae

Die Familie der Enterobacteriaceae ist in der Natur sehr verbreitet. Ihr natürliches Habitat befindet sich hauptsächlich in Darm von Tier und Mensch, wobei die Umwelt durch Ausscheidungen kontaminiert wird. Die Erreger leben als Symbionten, Saprophyten oder Parasiten und sind im Wasser und Erdboden, in Lebensmitteln und in der Luft zu finden. Außerdem fermentieren sie Glukose, reduzieren Nitrat zu Nitrit (Ausnahmen) und ihre Oxidasereaktion ist negativ.

4.3.3.10 Enterobacteriaceae

Klebsiella

Charakteristika. Fakultativ anaerobe, gramnegative, bekapselte Stäbchen.

Vorkommen. In der Natur weit verbreitet kommen sie im Darm und Schleimhaut des Nasopharynx von Mensch und Tier vor.

Nachweis. Durch den Besitz der Polysaccharidkapsel bildet *Klebsiella* in Kultur (McConkey-Agar) große schleimige Kolonien aus.

Pathogenitätsfaktoren. Antiphagozytäre Kapsel, Endotoxin, Fimbrien (Adhäsionsfaktor).

Krankheiten. Pneumonien (Friedländer-Pneumonie), Harnwegsinfektion, Infektionen pneumatisierter Räume im Gesichtsschädel, Bakteriämie.

Therapie. Cephalosporin der 3. Generation; Imipenem.

➤ Von den bekannten *Klebsiella*-Arten ist nur *K. pneumoniae* medizinisch relevant. Im Normalfall ist das Bakterium ungefährlich, kann aber bei Prädisposition (geschwächtes Immunsystem etc.) als Krankheitserreger auftreten und ist mit ca. 10% an nosokomialen Infektionen beteiligt.

Enterobacter

Charakteristika. Fakultativ anaerobe, gramnegative begeißelte Stäbchen.

Vorkommen. Weltweite Verbreitung; in Erde, Wasser, Pflanzen sowie im Respirations- und Darmtrakt von Mensch und Tier zu finden.

Nachweis. Anzucht einer Kultur; bunte Reihe (dient zur Überprüfung der Stoffwechselleistung gramnegativer Bakterien).

Pathogenitätsfaktoren. Kapsel, wenig virulent.

Krankheiten. Pulmonale Infektionen, Harnwegsinfektion, neonatale Meningitis, Wundinfektionen.

Therapie. Imipenem; Fluorchinolone (häufig resistent).

Serratia

Charakteristika. Fakultativ anaerobe, gramnegative begeißelte Stäbchen.

Vorkommen. Weltweite Verbreitung, seltener im menschlichen Darmtrakt; erhöhtes Risiko für intravenöse Drogenabhängige.

Nachweis. Kulturanzucht: bei Lichtabschluss wird das rote Pigment Prodigiosin gebildet.

Pathogenitätsfaktoren. DNase, Lipase, Gelatinase.

Krankheiten. Bei abwehrgeschwächten Personen: nosokomiale Infektionen, Harnwegsinfektion, Endokarditis, Meningitis.

Therapie. Cephalosporin der 3. Generation, Ciprofloxacin (Mehrfachresistenz); Imipenem.

Die blutende Hostie

Im Jahre 1263 sorgte das Wunder einer blutenden Hostie in Bolsena für Aufregung. Daraufhin richtete Papst Urban IV. einen neuen kirchlichen Feiertag ein: Fronleichnam. Dass ein rot gefärbtes Bakterium für diese Phänomene verantwortlich ist, wurde erst im 19. Jahrhundert herausgefunden. Das »Wunder der blutenden Hostien« ist durch den Befall des früher so benannten »Hostienpilz bzw. Bacterium prodigiosum« – heute als *Serratia marcescens* bekannt – zurückzuführen.

Proteus

Charakteristika. Fakultativ anaerobes, gramnegatives begeißeltes Stäbchen.

Vorkommen. Weit verbreitet in der Natur (Erde, Wasser), spielen in Fäulnisprozessen eine wichtige Rolle. Häufig im Tierdarm anzutreffen, beim Menschen nur schwach vertreten.

Nachweis. Anzucht einer Kultur; hohe Urease-Aktivität (pH-Anstieg); Selektivnährböden.

Pathogenitätsfaktoren. Urease: Milieuanpassung, bewegliche Geißeln begünstigen die Aszendierung im Urothel.

Krankheiten. Harnwegsinfektion, Abszesse, Sepsis, Meningitis.

Therapie. Amoxicillin/Clavulansäure; Fluorchinolone (meist resistent gegen Cephalosporin der 1. und 2. Generation).

4.3.3.11 Yersinia

Zum Genus *Yersinia* gehören die für die Humanmedizin wichtigen Spezies *Y. pestis*, *Y. enterocolica*, und *Y. pseudotuberculosis*. Die Zelle der *Yersinien* tendiert zu Pleomorphie und ist zwischen 18°C und 27°C beweglich, nicht aber ab 37°C.

➤ Im Gegensatz zu den anderen *Yersinien* ist *Y. pestis* unbeweglich.

Yersinia pestis

Charakteristika. Fakultativ anaerobes, gramnegatives, teilweise bekapseltes Stäbchen.

Vorkommen. Nagetiere sind asymptomatische Träger dieser Erreger. In endemischen Gebieten kann die Krankheit durch infizierte Rattenflöhe, Rattenbisse oder Aerosole infizierter Personen auf den Menschen übertragen werden.

Nachweis. Anzucht in Kultur; als Material wird Sputum, Blut oder Aspirat verwendet.

Pathogenitätsfaktoren. Zu nennen sind:

- Kapsel: antiphagozytär durch Bildung des Fraktion-1-Antigen (Fra-1)
- Phospholipase-D: sichert das bakterielle Überleben innerhalb des Flohdarms
- W-Antigen als Endotoxin
- Yersiniabactin als Hämaufnahmesystem
- Typ-III-Sekretionssystem: paralyisiert die Makrophagen durch kontaktabhängige Injektion der Effektorproteine

Krankheiten. Beulenpest, Pestpneumonie, Lungenpest, Sepsis.

Therapie. Zur Prophylaxe ist Tetracyclin indiziert, ansonsten Doxyzyklin, Co-Trimoxazol; in schwereren Fällen Fluorchinolone.

Krankheitsverläufe bei *Y. pestis*-Infektion

Der Biss eines Rattenfloh (*Xenopsylla cheenopsis*) kann das Bakterium unter die Haut bringen. Das Resultat ist die Beulenpest (regionale Lymphadenitis). Der Erreger wandert anschließend über das Lymphsystem zum nächst gelegenen Lymphknoten. Über einen Zeitraum von 2–7 Tagen entwickelt sich so eine schmerzhafteste Lymphadenitis. Bei der Pestseptikämie ohne sichtbare Lymphadenitis treten vermehrt Erschöpfung, septischer Schock, Kollaps, Blutungen und DIC (disseminierte intravasale Gerinnung) sowie Nekrosen an Extremitäten auf. Durch hämatogene Verbreitung der lokalen Beulenpest entsteht eine Pestpneumonie. Sie kann auch durch das Einatmen infizierter Tröpfchen hervorgerufen werden (primäre Pestpneumonie). Das Krankheitsbild ist dem der Pestseptikämie gleich und mit zusätzlicher Atemnot verbunden.

Nach erfolgloser Behandlung kann bei Kindern eine Pestmeningitis auftreten.

Yersinia enterocolica

Charakteristika. Fakultativ anaerobe, gramnegative und bekapselte Stäbchen.

Vorkommen. Weltweite Verbreitung; Hauptinfektionsquelle ist das Schwein, auch Rinder.

Nachweis. Anzucht in Kultur auf Selektiv-Nährböden: Cefsulodin-Irgasan-Novobiocin-Platte (CIN-Platte).

Pathogenitätsfaktoren.

- pYV (Plasmid für »yersinial virulence«): Plasmid
- Yop (»yersinia outer membran protein«): für die Invasion und antiphagozytär
- Enterotoxin

Krankheiten. Enteritis, Ileitis, Kolitis, Appendizitis, Sepsis.

Therapie. Chinolone; Co-Trimoxazol, Doxyzyklin.

Yersinia pseudotuberculosis

Vornehmlich bei Kindern und Jugendlichen verursacht dieser Erreger ein akutes Abdominalsyndrom mit mesenterialer Lymphadenitis und manchmal einer terminalen Ileitis. Der Übertragungsweg ist noch nicht geklärt, sodass man von einer Zoonose ausgeht.

4.3.3.12 Shigellen

Charakteristika. Fakultativ anaerobe, gramnegative Stäbchen.

Vorkommen. Fliegen gelten als asymptomatische Träger; weltweite Verbreitung; Infektionsquelle ist immer der Mensch (teilweise auch höhere Affenarten), den nach Erkrankung den Erreger ausscheidet.

Nachweis. Kulturanzucht; Material aus Stuhl von 3 aufeinander folgenden Tagen; bildet auf XLD-Agar rötliche Kolonien.

Pathogenitätsfaktoren. Shigatoxin: zyto-, entero- und neurotoxisches Protein.

Krankheiten. Bakterielle Ruhr, schwere Infektionen.

Therapie. Co-Trimoxazol; Chinolone.

Wirkmechanismus der Shiga-Toxine

Es gibt mehrere Shiga-Toxine, wobei einige von *E. coli* produziert werden und mit dem Shiga-Toxin von *Shigella dysenterica* verwandt sind.

Wirkmechanismus der Shiga-Toxine: Nach Bindung an den Rezeptor (»globotriosyl ceramid«) erfolgt die Endozytose und Fusion mit dem Lysosom, anschließend die Migration zum endoplasmatischen Retikulum. Nach Translokation der A1-Untereinheit kommt es nicht zur ADP-Ribosylierung, sondern zur Spaltung einer Glykosidbindung bei einem Adenin-Molekül der rRNA. Dadurch wird die Elongation



4.3 · Spezielle Bakteriologie

durch Behinderung einer Elongationsfaktor(l)-abhängigen Bindung von Aminoacyl-tRNA zum Ribosom verhindert. Folge ist ein Stopp der Proteinsynthese. Als Hauptzielzellen gelten Endothelzellen (thrombotische Mikroangiopathie).

Durch die Effekte von Shiga-Toxinen sind insbesondere das ZNS (vaskuläre Schäden), der Darm (enterotoxische Wirkung und vaskuläre Schäden – »rabbit ileal loop«) und die Niere (vaskuläre Schäden in den Glomeruli) betroffen.

4.3.3.13 Salmonella

Entsprechend der Antigenstruktur der Zellwandpolysaccharide oder O-Antigene und der Geißel- oder H-Antigene (Flagellin), ist das Genus *Salmonella* in mehr als 2500 Serotypen unterteilt. Aufgrund der O-Gruppen-Zugehörigkeit und der H-Antigenphase werden die Salmonellen in Übereinstimmung mit dem klassischen Kaufmann-White-Schema auch nach ihrer antigenetischen Formel in Serotypen (Serovar) eingeteilt.

Definitionsgemäß besitzt *Salmonella* keine Kapsel. Die Ausnahme hiervon bilden *S. typhi* und *S. paratyphi* mit einer Polysaccharidhülle (VI-Antigen), was von diagnostischer Bedeutung ist. Diese Hülle verursacht eine O-Inagglutininität.

Salmonella enteritidis

Charakteristika. Fakultativ anaerobe, gramnegative begeißelte Stäbchen.

Vorkommen. Indirekte Übertragung; die Erreger werden über Lebensmittel (Eier, Geflügel) aufgenommen.

➤ *S. enteritidis* vom Lysotyp 4, 6 und 8 ist besonders an das Huhn adaptiert. Dort befällt es die Ovarien mit der Folge der direkten Übertragung auf das Ei.

Nachweis. Erregernachweis im Stuhl auf Differenzialnährböden.

Differenzialnährböden für Salmonellen

Salmonellen vergären keine Laktose; daher müssen Differenzialnährböden entwickelt werden. Es werden Differenzialmedien mit Hemmstoffen verschiedener Selektivität verwendet, um die Begleitflora der Salmonellen auszuschalten. Beispiele für Differenzialnährböden geringer Selektivität sind Bromthymolblau-Agar (BTB) und McConkey-Agar. Nährböden mit mäßiger Selektivität sind Deoxycholat-Zitrat-Agar (DCLS) und *Salmonella-Shigella*-Agar (SS-Agar). Starke Selektivität besitzen Nährböden wie Brilliant-Grün-Agar (BG-Agar) und Anreicherungs-Bouillons wie Selenit und Tetrathionat.

Pathogenitätsfaktoren. Enterotoxin steigert die NaCl-Sekretion, Zytolysine, Typ-III-Sekretionssystem. Das

Typ-III-Sekretionssystem setzt sich aus mindestens 20 verschiedenen Proteinuntereinheiten zusammen und zeigt einen komplexen Aufbau. Die meisten der Unter-einheiten sind in der inneren Membran lokalisiert. Das Sekretionssystem ist ein Mechanismus, durch den pathogene Proteine in das Zytosol eukaryontischer Zellen translokiert werden. Die meisten inneren Membranproteine des Typ-III-Sekretionssystems sind zu Komponenten des Flagellensynthese-Apparates homolog.

Krankheiten. Gastroenteritis, Diarrhö (selbstlimitierendes Krankheitsbild).

Therapie. Chinolone.

Salmonella typhi

Charakteristika. Fakultativ anaerobe, gramnegative, begeißelte Stäbchen mit Kapsel.

Vorkommen. Mensch gilt als Dauerausscheider; Übertragung durch Schmierinfektion oder sekundär über Lebensmittel und/oder Trinkwasser.

Nachweis. Wie *S. enteritidis* + Virulenz-Kapsel-Antigen.

Pathogenitätsfaktoren.

- Adhäsine zur Kolonisation auf Darmepithelzellen
- Zytotoxin: Hemmung der Proteinsynthese
- Phospholipase-A

Krankheiten. Typhus, septisches Krankheitsbild ohne Durchfälle, aber mit ZNS-Symptomen und Fieber.

Therapie. Ciprofloxacin, Cephalosporine.

Verlauf einer Infektion mit Typhus abdominalis und Paratyphus

Typhus (*Typhus abdominalis*) und Paratyphus sind zyklische, systemische Infektionskrankheiten. Die Typhusbakterien adhären nach Aufnahme in die Magenpassage an den Peyerschen Plaques, wandern von dort in die M-Zellen bzw. Makrophagen ein, wo die Typhus-Salmonellen sich vermehren. Dadurch entstehen entzündliche Prozesse (lokale Ulzerationen und Schwellungen der Peyerschen Plaques), die jedoch nur sehr selten bereits eine Diarrhö verursachen. Das Auftreten von Leukozyten im Stuhl lässt sich bereits als erstes diagnostisches Zeichen verwenden; ein Keimnachweis zu diesem Zeitpunkt gelingt dagegen wesentlich seltener.

Nach einer Inkubationszeit von 7–21 (14) Tagen treten verstärkt und remittierend Fieber (z. T. über 40°C), relative Bradykardie, Übelkeit, Erbrechen, Kopf- und Gliederschmerz



zen sowie Anorexie auf. Diese grippeähnlichen Beschwerden sind oft noch mit Husten, belegtem Hals, Kältegefühl, Konfusion, Lethargie und Schwächegefühl verbunden und verstärken dadurch eine klinische Fehleinschätzung. Erst wenn die Typhusbakterien die Peyerschen Plaques verlassen, sich systemisch ausbreiten (Blutkultur) und im Zuge der Organmanifestationen weitere für Typhus typische Beschwerden und klinische Anzeichen erzeugen (Roseolen der Haut, Leber- und Milzschwellung, bronchitische Geräusche), ist ein Erregernachweis im Blut, später im Stuhl möglich.

Komplikationen wie Darmblutungen und -perforationen mit anschließender Peritonitis, Lungentyphus etc. können zum letalen Ausgang der Infektion führen. Bei nicht antibakteriell behandelten Patienten schließt sich nach einer Krankheitsphase von ca. 21 Tagen eine sehr lange Rekonvaleszenzperiode an (manchmal mit dem charakteristischen Haarausfall).

4.3.3.14 Escherichia

Die Gattung *Escherichia* umfasst eine Gruppe verschiedener Spezies, von denen *Escherichia coli* (*E. coli*) die bedeutendste darstellt. Die Bakterien der Spezies *E. coli* sorgen als natürliche Bewohner des Darmes für eine gute Verdauung. Außerhalb des Darmtraktes gilt *E. coli* als Indikator für Fäkalverunreinigungen von Trinkwasser und Lebensmitteln. Aufgrund der für Enterobacteriaceae typischen peritrichen Begeißelung sind die meisten *E.-coli*-Stämme beweglich und einige bilden eine Polysaccharidkapsel. Fimbrien, sowie konjugative Pili und Plasmide gehören ebenfalls zur Zellstruktur zahlreicher Stämme. Dieses hat eine erhebliche Bedeutung für wichtige biologische Aktivitäten (Adhäsion, Zuckervergärung, Colicin-Bildung, Hämolysinbildung, Enterotoxinbildung, Resistenz gegen Antibiotika, Schwermetalle und Ultraviolettlicht).

Da *E. coli* nicht anspruchsvoll ist, erfolgt die Züchtung auf den herkömmlichen bakteriologischen Nährböden. Zur Isolierung von *E. coli* eignen sich schwach selektive Nährböden wie Bromthymolblau-Laktose-Agar oder McConkey-Agar zur Hemmung grampositiver Bakterien. Gleichzeitig stellen sie Differenzialnährböden dar und erlauben somit eine schnelle Erkennung von Laktose-positiven Bakterien. Eine rasche routinemäßige Identifizierung ist möglich durch den Nachweis der Laktosevergärung und Indolbildung mit fehlender Aktivität gegenüber Zitrat und Harnstoff oder die Bildung von β -D-Glukuronidase. Eine zusätzliche biochemische Identifizierung ist nur in besonders pathologischen Situationen mit therapeutischen und/oder epidemiologischen Implikationen erforderlich.

In Ergänzung zu den kulturellen Untersuchungen können mittels PCR auch die Gene für verschiedene

Virulenzfaktoren respektive damit assoziierte Gene von diarrhögenen *E. coli* nachgewiesen werden. Um eine Verwechslung mit einer spezifischen Gruppe von *E. coli*, die vor allem bei Kindern auch epidemische Durchfälle verursachen kann (enteropathogene *E. coli*, EPEC), zu vermeiden, wird der Oberbegriff »enterovirulente *E. coli*« verwendet.

Alle Nachweise werden nach einer Vorkultur durchgeführt, sodass nur kultivierbare Organismen erfasst werden. Eine anschließende Resistenzprüfung ist nicht möglich.

Geeignete Untersuchungsmaterialien sind: Stuhl in Transportmedium, Rektalabstriche, Isolate.

Verschiedene Virulenzfaktoren bestimmen die Pathogenität von *E. coli*, die mit bestimmten pathologischen Zuständen assoziiert sind. Grundsätzlich unterscheidet man zwischen extraintestinalen und enteropathogenen Stämmen. Bei septikämischen Stämmen sind die Anwesenheit der Polysaccharidkapsel (Resistenz gegen Phagozytose) zur Erleichterung der Invasion, die Endotoxin-Wirkung des Lipoid-A, sowie das Aerobactin als System zum Erwerb von Eisen aus der Wirtszelle und die Resistenz gegen Komplement die Hauptvirulenzfaktoren. Solche Stämme kommen hauptsächlich bei neugeborenen Kindern vor.

Bei den enterischen Stämmen wird zwischen den verschiedenen pathogenetischen Situationen unterschieden, die entweder toxisch oder invasiv wirken.

! Cave

Seit wenigen Jahren sind als zusätzliche Gruppe von *E. coli* die enteroaggregativen *E. coli* bekannt (EAEC), die vorwiegend Säuglinge und Kleinkinder infizieren.

EIEC (enteroinvasive *E. coli*)

Charakteristika. Fakultativ anaerobe, gramnegative Stäbchen mit Kapsel und begeißelt.

Vorkommen. Erregerreservoir ist nur der Mensch.

Nachweis. Stuhlkultur; Kigler-Agar (H_2S -negativ).

Pathogenitätsfaktoren. Typ-III-Sekretionssystem: toxische Injektion, lokale Mukosainvasion.

Krankheiten. Ruhr-ähnliche Dysenterie.

Therapie. Substitution, selbstlimitierend.

ETEC (enterotoxische *E. coli*)

Charakteristika. Fakultativ anaerobe, gramnegative Stäbchen; mit Kapsel und begeißelt

Vorkommen. Erregerreservoir wahrscheinlich nur der Mensch; 50% aller Reisediarrhöen; vor allem aus warmen Ländern mit niedrigem Hygienestandard.

Nachweis. Identifizierung über (zahlreiche) Serovare.

Pathogenitätsfaktoren.

- 2 plasmidkodierte Enterotoxine:
 - LT: Cholera-ähnlich, hitzelabel
 - ST: hitzestabil
- Kolonisationsfaktoren: CFA-I, CFA-II

Krankheiten. Cholera-ähnliche Durchfälle; hohe Letalität bei Säuglingen.

Therapie. Substitution; selbstlimitierend bei Erwachsenen, immunkompetenten Personen.

EPEC (enteropathogene E. coli)

Charakteristika. Fakultativ anaerobe, gramnegative Stäbchen mit Kapsel und begeißelt.

Vorkommen. Erregerreservoir nur der Mensch; kommt oft in Kinderkliniken und Kinderheimen vor.

Nachweis. Stuhlkultur; Identifizierung über O-Gruppen.

Pathogenitätsfaktoren.

- Adhärenzfaktor (Intimin), plasmidkodiert: die Re-sorptionsfläche der darmepithelzellen wird bei der Adhäsion durch Zerstörung der Mikrovilli herabgesetzt.
- Shigella-like Toxin I
- Shigella-like Toxin II
- Enterohämolysin

Krankheiten. Klassische Säuglingsdiarrhö, Säuglingsdyspepsie, akute z. T. wässrige Durchfälle, Erbrechen.

Therapie. Wasser- und Elektrolytsubstitution.

Enterohämolytische E. coli (EHEC) – Verotoxin-bildende E. coli (VTEC)

Charakteristika. Fakultativ anaerobe, gramnegative Stäbchen mit Kapsel und begeißelt.

Vorkommen. Nahrungsmittel von Wiederkäuern (Rind, Schaf, Ziege); Fleisch, Milch, Tierkontakt.

Nachweis. Nachweis des Verotoxins; oft Serogruppe 157.

Pathogenitätsfaktoren.

- Verotoxine: plasmidkodierte shigellaähnliche Enterotoxine I und II: Herabsetzen der Proteinsynthese
- Adhärenzfaktoren: Intimin

Shiga-like-Toxine – SLT, Verotoxine – VT

Sie werden unter dem Begriff Shiga-Toxin- bzw. Verotoxin-bildende E. coli (STEC bzw. VTEC) zusammengefasst. Als EHEC werden diejenigen STEC/VTEC bezeichnet, die beim Menschen Krankheitserscheinungen auslösen. Sie werden aufgrund ihrer Antigenstruktur verschiedenen Serovaren zugeordnet. Der in Deutschland häufigste Serovar ist E. coli O157:H7. Auch andere Serovare wie E. coli O157:H⁺, O26:H11, O111:H⁺, O103:H2 und O145:H28 können häufig nachgewiesen werden. Im Zusammenhang mit EHEC-Erkrankungen des Menschen werden immer wieder neue Serovare ermittelt, sodass eine endgültige Definition humanpathogener STEC gegenwärtig nicht möglich ist. Aus diesem Grund ist bis auf weiteres jeder STEC/VTEC als potenzieller EHEC anzusehen.

Shiga-Toxine binden sich an spezielle Zellwandrezeptoren, vor allem im kapillaren Endothel, blockieren dort die Proteinsynthese und führen zum schnellen Zelltod. Zusätzlich besitzen viele EHEC einen Typ-III-Sekretionsapparat (s. Salmonella), mit dessen Hilfe sie weitere zelltoxische bzw. inhibierende oder modulierende Proteine direkt in die Zielzelle applizieren können. Das kann zu weiteren klinisch-pathogenen Effekten führen und dadurch die Virulenz der EHEC erhöhen. Leitmerkmal für diesen Typ-III-Sekretionsapparat ist das eae-Gen. Dieses Gen befähigt den Erreger u. a., sich an Darmepithelzellen anzuheften. Neben ihrer besonderen Virulenz besitzen die EHEC eine relativ große Umweltstabilität und eine gute Überlebensfähigkeit in saurem Milieu.

Krankheiten. Akute, lokal-entzündliche Prozesse im Dickdarm (Gastroenteritis) bis zu hämolytisch-urämischem-Syndrom (HUS) (meist bei Kindern <6 Jahren), hämorrhagischer Kolitis; thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (TTP).

Therapie. Wasser- und Elektrolytsubstitution.

Schwere Verlaufsform der EHEC-Infektionen

Bei 10–20% der Erkrankten entwickelt sich als schwere Verlaufsform eine hämorrhagische Kolitis mit Leibschmerzen, blutigem Stuhl und häufig mit Fieber. Säuglinge, Kleinkinder, alte Menschen und abwehrgeschwächte Personen erkranken erfahrungsgemäß häufiger schwer. Gefürchtet sind Komplikationen:

- Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) mit hämolytischer Anämie, Nierenversagen bis zur Anurie und thrombotischer Mikroangiopathie



- Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) mit Thrombozytopenie, Hautblutungen, hämolytischer Anämie und neurologischen Veränderungen.

Diese schweren Komplikationen treten unabhängig von der Schwere des vorangegangenen Verlaufes der EHEC-Infektion in etwa 5–10% der symptomatischen EHEC-Infektionen auf. Die Symptomatik hängt vom Ort der Primärschäden durch die Toxine ab. Die Letalität bei HUS und TTP ist besonders im Kindesalter hoch, oft kommt es zum akuten Nierenversagen mit Dialysepflicht, seltener zum irreversiblen Nierenfunktionsverlust mit chronischer Dialyse.

! Cave

Bei Infektionen mit EHEC keine Antibiotika – sonst droht eine Verschlechterung des Zustands.

4.3.4 Grampositive Stäbchen

4.3.4.1 Sporenbildende grampositive Stäbchen *Bacillus anthracis*

Charakteristika. Obligat aerobe, grampositive und begeißelte, sporenbildende, bekapselte Stäbchen.

Vorkommen. Natürlicher Lebensraum ist der Erdboden; Erreger werden durch Pflanzenfresser mit dem Futter aufgenommen; Infektionen beim Menschen erfolgen durch kontaminierte tierische Produkte.

Nachweis. Kulturelle Anzucht auf üblichen Nährböden; sichtbar weiße Kolonie mit typischen haarlockenähnlichen Ausläufern (Medusenhaut).

Pathogenitätsfaktoren.

- Kapsel – hochmolekulares Polypeptid; hemmt die Opsonierung und Phagozytose und ist verantwortlich für die Invasivität.
- Anthrax-Toxin: verursacht Ödembildung und wirkt letal.

Krankheiten. Hautmilzbrand, Lungenmilzbrand, Darmmilzbrand – je nach Eintrittspforte des Erregers.

Therapie. Prinzipiell alle Antibiotika; meist Penicillin G.

Anthrax-Toxin und Milzbrand

Das Anthrax-Toxin besteht aus 3 synergistisch wirkenden Proteinen: Das »protective antigen« (PA) ist ein immunogenes Protein und verantwortlich für die Bindung an der Zelle sowie der Translokation der Toxine EF (»edema fac-

tor«) und LF (»lethal factor«); EF ist eine Adenylatzyklase und verantwortlich für die Ödembildung, LF ist eine Ca- und Zn-abhängige Metallo-Endopeptidase und ist als Hauptpathogenitätsfaktor verantwortlich für die tödliche Wirkung. Die einzelnen Komponenten des Anthrax-Toxins sind ohne Wirkung. Der überwiegende Teil der humanen B.-anthracis-Infekte resultiert im Hautmilzbrand. Der nach 2–3 Tagen lokal entstehende Infektionsherd ähnelt einem Karbunkel. Von diesem Herd ausgehend kann es zur Septikämie kommen mit einer Absiedlung der Erreger in anderen Organen (Meningitis als Komplikation). Der prognostisch ungünstige Lungenmilzbrand entsteht durch Inhalation von erregerhaltigem Staub und der Darmmilzbrand, der mit Erbrechen und blutigen Diarrhöen einhergeht, kann nach Genuss kontaminierter Lebensmittel entstehen. Bei allen Formen kann die Milzbrandsepsis innerhalb weniger Stunden zum Tode führen.

> Cave

Keine chirurgische Intervention beim Hautmilzbrand.

Bacillus cereus

Charakteristika. Obligat aerobes, grampositives und sporenbildendes Stäbchen.

Vorkommen. Als Saprophyt ubiquitär im Boden und pflanzlichem Material verbreitet.

Nachweis. Anzucht auf Blutagar (hämolysierend); ELISA zum Nachweis des Enterotoxins.

Pathogenitätsfaktoren.

- Enterotoxine: emetisches Toxin (hitze-labil), Diarrhö-Toxin (hitze-stabil)
- Exotoxine: Amylase, Phospholipase, Protease, Kollagenase u. a.

Krankheiten. Lebensmittelintoxikation mit Erbrechen und Diarrhö, Tenesmen.

Therapie. Selbstlimitierend.

4.3.4.2 *Clostridium*

Das Genus *Clostridium* umfasst Bakterien, die als normale oder vorübergehende Kommensalen des Magen-Darm-Traktes und gelegentlich des Respirationstraktes bei Mensch und Tier verbreitet sind. Aufgrund von Darmausscheidungen in die Umwelt und wegen ihrer Widerstandsfähigkeit (Sporen) werden *Clostridien* im Boden, Abwasser, Pflanzen und Lebensmitteln gefunden.

Clostridium tetani

Charakteristika. Obligat anaerobe, grampositive Stäbchen mit Sporen und Geißel.

Vorkommen. Als normale oder vorübergehende Kommensalen des Magen-Darm-Traktes und gelegentlich des Respirationstraktes bei Mensch und Tier verbreitet; aufgrund von Darmausscheidungen in die Umwelt und wegen ihrer Widerstandsfähigkeit (Sporen) werden Clostridien im Boden, Abwasser, Pflanzen und Lebensmitteln gefunden.

Nachweis. Kulturanzucht (gelingt selten) auf festen Nährböden unter strikt anaeroben Verhältnissen; auf Blutagar diskrete Hämolyse sichtbar; Toxinnachweis im Wundmaterial (Tierversuch); PCR.

Pathogenitätsfaktoren.

- Tetanospasmin: neurotropes Exotoxin (■ Kap. 4.1.6.2) »Zellfunktionsändernde Exotoxine«
- Tetanolysin: Hämolyse

Krankheiten. Tetanus (Wundstarrkrampf: ■ Kap. 4.1.6.2).

- Therapeutisch ist eine stationäre Behandlung unbedingt erforderlich.

Therapie. Stationär erfolgen Wundreinigung und Wundexzision, Antibiotikabehandlung systemisch und lokal. Symptomatische Behandlung besteht in selektiven Muskelrelaxanzien; Tetanusimmunprophylaxe. Eine aktive Immunisierung mit Totimpfstoff wird empfohlen ab 3. Lebensmonat; im 6. Lebensjahr und dann alle 10 Jahre als Auffrischung.

Clostridium botulinum

Charakteristika. Obligat anaerobes, grampositives Stäbchen; mit Sporen, bekapselt und begeißelt.

Vorkommen. Im Erdboden und Wasser sehr verbreitet; Kontamination von Lebensmitteln.

Nachweis. Toxinnachweis (wie *C. tetani*).

Pathogenitätsfaktoren. Botulinus-Toxin als Exotoxin.

Krankheiten. Botulismus (Intoxikation): Lebensmittelvergiftung, wobei das Toxin mit der Nahrung aufgenommen wird (z. B. schlecht sterilisierte Konserven).

Therapie. Gabe eines polyvalenten Antitoxins; Intensivmedizinische Maßnahmen (Magenspülung, Laxanzien, Schockbehandlung etc.)

- Nach oraler Aufnahme und Resorption im Dünndarm verbreitet sich das Toxin hämatogen im Organismus. An den Synapsen der motorischen Endplatte des peripheren NS wird die Azetylcholin-Freisetzung gehemmt (■ Kap. 4.1.6.2).

Clostridium difficile

Charakteristika. Obligat anaerobes, grampositives Stäbchen, sporenbildend mit Kapsel und begeißelt.

Vorkommen. Weltweite Verbreitung; apathogen vorkommend im Darmtrakt von Mensch und Tier.

Diagnostik. Toxinnachweis durch PCR; Selektivnährböden.

Pathogenitätsfaktoren.

- Toxin-A: enterotoxisch: Gewebeschädigung der Kolonmukosa (pseudomembranöse Kolitis)
- Toxin-B: zytotoxisch: Elektrolytstörung mit Folge des Flüssigkeitsverlust

Krankheiten. Pseudomembranöse Kolitis, Diarrhö, Krämpfe.

- Eine durch *C. difficile* verursachte Kolitis tritt gehäuft unter Antibiotikatherapie als Folge der Dezimierung der normalen Keimflora auf.

Therapie. Beendigung der Antibiotikatherapie; in schweren Fällen Vancomycin.

Clostridium perfringens

Charakteristika. Obligat anaerobes, grampositives Stäbchen; meistens mit Kapsel und ohne Geißel (unbeweglich).

Vorkommen. Ubiquitär im Erdboden; Normalflora des Darmtraktes der meisten Tierarten.

Diagnostik. Anzucht auf Blutagar (Doppelhämolyse = vollständige Hämolyse gefolgt von einem unvollständigen Hämolysehof); serologischer Toxinnachweis.

Pathogenitätsfaktoren. α -Toxin: Phospholipase-C, wirkt nekrotisierend; Hämolsin.

Krankheiten. Gasbrand (Myonekrose), eitrige Entzündungen, Enteritis necroticans; Lebensmittelvergiftungen (Intoxikation durch *C. perfringens* Typ A).

Therapie. Hyperbare Sauerstofftherapie; Penicillin + Metronidazol/Clindamycin.

Pathogenitätsfaktoren von Clostridium perfringens

Derzeit sind 17 verschiedenen Pathogenitätsfaktoren bekannt, die in letale und nicht-letale Faktoren unterteilt werden können. Zu den letalen Faktoren gehören außer dem α -Toxin noch das β -Toxin, ϵ -Toxin (beide nekrotisierend und Gefäßpermeabilitäts-erhöhend) und das ι -Toxin (ADP-Ribosylierung, nekrotisierend, Gefäßpermeabilitäts-erhöhend). Zu den nicht-letalen Faktoren zählen außer dem **Hämolyysin** noch Kollagenasen, Hyaluronidasen, Proteinasen, Neuramidasen und Enterotoxine.

4.3.4.3 Nicht-sporenbildende grampositive Stäbchen**Corynebacterium diphtheriae**

Charakteristika. Fakultativ anaerobe, grampositive Stäbchen.

Vorkommen. Weltweite Verbreitung; der Mensch ist das einzige Erregerreservoir; in Deutschland bisher nur wenige Fälle bekannt; meist Tröpfcheninfektion.

Diagnostik. Kulturanzucht auf Löffler-Serum-Nährböden; Toxinnachweis auf ELEK-Platte (Präzipitation); Neisser-Färbung: Bakterien färben sich rosa, Polkörperchen (= Granula) zeigen dunkelblaue Färbung (Toxinnachweis).

Pathogenitätsfaktoren. Diphtherietoxin: phagenkodiert; einfaches A-B-Toxin.

Krankheiten. Rachendiphtherie; durch mögliche hämatogene Streuung auch Myokarditis, Herzinsuffizienz, Leberschäden, Nierenschäden, Lähmungen im Bereich motorischer Hirnnerven; Hautdiphtherie: nekrotisierende Entzündung.

Therapie. Antitoxintherapie mit Pferdeserum, Penicillin, Makrolide; zur Prophylaxe aktive Immunisierung mit Totimpfstoff (Toxoid), auch als Kombinationsimpfstoff mit Tetanus und Pertussis (DTP) bzw. Sechsfachimpfstoff mit Hib, HBV und Polio.

Verlauf der Diphtherie

Die Primärinfektion des Respirationstraktes betrifft hauptsächlich die Tonsillopharyngealregion, es kann aber auch eine laryngeale, nasale oder tracheobronchiale Primärinfektion vorliegen. Die Krankheit beginnt meist allmählich mit Halsschmerzen, Temperaturen bis zu 39°C, Schluckbeschwerden. Später kommt es zu Heiserkeit, Stridor, Gaumensegellähmungen, Lymphknotenschwellungen. Es entsteht eine Tonsillitis/Pharyngitis mit grau-weißen Pseudomembranen, die oft die Tonsillen überschreiten und sich

auf Gaumen und Uvula, gegebenenfalls auch bis zum Kehlkopf, ausbreiten. Bei dem Versuch, die Membranen zu entfernen, kommt es meist zu Blutungen. Als charakteristisch gilt ein süßlicher Geruch, der vom erfahrenen Arzt bereits in einigem Abstand wahrgenommen werden kann. Die Schwellung im Bereich des Halses kann unter Umständen so massiv sein, dass es zur Obstruktion der Atemwege (Krupp) und zum Ersticken kommen kann. Bei Kehlkopfdiphtherie dominieren zunächst Husten und Heiserkeit. Bei Patienten mit nasaler Diphtherie zeigt sich oft ein serosaniginöser ein- oder beidseitiger Ausfluss aus der Nase.

Die Haut-/Wunddiphtherie kommt vor allem in den Tropen vor. In westlichen Ländern insbesondere in bestimmten Gruppen, z. B. Alkoholikern und Drogensüchtigen. Es findet sich normalerweise eine Infektion mit *C. diphtheriae* auf dem Boden einer präexistierenden Dermatose/Verletzung. Das klinische Bild gleicht dem anderer sekundärer bakterieller Hautinfektionen.

Systemische Manifestationen (z. B. Tachykardie, Kreislaufkollaps) sind hauptsächlich auf die Wirkung des Diphtherietoxins zurückzuführen.

➤ **Toxide sind entgiftete Exotoxine, die ihre immunisierenden Eigenschaften behalten und (durch Bindung an ein Adjuvans) Anwendung bei Schutzimpfungen gegen Tetanus und Diphtherie finden.**

Listeria monocytogenes

Charakteristika. Fakultativ anaerobes, grampositives und begeißeltes Stäbchen.

Vorkommen. Weltweite, ubiquitäre Verbreitung; in Tier und Tierprodukten (Fleisch, nicht pasteurisierte Milch), Kompost, Abwässern, Erde, Pflanzen, auch gesunde Menschen als Träger.

Diagnostik. Kulturanzucht in Spezialnährböden (β -Hämolyse).

Pathogenitätsfaktoren. Listeriolysin-O als porenbildendes Protein führt zur Lyse der Phagosomenmembran der Wirtszelle und ermöglicht das Eindringen ins Zytoplasma (von Monozyten, Makrophagen u. a.)

Krankheiten. Listeriose.

Therapie. In schweren Fällen Ampicillin, Gentamicin.

Listeriose

Die Aufnahme von Listerien führt u. U. nur zu einer lokalen Besiedlung des Intestinaltraktes. Bei immunkompetenten Menschen kommt es nur selten zu einer Infektion und noch

4.3 · Spezielle Bakteriologie

seltener zu einer Erkrankung, die sehr häufig nur als leichte, uncharakteristische fieberhafte Reaktion verläuft. Die Gefahr einer manifesten Erkrankung besteht hauptsächlich für abwehrgeschwächte Personen wie Neugeborene, alte Menschen, Patienten mit chronischen Erkrankungen (z. B. Tumoren, AIDS), Personen mit Glukokortikoidtherapie, Transplantierte und Schwangere. Die manifeste Listeriose äußert sich mit grippeähnlichen Symptomen wie Fieber, Muskelschmerzen sowie u. U. auch Erbrechen und Durchfall. Es kann zur Sepsis kommen, die klinisch nicht von einer Sepsis anderer Genese unterschieden werden kann. Eine weitere wesentliche Manifestation ist die eitrige Meningitis. Grundsätzlich kann im Verlaufe einer Listeriose jedes Organ befallen werden. Nach Kontakt mit infizierten Tieren oder kontaminiertem Erdboden kann es zum Auftreten von lokalen papulösen oder pustulösen Hautläsionen kommen.

4.3.5 Säurefeste Stäbchen

4.3.5.1 Mykobakterien

Das Genus *Mycobacterium* besitzt einen oxidativen Stoffwechsel. Die Zellwand besteht aus Peptidoglykan mit Diaminopimelinsäure, Arabinose und Galaktose. Ihr hoher Lipidgehalt ist für sie charakteristisch und erklärt die schlechte Aufnahme der Gramfärbung und die Resistenz der Säureentfärbung von Fuchsinfarbstoffen. Nach einem von Runyon vorgeschlagenen Schema können Mykobakterien in vier Gruppen eingeteilt werden, basierend auf der Wachstumsgeschwindigkeit (langsam wachsende Mykobakterien brauchen mehr als sieben Tage, um sichtbare Kolonien zu bilden) und der Pigmentbildung (skotochromogene Arten bilden Pigment unabhängig von den Lichtverhältnissen, und photochromogene Arten brauchen Licht zur Pigmentbildung).

Wir halten uns an die Unterscheidung zwischen den klassischen Tuberkulose-Erregern, den Erregern der Lepra und atypischen Erregern.

Mycobacterium-tuberculosis-Komplex

Charakteristika. Obligat aerobe, schwach grampositive, säurefeste Stäbchen.

Vorkommen. Unter der Bezeichnung *M.-tuberculosis-Komplex* versteht man die Erreger der klassischen Tuberkulose der Säugetiere, wobei *M. tuberculosis* den Tuberkulose-Erreger beim Mensch darstellt und *M. bovis* die bedeutendste Rolle beim Tier spielt. Die Übertragung erfolgt durch Tröpfcheninfektion, auch eine indirekte Übertragung durch Staub oder Milch kommt vor.

Diagnostik. Kultur auf komplexe Nährböden, Material aus Morgensputum oder Magensaftaspirat; Hauttest (Mendel-Mantoux-Test); PCR.

Pathogenitätsfaktoren.

- Wachs-D: Mischung aus Mykolsäure, Peptiden und Polysacchariden: Resistenz und Adjuvanzwirkung
- Cordfaktor: Trehalose-6,6'-Dimycolat, hemmt die Leukozytenwanderung und verursacht Granulombildung

Krankheiten. Durch Aerosol in Lunge oder durch Nahrung in den Gastrointestinaltrakt ist die Ausbreitung in alle Organe möglich: Lungentuberkulose, Organtuberkulose (ZNS, intestinal, Haut).

Therapie. Standardkombination: INH (Isoniazid, Tuberkulostatikum: hemmt bakterielle Nukleinsäure- und Mycolsäuresynthese) + Ethambutol (Tuberkulostatikum: blockiert bakterielle DNA-Synthese) + Rifampicin (Tuberkulostatikum: hemmt bakterielle RNA-Polymerase).

Tuberkulose

Nach dem Eindringen des Erregers ins Gewebe erfolgt die Phagozytose durch (Alveolar-) Makrophagen. Dabei kommt es zur intrazellulären Vermehrung und durch den Transport in den Makrophagen zum Befall hiliärer bzw. mediastinaler Lymphknoten. Je nach Immunantwort des Wirts und der Virulenz des Erregers entstehen unterschiedliche Gewebeschädigungen und Verlaufsformen. Die charakteristische Proliferation der Lymphozyten und Stimulation der Makrophagenaktivität führt zu Mobilisation von Granulozyten und Bildung von Riesenzellen. Durch diese Zellreaktion wird die strukturelle Grundlage des tuberkulösen Granuloms hinsichtlich Fixierung und Lokalisation des Infektionsprozesses gebildet.

Mycobacterium leprae

Charakteristika. Obligat aerobe, schwach grampositive, säurefeste Stäbchen.

Vorkommen. Nur der Mensch als Reservoir, häufig in Entwicklungsländern.

Diagnostik. Direktpräparat aus Hautläsion; IgM-Bestimmung; nur kultivierbar im Lebewesen (Pfote des Gürteltiers).

Pathogenitätsfaktoren. Phenolisches Glykopeptid.

Krankheiten. Lepra, Morbus Hansen.

Therapie. Dreifach-Kombination: Dapson (Chemotherapeutikum mit bakteriostatischen Eigenschaften) + Rifampicin + Clofazimin.

MOTT (»other than Tbc«, auch nicht-tuberkulöse Mykobakterien)

Charakteristika. Obligat aerobe, schwach grampositive, säurefeste Stäbchen.

Vorkommen. Ubiquitär vorkommend in Umwelt (Wasser, Erde) und Schleimhäuten von Mensch und Tier.

Diagnostik. Anzucht in Kultur.

Pathogenitätsfaktoren. Wachs-D.

Krankheiten. Chronische Lungenerkrankungen, lokale Lymphadenitis bei Kindern und Adoleszenten; granulomatöse Entzündungen, v. a. bei AIDS.

Therapie. Chemotherapie je nach Erregerspezies.

Mykobakterien mit Resistenz gegen Antituberkulotika

Liegt der Verdacht einer Resistenz gegen ein Erstrangmedikament vor (Risikofaktoren: antituberkulöse Vorbehandlung und/oder Herkunft aus Ländern mit hoher Prävalenz resistenter *M.-tuberculosis*-Komplex-Stämme), so sollte die Chemotherapie immer mindestens mit Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid und Ethambutol oder Streptomycin begonnen werden. Spätestens nach 8 Wochen ist eine Modifizierung entsprechend der Resistenzlage möglich.

Isoniazid-Resistenz. Verabreichung von Rifampicin plus Ethambutol über 9–12 Monate, wenn initial mindestens 8 Wochen zusätzlich Pyrazinamid eingesetzt wurde.

Rifampicin-Resistenz. Sie ist sehr selten als isolierte Resistenz anzutreffen und meist Indikator für eine Multi-resistenz. Wahrscheinlich ist eine Gesamttherapiedauer von 12–16 Monaten notwendig. Eine Fortsetzung nach 12 Wochen erfolgt mit Isoniazid und Ethambutol.

Pyrazinamid-Resistenz. Diese besteht immer bei *M. bovis*, manchmal bei *M. africanum*, jedoch selten als isolierte Resistenz bei *M.-tuberculosis*-Komplex. Enthielt die initiale Therapie Isoniazid, Rifampicin und Ethambutol oder Streptomycin, dann sind Isoniazid und Rifampicin über 9 Monate und ein drittes Medikament über 3 Monate zu geben.

Streptomycin- und Ethambutol-Resistenz. Hier wird die Behandlung über 6 Monate mit Isoniazid plus Rifampicin fortgesetzt, wenn initial über 8 Wochen Isoniazid, Rifampicin und Pyrazinamid gegeben wurden.

4.3.6 Verzweigte Stäbchen

4.3.6.1 Nokardien

Charakteristika. Obligat aerobe, grampositive verzweigte Stäbchen.

Vorkommen. Weltweite Verbreitung in Erde und Feuchtbiotopen; seltene Infektionen, über Atemtrakt oder Hautwunden.

Diagnostik. Kulturanzucht; Material aus Sputum, Blut, Eiter, Liquor; Abstriche.

Pathogenitätsfaktoren. Keine bekannt.

Krankheiten. Überwiegend bei Immunsupprimierten pyogene Entzündungen mit zentralen Nekrosen, Monoinfektionen, Pneumonien.

Therapie. Co-Trimoxazol; Imipenem/Amicazin + Aminopenicillin.

4.3.6.2 *Actinomyces israelii*

Charakteristika. Obligat anaerobes, grampositives verzweigtes Stäbchen.

Vorkommen. Bestandteil der Normalflora des Mundes.

Diagnostik. Kulturanzucht; Quetschpräparat aus Drüsen.

Pathogenitätsfaktoren. Mischinfektion.

Krankheiten. Subchronischer bis chronischer Infektionsprozess: zervikofaziale Aktinomykose, durch Aspiration oder Deszendierung des Erregers auch Lungenaktinomykose; tumorartige bis nekrotisierende Affektionen; Abszesse können bis zur Haut durchbrechen – Fistelbildung.

Therapie. Penicillin, chirurgische Intervention.

4.3.6.3 *Propionibacterium*

Charakteristika. Obligat anaerobes, grampositives, verzweigtes Stäbchen.

Vorkommen. Teil der menschlichen Bakterienflora der Haut.

Diagnostik. Anzucht in Kultur: Fettsäurenachweis.

Pathogenitätsfaktoren. Lipase baut Bestandteile des Talgs ab.

Krankheiten. Entzündungsmediator bei Akne vulgaris, Bakteriämie, Fremdkörperinfektionen (Spritzenabszesse, Endokarditis durch künstliche Herzklappen u. a.).

Therapie. Penicillin; Co-Trimoxazol.

4.3.7 Zellwandlose Bakterien

4.3.7.1 Mycoplasma pneumoniae

Charakteristika. Fakultativ anaerobe, zellwandlose Bakterien.

Vorkommen. Weltweite Verbreitung; vorwiegend im oralen und respiratorischen Bereich; Übertragung durch Tröpfcheninhalation.

Diagnostik. Antikörper im Serum; Nativ mit Phasenkontrastmittelmikroskopie.

Pathogenitätsfaktoren.

- Adhäsine: Anheftung an Respirationsepithel
- Proteasen. Epitheldestruktion

Krankheiten. Entzündung der terminalen Bronchiolen, Obstruktion; Segmentalatelektasen (atypische Pneumonie).

Therapie. Tetrazyklin; Makrolide.

! Cave

In einem geringen Prozentsatz der Infektionen mit *Mycoplasma pneumoniae* kommt es zum Stevens-Johnson-Syndrom. Zudem kann es im Rahmen einer Mykoplasmeninfektion auch zu schweren Krankheiten wie Karditis, Enzephalitis etc. kommen.

4.3.7.2 Chlamydien

Die Morphologie der Chlamydien ergibt sich aus ihrem einzigartigen Entwicklungszyklus. Dieser ermöglicht den Bakterien die intrazelluläre Vermehrung und das extrazelluläre Überleben. Ihre Zellwand entspricht dem Muster von gramnegativen Bakterien und der Elementarkörper ist metabolisch minimal aktiv (Ruhephase). Die Infektion der Wirtszelle erfolgt durch die Adsorption von Elementarkörpern an Neuraminsäure-haltige Rezeptoren. Nach einem langsamen Endozytoseprozess mit anschließender Lysosomenverschmelzung beginnt

der Vermehrungsprozess im Phagosom. Dabei gestalten die Erreger die Organelle derart um, dass sie ihnen als Nische zur Vermehrung dienen.

Es entwickelt sich eine vegetative, nicht-infektiöse Form: der **pleomorphe Retikularkörper** (RK). Nach einer Vermehrungsphase durch Querteilung kommt es stufenweise zu Kondensierungsformen, die wieder zum infektiösen EK führen. Mit dem Absterben der Wirtszelle werden EK freigesetzt, und in etwa 30–40 h ist der Zyklus abgeschlossen. Im ganzen Zyklus hat die Wirtszelle verschiedene Enzyme, Nukleotide und besonders energiereiche Phosphate (ATP) zur Verfügung gestellt. Die Chlamydien gelten deshalb als »Energieparasiten«.

Chlamydia trachomatis

Charakteristika. Obligat intrazelluläre, zellwandlose Bakterien.

Vorkommen. Einziges Erregerreservoir ist der Mensch.

Diagnostik. Antigennachweis durch ELISA.

Pathogenitätsfaktoren. MOMP (»major outer membrane protein«).

Krankheiten.

- Serotypen A bis C: Trachom (chronische Keratokonjunktivitis), Gefäßproliferation, Lidverstellung, Erosion
- Serotypen D bis K: Einschluss (Schwimmbad-) Konjunktivitis, nicht-gonorrhöische Urethritis, reaktive Arthritis
- Serotypen L₁₋₃: Lymphogranuloma venerum

Therapie. Tetrazyklin; Makrolide; Chinolone.

Chlamydia psittaci/pneumoniae

Charakteristika. Obligat intrazelluläre, zellwandlose Bakterien.

Vorkommen. Vögel und Vogelmist sowie fast alle Haustiere als Hauptreservoir; Übertragung der Erreger durch Inhalation möglich (Haustiere).

Diagnostik. Kulturanzucht; Antikörpernachweis durch ELISA.

Pathogenitätsfaktoren. MOMP.

Krankheiten. Ornithose (Psittakose), atypische Pneumonie, Pharyngitis.

Therapie. Tetrazyklin.

4.3.7.3 Rickettsiaceae

Rickettsien sind eine Gruppe von Erregern, die als obligate Zellparasiten von eukaryontischen Zellen grundsätzlich durch blutsaugende Arthropoden (Flöhe, Milben, Läuse, Zecken) übertragen werden.

Rickettsia

Charakteristika. Kokkoide bis stäbchenförmige, obligate Zellparasiten.

Vorkommen. Übertragung durch Arthropoden.

Diagnostik. Antikörpernachweis im Serum.

Pathogenitätsfaktoren. Durch den Biss (z. B. Zecke) gelangt der Erreger ins Blut, anschließend folgen Invasion in das Gefäßendothel, intrazelluläre Vermehrung und hämatogene Aussaat.

Krankheiten. Fieber (Zeckenbiss-Fieber, Fleck-Fieber), Exantheme, Gefäßschädigungen bis Herz-Kreislauf-Versagen, späte Rezidive (Brill-Zinser-Krankheit).

Therapie. Tetrazyklin; Chloramphenicol.

Coxiella burnetti (zu Rickettsiaceae gehörend)

Charakteristika. Aerobe, gramnegative kokkoide Stäbchen; Keimwachstum und Keimvermehrung nur in lebender Wirtszelle.

Vorkommen. Nutztiere (Paarhufer), die die Erreger in Urin, Kot, Milch ausscheiden; Infizierung durch Einatmen erregerehaltigen Staub.

Diagnostik. PCR; Antikörpernachweis.

Pathogenitätsfaktoren. LPS.

Krankheiten. Q-Fieber, atypische Pneumonien; Q-Fieber-Endokarditis, grippeähnliche Erkrankungen mit akutem Beginn, hohem Fieber und zumeist starken Kopfschmerzen. Dazu kommen Myalgien und teilweise Lungeninfiltrate.

Therapie. Doxyzyklin; Makrolide.

! Cave

An einer Endokarditis erkranken meist Männer mit vorgeschädigten oder künstlichen Herzklappen betroffen, in 50% der Fälle ist die Aortenklappe betroffen.

4.3.8 Spirochäten

Spirochäten sind spiralförmige Bakterien mit ähnlicher Zellstruktur und speziell aufgebauten Bewegungsapparat. Die Bakterienzelle besteht aus einer Zytoplasmamembran, einer Zellwand aus Peptidoglykan und einer mehrschichtigen Hülle, ähnlich der von gramnegativen Bakterien. Die Geißeln des Bewegungsapparates sitzen terminal. Die Bewegung, die in einem viskosen Milieu besonders aktiv ist, kommt durch Flexion oder schraubenartige Bewegungen zustande.

4.3.8.1 Treponema pallidum

Charakteristika. Mikroaerophile, spiralig gekrümmte Stäbchen.

Vorkommen. Weltweite Verbreitung; besiedeln menschliche Schleimhäute und sind außerhalb nicht lebensfähig; Übertragung durch Geschlechtsverkehr.

Diagnostik. Dunkelfeldmikroskopie; verschiedene Antikörpertests.

Pathogenitätsfaktoren. Folgende Faktoren spielen eine Rolle:

- Phosphodiesterase: In der äußeren Membran integriert neutralisiert sie Antikörper durch Bindung am Fc-Teil (IgG, IgA, IgD).
- Einlagerung von MHC-I-Molekülen des Wirts in die Oberfläche des Erregers führt zu Störungen von Regulationsvorgängen zwischen Immunzellen.

Krankheiten. Syphilis (Lues).

Therapie. Penicillin G.

Stadien der Syphilis

Die Lues oder Syphilis wird in mehrere Stadien eingeteilt:

- **Primäre Syphilis (Lues I):** Klinische Zeichen des Primärstadiums der Syphilis sind: eine derbe Induration an der Eintrittspforte des Erregers, aus der im Verlauf ein schmerzloses Ulkus entsteht (Synonyme: Primäraffekt, Ulcus durum, harter Schanker), regionale Lymphadenopathie. Das Ulcus durum bildet mit den geschwollenen Lymphknoten den sog. Primärkomplex.
- **Sekundäre Syphilis (Lues II):** Diese Phase der hämatogenen und lymphogenen Aussaat beginnt 4–10 Wochen nach der Infektion und kann durch eine vielfältige klinische Symptomatik gekennzeichnet sein.
- **Tertiäre Syphilis (Lues III):** Bei unbehandelter und nicht spontan ausgeheilter Frühsyphilis können nach



4.3 · Spezielle Bakteriologie

einer bis zu mehreren Jahren dauernden Phase ohne klinische Symptomatik (Lues latens) folgende Erscheinungen auftreten: tuberöse Hautveränderungen, ulzerierende granulomatöse Veränderungen, sog. Gummen (dabei kann jedes Organ beteiligt sein), kardiovaskuläre Veränderungen (Mesaortitis luetica, Aneurysmen).

4.3.8.2 *Borrelia recurrentis/burgdorferi*

Charakteristika. Mikroaerophile, gramnegative, spiralig gekrümmte Stäbchen.

Vorkommen. Übertragung der Erreger durch »Stich« verschiedener Schildzecken (*B. burgdorferi*: in Europa durch die Gattung »Ixodes ricinus«) und Läuse (*B. recurrentis*). *B. recurrentis* ist in Europa heute kaum noch vorhanden; Vorkommen noch in Afrika, naher Osten, Indien und Mittelamerika.

Diagnostik. Antikörpernachweis, ELISA.

Pathogenitätsfaktoren. Keine bekannt.

Krankheiten.

- *B. burgdorferi*: Lyme-Krankheit mit 3 Stadien: Erythema migrans, Lymphadenosis cutis benigna und Mono- oder Oligoarthritis
- *B. recurrentis*: Rückfallfieber, gekennzeichnet durch ein schweres Krankheitsbild mit hohem Fieber, starke Kopf- und Gliederschmerzen, Übelkeit, Hepatosplenomegalie und leichtem Ikterus

Therapie. *B. burgdorferi*: Stadium 1: Tetrazyklin; Stadium 2: Cephalosporin der 3. Generation. *B. recurrentis*: Tetrazyklin, Erythromycin, Doxycyclin.

4.3.8.3 *Leptospira icterohaemorrhagica* (Untergruppe von *L. interrogans*)

Charakteristika. Aerobe, gramnegative und spiralig gekrümmte Stäbchen.

Vorkommen. Typische Zoonose; Erreger kommen weltweit bei Mensch und Tier vor; Ausschlaggebend sind Ausscheidungen des Erregers im Harn (und Kot) von infizierten Tieren.

Nachweis. Dunkelfeldmikroskopie; Antikörpernachweis.

Pathogenitätsfaktoren. Endotoxine, Zytotoxine, Adhäsine.

Krankheiten. Leptospirose, Morbus Weil (Weil-Krankheit).

Therapie. Erfolgreiche Therapie nur in der 1. Phase möglich: Tetrazyklin, hochdosiertes Penicillin.

Krankheiten der Leptospiren

Leptospiren sind grippeähnliche Infektionen mit zweiphasigem Fieberverlauf: in der ersten, ca. 3- bis 8-tägigen Phase erfolgt die Septikämie mit Fieber, Myalgien, Neuralgien, Konjunktivitis etc. und anschließendem Temperaturabfall. Die zweite Phase beginnt mit einem Fiebrückfall und Organbeteiligungen wie Meningitis, Ikterus und Nephritis.

In Kürze

Erreger, erregerspezifische Erkrankung und mögliche Therapie

Bakterien

Häufig induzierte Erkrankungen

Mögliche Therapie

Grampositive Staphylokokken

Staph. aureus

- Invasive Infektionen: Furunkel, Karbunkel, Otitis, Sinusitis, Pneumonie, Sepsis etc.
- Toxinbedingte Infektionen: Impetigo bullosa, Pemphigus neonatorum, Dematitis exfoliativa, TSSS, Lebensmittelvergiftung

- Methicillinempfindlich: Penicillin G¹, Penicillin V², Cephalosporine der 1. und 2. Generation, Amoxicillin/Clavulansäure
- Methicillinresistent: Flucloxacillin, Vancomycin, Teicoplanin

Staph. epidermidis

Infektionen an implantierten Fremdkörpern, Peritonitis, Endokarditis (vorgeschädigte Herzklappen)

Vancomycin in Kombination mit Rifampicin und/oder Aminoglykosid



Staph. saprophyticus	Harnwegsinfektion, Honeymoon-Zystitis	Oralcephalosporine, Co-Trimoxazol
<i>Grampositive Streptokokken</i>		
S. pyogenes (Serotyp A)	Lokale Infektionen, Scharlach, Angina, Wund- und Hautinfekte, Myelitis, Meningitis, später: rheumatisches Fieber, Erythema nodosum	Penicillin G, V, Cephalosporin der 3. Generation, Makrolide
S. agalacticae (Serotyp B)	Perinatale Infektionen, Neugeborenen-sepsis, -meningitis, Wundinfekte, Harnwegsinfektion	Ampicillin, Penicillin G
S. viridans	Endocarditis lenta, Karies (S. mutans)	Endocarditis lenta: Penicillin + Aminoglykosid
S. faecalis	Endogene Harnwegsinfektion, Peritonitis, Endokarditis	Ampicillin, Amoxicillin, Penicillin G
S. pneumoniae (Pneumokokken)	Lobärpneumonie, Otitis, Sinusitis, Haubenmeningitis, Konjunktivitis, Sepsis	Penicillin, Cephalosporin der 3. Generation, Makrolide
<i>Gramnegative Kokken – Neisserien</i>		
Neisseria meningitis	Meningitis, Sepsis, Waterhouse-Friedrichsen-Syndrom, Arthritis purulenta, Endokarditis	Cephalosporin der 3. Generation, Prophylaxe bei Kinder mit Rifampicin
Neisseria gonorrhoeae	Gonorrhö (Tripper), Zervizitis, Adnexitis, Urethritis, Prostatitis, Neugeborenenkonjunktivitis	Penicillin, Cephalosporin der 3. Generation, Créde-Prophylaxe bei Neugeborenen
<i>Gramnegative Stäbchen</i>		
Haemophilus influenzae	Pneumonie, Sinusitis, Otitis media, Laryngitis, Epiglottitis, Konjunktivitis, Meningitis	Ampicillin, Cephalosporin der 3. Generation
Pasteurella multocida	Infektion durch Biss- oder Kratzwunde, regionale Lymphadenitis, Osteomyelitis, Tendovaginitis, Meningitis, Peritonitis, Harnwegsinfektion, chronische Lungeninfektion	Penicillin G; prophylaktisch Augmentan nach Bisswunde
Bordetella pertussis	Keuchhusten, Lymphozytose	Makrolide, Chinolone
Brucella spp.	B. melitensis: Maltafieber B. abortus: Morbus Bang	Tetrazyklin, Co-Trimoxazol
Bacteroides	Peritonitiden, nekrotisierende Abszesse, Appendizitis, Lebrabszesse, Zahnwurzeleiterungen	Metronidazol; bei Zahnbehandlungen: Clindamycin



Vibrio cholerae	Cholera, massive Diarrhö	Wasser- und Elektrolytsubstitution, zusätzlich Tetracykline, Chinolone
Legionella pneumophila	Legionellose, Pneumonie, Pontiac-Fieber	Doxyzyklin, Makrolide; Chinolone + Rifampicin
Pseudomonas aeruginosa	Pneumonie, Infektion Respirationstrakt, Harnwegsinfektion, (Brand-)Wundinfektion, nosokomiale Infektionen	Ceftazidim, Carbapeneme; Tazobactam Lokal: Aminoglykoside
Campylobacter jejuni	Enteritiden, Sepsis, (Guillain-Barré-Syndrom?)	Makrolide, Doxyzyklin
Helicobacter pylori	Gastritis, Ulcus pepticum	Omeprazol + Metronidazol + Clarithromycin (französische Tripeltherapie)
<i>Enterobacteriaceae</i>		
Klebsiella pneumoniae	(Friedländer-)Pneumonie, Harnwegsinfektion, Infektionen pneumatisierter Räume des Gesichtschädels, Bakteriämie	Cephalosporin der 3. Generation; Imipenem
Enterobacter	Pulmonale Infektionen, Harnwegsinfektion, neonatale Meningitis, Wundinfektionen	Imipenem; Fluorchinolone (häufig resistent!)
Serratia	Nosokomiale Infektionen, Endokarditis, Harnwegsinfektion, Meningitis	Cephalosporin der 3. Generation, Ciprofloxacin; Imipenem
Proteus	Harnwegsinfektion, Abszesse, Sepsis, Meningitis	Amoxicillin/Clavulansäure; Fluorchinolone
Yersinia pestis	Beulen- und Lungenpest, Pestpneumonie, Sepsis	Doxyzyklin, Co-Trimoxazol; Fluorchinolone; prophylaktisch Tetracyklin
Yersinia enterocolica	Enteritis, Ileitis, Kolitis, Appendizitis, Sepsis	Chinolone; Co-Trimoxazol, Doxyzyklin
Shigella	Bakterielle Ruhr, schwere Infektionen	Co-Trimoxazol; Chinolone
Salmonella enteritidis	Gastroenteritis, Diarrhö	Chinolone
Salmonella typhi	Typhus	Ciprofloxacin, Cephalosporine
EIEC (enteroinvasiv) ³	Ruhr-ähnliche Dysenterie	Selbstlimitierend
ETEC (enterotoxisch) ³	Cholera-ähnliche Durchfälle	Substitution (selbstlimitierend)
EPEC (enteropathogen) ³	Säuglingsdiarrhö, Erbrechen	Substitution von Wasser und Elektrolyten
EHEC (enterohämolytisch) ³	Hämolytisch-urämischem-Syndrom, hämorrhagische Kolitis, TPP	Substitution von Wasser und Elektrolyten



Grampositive sporenbildende Stäbchen

Bacillus anthracis	Haut-, Lungen- und Darmmilzbrand	Alle Antibiotika, meist Penicillin G
Bacillus cereus	Lebensmittelvergiftung	Selbstlimitierend
Clostridium tetani	Tetanus	Stationäre Behandlung, Wundexzision, Immenserum zur antitoxischen Therapie, Muskelrelaxanzien
Clostridium botulinum	Botulismus, Lebensmittelvergiftung	Polyvalentes Antitoxin, Intensivtherapie
Clostridium difficile	Pseudomembranöse Kolitis, Diarrhö	Beendigung Antibiotikatherapie, Vancomycin in schweren Fällen
Clostridium perfringens	Gasbrand, eitrige Entzündungen, Enteritis, Lebensmittelvergiftung	Hyperbare O ₂ -Therapie; Penicillin + Metronidazol/Clindamycin

Grampositive nicht-sporenbildende Stäbchen

Corynebacterium diphtheriae	Rachendiphtherie; durch Streuung auch Myokarditis, Herzinsuffizienz, Leber- und Niernschäden, Lähmung im Bereich motorischer Hirnnerven; Hautdiphtherie	Antitoxintherapie mit Pferdeserum; Penicillin, Makrolide, zur Prophylaxe aktive Immunisierung mit Totimpfstoff (Toxoid), auch als Kombinationsimpfstoff mit Tetanus und Pertussis (DTP) oder Sechsfach
Listeria monocytogenes	Listeriose	Ampicillin, Gentamycin

Säurefeste Stäbchen – Mykobakterien

M. tuberculosis	Lungen- und/oder Organtuberkulose	Isoniazid + Ethambutol + Rifampicin
M. leprae	Lepra, Morbus Hansen	Dapson + Rifampicin + Clofazimin
MOTT	Chronische Lungenerkrankungen, lokale Lymphadenitis, granulomatöse Entzündungen (v. a. bei AIDS)	Chemotherapie je nach Erregerspezies

Säurefeste verzweigte Stäbchen

Nokardien	Pyogene Entzündungen, Monoinfektionen, Pneumonien	Co-Trimoxazol; Imipenem/Amicazin + Aminopenicillin
Actinomyces israelii	Zervikofaziale Aktinomykose, auch Lungenaktinomykose	Penicillin, chirurgische Intervention
Propionibacterium	Akne vulgaris, Bakteriämie, Fremdkörperinfektion	Penicillin; Co-Trimoxazol

Zellwandlose Bakterien

Mycoplasma pneumoniae	Entzündung terminaler Bronchiolen, Segmentalatelektase	Tetrazyklin; Makrolide
-----------------------	--	------------------------



Chlamydia trachomatis	Trachom (Serotyp A–C), Konjunktivitis (Serotyp D–K), Lymphgranuloma venerum (Serotyp L ₁₋₃)	Tetrazyklin; Makrolide; Chinolone
Chlamydia psittaki/pneumoniae	Ornithose, atypische Pneumonie, Pharyngitis	Tetrazyklin
Rickettsia ⁴	Zeckenbissfieber, Fleckfieber, Exantheme, Brill-Zinser-Krankheit	Tetrazyklin; Chloramphenicol
Coxiella burnetti ⁴	Q-Fieber (-Endokarditis), atypische Pneumonien	Doxyzyklin; Makrolide
<i>Spirochäten</i>		
Treponema pallidum	Syphilis (Lues)	Penicillin G
Borrelia recurrentis	Rückfallfieber	Tetrazyklin, Erythromycin, Doxycyclin
Borrelia burgdorferi	Lyme-Krankheit	Stadium 1: Tetrazyklin Stadium 2: Cephalosporin der 3. Generation
Leptospira icterohaemorrhagica	Leptospirose	Tetrazyklin; hochdosiert Penicillin

¹ Penicillin G
² Penicillin V
³ Bei Infektionen mit EHEC keine Antibiotika – sonst Verschlechterung des Zustands!
⁴ Obligate Zellparasiten

4.4 Einführung in die Parasitologie

Parasiten sind Lebewesen, die in oder auf einem artfremden Wirt leben und von ihm Nahrung beziehen, wobei die stammesgeschichtlich »jungen« Parasiten häufig schädlicher sind. Unter dem Begriff »Parasiten« versteht man i. d. R. eukaryonte, ein- oder mehrzellige Infektionserreger – im Gegensatz zu den »abiotischen« Viren und den prokaryonten Bakterien. Parasitäre Infektionen gehören weltweit zu den häufigsten Infektionskrankheiten überhaupt. Parasiten zeichnen sich durch eine enorm breite biologische Vielfalt aus: protozoale Parasiten, die in der Umwelt in Zystenform überleben. Mehrzellige Parasiten mit komplexen Lebenszyklen, die für ihre Entwicklung, Reifung und Differenzierung zu adulten Infektionserregern mehrere Wirtsorganismen erfordern.

In nicht wenigen Situationen haben sich diese auf Wirtsorganismen angewiesenen Parasiten so gut an ihren »Wirt« angepasst, dass auch langdauernde Infektionen häufig relativ symptomarm verlaufen. Oft sind es

»Dead-end«-Situationen mit falschen Wirtsorganismen, bei denen schwere Krankheiten auftreten und in denen sich die Parasiten daher nicht weiterentwickeln können. Die geographische Verbreitung solcher auf Wirtswechsel angewiesenen parasitären Infektionserreger wird durch das Habitat der Wirtsorganismen bestimmt.

Die folgenden Informationen geben einerseits eine Übersicht über die Vielfalt der Parasiten und andererseits einen Überblick über einige grundsätzliche Konzepte der medizinischen Parasitologie.

Die Parasiten werden in drei Gruppen eingeteilt:

- Parasitierende Einzeller – **Protozoen**
- Parasitierende Würmer – **Helminthen**
- Parasitierende Gliederfüßer – **Arthropoden**

4.4.1 Protozoen

Bei den Protozoen handelt es sich um einzellige Eukaryonten von ca. 2–100 µm Größe. Sie sind fakultativ anaerob und chemoheterotroph. Ihre Nährstoffverwer-

tung erfolgt mittels Endozytose (Phago-, Pinozytose) über Verdauungsvakuolen (Phagolysosom) und Speichervakuolen sowie abschließender Exozytose nicht verwertbarer Substanzen. Protozoen zeichnen sich außerdem durch ihr hohes Vermehrungspotenzial und der Synthese einer Zystenwand aus, um ihr Überleben zu sichern.

Protozoen werden in 4 Gruppen eingeteilt:

- **Rhizopoden** (Amöben)
- **Flagellaten** (Geißeltierchen)
- **Ciliaten** (Wimpertierchen)
- **Sporozoen** (Sporentierchen)

4.4.1.1 Rhizopoden

Parasitäre Amöben können Verursacher von Darm- und ZNS-Erkrankungen sein. Die Amöben oder Wechseltierchen sind weit verbreitete, ihre Gestalt laufend ändernde Einzeller ohne feste Körperform. Die wohl bekannteste Art ist *Amoeba proteus*.

Es gibt Arten, die nur Bruchteile von Millimetern groß sind sowie Formen mit bis zu 5 cm Durchmesser. Diese gehören damit zu den größten Einzellern der Welt. Ihr Lebensraum findet sich in Gewässern, z. B. im Schlamm von Tümpeln, manche leben auch im Boden. Amöben sind meist durchsichtig und können ihre Form beständig verändern. Diese Lebensweise nennt man amöboid.

Typisch für die Rhizopoda ist ihre Fähigkeit »Scheinfüßchen« oder »Pseudopodien« auszubilden, die sie u. a. zur Fortbewegung benutzen. Ebenso fangen sie ihre Beute, Bakterien und andere Einzeller, indem sie diese mit ihren Scheinfüßchen umfließen und dann in ihrem Körper innerhalb von Nahrungsvakuolen einschließen und verdauen.

- Auch im menschlichen Körper gibt es amöboide Zellen, z. B. die Lymphozyten des Immunsystems.

Entamoeba histolytica (Amöbenruhr, Dysenterie)

Vorkommen. Weltweit in kontaminierter Nahrung und Wasser (■ Abb. 4.8).

Diagnostik. Antigennachweis durch ELISA; Mikroskopie (Zysten).

Pathogenese. Orale Aufnahme der Zysten; Freisetzung und Vermehrung der Amöben im Darm; Freisetzung von Toxinen.

Krankheiten. Amöbenruhr – hartnäckige, himbeergeleeartige Diarrhö; invasive extraintestinale Amöbiasis – hämatogene Streuung, Amöbenabszesse (Leber, Lunge, ZNS).

Therapie. Bei bestehender Klinik Clont.

Naegleria fowleri (Amöben-Meningoenzephalitis)

Vorkommen. Weltweite Verbreitung in vorwiegend erwärmten Süßwasser (Schwimmb Becken, Vorratsbehälter etc.).

Diagnostik. Histologischer Nachweis einer Hirngewebsprobe.

Krankheiten. Perakute bis akute Meningoenzephalitis, die unbehandelt binnen einer Woche zum Tode führt; vorwiegend Kinder und Jugendliche.

Therapie. Schwierig, evtl. Amphomoronol (Antimykotikum).

4.4.1.2 Flagellaten (Geißeltierchen)

Flagellaten sind einzellige Lebewesen, die sich mit ihren Zellfortsätzen (Geißeln) fortbewegen. Sie können zwischen autotropher (Photosynthese) und heterotropher (organische Stoffe) Ernährungsweise wechseln. Parasitäre Flagellaten können Erreger verschiedenster Erkrankungen sein.

Giardia lamblia (Enteritis)

Vorkommen. Dünndarmparasit mit weltweiter Verbreitung; Übertragung von Zysten auf fäkal-oralem Weg.

Diagnostik. Mikroskopischer Nachweis von Zysten oder Trophozoiten im Stuhl oder bei negativem Befund im Duodenalsekret.

Pathogenese. Morphologisch sind vegetative Stadien (Trophozoit) und Zysten zu unterscheiden, wobei letztere für die Infektion verantwortlich sind (■ Abb. 4.9).

Krankheiten. Entzündungen des Dünndarms und Resorptionsstörungen; Giardiose, Lambliasis.

Therapie. Clont.

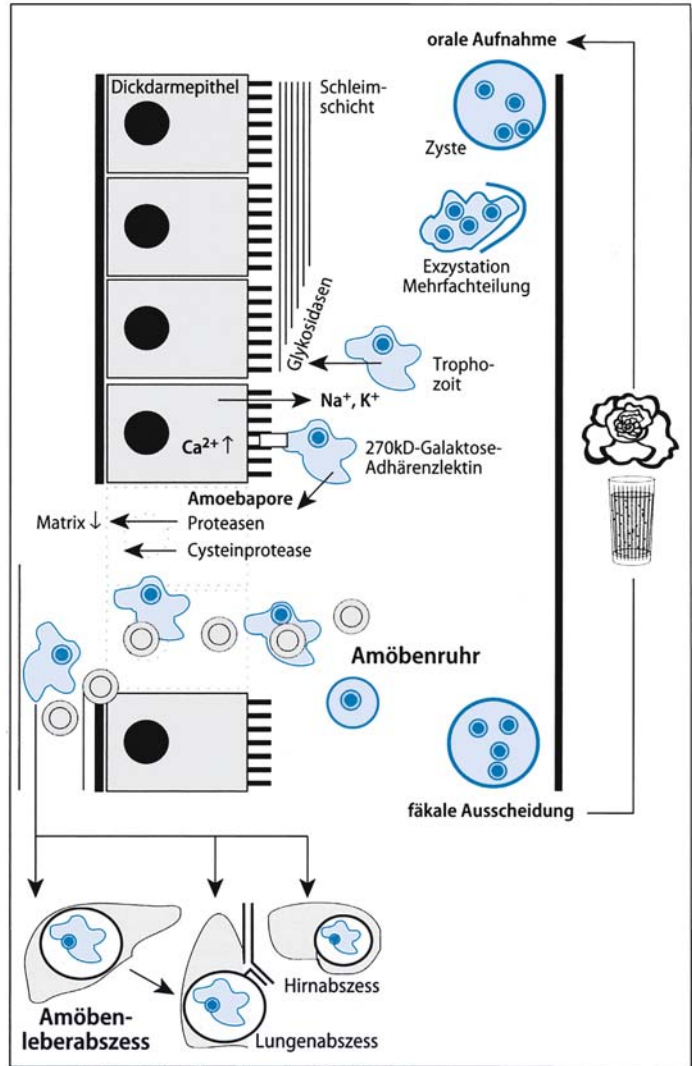
Trichomonas vaginalis (Urethritis, Vaginitis)

Vorkommen. Besiedelung der Schleimhäute des Urogenitaltrakts, weltweite Verbreitung (■ Abb. 4.10).

Pathogenese. Vermehrung durch longitudinale Zellteilung; Übertragung hauptsächlich durch Geschlechtsverkehr, auch feuchte Badekleidung, Handtücher.

Diagnostik. Nachweis aus Direktpräparat aus Vaginalsekret.

■ **Abb. 4.8.** *Entamoeba histolytica* (Fritz Schaudinn [1903]). Pathogenese. (Aus Miksits, Hahn 2003)



Entamoeba histolytica [Fritz Schaudinn (1903)]: Pathogenese

Krankheiten. Vaginitis, Urethritis, Entzündung der Prostata

Therapie. Nur bei bestehender Klinik mit Clont.

Trypanosoma brucei/cruzi (Enzephalitis/Megacolon, Megakolon)

Vorkommen. **T. brucei:** in West- und Zentralafrika verbreitet; Übertragung durch Tse-Tse-Fliege; **T. cruzi:** in Zentral- und Südamerika verbreitet; Übertragung durch Raubwanzen.

Pathogenese. Vermehrung durch longitudinale Zweiteilung.

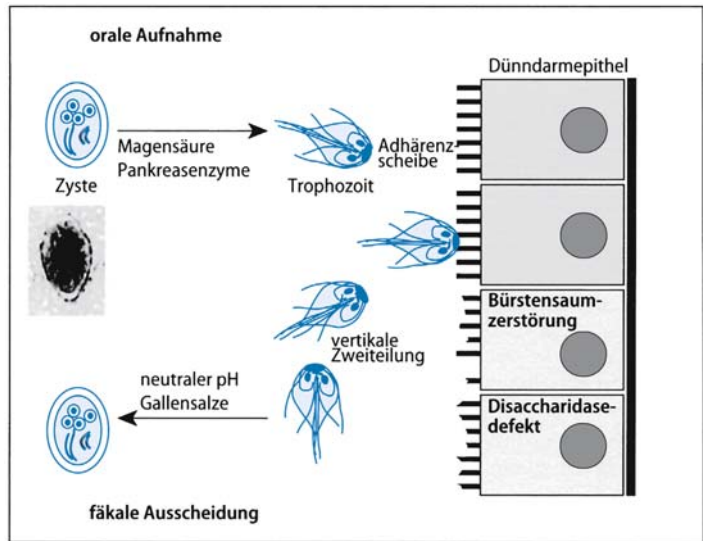
Diagnostik. Erregernachweis im Blut oder Lymphknotenpunktat.

Krankheiten.

- **T. brucei:** Schlafkrankheit, Fieber, Splenomegalie, Meningoenzephalitis
- **T. cruzi:** Chagas-Krankheit, Fieber, Lymphknotenschwellung, Hepatosplenomegalie, Myokarditis bis Megacolon, Aneurysmen (Megacolon und Megaösophagus)

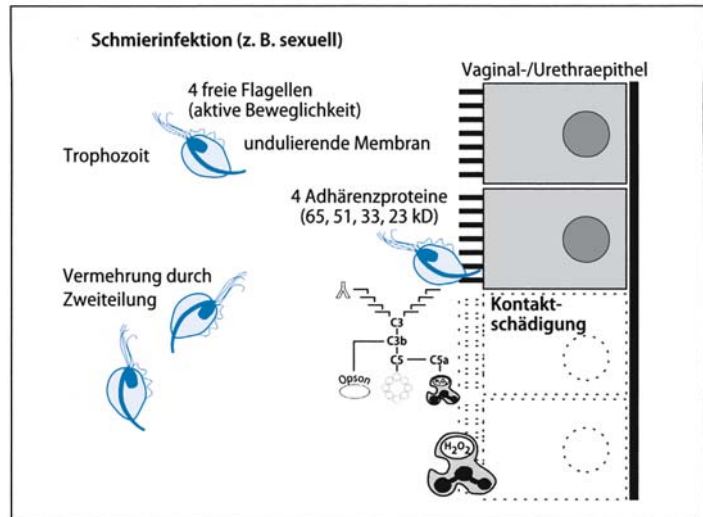
Therapie. Mit Antiparasitika und Antiprotozoika: Suramin, Pentamidin, Nifurtimox, Benznidazol.

Abb. 4.9. *Giardia lamblia* (Wilhelm D. Lambl [1859]: Pathogenese der Giardiasis (Lambliasis). (Aus Miksits, Hahn 2003)



Giardia lamblia (Wilhelm D. Lambl (1859)): Pathogenese der Giardiasis (Lambliasis)

Abb. 4.10. *Trichomonas vaginalis* (Donné [1837]: Pathogenese der Trichomoniasis. (Aus Miksits, Hahn 2003)



Trichomonas vaginalis (Donné (1837)): Pathogenese der Trichomoniasis

Leishmania

(Leishmaniose: Kala-Azar, Orientbeule)

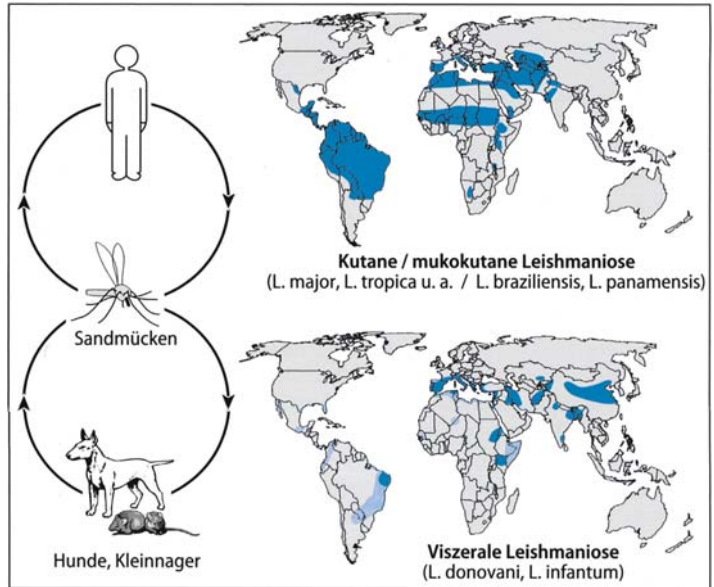
Vorkommen. Verbreitung in warmen Regionen von Afrika, Lateinamerika, Asien, Europa; Übertragung durch Stich der Sandmücke (Phlebotomus, Lutzomya).

Pathogenese. Nach Phagozytose von Makrophagen Einschluss in Phagolysosom: Zweiteilung und Vermehrung mit anschließender Infizierung anderer Zellen (Abb. 4.11).

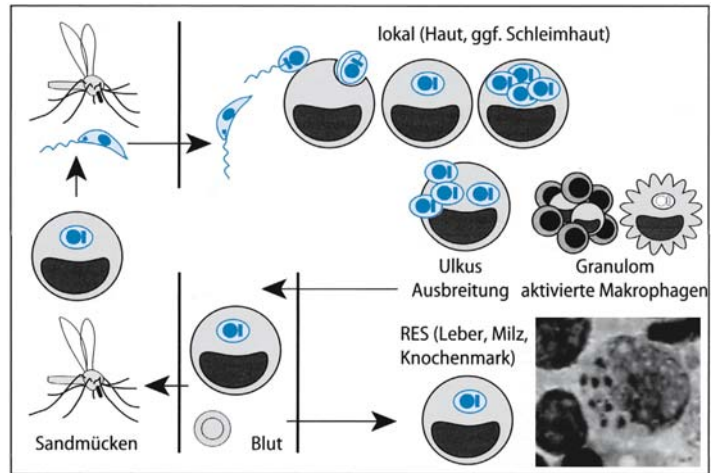
Diagnostik. Mikroskopischer Nachweis des Erregers aus einer Läsion oder auch dem Knochenmark (Giemsa-Färbung), zusätzlich sind Anzuchtverfahren sowie Antikörpernachweis möglich (nur bei viszeraler Leishmaniose).

Krankheiten. Viszerale Leishmaniose: Kala-Azar; kutane Leishmaniose: Orientbeule (Granulome); mukokutane Leishmaniose (Espundia).

■ **Abb. 4.11a,b.** Leishmania. **a** Zyklus und Epidemiologie; **b** Pathogenese (William B. Leishman, Charles Donovan (1903)). (Aus Miksits, Hahn 2003)



a Leishmanien: Zyklus und Epidemiologie



b Leishmanien (William B. Leishman, Charles Donovan (1903)): Pathogenese

Therapie. Antimonpräparate sowie chirurgische Intervention.

4.4.1.3 Ziliaten

Ein einziger Ziliat ist verantwortlich für blutigen Durchfall (Dysenterie).

Balantidium coli (Balantidiose, Balantiden-Ruhr)

Vorkommen. Einziger pathogener Ziliaten-Vertreter für den Menschen; Hauptwirt: Schweine, Affen, Ratten (Dickdarm).

Pathogenese. Fäkal-orale Übertragung der Zysten durch kontaminiertes Wasser und Umweltverschmutzung mit Schweine-Fäzes.

Diagnostik. Erregernachweis per Mikroskop aus frischem Stuhl (bewegliche Ziliaten).

Krankheiten. Übelkeit, Erbrechen, blutige Stühle.

Therapie. Clont.

➤ **Balantidium coli** misst 50–200 µm und ist damit das größte humanpathogene Protozoon.

4.4.1.4 Sporozoen (Sporentierchen)

Sporozoen gehören zu eukaryonten Parasiten, die infektiöse Sporozysten/Oozysten produzieren und einen charakteristischen Generationswechsel durchlaufen.

Bei den Sporozoen können ein oder mehrere Wirte auftreten, deren Infektion auf unterschiedliche Weise zustande kommen kann. Beispielsweise werden die Sporozysten oft mit dem Kot ausgeschieden und gelangen somit durch eine Schmutz- und Schmierinfektion in einen neuen Wirt. Viele Sporozoen bilden in Zwischenwirten auch Dauerstadien in einer Zystenhülle aus, die von einem fleischfressenden Wirt beim Verzehr von rohem Fleisch aufgenommen werden können. Beim Malaria-Erreger werden die Sporozoiten von Mücken mit dem Stich übertragen.

Plasmodium falciparum, vivax, ovale (Malaria tropica/tertiana)

Vorkommen. Vermehrungszyklus ist mit einem obligaten Wirtswechsel zwischen der Anopheles-Mücke (Vektor) und Mensch verbunden.

Pathogenese. Nach Injektion der Sporozoiten durch den Stich der Anopheles erfolgt die Schizogonie (Vermehrung) in der Leber zu Merozoiten. Anschließend kommt es zum Befall der Erythrozyten (als Trophozoiten: Siegelringform) und Beginn der 2. Schizogonie (s. unten) mit darauf folgender periodischer Freisetzung weiterer Merozoiten durch Lyse: Differenzierung der Merozoiten in männliche und weibliche Gametozyten und Aufnahme durch erneuten Stich der Anopheles. Die Zygote entsteht im Magen der Anopheles (■ Abb. 4.12).

Diagnostik. Während der Fieberphase sollte der Erreger direkt im Blut mittels Blutaussstrich und »dickem Tropfen« nachgewiesen werden.

Krankheiten. P. falciparum: Malaria tropica (böartige Malaria); P. vivax/ovale: Malaria tertiana.

Therapie. Chloroquin; Chinin (Antiprotozoika).

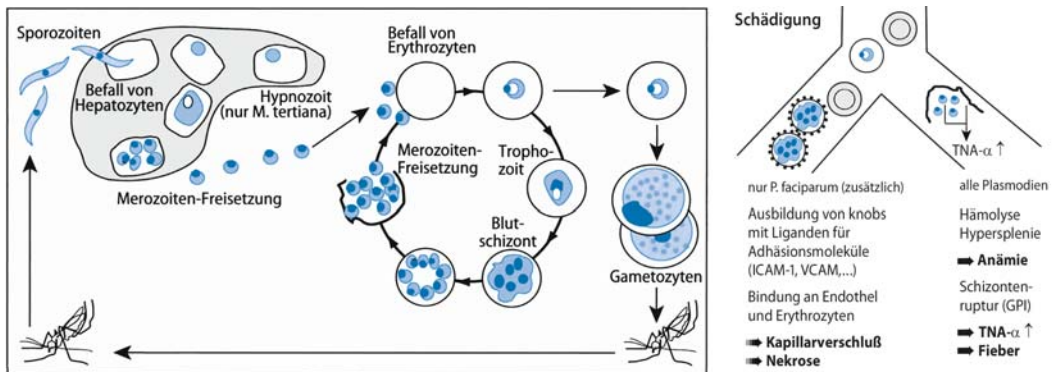
➤ Die Mücke ist Endwirt – der Mensch ist Zwischenwirt.

Krankheitsverläufe der Malaria

Uncharakteristische Beschwerden wie Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen sowie allgemeines Krankheitsgefühl sind der Beginn der Malaria. Fehlinterpretationen solcher Anzeichen als grippaler Infekt oder Magen-Darm-Infektion sind häufig. Die Vorgänge bei der Schizogonie, der vegetativen Vermehrung von Plasmodium, bestimmen das klinische Bild der Malaria.

Der Grad der Immunität des Infizierten bestimmt die Intensität der Manifestation einer Plasmodieninfektion. Die Mehrfachinfektion bewirkt eine zeitlich begrenzte Semi-Immunität, die eine schwere Erkrankung verhindert. Somit sind Nichtimmune am stärksten gefährdet, v. a. Kleinkinder und ältere Menschen.

■ **Malaria tropica** ist die gefährlichste Malaria-Art. Bei Nichtimmunen ist sie unbehandelt mit einer Letalität bis zu 20% verbunden und das klinische Krankheitsbild kann vielgestaltig sein. Abgeschlagenheit, Kopf- und Gliederschmerzen sowie unregelmäßige fieberhafte Temperaturen sind häufige erste Anzeichen. Da es nur selten zum Auftreten eines rhythmischen Wechselfiebers kommt ist der Fiebertyp kein diagnostisches Kriterium. Etwa 60% der Patienten entwickeln eine Thrombopenie. Außerdem kann es zu einer Spleno-



Pathogenese der Malaria

■ **Abb. 4.12.** Plasmodien (Charles Louis Laveran 1880): Pathogenese der Malaria. (Aus Miksits, Hahn 2003)

4.4 · Einführung in die Parasitologie

megalie, einer Hepatomegalie und zu Durchfall kommen. Zentralnervöse Erscheinungen wie Krampfanfälle und Bewusstseinstörungen bis zum Koma ist oftmals Zeichen einer zerebralen Malaria. Zu weiteren Komplikationen zählen akutes Nierenversagen, pulmonale Verlaufsformen, Kreislaufkollaps, hämolytische Anämie und disseminierte intravasale Koagulopathien.

- **Malaria tertiana** wird durch *P. vivax* bzw. *P. ovale* hervorgerufen. Sie beginnt plötzlich mit ebenfalls uncharakteristischen Beschwerden und Fieber. Oft erfolgt binnen weniger Tage eine Rhythmisierung der Fieberanfälle mit einer typischen Periodik von 48 h. Dabei kommt es in den späten Nachmittagsstunden zum Schüttelfrost, wobei das Fieber schnell auf Werte um 40°C ansteigt. Nach einer zumeist 3- bis 4-stündigen Fieberdauer fällt die Temperatur schnell und unter starken Schweißausbrüchen auf Normalwerte ab.
- **Malaria quartana** wird durch *P. malariae* hervorgerufen. Sie ist seltener als die anderen Malaria-Arten und das klinische Bild zeigt Fieber im 72-h-Rhythmus. Dabei können Rückfälle bis zu 40 Jahre nach der Erstinfektion auftreten.

Toxoplasma gondii (Toxoplasmose)

Vorkommen. Infizierte Haustiere (Katzenkot) und rohes/schlecht gekochtes Fleisch als Übertragungsmöglichkeiten.

Pathogenese. Nach oraler Aufnahme der Oozysten (aus Katzenkot) oder Zysten (aus kontaminiertem Fleisch) gelangen diese über den Darm ins Blut und können über die Lymphe alle Organe befallen und lebenslang in Lymphknoten (in Gehirn, Muskulatur und Retina) persistieren.

Diagnostik. Der Erregernachweis ist selten möglich, daher steht der Antikörpernachweis im Vordergrund.

Krankheiten. Verschiedenen Erscheinungsformen durch unterschiedlichen Organbefall, jedoch meist klinisch latent. Seltene schwere Fälle äußern sich in Pneumonie, Endokarditis, Myokarditis, Nephritis etc.

Therapie. Spiramycin, Josamycin (Makrolide).↑

! Cave

Mit Toxoplasmen kann sich der Fetus einer erstmals infizierten Schwangeren anstecken (transplazentare Übertragung). Folgen sind Abort, Hydrozephalus, intrazerebrale Verkalkungen oder Chorioretinitis.

Kryptosporidien (chronische Diarrhö)

Vorkommen. Fäkal-orale Übertragung über Nahrung/Trinkwasser; weltweite Verbreitung.

Pathogenese. Nach oraler Aufnahme erfolgt die Endozytose in Enterozyten und nachfolgender Vermehrung mit Epithelschäden als Folge.

Diagnostik. Mikroskopische Untersuchung von Stuhlproben führt zum Erregernachweis.

Krankheiten. Meist selbstlimitierende Diarrhöen, bei Immunsupprimierten (AIDS) chronische Diarrhö, Cholezystitis.

Therapie. Bactrim, symptomatische Behandlung.

4.4.2 Helminthen (parasitäre Würmer)

Helminthen können unter 1 mm bis über 1 m lang sein! Ihre Körperwand ist von einer azellulären Kutikula umgeben. Viele Arten besitzen an der Vorderseite häufig Haft- bzw. Fresswerkzeuge wie Saugnäpfe, Haken, Zähne oder Reibplatten. Zu den inneren Organen zählen Nervensystem, Sekretions- und Reproduktionssysteme. Helminthen besitzen aber kein Blutzirkulationssystem. Der Verdauungstrakt besteht entweder aus einem tubulären System (Mund bis After), wie etwa bei den Rundwürmern (Nematoden), oder aus einem verzweigten, blind endendem System wie bei den Saugwürmern (Trematoden). Bandwürmer (Zestoden) besitzen überhaupt keinen Verdauungstrakt.

Die Nahrungsaufnahme der Helminthen erfolgt über Ingestion (orale Aufnahme) oder durch Absorption (Oberflächenaufnahme).

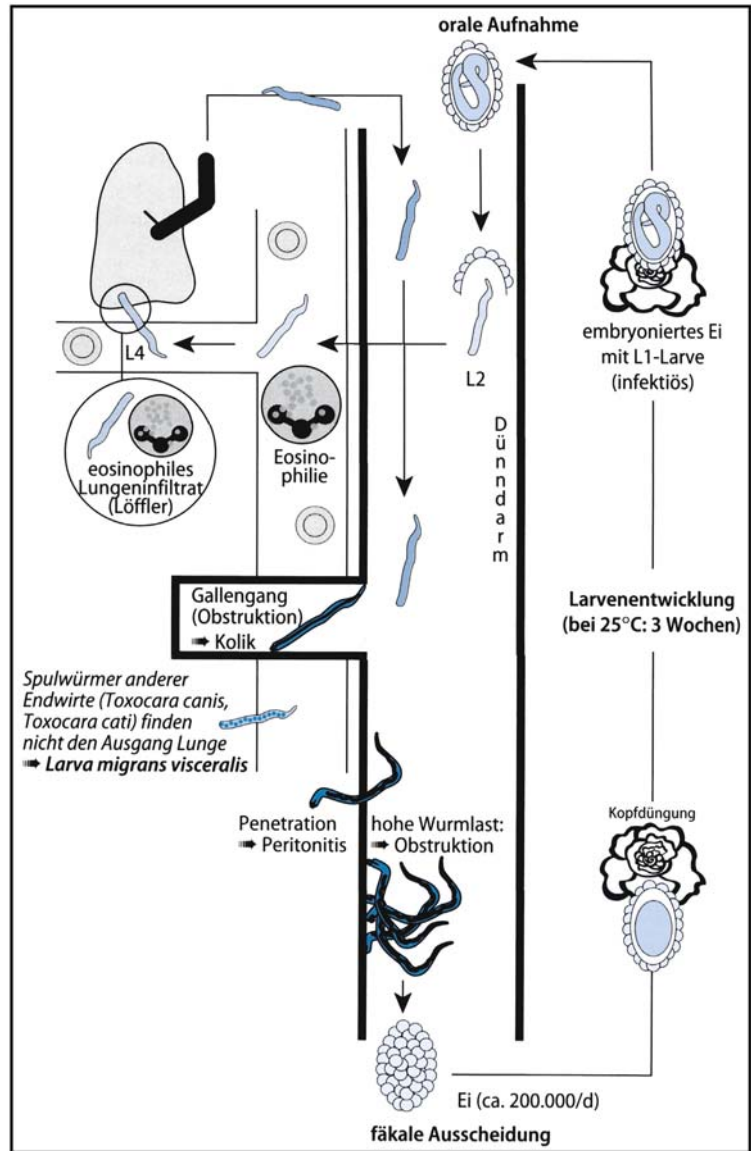
4.4.2.1 Nematoden

Als Nematoden bezeichnet man sog. Rundwürmer, Hakenwürmer oder auch Fadenwürmer. Sie besitzen eine spindelförmige, zylindrische Form. Ihr durchgängiger, tubulärer Verdauungstrakt wird von einer azellulären Kutikula umgeben, die aus einer kortikalen, medialen und basalen Schicht besteht. Ein Kreislauf- und Atmungssystem ist bei Nematoden nicht vorhanden. Es gibt 2 Geschlechter, wobei das Weibchen größer als das Männchen ist.

Ascaris lumbricoides (Spulwurm-Askariose)

Vorkommen. Weltweite Verbreitung; Hauptwirte sind Hund und Mensch.

Abb. 4.13. *Ascaris lumbricoides*: Pathogenese der Askariasis (Spulwurmerkrankung). (Aus Miksits, Hahn 2003)



Ascaris lumbricoides: Pathogenese der Askariasis (Spulwurmerkrankung)

Pathogenese. Durch kontaminierte Nahrung (z. B. Fliegen, verunreinigte Lebensmittel, schlechte Händehygiene) gelangen die larvenhaltigen Eier in den Dünndarm des Wirts (Abb. 4.13). Die Larven durchbohren die Darmwand und gelangen über den Blutweg durch die Leber in die Lunge. Anschließend gelangt der Erreger durch Verschlucken (trachealer Wanderweg) sowie nach Eindringen über Trachea und Pharynx wieder in den Darm.

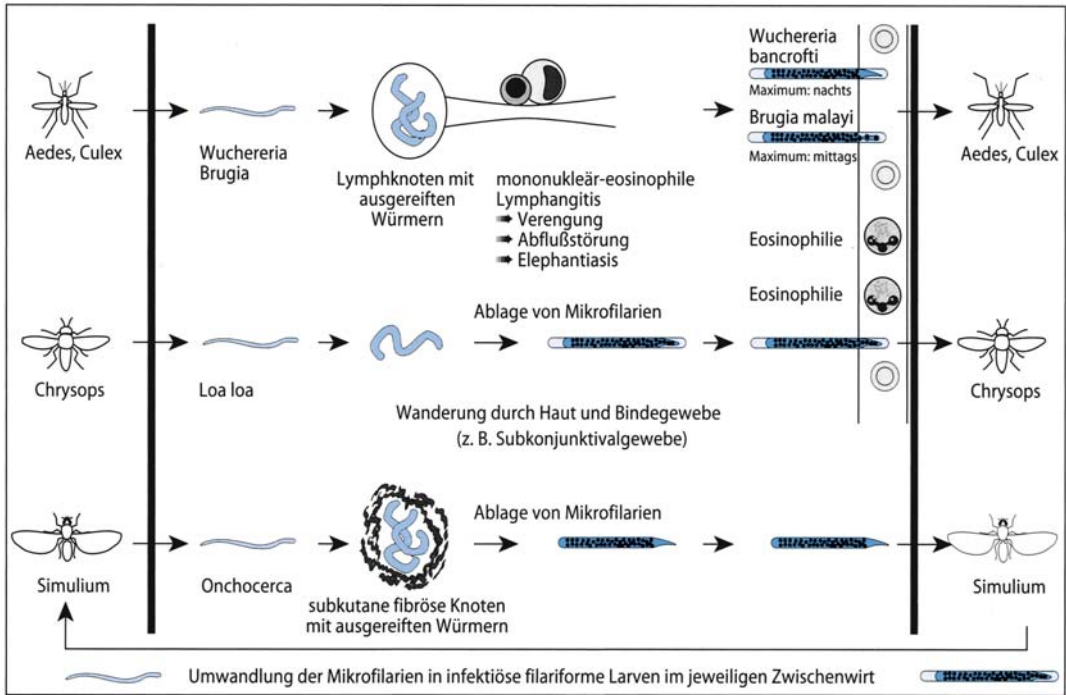
Diagnostik. Nachweis der Eier im Stuhl.

Krankheiten. Flüchtige Pneumonien (mit Lungeninfiltraten: Löffler-Syndrom), je nach Ausprägung des Befalls. Zudem Abgeschlagenheit, Müdigkeit und gastrointestinale Störungen.

Therapie. Pyrantel, Mebendazol.

Ancylostoma (Hakenwurm-Ankylostomiasis)

Vorkommen. Überwiegend in den Tropen und Subtropen, besonders in Nordafrika.



Filarien: Pathogenese der Filariosen

■ **Abb. 4.14.** Filarien: Pathogenese der Filariosen. (Aus Miksits, Hahn 2003)

Pathogenese. Zumeist dringen die Larven durch die Haut insbesondere beim Barfußgehen und gelangen anschließend über die Blutwege als blutsaugende Parasiten (zunächst über die Alveolen und den Rachen?) in das Jejunum, wobei sich der Erreger an die Schleimhaut festhakt. Es folgen Ansiedlung und Entwicklung des Parasiten.

Diagnostik. Nachweis der Eier im Stuhl; Eosinophilie beim Patienten.

Krankheiten. Respiratorische Beschwerden, Pruritus und Anämie: ein Wurm dieser Art trinkt etwa 0,1 ml Blut pro Tag!

Therapie. Pyrantel, Mebendazol.

Filaria bancrofti
(Fadenwürmer – *Wucheria bancrofti*)

Vorkommen. Vor allem in den Tropen und Subtropen; Stechinsekten dienen als Zwischenwirte.

Pathogenese. Die Larven dringen nach dem Stich der Mücken (Anopheles, Culex u. a.) über den Stichkanal in die Haut ein und von dort weiter in das Lymphsystem

oder ins subkutane/peritoneale Bindegewebe des Menschen (■ Abb. 4.14).

Diagnostik. Nachweis der Mikrofilarien im Blut; Blutausstrich in Giemsa-Färbung.

Krankheiten. *Wucheria bancrofti* ruft eine lymphatische Filariose hervor, eine Infektion des Lymphgefäßsystems und des Bindegewebes. Das klinische Erscheinungsbild der Filariose beinhaltet eine massive Granulombildung, Elephantiasis sowie die Onchozerka oder auch Onchozerkose, eine Blutfilariose mit Befall des vorderen und/oder hinteren Augenabschnittes, welcher bis zur Erblindung führen kann (Flussblindheit).

Therapie. Die früher durchgeführte Nodulektomie ist mittlerweile überwiegend durch Chemotherapie mittels Ivermectin und Diethylcarbamazin abgelöst worden.

Enterobius vermicularis

Vorkommen. Weltweite Verbreitung. Kinder zwischen 5 und 10 Jahren und Erwachsene zwischen 30 und 50 Jahren sind am häufigsten von diesem Erreger befallen.

Pathogenese. Durch Autoinfektion (Schmierinfektion) nehmen die Betroffenen die Wurmeier oral auf; die auf der Darmschleimhaut lebenden Madenwürmer dringen nach einer Inkubationszeit von ca. 5 Wochen in die Wand des Dickdarms (auch Uterus, Vagina, Bauchhöhle) ein. Das führt zu Entzündungszeichen sowie begleitendem Juckreiz in der Analregion.

Diagnostik. Durch Abklatsch mittels Klebeband an der Analregion erfolgt der Nachweis der Wurmeier.

Klinik. Besonders nächtlicher Juckreiz, Analekzem und Proktitis (Vulvitis); Appendicitis oxyurica kommt eher selten vor.

Therapie. Mebendazol, Albendazol, Pyrantel.

4.4.2.2 Trematoden

Trematoden sind Saugwürmer, d. h. sie besitzen einen perioralen und ventralen Saugnapf. Sie sind gleichgeschlechtlich, also hermaphroditisch (Ausnahme: Schistosoma), besitzen eine abgeflachte, blattförmige Form und ihr stark verzweigter Verdauungstrakt endet blind.

Fasciola hepatica ([Riesen-]Leberegel – Fasziole)

Vorkommen. Weltweite Verbreitung auf allen Kontinenten, bei Tieren (Schafen, Rinder) als natürliche Gallengangs-Parasiten bekannt. Schnecken dienen als Zwischenwirte.

Pathogenese. Der Mensch ist eher zufälliger Wirt durch Genuss von Pflanzen, z. B. Wasserkresse, oder auch Fisch, an denen die Larven (Zerkarien) anhaften. Auch perkutanes Eindringen und nachfolgende Verbreitung über die Blutbahn ist möglich: Nach dem Schlüpfen der Leberegel im Dünndarm durchbohren sie die Darmwand und gelangen peritoneal in die Leber. Die Geschlechtsreife erfolgt nach Migration im Leberparenchym in den Gallenwegen.

Diagnostik. Antikörpernachweis sowie Eiernachweis im Stuhl/Urin.

Krankheiten. Fasziole: epigastrische Beschwerden, Diarrhö, Gallengangsverschluss, Fieber, Hepatomegalie und Eosinophilie.

Therapie. Triclabendazol (nicht immer befriedigende Wirkung); Hygienemaßnahmen treffen.

Schistosoma (Pärchenegel – Schistosomose/Bilharziose)

Vorkommen. Tropische und subtropische Gebiete. Süßwasserschnecken dienen als Zwischenwirte.

Pathogenese. Wichtigstes Erregerreservoir ist der Mensch, wobei die Infektion in endemischen Gebieten der Tropen durch (auch nur einmaligen) Wasserkontakt erfolgen kann. Durch perkutane Penetration gelangen die Larven, oder Zerkarien, hämatogen in die Organe des kleinen Beckens und in die Venenplexus des Mesenteriums.

Diagnostik. Nachweis von Eiern im Stuhl/Harn.

Krankheiten. Bilharziose (»swimmer's itch«): Urtikaria und Hepatosplenomegalie, sowie Fieber und Eosinophilie als erste allergische Erscheinungen (Katayama-Syndrom). Später, nach typischem symptomfreiem Intervall treten Diarrhöen, Hämaturie, Abdominalschmerzen und Entzündungen des Urogenitaltraktes auf.

Therapie. Praziquantel.

4.4.2.3 Zestoden

Zu den Charakteristika der Zestoden gehört ihr flacher, bandartiger Organismus mit einem als Scolex bezeichneten Kopf. Dieser besitzt Saugnäpfe und/oder kleinere Haken. Weiterhin besitzen diese parasitären Würmer 2–6 sog. Proglottiden, Segmente, die als Reproduktionseinheiten anzusehen sind. Ein Verdauungstrakt fehlt ihnen und sie leben hermaphroditisch. Ihre Größe liegt zwischen 3–4 mm (*Echinococcus granulosus*) und 3–4 m (*Taenia solum*).

Echinococccen (Bandwürmer – Echinokokkose)

Medizinisch bedeutsam sind v. a. *Echinococcus granulosus* (Hundebandwurm) und *Echinococcus multilocularis* (Fuchsbandwurm).

Echinococcus granulosus

Vorkommen. Weltweite Verbreitung. Die Bandwürmer parasitieren im Dünndarm von Hunden, Schakalen und Dingos, wo sie ihre Eier ablegen, die dann an die Außenwelt abgegeben werden.

Pathogenese. Die pathogenen Finnen (Larvalstadium) entwickeln sich nach peroraler Aufnahme in den Zwischenwirten, zu denen manchmal auch der Mensch gehört. Die verschluckten Eier gelangen hämatogen in die Leber, wo die Einkapselung als Zyste (Hydatidenzyste) stattfindet.

Diagnostik. Serologischer Antikörpernachweis; Nachweis der Zysten durch bildgebende Verfahren.

Krankheiten. Zystische Echinokokkose: Urtikaria, Oberbauchschmerzen und Ikterus sind typische Krankheitszeichen. In der Leber kann der solitäre Zystentumor bis auf Kindskopfgröße heranwuchern. Bei plötzlicher Zystenruptur besteht die Gefahr der Anaphylaxie.

Therapie. Albendazol; chirurgische Entfernung der Zyste.

! Cave

Bei Entfernung ist die Ruptur der Zyste möglich.

Echinococcus multilocularis

Vorkommen. Endwirte sind hauptsächlich Füchse. Weite Verbreitung in der nördlichen Hemisphäre.

Pathogenese. Wie *E. granulosus*.

Diagnostik. Wie *E. granulosus*.

Krankheiten. Alveoläre Echinokokkose: durch infiltrative, schwammartige Ausbreitung ohne Kapselbildung können verschiedene Organe betroffen sein, meist Lunge oder Milz.

Therapie. Mebendazol, Albendazol.

4.4.2.4 Taenia

Medizinisch bedeutsam sind *Taenia solium* (Schweinefinnenbandwurm) und *Taenia saginata* (Rinderfinnenbandwurm).

Taenia solium

Vorkommen. Überwiegend in ländlichen Gebieten der meisten Entwicklungsländer, vereinzelt auch in Europa und den USA. Entwicklung der Finnen im Schwein als Zwischenwirt.

Pathogenese. Der Mensch kann sich durch perorale Aufnahme der Eier aus dem Fäzes der Träger (Hygiene!) oder aber auch über finnenhaltiges Fleisch infizieren. Die Finnen siedeln sich dann in den verschiedenen Organen des Menschen an.

Diagnostik. Serologischer Nachweis von IgG und bildgebende Verfahren.

Krankheiten. Zystizerkose: Entzündungsreaktionen (im Verlauf mit verkalkten Herden in den entsprechenden Organen wie Leber, Gehirn, Muskeln, Auge) führen zu

meist milden gastrointestinalen Symptomen mit nachfolgender Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Bei Autoinokulation durch adulte Finnen können – nach u. U. jahrelanger Latenz – ZNS-Symptome auftreten.

Therapie. Yomesan, Praziquantel.

Taenia saginata

Vorkommen. Weltweite Verbreitung. Insbesondere in Gebieten mit unhygienischem Rindfleischverzehr.

Pathogenese. Durch Aufnahme von finnenhaltigem (halb-) rohem Rindfleisch erfolgt die Infektion beim Menschen: Nach Abgabe der Eier durch Fäzes in die Außenwelt gelangen diese über Abwässer oder direkt auf die Weideflächen und Futtermittel der Rinder. Im Dünndarm der Rinder schlüpfen Onkosphären aus und wachsen zu infektionstüchtigen Finnen heran.

Diagnostik/Krankheiten. Wie *T. solium*.

Therapie. Niclosamid.

4.4.3 Arthropoden (parasitierende Gliederfüßer)

Die artenreichste und formenvielfältigste Tiergruppe stellen wohl die Arthropoden dar. Es sind zumeist wechselwarme Bewohner v. a. der Feucht- und Warmgebiete.

Der Stamm der Arthropoda umfasst 5 Klassen:

- Spinnentiere (Arachnea)
- Krebstiere (Crustacea)
- Hundertfüßer (Chilopoda)
- Tausendfüßer (Diplopoda)
- Insekten (Insecta)

Für den Menschen wichtige Parasiten finden sich in den Klassen der Spinnentiere (Milben und Zecken) und in Ordnungen der Insekten (Läuse, Flöhe, Mücken, Fliegen, Wanzen).

4.4.3.1 Arachnea (Spinnentiere)

Sarcoptes scabiei (Grabmilbe – Skabies/Krätze)

Vorkommen. Weltweite Verbreitung. *S. scabiei* gehört zu den parasitären Milbenarten der Wirbeltiere. Sie befallen die äußeren Hautschichten und graben Gänge in die Hornschicht, in der die Eier abgelegt werden. Nach 3–6 Tagen schlüpfen die Larven aus.

Pathogenese. Übertragung von Tier zu Mensch oder von Mensch zu Mensch (Geschlechtsverkehr, Benutzen gemeinsamer Schlafstätten).

Diagnostik. Mikroskopische Untersuchung einer Hautschuppe zeigen die Milbe, Eier oder Larve.

Krankheiten. Skabies/Krätze: Epizoonose mit typischen Hautveränderungen besonders an Brustwarzenhof, der Achselfalten, Nabel, Ellenbogen, Handgelenken und Zwischenfingerräumen. Fadenförmige und unregelmäßig gewundene, bis zu 10 mm lange Milbengänge rufen Primäreffloreszenzen hervor, an deren aufgetriebenen Enden das Milbenweibchen sitzt. Starker nächtlicher Juckreiz besonders durch Bettwärme. Das oft juckende und knotige oder krustige Exanthem kann in eine sekundäre bakterielle Infektion übergehen.

Therapie. Lindan, Ivermectin; lokale Glukokortikoide bei ekzematöser Hautveränderung.

➤ Freilebende Milbenarten wie etwa Hausstaubmilben, Vorratsmilben und Bäckermilben sind oftmals verantwortlich als Auslöser von Allergien.

Zecken

Ebenfalls zur Klasse Arachnea und der Ordnung der Milben (Acari) gehören die Zecken. Sie werden als hämatophage Ektoparasiten bezeichnet und dienen als Vektor für die unterschiedlichsten Krankheitserreger, beispielsweise für Viren, Bakterien und Protozoen. Dabei werden die Erreger durch Biss, seltener durch Zeckenkot oder Drüsensekrete von Wirbeltier zu Wirbeltier, aber auch auf den Menschen übertragen. Medizinisch relevante Erkrankungen sind das Fleckfieber (Rickettsien), die Lyme-Borreliose (*Borrelia burgdorferi*) und die Früh-Sommer-Meningo-Enzephalitis (FSME-Virus). Angesprochene Krankheiten werden bei den entsprechenden Erregern beschrieben.

4.4.3.2 Insecta (Insekten)

Pediculus (Läuse)

Die flügellosen, längsovalen Insekten werden je nach Art ca. 1,3–4,5 mm lang. Zu ihren stechend-saugenden Mundwerkzeugen besitzen sie starke Klammerfüße, mit denen sie sich an Kopf- und Barthaar sowie an Kleidungsfasern festhalten. Die täglich von den Weibchen produzierten Eier (Nissen) werden an der Haarbasis abgelegt, aus denen sich nach 17 Tagen (*Pediculus humani capitis*) bzw. 3–4 Wochen (*Pediculus humani corporis*, *Phthirus pubis*) die adulten Erreger entwickeln.

Pediculus humani capitis (Kopflaus-Pedikulose)

Vorkommen. Weltweite Verbreitung mit epidemieartigen Auftreten in Kindergärten, Schulen, Kasernen u. ä. Einrichtungen.

Pathogenese. Die Übertragung entsteht durch kontaminierte Kleidung oder direkten Körperkontakt. Der Einstich der blutsaugenden Laus führt zu starkem Juckreiz.

Diagnostik. Nachweis durch Sicht mit bloßem Auge oder der Lupe.

Krankheiten. Pedikulose: starker Juckreiz mit auffällig roten Einstichstellen.

Therapie. Lindan, Pyrethrum; Mitbehandlung der Familie sowie Entlausung der Kleidung, Matratzen etc.

Pediculus humani corporis (Kleiderlaus-Pedikulose)

Vorkommen. weltweite Verbreitung, in Mitteleuropa aber eher selten. Nissen werden an Kleiderfasern abgelegt.

Pathogenese. Erreger kommen nur zum Blutsaugen an den Wirt: daher sind besonders im Bereich der Unterwäsche Hautreaktionen auf Stiche zu beobachten.

Diagnostik. Nachweis durch Sicht mit der Lupe. Unterscheidung zu *P. capitis* ist schwierig.

Krankheiten. Passiv übertragene Infektionen des Rückfallfiebers (*Rickettsia prowazekii*, *Borrelia recurrentis*) und Bartonellosen (*Bartonella*).

Therapie. Lindan, Pyrethrum.

Phthirus pubis (Filzlaus-Pedikulose)

Vorkommen. Weltweite Verbreitung, häufig in Mitteleuropa.

Pathogenese. Übertragung durch Körperkontakt. Infektionen v. a. an behaarten Partien des Perianalbereichs, seltener an Augenbrauen- und Wimpern sowie Barthaaren.

Diagnostik. Nachweis der Läuse und Nissen mittels Lupe und genauer Anamnese.

Krankheiten. In den befallenen Körperregionen starker Juckreiz und Kratzeffekte mit typischen schiefergrauen Flecken (*Maculae coeruleae*) (*Phthiriasis*).

Therapie. Lindan, Kontaktpersonen mitbehandeln!

Siphonapterida (Flöhe)

Weltweit wurde ca. 2000–2500 Floharten beschrieben, von denen in Mitteleuropa etwa 100 vorkommen. Arten

der Familie Pulicidae und Ceratophyllidae stellen dabei die medizinisch wichtigsten Vertreter dar. Da allen Floharten eine geringe Wirtsspezifität gemein ist, können sowohl Tiere als auch der Mensch befallen werden. Der Befall des Menschen ist von Floharten zu beobachten, die bevorzugt an Tieren parasitieren (Katzen-, Hunde-, Vogel- und Igelfloh), sodass der als Menschenfloh bekannte *Pulex irritans* eher selten anzutreffen ist.

Die **medizinisch bedeutsamsten Arten für den Menschen** sind:

- *Pulex irritans* – Menschenfloh
- *Ctenocephalides canis/felis* – Hunde/Katzenfloh
- *Xenopsylla cheopis* – orientalischer Rattenfloh
- *Nosopsyllus fasciatus* – europäischer Rattenfloh
- *Tunga penetrans* – Sandfloh

Flöhe gelten als periodische **Ektoparasiten**. Ihre Larven und Puppen leben im Nestbereich in der Umgebung ihrer Wirte, während die Adulten sich am Wirt direkt aufhalten. Wie die Zecken dienen die Flöhe als **Vektoren für verschiedene Erreger**, etwa Bakterien, Viren, Protozoen und Rickettsien. Als bekanntes Beispiel seien Flöhe der Gattung *Xenopsylla* erwähnt, die überwiegend Nagetiere wie Ratten befallen und als Überträger des Pesterregers *Yersinia pestis* fungieren.

Krankheiten. Flohstiche führen zu typischen Hautreaktionen: nach etwa 10–30 min erfolgt die **Frühreaktion** mit Bildung einer Quaddel oder eines Erythems, verbunden mit häufig starkem Juckreiz. Die **Spätreaktion** tritt nach etwa 12–24 h mit manchmal eitrigem Pustelbildung ein, wobei das Erythem handtellergröße Ausmaße annehmen kann.

Therapie. Gezielte Therapie durch genaue Identifikation der Flöhe; lokale Wundversorgung.

Flöhe und Tungose

Flöhe sind blutsaugende Arthropoden und erlangen eine Größe von 1–7 mm. Ihre Hinterbeine der insgesamt 3 Beinpaare sind als Sprungbeine besonders kräftig ausgebildet. Die Entwicklungsdauer über die Stadien von Ei – Larve – Puppe – Imago beträgt 4 Wochen.

Eine Sonderstellung nehmen die Sandflöhe, *Tunga penetrans* ein. Sie sind Blutsauger bei Menschen und Schweinen: durch einen Sprung aus dem zu ihrem überwiegenden Habitat gehörenden sandigen Boden versuchen sie in die Haut des Wirtes einzudringen. Prädisponierende Körperstellen für Läsionen sind dabei die Füße und Interdigiti. Bei erfolgreicher Penetration durch die Haut schwellen sie innerhalb der nächsten 7–14 Tage auf ein vielfaches ihrer ursprünglichen Größe an, wobei ihr Hinterleib mit der Außen-

welt verbunden bleibt. Während weiterer 14 Tage legen sie ihre Eier ab und sterben danach. Typische Infektion durch Sandflöhe ist die Tungose: durch die beim Reifen der Eier in der Haut befindlichen Parasiten entstehen juckende, entzündliche Knoten, die zu Phlegmone und Nekrosen führen können, Sekundärinfektionen sind nicht selten. Sie begünstigen Gasbrand und Tetanus. Nach der Diagnostik der charakteristischen Hautveränderungen besteht die Therapie der Tungose in der chirurgischen Entfernung des Flohweibchens unter Lokalanästhesie.

4.4.3.3 Cimicidea (Wanzen)

Wanzen gehören zu den Parasiten des Menschen und fungieren z. T. auch als Vektoren für verschiedene Erreger. Zumeist erfolgen Stiche an unbedeckten Körperstellen schlafender Menschen.

Cimex lectularis (Bettwanze)

Vorkommen. Die ca. 3–4 mm lange Arthropode kommt in Europa vor.

Pathogenese. Die Bettwanze besitzt ventral einen langen Stechrüssel, mit dem sie durch Blutsaugen beim Menschen urtikarielle papulöse Stichreaktionen verursachen kann.

Diagnostik. Die Diagnose erfolgt anhand der Hautveränderungen; die Wanzen lassen sich in der Umgebung nachweisen.

Therapie. Symptomatisch.

Triatoma und *Rhodnius* (Wanzen der Familie Reduviidae)

Vorkommen. Überträger des Erregers der Trypanosomose (**Chagas-Krankheit**); der Erreger *Trypanosoma cruzi* kommt häufig in Südamerika vor.

Pathogenese. Die Erreger treten als Zell- und Blutparasiten auf und befallen insbesondere Zellen des Monocyten-Makrophagensystems, Herz- und Muskelzellen sowie Gliazellen.

Klinik. An der Infektionsstelle entsteht eine ödematöse Primärinfektion, gefolgt von Lymphknotenschwellung und Fieber. Eine chronische Kardiomyopathie und Herzdilatation sowie Enzephalitiden können zum Tode führen.

Diagnostik. Diagnostik erfolgt durch Parasitennachweis im Blut oder evtl. Muskelbiopsie.

Therapie. Gabe von Nitrofurantinderivaten.

In Kürze

Parasiten

Parasit	Beispiele	Krankheiten	Therapie
<i>Protozoen</i>			
Rhizopoden (Amöben)	Entamoeba histolytica	Amöbenruhr	Clont
Flagellaten (Geißel- tierchen)	Giardia lamblia	Entzündungen des Dün- ndarms und Resorptionsstörun- gen; Giardiose, Lambliasis	Clont
	Trichomonas vaginalis	Vaginitis, Urethritis, Entzün- dung der Prostata	Clont
Ziliaten (Wimpertierchen)	Balantidium coli	Balantiden-Ruhr	Clont
<i>Helminthen</i>			
Sporozoen (Sporentierchen)	Plasmodium falciparum Toxoplasma gondi	Malaria tropica Toxoplasmose	Chloroquin Makrolide
Nematoden	Ascaris lumbricoides	Pneumonie mit Lungeninfiltrat	Mebendazol
Trematoden (Saugwürmer)	Schistosomen	Schistosomose/Bilharziose	Praziquentel
Zestoden (Bandwürmer)	Echinococcus granulosus/ multilocularis	Echinokokkose	Albendazol
<i>Arthropoden</i>			
Spinnentiere (Arachnea)	Scabies (Grabmilbe)	Krätze	Lindan, Ivermectin
Läuse (Pediculus)	Pediculus humani capitis	Pedikulose	Lindan, Pyrethrum
Flöhe (Siphonapterida)	Tunga penetrans	Tungose	Chirurgische Entfernung
Wanzen (Cimicidea)	Cimex lectularis	Papulöse Urtikaria	Symptomatisch

4.5 Pilze (Fungi, Mycetes)

Mykosen sind Infektionserkrankungen durch humanpathogene Pilze. Sie können nach unterschiedlichen Kriterien eingeteilt werden. Beispielsweise nach ihrer Entstehungsursache, ihrer Symptomatik oder nach der Lokalisation der Erkrankung. Für die Belange in Klinik und Praxis der Pilzdiagnostik wird jedoch ein einfaches System gefordert um eine adäquate und gezielte Therapie notwendiger Befunde zu gewährleisten. Daher wird im Folgenden bei der Einteilung auf das bewährte **DHS-System** zurückgegriffen, das die genannten Bedingungen weitestgehend erfüllt. Demnach werden die häufiger vorkommenden pathogenen Pilze in folgende Gruppen eingeteilt (▣ Abb. 4.15):

- ▣ Dermatophyten (D)
- ▣ Hefen (H)
- ▣ Schimmelpilze und Sonstige (S)

➤ Die Bedeutung der Infektionen durch humanpathogene Pilze hat insbesondere bei abwehrgeschwächten, immunsupprimierten Patienten einen sehr hohen Stellenwert.

Diese Pilze nehmen ihren Ausgangspunkt in der Umwelt, wo sie als Saprophyten vorkommen oder als Kommensalen die Schleimhäute besiedeln. Die erregerspezifischen Faktoren im Immunsystem des Wirts bestimmen dabei die Pathogenese der Pilze, wobei die Bedeutung dieser Faktoren bei Pilzinfektionen noch weitestgehend unklar ist.

So ist bei Patienten mit **hämatologischen Systemerkrankungen** der Anteil invasiver Pilzinfektionen hinsichtlich Morbidität und Mortalität innerhalb der letzten Jahre deutlich angestiegen. Der zunehmende Einsatz hochintensiver Chemotherapie-Regimes und allogener Knochenmarktransplantationen ist dabei sicherlich von ausschlaggebender Bedeutung.

Ebenfalls sehr bedeutsam sind **nosokomiale Pilzinfektionen auf Intensivstationen**. Insbesondere Hefepilze wie *Candida albicans* sowie Fadenpilze vertreten durch die *Aspergillus*-Arten stehen hier an erster Stelle. Bei nicht-neutropenischen Patienten wird in erster Linie die klinische Präsentation durch Fungämie bzw. Kandidämie bei abdominal-chirurgischen Eingriffen oder durch einen zentralen Venenkatheter beobachtet.

Die medizinische Mykologie beschäftigt sich mit den Erkrankungen durch humanpathogene Pilze, ihrer Diagnostik und Therapie.

4.5.1 Morphologie

Die eukaryontischen und chlorophylllosen Organismen sind üblicherweise von einer mit Zellulose und/oder Chitin enthaltenen Zellwand umgeben.

Die zu den **Hyphomyzeten** gehörenden Schimmelpilze und Dermatophyten sind charakterisiert durch die sich beim Wachstum verzweigenden Pilzfäden, den sog. **Hyphen**. Die Gesamtheit der Hyphen wird durch das **Myzel** gebildet, das sich weiter in ein für die Vermehrung des Pilzes zuständiges fruktifikatives und ein für die Ernährung bedingtes vegetatives Myzel unterscheiden lässt.

Eine andere Wachstumsform der Pilze wird durch Zellsprossung bei den **Hefen** beobachtet. Dabei treten durch eine entstandene Öffnung in der Zellwand der Mutterzelle von einer Membran umgebenes Zytoplasma, Zellorganellen und Kerne aus. Durch diese **Zellsprossung** ist eine Tochterzelle entstanden, die sich später von der Mutterzelle löst. Als **Pseudomyzel** werden bei manchen *Candida*-Arten durch Längenzunahme aneinander gereihte und dabei nicht getrennte Tochterzellen bezeichnet.

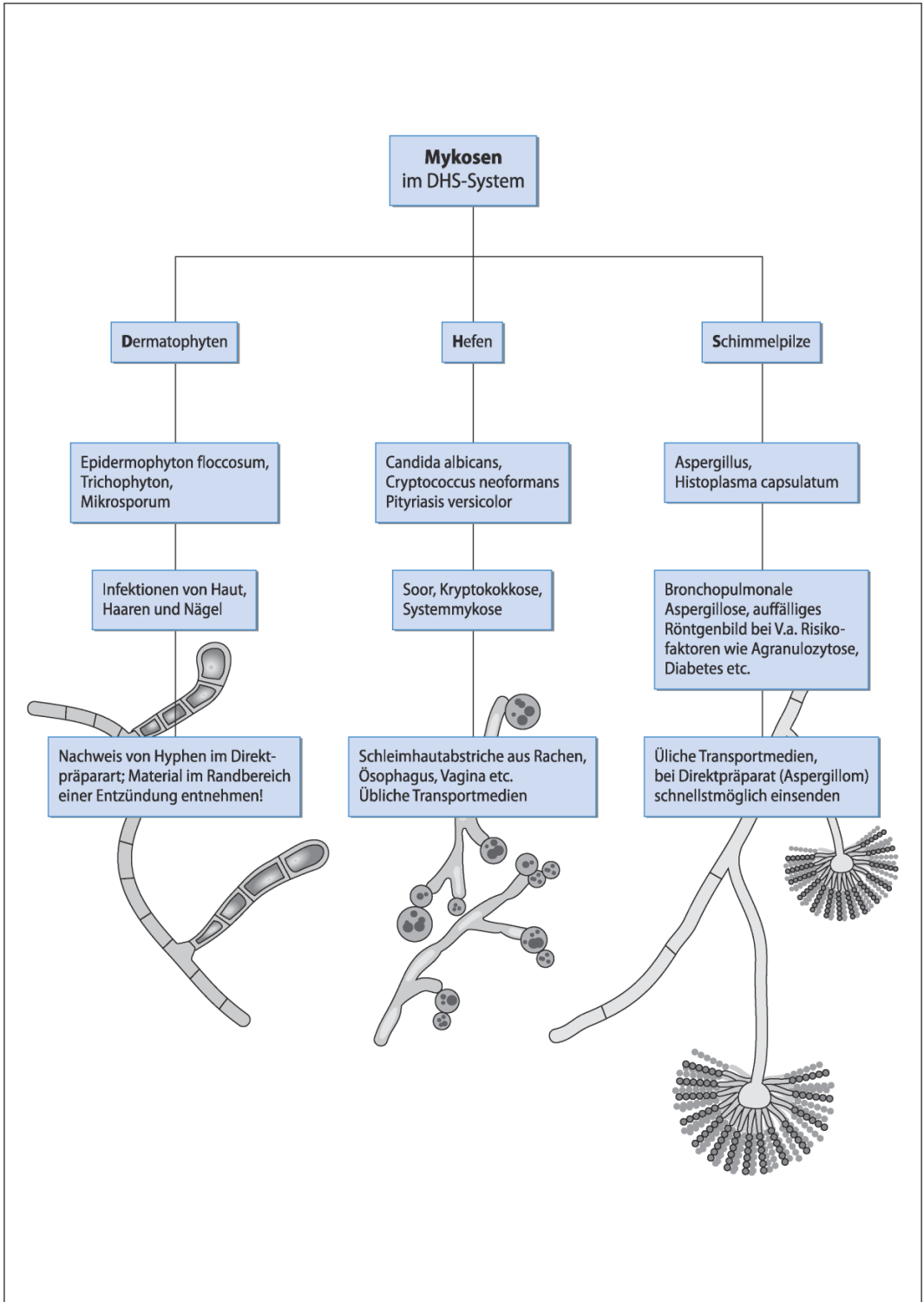
In Abhängigkeit ihrer Lebenssituation können Pilze sowohl in der Myzel- als auch in der Hefeform wachsen. Solche Pilze werden **dimorphe Pilze** genannt.

Die Vermehrung der Pilze geschieht durch Sporen. Die teleomorphe oder geschlechtliche Vermehrungsform geht mit einer Verschmelzung getrenntgeschlechtlicher Kerne unter Bildung eines Fruchtkörpers einher. Die anamorphe oder ungeschlechtliche Vermehrungsform wird bei den **Fungi imperfecti** (auch Deuteromycetes) beschrieben. Bei diesen »imperfekten Pilzen« sind anstatt der Hauptfruchtformen - wie etwa bei den geschlechtlich vermehrten Pilzen - mehrere unterschiedliche asexuelle Nebenfruchtformen bekannt, die vegetative Sporen ausbilden: **Makro- und Mikrokonidien**.

Aufgrund ihres Wachstums auf Nährböden und hinsichtlich ihrer Mikromorphologie erfolgt letztendlich auch die Differenzierung der Pilze. Art, Form und Struktur der Sporen bzw. der Sporenbildung sind dabei von erheblicher Bedeutung. So erkennt man **Dermatophyten** anhand ihrer Mikrokonidien, **Hefen** aufgrund ihrer biochemischen Leistungen wie Fermentation, Enzymmuster und Assimilation und schließlich **Schimmelpilze** hinsichtlich der Form und Bildung ihrer Sporen.

4.5.2 Erreger von Mykosen

Mykosen sind oft sehr hartnäckige und schwer therapierbare Erkrankungen. Man unterscheidet dabei



■ **Abb. 4.15.** Mindmap Übersicht über Pilze

Hautmykosen von Systemmykosen und opportunistischen Mykosen. Eine Diagnosestellung ist häufig schwierig, da die Unterscheidung zu bakteriellen Erkrankungen nicht immer eindeutig ist. Die Tatsache, dass gleiche Krankheitsbilder von verschiedenen Pilzen und gleiche Pilze auch verschiedene Krankheitsbilder hervorrufen können, macht deutlich, dass insbesondere bei Pilzen vor einer Therapie festgestellt werden muss, welcher Erreger für die Erkrankung verantwortlich ist.

Trotz des breiten Wirkspektrums der Antimykotika bleibt festzustellen, dass nicht jedes Antimykotikum gegen jeden Pilz eingesetzt werden kann. Eine genaue vorherige Bestimmung der Pilzart ist umso wichtiger, da unter Umständen mit schweren Nebenwirkungen verschiedener Antimykotika zu rechnen ist (■ Abb. 4.16).

4.5.2.1 Dermatophyten

Dermatophyten werden in drei Gattungen unterteilt:

- Epidermophyton
- Trichophyton
- Microsporum

Gemeinsames Merkmal ist der Keratinverdau durch das Enzym Keratinase. Dermatophyten befallen ausschließlich Haut, Haare und Nägel.

Epidermophyton floccosum

Vorkommen. weltweite Verbreitung; direkte Über-

tragung von Mensch zu Mensch oder Tier zu Mensch. Auch eine indirekte Übertragung durch Kleidung oder Feuchtigkeit in Schwimmbädern etc. ist möglich.

Krankheiten. Dermatophytose, Tinea: Ausbreitung des Pilzes in die Epidermis bewirkt eine oberflächliche, auf die Epidermis beschränkte Hautinfektion mit unterschiedlicher Entzündungsreaktion. Die Kontaktstelle mit dem Erreger entspricht der Lokalisation der primären Herde. Daher wird die Tinea unter Angabe der entsprechenden Körperregion benannt, z. B. T. corporis, T. pedis, T. unguium etc.

Diagnostik. Mikroskopie der kulturellen Anzucht aus Haut- und/oder Nagelgeschabsel.

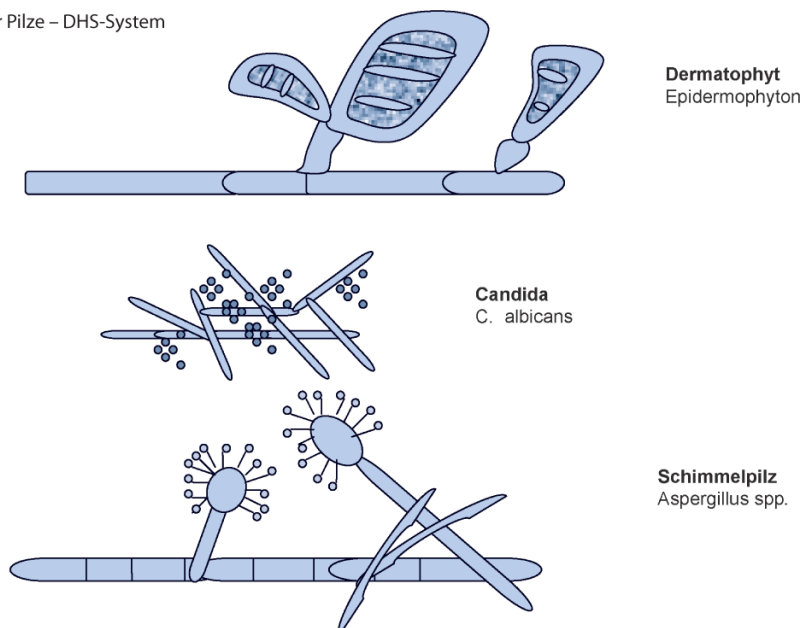
➤ **Epidermophyton floccosum bildet keine Mikrokonidien aus.**

Therapie. Azole, z. B. Ciclopiroxolamin.

Trichophyton

Vorkommen. Die meisten Trichophyton-Arten finden weltweite Verbreitung. Sie besiedeln Menschen, Tiere sowie den Erdboden und stehen an erster Stelle der Ursache für Haut-, Haar- und Nagelinfektionen. Zu den häufigsten Arten gehören T. rubrum, T. verrucosum, T. schoenleinii, T. mentagrophytes u. a.

■ **Abb. 4.16.** Morphologie der Pilze – DHS-System



Krankheiten. Trichophytie: der ebenfalls keratinophile Fadenpilz besitzt u. a. Elastase und Proteinase als Virulenzfaktoren. Die Adhäsion der Sporen an Keratinozyten führt zur Auskeimung der Hyphen. Die Tinea sind gekennzeichnet durch ihre oft chronisch rezidivierenden Verläufe.

Diagnostik. Mikroskopischer Nachweis aus Haut- und Nägelgeschabsel sowie erkrankter Haare.

Therapie. Clotrimazol, Itraconazol.

Microsporum

Vorkommen. Weltweite Verbreitung; natürliches Habitat ist der Erdboden.

Krankheiten. Mikrosporie: alle Formen der Tinea-Infektionen, insbesondere aber bei Kindern häufig zu beobachtende Tinea capitis und Tinea corporis.

Diagnostik. Mikroskopischer Nachweis von Haut- und Nägelgeschabsel; Grünfluoreszenz im Wood-Licht (gefiltertes UV-Licht).

Therapie. Terbinafin (Lamisil).

➤ **Microsporum gypseum ist ein geophiler Dermatophyt, der häufig bei Gärtnern durch intensive und langjährige berufliche Exposition von Erde zu Erkrankungen führt.**

4.5.2.2 Hefen (Sprosspilze)

Neben den bis heute 17 bekannten humanpathogenen Candida-Arten muss man zu den Sprosspilzen auch Hefen wie *Cryptococcus neoformans*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Rhodotorula rubra*, *Hansenula anomala* und *Trichosporon beigelii* zählen, die ebenfalls zu schweren Erkrankungen führen können.

Zu den hierbei betroffenen Organe und Körperteilen des Menschen zählen Blut, Lunge und Nägeln sowie Herzklappen, Bauchfell, Nieren, Harnblase bis zu Lymphknoten, Herzbeutel, Milz und Zentralnervensystem. Bei nicht rechtzeitiger Diagnose oder falscher Behandlung – z. B. weil sie mit einer bakteriellen Infektion verwechselt wird – kann es durch Versagen der betroffenen Organe zu lebensbedrohlichen Zuständen kommen. Oftmals erfolgen die schweren Infektionen durch die Verschmutzung zentraler Venenkatheter nach operativen Eingriffen im Krankenhaus. Somit können die Patienten meist sofort einer entsprechenden Behandlung unterzogen werden, die jedoch oft langwierig ist und meist mit speziellen Antibiotika wie Batrafen, Nystatin, Clotrimazol, Fluconazol, Itraconazol oder Keto-

conazol erfolgt. Die Ausbildung von Resistenzen gegen bekannte Antibiotika erfordert zudem die Neuentwicklung von Wirkstoffen.

Candida

Zu den in der Medizin häufigsten Arten zählen *C. albicans*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, und *C. tropicalis*.

Vorkommen. Candida findet sich als Kommensale auf der Schleimhaut von Mensch und Tier, wobei die Mykosen zumeist bei Patienten mit verminderter Resistenz, insbesondere bei herabgesetzter zellulärer Immunität entstehen. Candida gilt als häufigste Ursache opportunistischer Mykosen weltweit. *C. albicans* wird für 90% der humanen Candida-Infektionen verantwortlich gemacht.

Krankheiten. Die als **Soor** bezeichneten Beläge auf den Schleimhäuten des Magendarmtrakts sind die häufigste klinische Manifestation der Kandidose. Seltener sind äußere Haut oder innere Organe betroffen, welches man als »tiefe Kandidose« bezeichnet. Der Mundsoor zeigt sich als weißer, festsitzender Belag auf der Wangen- und Zungenschleimhaut. Bei Diabetes, Schwangerschaft und intensiver Antibiotikatherapie beobachtet man auch eine Vulvovaginitis, die pathomorphologisch dem Mundsoor ähnlich ist. Bei Drogenabhängigen können Endokarditis und Endophthalmitis auftreten.

Diagnostik. Kultur, Antigennachweis durch ELISA u. a., Mikroskopie.

Therapie. Beseitigung des disponierenden Milieus oder des befallenen Implantats; topische Therapie mit Polyene (Nystatin), systemisch mit Azolen (oral); bei tiefer Kandidose Amphotericin B.

Cryptococcus neoformans

➤ **Von den derzeit 37 Arten von Cryptococcus weist Cryptococcus neoformans als einzige humanpathogene Eigenschaften auf.**

Vorkommen. Die Inhalation von Staubpartikeln von kontaminiertem Tauben- oder Hühnerkot wird für die Übertragung von *Cryptococcus neoformans* verantwortlich gemacht. Dabei ist oftmals der Taubenkot stark mit Sporen des Hefepilzes belastet.

Krankheiten. Die Sporen dringen in die Lunge ein und können diese auskeimen. Dabei vermehren sie sich und die Einzelzellen verteilen sich insbesondere bei Im-

munsupprimierten über die Blutbahn im Körper. *Cryptococcus neoformans* schützt sich gegen die Abwehrreaktion des Immunsystems durch die Ausbildung einer Zellkapsel. Daher können auch gesunde Menschen von diesem pathogenen Hefepilz befallen werden, aber nur in Form einer Pneumonie. Der Hefepilz befällt überwiegend das Nervengewebe und/oder das Gehirn. Die allgemein als **Kryptokokkose** bezeichnete Erkrankung äußert sich somit oft als Meningoenzephalitis. Unbehandelt ist sie absolut tödlich. Am häufigsten erkranken AIDS-Patienten, da für die Abwehrreaktion ein intaktes Immunsystem mit aktiven T-Helferzellen unbedingt notwendig ist.

Diagnostik. Mikroskopie, Pilzkultur, Phasenkontrastmikroskopie.

Therapie. Amphotericin B und 5-Fluorcytosin innerhalb von 2 Wochen bei disseminierter Erkrankung.

Malassezia furfur

Die Pityriasis bezeichnet ein Krankheitsbild, das sich optisch durch Kratzeffekte nach starkem Juckreiz als »kleieförmige Schuppung« auszeichnet. Häufigster Erreger ist die zu den Hefen zählende *Malassezia furfur* aus der Gruppe der Fungi imperfecti.

Vorkommen. Physiologische Flora des oberen Follikels.

Klinik. Helle oder dunkle Flecken insbesondere im Bereich der vorderen und hinteren Schweißrinne, häufig als Kratzeffekte auftretende »kleieförmige Schuppung«.

Diagnostik. Nachweis von Sprosszellhaufen in Hautschuppe; Wood-Licht (rötlich-braune Fluoreszenz).

Therapie. Azolantimykotika, Selendisulfid.

4.5.2.3 Schimmelpilze (Fadenpilze)

Schimmelpilze sind saprophytäre Pilze verschiedener systematischer Gruppen, etwa der Zygomyceten, Fungi imperfecti (*Aspergillus*), *Neurospora* und *Penicillium*.

Schimmelpilze, wie z. B. *Stachybotrys atra*, *Aspergillus* spp, *Penicillium* spp., *Trichoderma*, *Paecilomyces* sind in der Lage, sehr potente Giftstoffe zu produzieren. Die überwiegend in den Sporen enthaltenen Toxine können unter bestimmten Umweltbedingungen leicht luftgängig werden. So werden in neuesten klinischen Untersuchungen auch Zeichen einer inhalationsbedingten Intoxikation (Vergiftung durch schädliche Einwirkung von mikrobiologischen und bakteriellen Giftstoffen) beschrieben, wobei ein Zusammenhang zwischen

neurotoxischen Symptomen und dem Vorhandensein von toxinbildenden Schimmelpilzen Gegenstand vieler Studien war. Extreme Müdigkeit und schwere Wahrnehmungsstörungen stellten dabei die hauptsächlichsten gesundheitlichen Beeinträchtigungen dar.

Schimmelpilzgifte oder Mykotoxine wie z. B. **Aflatoxine**, sind häufig Ursache von Lebensmittelvergiftungen, etwa wenn verschimmelte Lebensmittel verzehrt wurden. Andererseits können sie aber auch über die Raumluft unspezifische gesundheitliche Probleme wie Kopf- und Gliederschmerzen, Schleimhautreizungen und erhöhte Infektanfälligkeit hervorrufen. Die Mykotoxine werden bei bestimmten Temperaturen, entsprechender Feuchtigkeit und ausreichendem Nährstoffangebot sowie in bestimmten Entwicklungsphasen gebildet.

Beispiele weiterer bekannter Mykotoxine sind u. a.:

- **Cephalosporin:** Stoffwechselprodukt von *Cephalosporium acremonium*: Einsatz als Breitbandantibiotikum.
- **Ergotalkalkaloide:** Bildung durch den Pilz *Claviceps purpurea*. Vergiftung durch »Mutterkorn« führt zu Ergotismus mit den Symptomen von Taubheitsgefühl, Zyanose und Parästhesien der Akren).
- **Griseofulvin:** Bildung durch *Penicillium griseofulvum*; antibiotische Wirkung auf Dermatophyten).
- **Penicillin:** Wohl das bekannteste Antibiotikum, 1929 von Alexander Flemming entdeckt.

Aspergillus

Die durch *Aspergillus* hervorgerufenen Krankheitsbilder werden unter der Bezeichnung **Aspergillosen** zusammengefasst. *Aspergillus* wird wegen der Form seiner Fortpflanzungsorgane auch Gießkannenschimmel genannt, weil diese an den Kopf einer Gießkanne erinnern. Die Aspergillen werden noch in verschiedene Untergruppen unterteilt. Die dabei wichtigsten sind die Gruppe der *Aspergillus niger*, *Aspergillus glaucus* und ***Aspergillus fumigatus***.

Vorkommen. Weltweite Verbreitung.

Krankheiten. Das Bronchialsystem gilt als wichtigste Eintrittspforte des Erregers. Bei immunsupprimierten Patienten steht die Aspergillose des Respirationstraktes im Vordergrund. Die in einer präformierten Höhle (Zyste, Kaverne) der Lunge lokalisierte Infektion mit *Aspergillus*, unter Ausbildung eines Hyphengeflechts, wird **Aspergillom** genannt. Ein reduzierter Allgemeinzustand und rezidivierende Hämoptysen sind die wesentlichen klinischen Merkmale. Häufige Asthma-Ursache bei Atopikern ist die **allergische Aspergillus-Alveolitis**.

Diagnostik. Kultur, Antigennachweis.

Therapie. Amphotericin B, Caspofungin.

Histoplasma capsulatum

Dieser Schimmelpilz gehört zu den **dimorphen** Pilzen. Diese »zweigestaltigen« Pilze verdanken ihren Namen der Tatsache, dass sie sowohl als Spross- als auch als Fadenpilz auftreten können. Entscheidend dabei ist die Umgebungstemperatur: bei ca. 30°C liegen sie in saprophytärer Myzelform vor, etwa Vogel- und Fledermauskot, bei Körpertemperatur von 37°C in parasitärer Hefepilzform. Die oft innerhalb von Makrophagen lokalisierten Einzelzellen sind als Infektionserreger im Gewebe also immer in ihrer Hefeform erkennbar und besitzen einen Durchmesser von ca. 2–3 µm.

Vorkommen. Häufig nur in eng begrenzten Gebieten der USA, Afrika und Indonesien.

Krankheiten. Die intrazelluläre Mykose des retikuloendothelialen Systems wird als **Histoplasmose** bezeichnet. Dabei können die Keime lymphogen oder auch hämatogen von Lungenherden ausgehend alle Organe befallen (disseminierte Histoplasmose).

Pathogenese der Histoplasmose

So kann dieser Schimmelpilz außer der Lunge auch die Haut, Milz, Leber oder die Knochen befallen und dabei zu erheblichen Gewebeschäden führen. Je nach Ausmaß des Befalls können diese Schäden sogar zum Tod des Patienten führen, insbesondere bei Immunsupprimierten und Kindern. Der Pilz gelangt wie oben besprochen über die Luft in die Lunge, wo er in den Blutkreislauf aufgenommen wird und sich dann im Körper ausbreiten kann. Dies gelingt ihm überwiegend aufgrund der Tatsache, dass seine hefeartigen Einzelzellen sich besser im Blutkreislauf bewegen und längere Zeit überdauern können als ein vielzelliges Hyphengeflecht.

Diagnostik. Hauttest mit Histoplasmin; Kultur aus Untersuchungsmaterial aus Bronchialsekret und mikroskopische Identifizierung.

Therapie. Amphotericin B, Voriconazol.

4.5.2.4 Sonstige

Pneumocystis jiroveci

➤ Dieser einzellige, eukaryote Keim wurde ursprünglich zu den Protozoen gerechnet, wird heute aber als Pilz angesehen.

Vorkommen. Fast jedes Säugetier, einschließlich des gesunden Menschen ist Träger dieses Keims. Früher wurde *Pneumocystis jiroveci* als *Pneumocystis carinii* bezeichnet. Der im Mensch vorkommende Erreger unterscheidet sich allerdings vom Erreger in anderen Säugetieren und wird daher heute als *Pneumocystis jiroveci* bezeichnet.

Krankheiten. Bei schweren Defekten der zellulären Immunität, etwa bei AIDS oder medikamentöser Immunsuppression, kann die klinisch manifeste Krankheit als Pneumozystiose oder interstitielle Pneumonie auftreten. Es gibt auch extrapulmonale Manifestationen, die allerdings sehr selten vorkommen.

Diagnostik. Material durch Biopsie oder aus bronchoalveoläre Lavage und Nachweis durch Färbung von Zytozentrifugenpräparat nach Giemsa; Immunfluoreszenz, PCR.

Therapie. Co-Trimoxazol, Pentamidin.

In Kürze

Mykologie

Pilz	Erkrankung	Therapie
<i>Dermatophyten</i>		
Epidermophyton floccosum	Tinea	Azole
Trichophyton	Trichophytie	Co-Trimazol, Itraconazol
Mikrosporium	Mikrosporie	Terbenafin



Hefen

Candida albicans	Soor	Topisch: Polyene Systemisch: Azole Tiefe Kandidose: Amphotericin B
------------------	------	--

Cryptococcus neoformans	Kryptokokkose	Amphotericin B/Fluorcystosin
-------------------------	---------------	------------------------------

Malassezia furfur	Pityriasis versicolor	Azole; Selendisulfit
-------------------	-----------------------	----------------------

Schimmelpilze

Aspergillus	Aspergillose	Amphotericin B, Caspofungin
-------------	--------------	-----------------------------

Histoplasma capsulatum	Histoplasmose	Amphotericin B, Voriconazol
------------------------	---------------	-----------------------------

Sonstige

Pneumocystis jiroveci	Pneumozystiose	Co-Trimoxazol, Pentamidin
-----------------------	----------------	---------------------------

4.6 Virologie

Derzeit kennt man vier verschiedene Typen von azellulären infektiösen Agenzien:

- Prionen
- Viroide
- Virusoide
- Viren

Sie bestehen aus Biomolekülen, werden aber nicht zu den Lebewesen gezählt.

Prionen

Prionen (»proteinaceous infectious particles«) bestehen aus einer fehlgefalteten Form eines zellulären Proteins und stellen infektiöse reine Proteinpartikel mit einem Molekulargewicht von ca. 30 kDa dar. Das von einem wirtszellkodierte neuronale Protein abgeleitete Prion wird durch Punktmutation in der Konformation verändert und kann somit normales zelluläres Protein in seine pathologische Konfiguration umwandeln: Es ist **infektiös!** Die mutierten Prion-Genprodukte sind protease- und thermoresistent und werden alimentär übertragen. Bei Mensch und Tier verursachen Prionen nach einer langjährigen Inkubationszeit subakute, spongiforme (schwammartige) Enzephalopathien, die sich als langsam verlaufende, schwere neurodegenerative Erkrankungen manifestieren. Nach Akkumulation der fehlgefalteten Proteine im neuronalen Zytoplasma führen sie zu Vakuolenbildung und Neurosenverlust bis hin zu amyloiden Plaques, die als fibrilläre Prion-Protein-Anhäufungen anzusehen sind.

- ▶ Beim Menschen verursachte Prionen induzierte Enzephalopathien sind die Creutzfeldt-Jacob-, die Gerstman-Sträussler-Scheinker- und die Kuru-Krankheit aus dem Hochland Papua-Neuguineas.

Bei Tieren bekannte Prion-Erkrankungen sind die **Traber-Krankheit** (Skrapie) bei Schafen und Ziegen, die »wasting disease« bei Hirschen, sowie die **bovine spongiforme Enzephalopathie** bei Rindern und Kühen (BSE – Rinderwahnsinn). Zusätzlich ist eine Enzephalopathie-Form bei Nerzen bekannt, die »transmissible mink encephalopathy« (TME).

Viroide

Viroide sind reine RNA-Partikel, die ebenfalls infektiös sind und bisher nur bei Pflanzen beobachtet wurden. Ihr Genom aus einer zirkulären einsträngigen RNA kodiert nicht für Proteine und die Art ihrer Vermehrung in der Pflanzenzelle ist noch unbekannt.

Virusoide

Virusoide – oder Satellitenviren – bestehen ebenfalls aus Nukleinsäuren, wobei es sowohl DNA- als auch RNA-Virusoide gibt. Sie können für 1–2 Proteine kodieren und benötigen für ihre Replikation andere Viren, sog. »Helferviren«. Die Satellitenviren findet man in Verbindung mit Pflanzenviren, aber auch mit Tier- und Menschenviren.

- ▶ Das Hepatitis-D-Virus ist ein typisches Virusoid, da es sich nur bei einer gleichzeitigen Infektion der Zelle mit dem Hepatitis-B-Virus vermehren kann.

Viren

Viren (20–300 nm) sind im Vergleich zu den bereits genannten Prionen (<5 nm), Viroiden und Virusoiden (10–15 nm) nicht nur größer: dadurch, dass **Viren immer aus Nukleinsäure (DNA oder RNA) und Protein bestehen**, stellen sie auch molekular komplexere pathogene Agenzien dar als die Virusoide (reine RNA) und Prionen (reine Proteine). Sie besitzen zwar keine zelluläre Struktur und keinen eigenen Stoffwechsel, auch für ihre Vermehrung sind sie vollständig auf fremde Wirtszellen angewiesen. Dennoch bilden sie eigenständige infektiöse Einheiten. Als **obligate Zellparasiten** kommen sie sowohl in Bakterien als Bakteriophagen, bei Pflanzen, Tieren und Menschen vor.

➤ **Viren sind obligate Zellparasiten und bestehen immer mindestens aus Nukleinsäure und Protein.**

4.6.1 Morphologie und Struktur der Viren

Da Viren weder Mechanismen zur Energieproduktion noch eigene Proteinsynthesestrukturen besitzen, können sie sich nur innerhalb einer Wirtszelle vermehren.


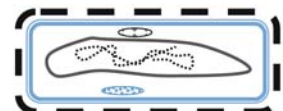

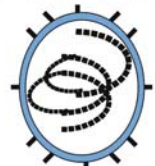


Viren sind also obligate Zellparasiten. Als fertiges infektiöses Partikel kann das Virus nach seinem intrazellulären Lebenszyklus auch außerhalb des Organismus bzw. deren Zelle als **Virion** vorliegen. Das »nackte« Virion besteht aus 2, das behüllte aus 3 Elementen, und zwar aus:

- Kapsidproteine
- Nukleinsäure (RNA oder DNA)
- Eventuell Hülle (aus zellulären Membranen)

4.6.1.1 Viruskapsid

Das aus Virusproteinen bestehende (kapselartige) **Kapsid** umschließt mantelartig das Virus-Genom, die Nukleinsäure (■ Abb. 4.17). Dabei ist das Kapsid aus den sog. **Kapsomeren** aufgebaut, regelmäßig angeordnete Struktureinheiten aus einem oder mehreren Polypeptiden. Je nach Zusammenlagerung dieser Kapsomeren kann das Kapsid verschiedenartige Symmetrien aufweisen, die entweder eine kubische, helikale oder komplexe Form besitzen. Die Kapsidproteine bei unbehüllten Viren determinieren die Antigenität und sind essenziell für das Andocken an Wirtszellen. Das Virus-Genom erhält durch das Kapsid Schutz vor Degradation.

Das Kapsid der **kubischen** Viruspartikel besitzt einen Körper, der aus 20 gleichseitigen Dreiecksflächen

Viren ohne Hülle	Symmetrie	Viren mit Hülle
 <p>Bakteriophagen</p>	Komplexe Symmetrie	 <p>HIV, HTLV, Pocken-Viren</p>
 <p>Tabakmosaik-Viren</p>	Helikale Symmetrie	 <p>Masern-, Ebola-, Influenza-Viren</p>
 <p>Adeno-, Rota-, Polio-, Papilloma-Viren</p>	Kubische Symmetrie	 <p>HSV, HBV, HCV, Röteln-Viren</p>

■ **Abb. 4.17.** Morphologie der Viren

begrenzt wird und somit die Form eines Ikosaeders hat. Als Beispiele seien hier die Polio- und Adeno-Viren zu nennen.

Die **helikalen** Viren besitzen Kapsomeren vom Polypeptidtyp. Die Kapsidproteine sind dabei eng mit der spiralförmigen Nukleinsäure zu einem Ribonukleoprotein-Komplex assoziiert, welches dem helikalen Kapsid sein schraubenförmig gewundenes Aussehen verleiht. Zu dieser Gruppe gehören u. a. das Influenza- und das Tabakmosaik-Virus.

Komplexe Viren zeigen hinsichtlich der Symmetrieverhältnisse ihres Kapsids komplizierte Baumuster. Bei Pocken-Viren und vielen Bakteriophagen finden sich solche komplexe Aufbauten mit beispielsweise einem ikosaedrischen Kopf der das Virusgenom enthält, sowie einem schlauchartigen Endstück über den die Nukleinsäure in die Zelle injiziert wird.

4.6.1.2 Virusnukleinsäure – Virusgenom

Die als **einzelsträngig** (ss, »single stranded«) oder **doppelsträngig** (ds, »double stranded«), linear oder zirkulär vorliegende Virusnukleinsäure besteht entweder aus RNA oder DNA. Bei vielen Virusgattungen liegt dieses Genom in segmentierter Form vor (alle bekannten dsRNA-Viren), meistens ist es aber eine kontinuierliche Polynukleotidstruktur. Die Nukleinsäure bildet zusammen mit den Kapsidproteinen das **Nukleokapsid**.

Mit Ausnahme der Parvo-Viren ist bei den meisten klinisch bedeutsamsten DNA-Viren die Nukleinsäure doppelsträngig und liegt je nach Virusgattung linear oder zirkulär vor. Dagegen ist das Genom der meisten RNA-Viren zumeist einzelsträngig und linear (Ausnahme: Reoviridae und Hepatitis-D-Virus). Weiterhin werden bei den ss-RNA-Viren **Plus-Strang-RNA-Viren** von **Minus-Strang-RNA-Viren** unterschieden. Wegen ihrer umgekehrten Polarität kann die Minus-Strang-RNA erst nach Transkription in einen Komplementärstrang in Protein translatiert werden. Die Plus-Strang-RNA hingegen kann direkt auch als mRNA dienen.

4.6.1.3 Virushülle («envelope«)

Das Nukleokapsid bei behüllten Viren ist zusätzlich von einer Lipidmembran umgeben. In diese als Außenhülle oder »envelope« bezeichnete, von der Wirtszelle abstammende Membranhülle sind neben zellulären auch viruskodierte Proteine, wie Enzyme und virale Glykoproteine eingelagert. Nach der Virusreplikation wird das »envelope« beim Zusammenbau neuer Tochterviruspartikel häufig aus Plasmamembranteilen, manchmal auch aus Membranteilen von Kern- oder endoplasmatischem Retikulum aufgebaut. Die viruskodierten Glykoproteine ragen bei den behüllten Viren als sog.

»**spikes**« aus der Hülle heraus und können dem Virion als Adhäsions- und/oder Erkennungsmoleküle bei der Adsorption an neue Wirtszellen dienen. Außerdem bilden sie starke Antigene.

4.6.2 Klassifizierung der Viren

Letztendlich beruht die Klassifizierung verschiedener Virusfamilien (-viridae), Gattungen (Genera) und Arten (Spezies) auf physikochemische Partikeleigenschaften. Auch molekularbiologische Informationen spielen dabei eine Rolle.

Die Basis dieses künstlichen taxonomischen Systems beruht auf folgenden Grundlagen:

- **Art des Genoms:** RNA-Viren, DNA-Viren
- **Nukleinsäurenkonfiguration:** einzelsträngig: (ssRNA, ssDNA, dsRNA: Plus/Minus-Strang); doppelsträngig (dsRNA, dsDNA)
- **Symmetrie der Kapside:** kubisch, helikal, komplex
- **Hülle:** nackte Viren (Virion ohne Hülle), behüllte Viren (Virion mit Hülle)
- **Durchmesser:** Nukleokapsid bei helikaler Symmetrie

Weitere Einteilungskriterien sind:

- Replikationsort (Zellkern/Zytoplasma)
- »Spikes« – antigene Eigenschaften von Glykoproteinen der Hülle
- Antigene Eigenschaften der Kapsidproteine
- Ort der Viruszusammensetzung/Virusknospung
- Modifikationsart viraler Transkripte
- Virale Enzyme (z. B. Neuramidase, reverse Transkriptase, Polymerase)
- Bestimmte virale Nukleinsäuresequenzen

Anhand des Nukleinsäure-Typs werden humanpathogene Viren in **DNA-Viren mit 6 Familien** und **RNA-Viren mit 14 Familien** unterteilt (■ Tab. 4.9 und ■ Tab. 4.10).

4.6.3 Virusvermehrung

Viren müssen als obligate Zellparasiten innerhalb der Wirtszelle repliziert werden. Die dabei notwendigen zellulären biochemischen Prozesse und Einrichtungen laufen unter der Regie der Virusgenominformation ab. Folgende Ereignisse spiegeln der Hergang der Virusvermehrung wider:

- **Adsorption** des Virus an Rezeptoren der Zelloberfläche des Wirts

■ **Tab. 4.9.** Humanpathogene DNA-Viren

Hülle	Kapsid	Größe (nm)	DNA-Konfiguration	Familie	Genus	Artenbeispiel
Nackt	Kubisch	18–26	ss-linear	Parvoviridae	Erythrovirus	Parvovirus B19
		45–55	ds-zirkulär	Papovaviridae	Papillomavirus	Warzenvirus SV 40
		70–90	ds-linear	Adenoviridae	Mastadenovirus	Adenovirus
Behüllt	Kubisch (Kern)	40–45	ss/ds-zirkulär	Hepadnaviridae	Orthohepadnavirus	Hepatitis-B-Virus
					Herpesviridae	Simplex-Virus
		Varicella-Virus	VZV			
		Zytomegalo-Virus	CMV			
		Roseolo-Virus	HHV-6			
	Lymphokrypto-Virus	Epstein-Barr-Virus				
Komplex (Zytoplasma)	100–300	ds-linear	Poxviridae	Orthopox Parapox	Variola-, Vaccinia-virus Orf	

- **Penetration** in die Wirtszelle
- »Uncoating« (Entmantelung) und Nukleinsäurefreisetzung
- **Synthese** viraler Komponenten:
 - Viruskodierte Synthese der Enzyme (Frühproteine)
 - Replikation der Virusnukleinsäure
 - Viruskodierte Synthese von Kapsid, Hülle, Enzyme (Spätproteine)
- **Zusammenbau** der Virusbestandteile
- **Freisetzung** der Virusnachkommen durch Knospung oder Zellyse

4.6.3.1 Adsorption

Der Beginn der Interaktion von Virion und Wirtszelle geschieht durch die spezifische Bindung eines virusständigen Liganden mit einem Wirtszelloberflächen-Rezeptor. In diesem Falle dienen Zellrezeptoren der Erkennung viraler Kapsid- und Hüllproteine, obwohl sie normalerweise andere, zellphysiologische Funktionen besitzen.

Die Expressionsdichte entsprechender Rezeptoren sowie die Erkennungsmöglichkeiten viraler Liganden bestimmen maßgeblich den **Zelltropismus**, also die Wirtszellspezifität der verschiedenen Wirte einerseits, sowie die Infektionsanfälligkeit im Sinne der Adsorptionshäufigkeit an Wirtszellen.

Die Adsorption wird durch viruskodierte Membranproteine bei behüllten Viren (z. B. Influenza-, Retro-, Herpes-Viren) eingeleitet. Proteinstrukturen der Kapsidoberfläche erfüllen diese Aufgabe bei nackten Viren (z. B. Adeno-, Parvo-, Picorna-Viren). Eine große Anzahl an Wirtszellrezeptoren sind hinsichtlich ihrer Funktion für die eigene Zelle oder auch im Hinblick auf die Virusinteraktionen zu wenig bis noch gar nicht verstanden worden. Ihre Bedeutung für die Neuentwicklung antiviraler Therapeutika ist dabei umso größer: In vielen Fällen würde eine Infektion durch Hemmung der Virusadsorption verhindert werden können.

4.6.3.2 Penetration Rezeptorvermittelte Endozytose

Damit die Viruspartikel nach erfolgreicher Adsorption ins Zellinnere gelangen können, werden die meisten »nackten« Viren durch die **Viruspexis** genannte rezeptorvermittelte Endozytose internalisiert. Wahrscheinlich spielen die Azidifizierung des Endosomenmilieus sowie bestimmte Kapsidproteine bei diesem Vorgang eine wichtige Rolle.

Die ebenfalls endozytotisch in die Zelle aufgenommenen membranumhüllten Viren (z. B. Flavi-Viren, Influenza-Viren) sind dabei vorübergehend von einer Doppelmembran, der Virushülle sowie einer zellulären

■ **Tab. 4.10.** Humanpathogene RNA-Viren

Hülle	Kapsid	Größe (nm)	RNA-Konfiguration	Familie	Genus	Artenbeispiel
Nackt	Kubisch (Zytoplasma)	24–30	ss(+)-linear	Picornaviridae	Enterovirus	Polio-, Echo-, Coxsackie-Virus
					Hepatovirus	Hepatitis-A-Virus
					Rhinovirus	Rhino-Virus 1–117
					Cardiovirus	EMC-Virus
	30	ss(+)-linear	Astroviridae	Astrovirus	Astro-Viren	
	33–40	ss(+)-linear	Caliciviridae	Calicivirus	Hepatitis-E-Virus	
	60–80	ds-linear/segmentiert	Reoviridae	Coltivirus	Zeckenfieber-Virus	
Reovirus				Reo-Virus 1–3		
Rotavirus				Rota-Viren		
Behüllt	Kubisch (Zytoplasma)	50–70	ss(+)-linear	Togaviridae	Alphavirus	Sindbis-Virus
					Rubivirus	Röteln-Virus
	Helikal (Zytoplasma)	40–45	ss(+)-linear	Flaviviridae	Flavivirus	Gelbfieber- und Hepatitis-C-Virus
					80–220	ss(+)-linear
		80–120	ss(-)-linear/segmentiert	Orthomyxoviridae	Influenzavirus	Influenza-A-, -B-, -C-Virus
					150–300	ss(-)-linear
		Paramyxovirus	Parainfluenza-Virus			
		Rubulavirus	Paramyxo-Virus parotitis			
		Morbillivirus	Morbilli-Virus			
		60×180	ss(-)-linear	Rhabdoviridae	Lyssavirus	Tollwut-Virus
		80×900	ss(-)-linear	Filoviridae	Filovirus	Marburg-Virus
		80–100	ss(-)-linear/segmentiert	Bunyaviridae	Bunyavirus	Bunyawera-Virus
					Nairovirus	Krim-Kongo-Virus
		50–300	ss(+/-)-linear/segmentiert	Arenaviridae	Arenavirus	Lassa-Virus
(Unbekannt)	80–100	ss(+)-linear/segmentiert	Retroviridae	HTLV-Retrovirus	HTLV-I, -II	
				Spumavirus	Spuma-Virus	
				Lentivirus	HIV-1, -2	

Vesikelmembran umgeben. Im Endosom sinkt der pH-Wert, woraufhin eine fusionsaktive Sequenz dazu führt, dass beide Membranen verschmelzen; gleichzeitig wird das Nukleokapsid ins Zytoplasma freigesetzt.

Fusion mit der Plasmamembran

Eine weitere Möglichkeit anderer behüllter Viren, ins Zytoplasma zu gelangen (z. B. Paramyxoviren: Masern-, Mumps-, Parainfluenza-Viren) ist dadurch gegeben, dass ein spezielles Fusionsprotein in ihrer Hülle eingelagert ist. Dieses Protein induziert nach der Adsorption ein **Verschmelzen der viralen mit der zellulären Membran**. Dabei wird das Nukleokapsid direkt in das Wirtszellzytoplasma entlassen. Solch eine Fusion mit der Plasmamembran gehen auch einige Herpes- und Retro-Viren ein. Bei neutralem pH sind die Fusionsproteine aktiv und führen bei Adsorption dieser behüllten Viren an mehreren benachbarten Zellen gleichzeitig zur Bildung vielkerniger Riesenzellen und Zellfusionen (Polykaryozyten, Synzyten).

4.6.3.3 »Uncoating«: Nukleinsäurefreisetzung

Das »uncoating« wird bei den meisten humanpathogenen Viren durch zelluläre Enzyme bewerkstelligt (Ausnahme: Pocken- und Reo-Viren). Während Influenza und Retro-Viren im Zellkern replizieren, verbleiben die meisten RNA-Viren im Zytoplasma. Bis auf die Pocken-Viren muss das Genom der DNA-Viren zur Replikation im Zellkern freigesetzt werden. So dockt beispielsweise das Nukleokapsid der Herpes-Viren an die nukleäre Membran an, wobei das DNA-Genom incl. Tegument durch die Kernporen in den Kern der Zelle transportiert wird.

4.6.3.4 Synthese der viralen Komponenten und Proteine

Die Virusreplikation, die die Synthese viraler Komponenten beinhaltet, startet unmittelbar nach dem »uncoating« der viralen Nukleinsäure. Die nachfolgende **virale Genexpression und Genvermehrung** verläuft aber je nach Virustyp aufgrund der spezifischen Genomkonfiguration unterschiedlich. Sie führen in diesen Fällen dennoch immer zu Mehrfachkopien authentischer Struktur- und Enzymproteine sowie Nukleinsäuremolekülen.

Die notwendigen Faktoren der wirtszelleigenen Translationsvorgänge werden von sämtlichen Viren für die eigene Proteinsynthese genutzt. Die entsprechenden Mechanismen der Wirtszelle werden auch zur posttranslationalen Modifikation, für die mit Hilfe von Chaperonen notwendige Proteinfaltung und den Transport der Proteine zu deren Reifung eingesetzt.

Eukaryontische mRNA und Proteinsynthese in der Zelle

Im Falle der eukaryontischen mRNA, wo ein Ribosom nur ein einziges Polypeptid translatieren kann, sind humanpathogene Viren hinsichtlich der Synthese viraler Proteine eingeschränkt; die unterschiedliche virale Genomstruktur führt dabei zu verschiedenen Möglichkeiten, diese Synthese-Einschränkung zu überwinden:

- Das komplette Genom der Positivstrang-RNA-Viren wird durch das Ribosom in ein einziges großes Polyprotein translatiert. Virale und zelluläre Proteasen zerlegen es anschließend in funktionelle Proteine.
- Die meisten Negativstrang-Viren sowie die Retro- und DNA-Viren transkribieren die mRNA für individuelle oder kleinere Polyproteine.
- Bei Orthomyxo- und Reo-Viren ((-)ssRNA-Segmente bzw. segmentierte dsRNA) kodiert jedes Segment für nur ein einziges Protein.
- Polio-Viren bewirken durch ribosomale Veränderung, dass zelleigene mRNA nicht angelagert und damit die eigene virale mRNA translatiert wird.
- Die Permeabilitätssteigerung der Zellmembran, ausgelöst durch Toga-Viren, ist verantwortlich für die Affinitätsabnahme zellulärer Boten-RNA am Ribosom.
- Herpes-Viren leiten zusätzlich zur Synthesehemmung von Makromolekülen eine Degradation zellulärer RNA und DNA ein.

4.6.3.5 Zusammenbau (»assembly«) von Virusbestandteilen

Nachdem die viralen Strukturproteine vielfach kopiert und synthetisiert sind sowie die virale Replikation beendet ist, startet die Morphogenese der Viren. Dabei erfolgt die Montage der Virusbestandteile zu Nukleokapsiden zum Teil spontan, zum Teil sind auch **Chaperone** als Katalysatoren für die zellulären Proteinfaltungen beteiligt.

Je nach Virus dienen Zytoplasma, Zellkern oder auch beide Kompartimente als Ort der Virion-Morphogenese. Aufgrund des Zusammenbaus von DNA-Viren im Zellkern (Ausnahme: Pocken-Viren) ist ein gerichteter Transport der viruskodierten Proteine von der Herstellung im Zytoplasma zur Montage in den Zellkern notwendig. Bei den RNA- und Pocken-Viren findet der Zusammenbau im Zytoplasma statt.

- Das »assembly« membranumhüllter Viren ist oftmals mit zellulären Membranstrukturen assoziiert: Flavi-, Corona- und Bunya-Viren werden an der Membran des endoplasmatischen Retikulum gefertigt, Retro-Viren an der Membran des Zytoplasmas und Herpes-Viren an der inneren Kernmembran.

4.6.3.6 Freisetzung replizierter Tochterviren

- Die Ausschleusung durch Knospung und die Freigabe durch Zellyse sind die beiden Mechanismen zur Freisetzung der viralen Nachkommenschaft.

Ausschleusung durch Knospung

Das Verlassen der Wirtszelle der meisten behüllten Viren geschieht durch Knospung, bei der die Abschnürung von membranumhüllten viralen Nukleokapsiden von der Zelloberfläche im Vordergrund steht. In aller Regel wird durch diesen Exozytose-ähnlichen Prozess die Wirtszelle zerstört. Wenn die Hüllmembran mit den eingelagerten viralen Hüllproteinen von der Plasmamembran stammt, können die Viren direkt in die Umgebung der Zelle freigegeben werden (z. B. Myxo- und Retro-Viren). Dagegen erfolgt die Freisetzung durch den Golgi-Apparat an der Zelloberfläche bei Viren, deren Hülle von der Kernmembran (Herpes-Viren) oder Membran des endoplasmatischen Retikulums (Flavi-Viren) abstammt.

Freigabe durch Zellyse

Bei nackten Viren erfolgt die Freisetzung ihrer Partikel normalerweise nach deren Akkumulation durch Lyse der Wirtszelle. Bisher ist unklar, ob eine durch die Zelle selbst eingeleitete Apoptose oder aber eine zelltoxische Reaktion nach Virusreplikation das Absterben der Wirtszelle einleitet.

4.6.4 Virale Pathogenese

Unter der Pathogenität eines Virus versteht man seine Fähigkeit Krankheiten zu erzeugen. Die Wechselwirkungen viraler Genprodukte untereinander und mit den zellulären Komponenten sind dabei von ausschlaggebender Bedeutung. Die **Virulenzfaktoren**, die durch die unterschiedlich stark ausgeprägten pathogenen Eigenschaften von Virusstämmen innerhalb einer Viruspezies bedingt werden, können durch Mutationen verstärkt oder abgeschwächt sein. Entsprechend kann dies zu stärkeren oder schwächeren Krankheitssymptomen beitragen.

Die Art der Virus-Wirtszell-Interaktion und die Aktivitäten des Wirtssystems tragen zum Ergebnis einer viralen Infektion entscheidend bei. Eine wichtige Tatsache ist, dass die einerseits infektionslimitierende Immunantwort des Wirts andererseits auch zur eigenen Pathogenität durch Gewebsdestruktion führen kann (▣ Abb. 4.18).

Grundlegende **Aspekte viraler Infektionen** sind:

- Virale Infektionstypen: zytozide, nichtzytozide, latente und transformierende

- Virale Infektionsverläufe: lokale und generalisierte Infektionsverläufe in Abhängigkeit von Eintrittspforte und Virusausbreitung
- Virale Mechanismen der Zellschädigung
- Zelledestruktion durch antivirale Immunabwehr

4.6.4.1 Virale Infektionsverläufe

Virale Eintrittspforten

Wichtige virale Eintrittspforten sind:

- **Haut und Bindehaut** (Beispiel: Hepatitis-B-, Herpes-, Papilloma-Viren)
- Schleimhaut
 - Nasen-Rachen-Raum (Beispiel: Corona-, Parainfluenza-, Adeno-Viren)
 - Respirations- und Gastrointestinaltrakt (Beispiel: Polio-, Hepatitis-A-, Rota-Viren)
 - Urogenitaltrakt (Beispiel: Humane-Immundefizienz-, Papilloma-, Herpes-simplex-Viren)
- **Inokulation durch:**
 - Tierbisse (Beispiel: Tollwut-Virus)
 - Insektenstiche- und Bisse (Beispiel: Arbo-Viren)
- **Iatrogen durch:**
 - Infektiöses Blut
 - Kontaminierte Instrumente
- **Diaplazentar** (Beispiel: Röteln-, Zytomegalie-Viren)

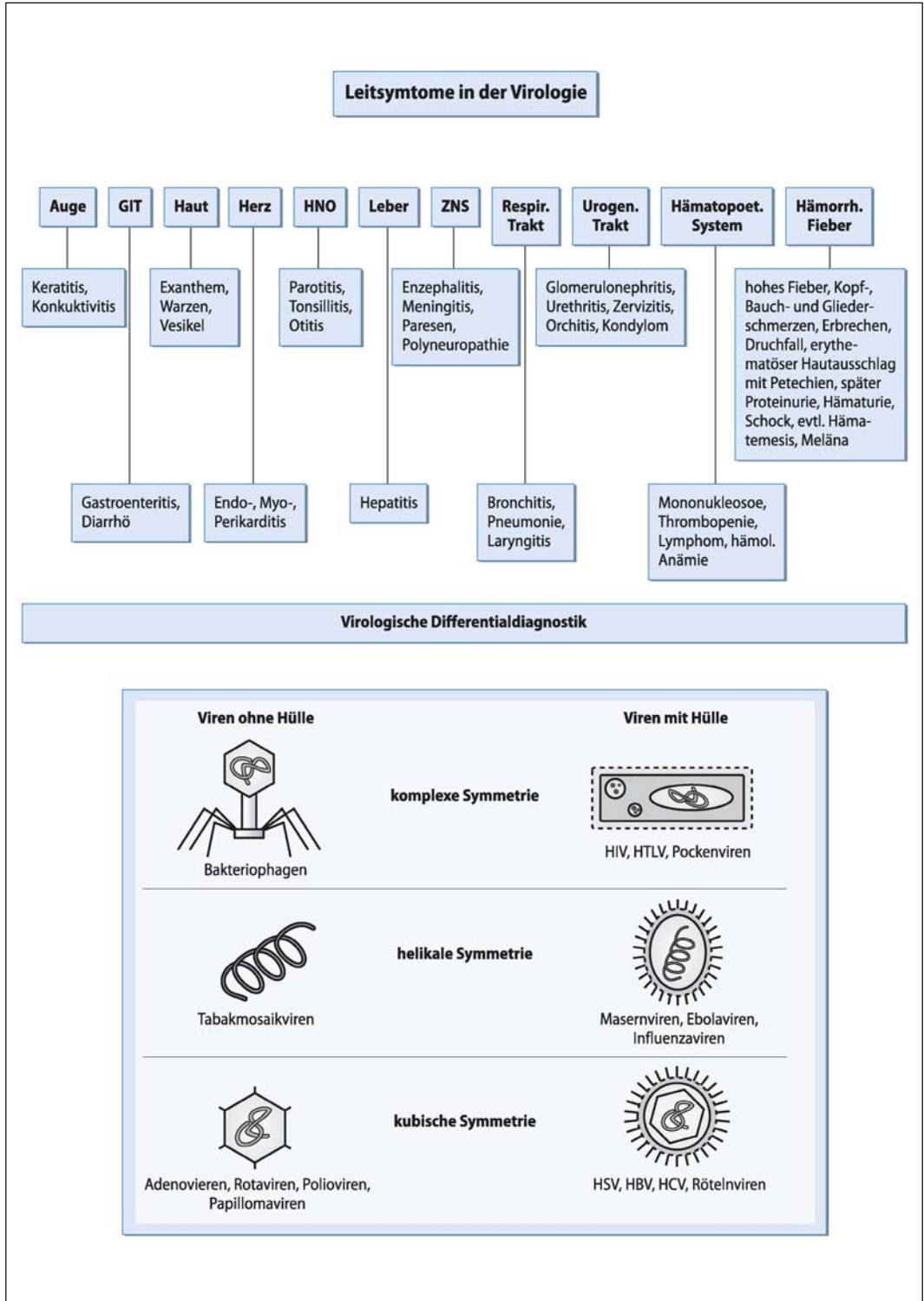
Virusausbreitung

Bei der **lokalen Virusvermehrung** bleiben Replikation und Symptomatik häufig am Eintrittsort. So vermehrt sich das auf die Haut übertragene Papilloma-Virus an der Kontaktstelle. Durch Induktion der Proliferation der infizierten Hautzellen kommt es zur Warzenbildung. Die entzündliche Infektion der Bindehaut am Auge durch Adeno-Viren bleibt ebenfalls lokal begrenzt.

Bei Infektionen der Mund-Rachen-Schleimhaut durch beispielsweise Corona- oder Parainfluenza-Viren können sich die Erreger durch kontinuierliche Replikation auch auf den ganzen Bereich des Respirationstraktes ausbreiten, ohne dabei hämatogen zu streuen.

Makrophagen und Langerhanszellen der Haut und Schleimhaut können Viren und einzelne Virenkomponenten aufnehmen und zu den naheliegenden Lymphknoten transportieren. Bei dieser **lymphohämatischen Ausbreitung** schwellen oft die Lymphknoten an.

Die Fähigkeit bestimmter Viren, Nervenzellen zu infizieren und sich entlang der Nervenfasern zu vermehren, findet sich beim Typ der **neurogenen Ausbreitung**: an der Bissstelle infizierter Muskelzellen treten Tollwut-Vi-



■ **Abb. 4.18.** Mindmap Virologische Differentialdiagnostik

ren relativ schnell in die Nervenendigungen über. Von dort aus wandern sie intraaxonal retrograd an den Nervenfasern entlang zum Rückenmark und zum Gehirn.

Neurogene Ausbreitung von Herpes- und Varizella-Zoster-Virus

Die Übertragung von Herpes-simplex-Viren (Typ 1) geschieht durch direkten Kontakt. Nachdem sie die Mundschleimhaut und die periorale Haut infiziert haben, gelangen sie in die Nervenendigungen. Dort werden sie im Axon retrograd transportiert und können im Ganglion trigeminale lebenslang persistieren. Die Reaktivierung der latent vorliegenden Viren durch Sonnenexposition, psychischen oder physischen Stress führt zur Migration der Viren intraaxonal anterograd zurück zu den Hautzellen. Dort bilden sie ein Rezidiv, welches vielen Menschen als unangenehmes und hartnäckiges, bläschenförmiges Exanthem bekannt ist.

Die Erstinfektion des Varizellen-Zoster-Virus manifestiert sich als schubförmig auftretendes Exanthem, die Windpocken. Hierbei kann der Erreger ebenfalls auf Nervenzellen übertreten und nach intraaxonaler Wanderung in den Spinalganglien lebenslang persistieren. Ausgelöst durch eine Reaktivierung kann eine neurogene Verlagerung der Virus in die Peripherie eine schmerzhafte Neuralgie mit typischen Hauteffloreszenzen verursachen: Gürtelrose bzw. Herpes Zoster.

4.6.4.2 Mechanismen der Zellschädigung

Selektives Abschalten des Wirtsstoffwechsels. Bei der Infektion durch Herpes-simplex-Viren gelangt erregerebedingt der **vhs-Faktor** («virus host shutoff factor») mit in die Zelle, der die zelluläre DNA-, RNA- und Proteinsynthese hemmt.

Der von Adeno-Viren regulierte mRNA-Transport aus dem Zytoplasma in den Zellkern geschieht mit Hilfe zweier viruskodierter Proteine. Diese sind dafür verantwortlich, dass zellspezifische Transkripte im Kern zurückgehalten werden. So gelangen nur virale Proteine durch Export ins Zytoplasma und werden dort translatiert.

Picorna-Viren bauen mittels einer viruskodierten Protease einzelne Komponenten des Cap-Bindungskomplexes ab, da sie diese – im Gegensatz zur Wirtszelle – nicht für die Translation ihrer mRNA benötigen. Durch diesen Abbau verhindern sie die Synthese zellulärer Proteine.

Veränderte Zusammensetzung der Zellkomponenten.

Durch Virusreplikation wird ein Einbau von viruskodierten Glykoproteinen in das Zytoplasma bewirkt. Eine Präsentation neuer MHC-Antigen-Komplexe wird eingeleitet und es kommt zu einer Expression zellulärer Stressfaktoren (wie der Chaperone Hsp-60, 70, 90).

Strukturelle und metabolische Veränderungen. Die Freisetzung proteolytischer Enzyme aus den Lysosomen und die veränderte Zusammensetzung des Ionengehalts in den Zellkompartimenten tragen zu Funktionsstörungen der Zelle bei. Weiterhin kommt es zur Destruktion der Mikrotubuli und Mikrofilamenten sowie des Zytokeratingerüsts mit Veränderungen der zellulären Adhäsionsstellen.

Zelluläre Einschlusskörperchen. Durch Virusreplikation finden sich bei RNA-Viren Ablagerungen im Zytoplasma, bei DNA-Viren liegen die Einschlusskörperchen meist im Zellkern.

Zellfusion. Aufgrund von virusassoziierten Fusionsproteinen bei Herpes- und Paramyxoviren kommt es bei der Adsorption zu Membranverschmelzungen. Bei HIV oder Pocken-Viren beobachtet man im Verlauf der Virusreplikation Membranfusionen: beides führt zu Synzytien oder Polykaryozyten, also zur Bildung von Riesenzellen.

Veränderung des Wirtsgenoms. Bei der Integration des Virusgenoms in die DNA der Wirtszelle kann es im Extremfall zur Induktion einer Zelltransformation zu einer Tumorzelle oder gar zum Auslösen der Apoptose und damit zum Zelltod kommen.

4.6.4.3 Zellestörung durch antivirale Immunabwehr

Spezifische Immunabwehr

Normalerweise können **Antikörper** nicht in intakte Zellen eindringen. Somit gewähren sie auch keinen Schutz gegen intrazellulär replizierende oder persistierende Viren. Allerdings sind Viren im extrazellulären Raum, z. B. auf der Schleimhaut durch Ig-A-Antikörper oder im Blut durch Ig-G- und Ig-M-Antikörper, der Abwehr von spezifischen Antikörpern ausgesetzt, die gegen Antigene der Virusoberfläche gerichtet sind. Dadurch kann die Adsorption an Rezeptoren der Wirtszelle blockiert und durch Konformationsänderung am Viruspartikel die Penetration gehemmt werden.

Intrazelluläre Viren werden durch **reaktive T-Lymphozyten** bekämpft: CD-8-positive T-Zellen (zytotoxische T-Zellen) erkennen auf der Wirtszelle die mit MHC-I-assoziierten viralen Antigene. Durch Freisetzung von Perforinen, Radikalen und zytotoxischen Substanzen schädigen und lysieren sie die Wirtszelle. Durch die konsekutive Elimination des Ortes der Virusproduktion können das Virus und seine nicht infektiösen Komponenten den Angriffen der extrazellulären Abwehr durch Komplement und Antikörper nicht mehr entgehen. CD-4-positive T-Zellen (T-Helferzellen) erkennen

auf der Wirtszelle exponierte virale Antigene, die mit den MHC-II-Molekülen komplexiert sind. Durch Freisetzung chemotaktischer Substanzen sowie Zytokinen wie IF- γ und TNF- α können andere Zellen aktiviert und Resistenzen gegen Virusinfektionen erlangt werden.

In der **antikörperabhängigen Zellzytotoxizität** (ADCC: »antibody-dependend cell-mediated cell-cytotoxicity«), bei der viruspezifische Antikörper an oberflächlich exponierten Antigenen virusbefallener Zellen binden, dienen die Fc-Regionen der Antikörper als Erkennungsstrukturen für Killerzellen, Makrophagen und Granulozyten dienen. Auch dabei wird die virusbefallene Zelle lysiert.

Unspezifische Immunabwehr

Zu den Elementen der angeborenen unspezifischen Immunabwehr gehören lösliche Faktoren wie Akute-Phase-Proteine, die Interferone, Komponenten des Komplementsystems und Zytokine sowie Makrophagen, Granulozyten, Monozyten und natürliche Killerzellen als Vertreter zellulärer Elemente.

4.6.5 Virologische Diagnostik

Trotz der Möglichkeit, viele Virenerkrankungen klinisch zu diagnostizieren (Herpes, Windpocken, Mumps etc.), ist es wichtig auch mikrobiologisch die Verdachtsdiagnose bestätigen zu lassen. Dadurch kann eine Gefahr für die Allgemeinheit vermieden und über die Meldepflicht eine epidemiologische Überwachung ermöglicht werden. Außerdem kann bei einigen Viren nur durch exakte Diagnose die Behandlung und Prognose bestimmt werden.

Einige **laborspezifische Parameter** sollten bei der Diagnose bedacht werden: im Gegensatz zu bakteriellen Infektionen findet eine Erhöhung des CRP nicht oder nur kaum statt. Auch der BSG-Anstieg bleibt nicht selten aus oder ist nur gering beschleunigt. Die anfängliche Leukozytopenie mit Lymphozytopenie geht später in eine Lymphozytose und Monozytose über.

➤ Der Nachweis virusspezifischer Antikörper und/oder der Erregernachweis sind entscheidend.

4.6.5.1 Möglichkeiten der Diagnostik bei akuten Primärinfektionen

Erregernachweis durch Virusisolierung. In Zellkulturen oder sog. Monolayer, im befruchteten Hühnerei sowie im Versuchstier können Viren vermehrt werden. Den Vorteil der Zellkultur liegt in der einfacheren Handhabung und des breiteren Spektrums der kultivierbaren Virustypen. Die aufwendigste und zeitrau-

chendste Methode ist der Tierversuch mit neugeborenen Mäusen: Er findet nur dann Anwendung, wenn andere Nachweismöglichkeiten versagen.

DNA-Hybridisierung oder PCR. Molekulargenetische Diagnostik mittels DNA-Sonden basiert auf dem Prinzip der **Nukleinsäurehybridisierung**: als Sonde wird ein markiertes DNA- oder RNA-Fragment eingesetzt, um nach seinen komplementären DNA- oder RNA-Sequenzen im Untersuchungsmaterial zu suchen. Dabei werden die Sonden oftmals radioaktiv markiert. Bei der PCR handelt es sich um ein molekulargenetisches Verfahren, bei dem bestimmte DNA-Abschnitte selektiv amplifiziert werden.

➤ Mittels PCR lassen sich kleinste Mengen von DNA oder RNA nachweisen (bis in den 10^{-15} g-Bereich); sie kommt zur Anwendung, wenn klassische Methoden zum Virusnachweis nicht erfolgreich sind.

ELISA. Der direkte Antigen- und Antikörpernachweis setzt die Bildung größerer Immunkomplexe oder sichtbarer Agglutinationen voraus. Beim ELISA (»enzyme-linked immuno sorbent assay«) werden spezifische Antikörper oder Antigene gegen das zu bestimmende Antigen oder Antikörper an einen Träger gebunden. Die Immunkomplexe werden nach der Antigen-Antikörper-Reaktion durch einen weiteren Antikörper detektiert, der mit einem Enzym gekoppelt ist und nach Reaktion photometrisch bestimmt wird.

Serokonversion. Der Nachweis des Übergangs von einer frühen IgM- in eine späte IgG-Immunantwort dient ebenfalls dem Antikörpernachweis. Hierbei sind ein vierfacher Titeranstieg und/oder ein spezifischer IgM-Nachweis zu beobachten.

4.6.5.2 Nachweis bei rekurrenten Infektionen

Auch bei Rezidiven kann das Antigen durch Methoden wie ELISA, PCR oder DNA-Hybridisierung nachgewiesen werden. Da ein Titeranstieg oder IgM-Antikörper oft nicht detektierbar sind, ist der Antikörpernachweis meist wenig hilfreich. Der differenzierte Antikörpernachweis gegen isolierte virale Antigene bei EBV und HIV ist hier weiterführend.

4.6.6 Antivirale Therapie

Um Viruserkrankungen verhindern oder heilen zu können, benötigt man eine Methode, mit der es gelingt, Virusinfektionen mit spezifischen Hemmstoffen der Erregervermehrung zu unterbinden. Dazu macht man

sich die verschiedenen Wirkmechanismen einiger Virostatika zu nutze, die, je nach Infektionserreger, ihre Hauptaktivitäten gegen bestimmte Virusgruppen richten. Einige der wichtigsten Wirkmechanismen und ihre Angriffsziele sowie einige Namen der Virostatika sollen hier genannt werden (■ Tab. 4.11). Für ausführlichere Informationen über die Medikation sei auf das Kapitel der Pharmakologie verwiesen.

4.6.7 Viren als Infektionserreger (Auswahl)

4.6.7.1 Parvoviridae

Parvovirus B19

Epidemiologie. Der Übertragungsweg ist nicht bekannt. Angenommen werden ein fäkal-oralen Übertragungsweg oder eine Tröpfcheninfektion.

Pathogenese/Klinik. Die Vermehrung des Erregers findet im Knochenmark statt. Dabei werden die Erythrozytenvorstufen zerstört. Die beim Gesunden zumeist asymptomatische Infektion kann besonders bei Kindern das **Erythema infectiosum** (Ringelröteln) auslösen, eine harmlose epidemisch auftretende Krankheit. Bei Erwachsenen treten überwiegend **arthritische Beschwerden** auf und bei immunsupprimierten oder abwehrgeschwächten Patienten ist die Infektion als **virus-assoziiertes Hämophagozytose-Syndrom** (VAHS) zu beobachten.

Diagnostik. ELISA zum IgG- und IgM-Nachweis.

Therapie. Es gibt keine spezifische Therapie.

4.6.7.2 Herpesviridae

HSV-1, 2

Epidemiologie. Die Fähigkeit, im Körper lebenslang zu persistieren, und die hohe Durchseuchungsrate sind bei allen Herpes-Viren ein gemeinsames Merkmal.

Die Erstinfektion mit HSV-1 erfolgt meistens im frühen Kindesalter, in dem die Mundschleimhaut als Eintrittspforte für den Erreger dient. Bei HSV-2 erfolgt die Erstinfektion zumeist in der Pubertät durch Geschlechtsverkehr über den Urogenitaltrakt. Bei beiden Typen dient die Schmierinfektion als Hauptübertragungsweg.

Klinik. HSV-1: Herpes labialis, Herpes corneae und Gingivostomatitis sind die Hauptmanifestationen der Erkrankung. Bei schwereren Verlaufsformen wird die Meningoenzephalitis herpetica und das Ekzema herpeticatum beobachtet. Beide weisen eine hohe Letalitätsrate auf.

Diagnostik. Komplementbildungsreaktion (KBR), ELISA, PCR.

Therapie. Aciclovir, Brivudin (HSV-1).

Varizellen-Zoster-Virus (VZV, HHV-3)

Epidemiologie. Der hochkontagiöse Erreger wird aero-gen übertragen. Die Varizellen (Erstinfektion) sind fast ausschließlich als Kinderkrankheit anzusehen.

Klinik. Die Primärinfektion führt zu Varizellen (Windpocken). Als Rezidiv treten die Gürtelrose bzw. der Herpes Zoster in Erscheinung. Schwere Form des Krankheitsbildes bei abwehrgeschwächten Patienten ist der Zoster generalisatus.

■ Tab. 4.11. Antivirale Therapie

Wirkmechanismus	Indikation	Freiname Virostatikum
Hemmung viraler DNA-Polymerase	HSV, VZV	Aciclovir, Brivudin
Hemmung viraler Polymerase	CMV	Ganciclovir, Cidovir
Neuramidase-Inhibitoren	Influenza A, B	Zanamivir, Oseltamivir
Uncoating	Influenza-Viren	Amantadin
Nukleosidanalogen	Chronische Hepatitis B Chronische Hepatitis C	Lamivudin Ribavirin
Hemmung der reversen Transkriptase (Nukleosidanalogen)	HIV	Zidovudin, Didanosin
Hemmung der reversen Transkriptase (nicht-Nukleosidanalogen)	HIV	Nevirapin, Efavirenz
Hemmung der HIV-Protease	HIV	Saquinavir, Indinavir

Diagnostik. PCR, KBR + ELISA.

Therapie. Valaciclovir, Famciclovir.

Epstein-Barr-Virus (EBV, HHV-4)

Epidemiologie. Hohe Durchseuchungsrate und die Fähigkeit, latent im Körper zu persistieren. Die Übertragung erfolgt durch Tröpfcheninfektion (»kissing disease«).

Klinik. Meist tritt im Kindesalter eine infektiöse Mononukleose (Pfeiffer-Drüsenfieber) auf mit Tonsillitis, Fieber und Lymphadenitis sowie vermehrt auftretenden Lymphozyten im Blutbild. Der Großteil der Infektionen (ca. 60%) verläuft symptomlos. Schwere neurologische Manifestationen sind eher selten. In Verbindung mit Lymphomen ist dieses Krankheitsbild bei HIV-Patienten und Transplantierten zu beobachten.

Diagnostik. Immunfluoreszenztest (IFT); Nachweis des viralen Kapsidantigen (VCA), dessen Antikörper lebenslang im Körper persistieren – VCA-IgG, VCA-IgM. Epstein-Barr-nukleäres Antigen (EBNA): Die Antikörper bleiben ca. 3–6 Monate nach Ausbruch der Krankheit nachweisbar.

Therapie. Aciclovir, Ganciclovir; Expositionsprophylaxe.

➤ Wie eine Untersuchung ergeben hat, ist die infektiöse Mononukleose unter den erstsemestrigen Studenten an deutschen Universitäten fast seuchenhaft verbreitet.

Zytomegalie-Virus (HHV-5)

Epidemiologie. Hohe Durchseuchungsrate, persistiert latent im Körper. Häufigste Übertragungsart ist die Tröpfcheninfektion, aber auch die Übertragung beim Stillen und die Schmierinfektion sind möglich. CMV gilt als Erreger der häufigsten Pränatalinfektion.

Klinik. In immunkompetenten Organismen ist der Verlauf der Zytomegalie i. d. R. inapparent. Innerhalb der ersten 6 Schwangerschaftsmonate werden heutzutage 0,5–2% aller Neugeborenen pränatal infiziert, bei denen schwere generalisierte Verläufe mit hoher Letalität möglich sind. Zu den Manifestationen der pränatalen CMV-Infektionen gehören die geistige Retardierung, Schädigung des ZNS, Pneumonien und Hepatitiden.

Die Infektion bei abwehrgeschwächten Patienten beinhaltet außerdem Enzephalitiden, Arthralgien und Myalgien sowie schwere Fieberverläufe. Retinitis und mononukleoseähnliche Krankheitszustände beobachtet man bei lokalisierten und postnatalen Infektionen,

beispielsweise nach Erregerübertragung durch die Muttermilch.

Diagnostik. PCR, ELISA, KBR, Zellkultur und Virusisolierung.

Therapie. Ganciclovir, Foscarnet.

HHV-6

Epidemiologie. Dieser mit dem CMV verwandte Erreger zeichnet sich durch seinen **T-Zell-Tropismus** aus. Bei Patienten mit AIDS und lymphoproliferativen Erkrankungen wurde er 1986 erstmals isoliert. Er findet weltweite Verbreitung und nach Beginn der Durchseuchung beim Kleinkind erreicht er ca. 90% der Erwachsenen. Die Übertragung von der Mutter auf das Kind geschieht am ehesten mit dem Speichel, in dem der Erreger latent persistiert.

Klinik. Manifestation der Erkrankung ist das **Exanthe-ma subitum** oder **Roseola infantum**, auch als sechste Krankheit bekannt. Kennzeichen sind das über 3 Tage anhaltende hohe Fieber (**Dreitagefieber**) über 40°C mit anschließendem, an Körper und Extremitäten erscheinendem, rubeoliformem Exanthem, das nach 1–3 Tagen wieder verschwindet.

Diagnostik. Antikörpernachweis, PCR.

Therapie. Symptomatisch.

HHV-7 und HHV-8

Beide Viren können mononukleoseähnliche Krankheiten auslösen, wobei das HHV-8 mit dem Kaposi-Sarkom in Verbindung gebracht wird.

4.6.7.3 Poxviridae

Pockenvirus

Epidemiologie. Mit der erfolgreich verlaufenden weltweiten Pockenimpfkampagne der WHO konnte erreicht werden, dass die Variola seit 1977 als ausgerottet betrachtet werden kann. Die weiterführende Durchimmunisierung der Bevölkerung gilt wohl als Voraussetzung für den anhaltenden Erfolg. Die Übertragung des Erregers geschieht durch Tröpfcheninfektion, seltener durch Schmier- und Staubinfektion.

Klinik. Kennzeichen des 2–4 Tage anhaltenden Initialstadiums sind anhaltend hohes Fieber mit Kopf- und Rückenschmerzen. Das anschließende Eruptionsstadium beginnt mit stufenförmigem Temperaturabfall und zentrifugalem Exanthem mit trübem

Inhalt. Nach 1–3 Wochen fallen die noch hochinfektiösen Krusten ab und hinterlassen Narben. Man unterscheidet bei dieser Infektion die Variola major mit einer Letalität von 20–50% (Orthopoxvirus variola) von einer Variola minor (Letalität 1–5%; Orthopoxvirus alastrim).

Diagnostik. Erregernachweis mittels Elektronenmikroskop.

Therapie. Symptomatische Therapie; Prophylaxe durch Vacciniavirus.

➤ Pocken gehören nicht mehr zu den empfohlenen Impfungen im Säuglings-/Kleinkindalter.

Molluscum-contagiosum-Virus

Epidemiologie. Direkte Übertragung durch Schmierinfektion, Sexualkontakt oder auch Kleidung. Weltweite Verbreitung, wobei der Mensch alleiniger Träger des Virus ist.

Klinik. Die Dellwarze oder Molluscum contagiosum ist eine weltweit verbreitete Infektion der Haut. Kennzeichen der besonders im Gesicht, Hals, Achseln und an den Genitalien auftretenden Warzen sind derbe, bis erbsengroße Papeln mit zentraler Eindellung.

Diagnostik. Elektronenmikroskop: Erkennen der Poxvirus-Partikel. Durch Giemsa-Färbung werden charakteristische intrazytoplasmatische Einschlüsse sichtbar.

Therapie. Meist selbstlimitierend nach mehreren Monaten; operative Entfernung der Läsionen.

4.6.7.4 Hepadnaviridae Hepatitis-B-Virus (HBV)

Epidemiologie. Übertragung des Erregers durch Blut- und Körperflüssigkeiten sowie sexuell. Als alleiniges Reservoir des Virus gilt der Mensch.

Klinik. Die akute Verlaufsform heilt zu ca. 80–90% aus, wobei das Virus weitestgehend aus dem Organismus eliminiert wird. Die chronisch persistierende Hepatitis ist in 5–10% der Fälle zu beobachten. Endstadium bilden hepatozelluläres Karzinom und die Leberzirrhose.

Diagnostik. PCR, Antikörper- und Antigennachweis.

Therapie. Chronische Hepatitis: (pegyliertes) Interferon und Lamivudin; neuere Chemotherapeutika werden geprüft (z. B. Adefovir).

4.6.7.5 Papoviridae Polyoma-Viren

Zu den humanpathogenen Polyoma-Viren zählen das **SV40-Virus**, das **JC-Virus** und das **BK-Virus**. Beim SV40-Virus (Simian-Virus) wird ein möglicher Zusammenhang mit der Entstehung von Lymphomen vermutet.

Das JC-Virus, dessen Benennung wie beim BK-Virus nach den Initialen des ersten Patienten entstand, ist Verursacher der PML (progressive multifokale Leukenzepalopathie), einer schweren Entmarkungskrankheit des ZNS. Man geht aufgrund der hohen Seroprävalenz von 80% von einer latent persistierenden Infektion aus. Nach Reaktivierung durch eine gestörte Immunlage kommt es zur Manifestation der Erkrankung. BK-Virus-DNA konnte bisher in Neuroblastomen nachgewiesen werden.

Papilloma-Viren

Epidemiologie. Die Übertragung der Papilloma-Viren erfolgt durch Schmierinfektion oder über Mikroläsionen von Haut- und Schleimhaut. Es treten gutartige wie auch maligne Erscheinungsformen von Tumoren durch die Infektion mit Papilloma-Viren auf.

Klinik. Insbesondere die Typen 6 und 11 werden für Genitalkarzinome verantwortlich gemacht (frühe Zellveränderungen). Bei den HPV-Infektionen, die zu Zervixkarzinomen führen können, findet man in den sog. »High-risk-Gruppen« die Virus-Untergruppen 16, 18 und andere. Häufig sind diese Hautveränderungen mit bloßem Auge nicht zu erkennen. Dabei sind die gefährlichen Virus-Untergruppen nicht nur an der Entstehung von Gebärmutterhalskrebs beteiligt. Man findet sie oftmals auch bei Krebserkrankungen des Penis, der Vulva oder des Anus.

Nach Kontaktinfektion der epidermalen Basalzellen nach Mikrotraumen entstehen oftmals erst nach Monaten benigne Tumoren der Haut und Schleimhaut, die i. d. R. spontan wieder verschwinden. Die Immunsituation des jeweiligen Betroffenen spielt dabei eine wichtige Rolle. Das Virus bleibt in den Zellen oft verborgen und kann wie bei einer Herpes-Infektion dann reaktiviert werden, wenn sich die Immunlage verschlechtert.

Diagnostik. PCR, Hybridisierung mit Gensonden.

Therapie. Prävention der Karzinomentstehung durch Vorsorgeuntersuchung. Warzen können durch Kryotherapie oder Silbernitrat vorzeitig beseitigt werden.

- Seit kurzer Zeit gibt es 2 zugelassene Impfstoffe zur Impfung gegen bestimmte HPV-Typen. Empfohlen werden sie für junge Mädchen als Prophylaxe des Zervixkarzinoms.

4.6.7.6 Adenoviridae

Adeno-Viren

Epidemiologie. Hauptübertragung der weltweit verbreiteten Adeno-Viren erfolgt durch Tröpfcheninfektion, aber auch Schmierinfektionen und kontaminierte augenärztliche Instrumente tragen zu Erkrankungen bei. Infektionsquelle ist der Mensch, wobei die Durchseuchung zumeist im Kindesalter beginnt.

Klinik. Infektionen des **Respirationstraktes** manifestieren sich als grippaler Infekt, Pneumonie, abakterielle Pharyngitis und Rhinitis. Sind die **Augen** betroffen, kann es – häufig assoziiert mit der Pharyngitis – zur folliculären Konjunktivitis oder Keratokonjunktivitis kommen. **Intestinale Infektionen** äußern sich in hämorrhagische Zystitiden, primärer Gastroenteritis und die bei Kleinkindern nach den Rota-Viren zweithäufigste erregerbedingte Diarrhö.

Diagnostik. Bei Konjunktivitis Anzucht in Zellkultur, ansonsten passive Agglutination aus Material aus Stuhlproben oder Nachweis mittels Immunassay.

Therapie. Symptomatische Therapie.

4.6.7.7 Togaviridae

Rubella-Virus, Röteln-Virus

Epidemiologie. Die infektiöse exanthemische Erkrankung ist weltweit verbreitet. Die Übertragung des Erregers erfolgt per inhalationem durch Tröpfcheninfektion.

Klinik. Das durch den Erreger bedingte Krankheitsbild der Röteln wird zumeist im Kindesalter mit harmlosen Begleiterscheinungen wie leichte katarrhalische Symptome, schmerlose Lymphknotenschwellungen und kurzzeitiges Fieber, überstanden. Kennzeichnend ist das im Gesicht beginnende, später sich über den Rumpf ausbreitende Exanthem in Form konfluierender rosaroter Flecken. Bei Jugendlichen und Erwachsenen treten vereinzelt Enzephalitiden, Arthralgien und thrombozytopenische Purpura in Erscheinung.

- Besondere Bedeutung erlangt das Virus, wenn sich eine nichtimmune Schwangere infiziert, was zu Missbildungen des Fetus führt.

Diagnostik. Hämagglutinin-Hemmtest (HHT), KBR.

Therapie. Symptomatisch.

4.6.7.8 Flaviviridae

FSME-Virus

Epidemiologie. Der Erreger ist überwiegend in Mittel- und Osteuropa, insbesondere in Süddeutschland, Tschechien und Österreich verbreitet. Die von April bis September auftretende Infektion wird durch die Schildzecke *Ixodes ricinus* übertragen.

Klinik. FSME – Frühsommer-Meningoenzephalitis.

Diagnostik. HHT, ELISA.

Therapie. Symptomatisch; eine stationäre Aufnahme ist erforderlich, die Erkrankung verläuft v. a. bei Erwachsenen z. T. tödlich.

Verlauf der FSME

Der typische Krankheitsverlauf ist biphasisch: ca. 1–3 Wochen nach dem Zeckenstich kommt es zur ersten Erkrankungsphase, der wie ein grippaler Infekt (»Sommergrippe«) imponiert; zu dieser Zeit könnte das Virus schon dem Blut isoliert werden. Nach der i. d. R. nur 2–5 Tage anhaltenden ersten Phase kommt es zu einem fieberfreien Intervall von 1–4 Tagen. Anschließend setzt das Fieber erneut ein. Jetzt treten Symptome einer Meningitis, Enzephalitis oder gar Meningo-Enzephalomyelitis auf. Die zweite Phase dauert etwa 3 Wochen. Währenddessen bilden sich i. d. R. alle Symptome (wie z. B. auch Paresen) wieder zurück. Selten kann es ca. 3–4 Wochen nach Abfieberung zu einer (autoimmunen) Polyneuritis (»Spätläsungen«) kommen.

Dengue-Fieber-Virus

Epidemiologie. Nur der Mensch ist als Hauptwirt für das Virus bekannt. Als Überträger der in den Tropen und Subtropen verbreiteten Erreger gilt die Mücke *Aedes aegypti*.

Klinik. Als Manifestationsform sind das Dengue-Fieber und das Dengue-Schock-Syndrom bzw. hämorrhagisches Dengue-Fieber bekannt. Beide haben unbehandelt eine Letalität von bis zu 50%.

Diagnostik. Serologie, Zellkultur.

Therapie. Symptomatisch; evtl. Sauerstoffgabe und parenteraler Flüssigkeitsausgleich.

Gelbfieber-Virus

Epidemiologie. Übertragung durch die Mücke *Aedes aegypti*. Verbreitung in Afrika und im tropischen Süd- und Mittelamerika. Affen gelten als Hauptreservoir.

Klinik. Hämorrhagisches Fieber einhergehend mit Darmblutungen und/oder Bluterbrechen.

Diagnostik. HHT, ELISA.

Therapie. Symptomatisch.

Hepatitis-C-Virus (HCV)

Epidemiologie. Nach Übertragung durch Blut und Blutprodukte gelangt der Erreger in die Leber und nistet sich in den Hepatozyten ein, wo die Vermehrung stattfindet.

Klinik. Hepatitis C, früher als Non-A-Non-B-Hepatitis bezeichnet. Dieser Hepatitis-Typ verläuft wesentlich häufiger als chronisch persistierende Infektion als die Hepatitis B, obwohl sich beide Formen in vielem gleichen. Das Risiko eines hepatozellulären Karzinoms oder einer Leberzirrhose ist groß.

Diagnostik. PCR, Antikörper-, Antigennachweis.

Therapie. Interferon, evtl. Kombination mit Ribavirin.

4.6.7.9 Rhabdoviridae

Rabies-Virus, Tollwut-Virus

Epidemiologie. Übertragung erfolgt durch Biss eines infizierten Tieres, meist von Fledermäusen, aber auch Wildtiere wie Fuchs oder Hunde. In Europa und Afrika sind die Typen 2–7 bekannt, andere Typen sind in Asien beschrieben.

Klinik. Die Inkubationszeit kann von 10 Tagen bis zu 1 Jahr dauern. An ein erstes Stadium mit Fieber und Kopfschmerzen folgt starke motorische Unruhe mit Muskelkrämpfen v. a. im Bereich des Pharynx/Larynx (Schluckbeschwerden). Im Verlauf kontrahiert die gesamte Muskulatur; es folgen Lähmungen, Koma und Tod.

Diagnostik. Immunfluoreszenz aus Hautbiopsien; Isolierung aus Gehirngewebe post mortem.

Therapie. Keine spezifische antivirale Therapie vorhanden. Zur Postexpositionsprophylaxe ist die Wunde zu desinfizieren und mit entsprechendem Hyperimmunglobulin zu umspritzen. Verfügbar sind sowohl passive als auch aktive Impfungen gegen Tollwut.

4.6.7.10 Filoviridae

Marburg-Virus und Ebola-Virus

Epidemiologie. Die glücklicherweise eher seltenen Infektionen der beiden verwandten afrikanischen Viren finden ihren Ursprung nach mehreren Ebola-Ausbrüchen von 1976 in Zaire (Ebola: Fluss in Zaire). Das ähnliche Krankheitsbild wurde außer in Afrika auch in Europa beobachtet unter dem Einfluss des in der gleichnamigen Stadt entdeckten Marburg-Virus.

Klinik. Hämorrhagisches Fieber, begleitet von schweren Krankheitssymptomen wie Myalgien, Arthralgien, Pharyngitis, Erbrechen und Diarrhö.

Diagnostik. Elektronenmikroskopische Untersuchung, serologischer Nachweis.

Therapie. Keine antivirale Therapie vorhanden.

4.6.7.11 Paramyxoviridae

Parainfluenza-Virus

Epidemiologie. Die alljährlich in den Wintermonaten ausbrechenden Infektionen betreffen überwiegend Kinder unter 3 Jahren. Bei den 10-jährigen ist die Durchseuchung bereits bei etwa 90%. Die Übertragung durch Tröpfcheninfektion wird zumeist in gemäßigten Breiten beobachtet.

Klinik. Grippeähnliche Erkrankungen, bakterielle Sekundärinfektionen und Pneumonien. Außerdem gehört das Parainfluenza-Virus zusammen mit RS-Viren und *Haemophilus influenzae* zu den häufigsten Erregern des **Krupp-Syndroms**, eine mit Dyspnoe verbundene Obstruktion der oberen Atemwege.

Diagnostik. Antigennachweis im Rachenabstrich, Serologie.

Therapie. Kein spezifisches Chemotherapeutikum vorhanden; in einzelnen Fällen Ribavirin.

Mumps-Virus

Epidemiologie. Die Übertragung erfolgt durch Tröpfcheninfektion.

Klinik. Mumps (Parotitis) und Mumpsmeningitis. Beteiligung anderer Drüsen ist als Komplikation möglich (Orchitis).

Diagnostik. ELISA, KBR.

Therapie. symptomatisch

- Die Dreifachimpfung gegen Masern, Mumps und Röteln ist zweimal ab dem 12. Lebensmonat vorge-sehen.

Masern

Epidemiologie. Das weltweit verbreitete Virus ist aufgrund konsequenter Durchimpfung zumindest in den USA praktisch ausgerottet. Die Übertragung erfolgt durch Tröpfcheninfektion. In Europa kann mit einer Masernepidemie alle 5–7 Jahre gerechnet werden.

Klinik. Masern: nach unspezifischem Prodromalstadium mit grippeähnlichen Erscheinungsformen und typischen Koplik-Flecken (Läsionen der Wangenschleimhaut) erfolgt nach 3–5 Tagen das Exanthemstadium mit hinter dem Ohr beginnenden, rosa-roten Effloreszenzen. Nach weiteren 3–4 Tagen klingt das Exanthem synchron mit Entfieberung ab und es erfolgt der Übergang ins Rekonvaleszenzstadium. Gefährlich ist die mit einer hohen Sterblichkeit einhergehende **Masernenzephalitis**.

Diagnostik. KBR, ELISA

Therapie. Symptomatisch.

! Cave

5–10 Jahre nach durchgemachter Maserninfektion kann sich eine subakute sklerosierende Panenzephalitis entwickeln, die nach wenigen Wochen bis Monaten zum Tod führt.

Respiratorisches Synzytialvirus (RSV)

Epidemiologie. Das weltweit verbreitete Virus gilt als Haupterreger von Ateminfektionen bei Kleinkindern (<3 Jahren). Bei Erwachsenen kommt die Infektion seltener vor und nimmt einen milderen Verlauf an.

Klinik. Rhinitis, Otitis media und bei Kindern häufig akute respiratorische Erkrankungen wie atypische Pneumonie und Pseudo-Krupp.

Diagnostik. Antikörpernachweis mittels ELISA im akuten Stadium; direkter Antigennachweis durch IFT und Nachweis einer Serokonversion (z. B. KBR).

Therapie. Symptomatisch.

4.6.7.12 Orthomyxoviridae Influenza-Viren

Epidemiologie. Von den Typen A, B und C sind nur die beiden erstgenannten klinisch relevant. Epidemien und

Pandemien sind möglich, wobei sog. Grippewellen jährlich in Erscheinung treten.

Klinik. Die Virusgrippe oder **Influenza** zeigt typische Allgemeinsymptome wie Fieber, Schüttelfrost, Kopf-, Glieder- und Gelenkschmerzen. Eine Beteiligung des Respirationstrakts im Sinne von Husten, Halsschmerzen und Katarrh der Schleimhäute ist häufig. Pneumonie, Meningitis, Myokarditis, Perikarditis, Guillain-Barré-Syndrom und Rhabdomyolyse sind nur einige der möglichen Komplikationen bei der Influenzavirus-Infektion.

Diagnostik. KBR, HHT.

Therapie. Zanamivir, Oseltamivir (Neuramidase-Inhibitoren), meist symptomatische Therapie.

Grippe versus grippaler Infekt

Häufigkeit der Symptome in absteigender Reihenfolge:

- **Grippe.** Fieber >38°C, Husten, Frösteln, Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, Muskelschmerzen, Schnupfen
- **Infekt, grippaler.** Schnupfen, Halsschmerzen, Husten, Kopfschmerz, Abgeschlagenheit, Muskelschmerzen, Frösteln, Fieber >38°C

Vogelgrippe

Epidemiologie. Influenza-A-Virus Typ H5/N1 ist der Erreger der sog. Vogelgrippe. Diese Viruserkrankung befällt hauptsächlich Wild- und Zugvögel sowie Geflügel aus der Tierhaltung und kann auf bestimmte Säugetiere (Schweine, Hunde, Pferde) und den Menschen übertragen werden. Durch intensiven Kontakt mit den befallenen Tieren kann es durch Inhalation viruspartikelhaltigen Staubes (Vogelkot) zu einer Ansteckung kommen.

Klinik. Dabei erfolgt die Erkrankung im Menschen etwa 5 Tage nach der Ansteckung und verläuft ähnlich einer schweren Grippe mit Fieber >38°C, Husten, Kopf- und Gliederschmerzen.

Diagnostik. Für einen frühen Nachweis einer Influenza werden Virusanzucht und Antigennachweisverfahren eingesetzt. Am besten geeignet für die Analyse eines hohen Probenaufkommens sind automatisierbare ELISA Antigennachweisverfahren.

Therapie. Bisher ist nur eine Therapie mit Neuraminidase-Hemmern wie Zanamivir und Oseltamivir erfolgreich. Dennoch liegt die Sterblichkeit bei ca. 50%.

4.6.7.13 Bunyaviridae

RFV-Virus, CCHF-Virus

Epidemiologie. Bunya-Viren finden in tropischen und subtropischen Gebieten ihre Verbreitung. Die Übertragung erfolgt durch blutsaugende Arthropoden.

Klinik. Das CCHF-Virus ist Auslöser eines hämorrhagischen Fiebers (Krim-Kongo-hämorrhagisches-Fieber-Virus) mit akuter Hepatitis und disseminierter intravaskulärer Koagulation. Als Verursacher des Rift-Tal-Fiebers wird das RVF-Virus (»rift valley fever virus«) verantwortlich gemacht. Das dabei entstehende Fieber ist von einer grippeähnlichen Symptomatik begleitet. In unkomplizierten Fällen dauert die Krankheit 2–5 Tage und benötigt eine sehr lange Erholungsphase.

Diagnostik. Serologie.

Therapie. Symptomatisch.

4.6.7.14 Arenaviridae

Lassa-Virus

Epidemiologie. Das Lassa-Virus wurde erstmalig in Westafrika entdeckt. Als Reservoir dient die Vielzitzenratte *Mastomys natalensis*, durch deren Ausscheidung das Virus auf Lebensmittel übertragen wird. Die Übertragung kann dann von Mensch zu Mensch durch Wund- und Tröpfcheninfektion erfolgen. Vor allem in Sekreten bleiben die Erreger bis zu 5 Wochen hochinfektiös.

Klinik. Das Lassa-Fieber (hämorrhagisches Fieber) beginnt mit grippeähnlichen Symptomen. Später folgen Blutungen in Haut- und Schleimhaut sowie in die inneren Organe, oftmals verbunden mit einer Schockentwicklung durch den Volumenverlust.

Diagnostik. Serologie, Zellkultur.

Therapie. Ribavirin sowie strenge Isolierung als Prophylaxe.

LCM-Virus

Epidemiologie. Das Virus findet weltweite Verbreitung, insbesondere in den USA und Europa. Die Infektion erfolgt meist im Spätherbst oder Winter durch infizierte Hamster (als Haustiere), Hausmäuse (Kontakt oder Biss) sowie durch entsprechend kontaminierte Speisen oder inhalierte Staubpartikel.

Klinik. Manifestation der Erkrankung erfolgt nach einer Inkubationszeit von 6–21 Tagen. Die Symptomatik

reicht von Glieder- und Rückenschmerzen, katarrhalischen Erscheinungen, Augen- und Atembeschwerden bis zu Leber-, Milz-, Lymphknotenschwellungen und evtl. Meningitis.

Diagnostik. Serologie.

Therapie. Symptomatisch.

4.6.7.15 Retroviridae

Oncorna-Viren (HTLV-I, II)

Epidemiologie. Die Übertragung von HTLV-I, und HTLV-II erfolgt über Geschlechtsverkehr, Blut, intrauterin und über die Muttermilch. Die Infektiosität ist eher gering und zellassoziiert.

Klinik. Ca. 2–3% der HTLV-I-Infizierten erkranken nach über 40 Jahren an **Adult-T-Zell Leukämie (ATL)** und Erkrankungen des Rückenmarks (Myelopathie) bzw. in den Tropen eine spastische Lähmung der Extremitäten. Weiterhin wurden chronische Arthropathien und Uveitiden im Zusammenhang mit HTLV-I-Infektionen beschrieben. Die Isolierung von HTLV-II gelang erstmals am Patienten mit Haarzelleukämie, wobei ein Zusammenhang mit T-Zell-Lymphomen eher die Ausnahme zu sein scheint.

➤ **Formen der T-Zell-Leukämie sind:** ATL, Lymphosarkom mit begleitender T-Zell-Leukämie, kutane T-Zell-Lymphome, wahrscheinlich *Mycosis fungoides* und *Sézary-Syndrom*, Entzündungsprozesse wie *Polymyositis*.

Diagnostik. Antikörperbestimmung mittels ELISA.

Therapie. Antiretrovirale Therapie.

Lenti-Viren (HIV-1, -2)

Epidemiologie. Die Übertragung von Mensch zu Mensch erfolgt durch Blut oder erregerhaltiges Vaginalsekret bzw. Sperma beim Sexualkontakt. Weitere Möglichkeiten der Übertragung durch i.v. Drogen, intrauterin und perinatal sowie durch parenterale Blutübertragung.

Klinik. **AIDS** (»acquired immune deficiency syndrome«): rezidivierende und persistierende Infekte mit opportunistischen Erregern sowie auftretende Neoplasien aufgrund des Zusammenbruchs des vorwiegend zellulären Immunsystems.

Diagnostik. ELISA, Serologie.

Therapie. Antiretrovirale Therapie und natürlich **Aufklärungsmaßnahmen als Prophylaxe**.

Infektiöse und parasitäre Krankheiten infolge HIV-Krankheit

Zu den häufigsten **opportunistischen Infektionskrankheiten** aufgrund einer HIV-Infektion im Rahmen von AIDS gehören:

- Pneumocystis carinii
- Toxoplasmose
- Infektionen mit CMV

Weitere bei AIDS vorkommende opportunistische Infektionen können sein:

- Bakterielle Infektionen mit atypischen Mykobakterien (Mycobacterium avium), Tuberkulose
- Virale Infektionen wie Hepatitis, Herpes, progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML, ausgelöst durch JC-Virus)
- Parasitäre und Pilzinfektionen wie Candida-Infektionen, Kryptokokken-Meningitis, Kryptosporidiose

➤ SARS

Schweres akutes Atemwegssyndrom bzw. »severe acute respiratory syndrome«: Als Verursacher dieser Erkrankung gelten die zur Gruppe der RNA-Viren gehörenden Corona-Viren. Das pathogene Potenzial dieser für Mensch und Tier bedeutsamen Viren ist bisher noch weitestgehend unbekannt. Die Übertragung erfolgt durch Tröpfcheninfektion und die Inkubationszeit liegt etwa zwischen 3–9 Tagen. Nach WHO-Information erfolgt der Krankheitsbeginn mit hohem Fieber, Atembeschwerden (Husten, Atemnot), evtl. Hals- und Muskelschmerzen. In der Symptomatik bestehen Ähnlichkeiten mit einer Influenza-Infektion. Bisher ist noch keine kausale Therapie bekannt.

4.6.7.16 Picornaviridae

Rhino-Viren

Epidemiologie. Der Erreger ist weltweit verbreitet und tritt gehäuft in den Wintermonaten auf. Die Übertragung erfolgt teils über Tröpfcheninfektion oder direkt, z. B. über kontaminierte Hände. Die typenspezifische Immunität ist nur von kurzer Dauer, sodass es auch aufgrund des Typenreichtums zu wiederholten Schnupfenepisoden im Leben eines Menschen kommt.

Klinik. Schnupfen; bei Kindern (eher selten) Bronchitis.

Diagnostik. Die Viren sind in zwar in Zellkulturen züchtbar, jedoch wird man nur in Ausnahmefällen eine Labordiagnose erstellen.

Therapie. Symptomatisch.

Hepatitis-A-Virus

Epidemiologie. Die Übertragung erfolgt durch Schmutz- und Schmierinfektion sowie durch kontaminierte Nahrungsmittel. In Mitteleuropa erscheint sie als Reisekrankheit, ebenfalls in Südamerika und im Nahen Osten.

Klinik. Zumeist gutartig verlaufende, epidemische oder infektiöse Hepatitis.

Diagnostik. PCR, Antikörper-, Antigennachweis.

Therapie. Alkoholkenz und Allgemeinmaßnahmen. Ansonsten gibt es keine spezifische Therapie.

Poliomyelitis-Virus

Epidemiologie. Die Übertragung erfolgt durch Schmier- und Schmutzinfektion durch Abwässer oder Stuhl, auch Schwimmbäder sowie durch subklinisch Erkrankte. Die in tropischen Ländern noch relativ häufig auftretenden Infektionen sind Dank der systematischen Einführung der aktiven Immunisierung in Europa und den USA sehr selten geworden.

Klinik. Poliomyelitis (Kinderlähmung), Paralyse, Enzephalitis, Meningitis.

Poliomyelitis

Die Erkrankung zeichnet sich durch einen phasenhaften Verlauf aus: Initial entstehen wie beim grippalen Infekt Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen, auch gastrointestinale Beschwerden durch die Vermehrung des Virus in Pharynx und Darmkanal. Nachfolgend entsteht ein symptomfreies Intervall von wenigen Tagen mit anschließenden zentralnervösen Symptomen als präparalytisches und paralytisches Stadium mit spinaler und enzephalitischer Form. Innerhalb eines Jahres kommt es zur Rückbildung der Symptome, es bleiben jedoch atrophische Lähmungen und Skelettveränderungen zurück. Bei ca. 95% der Erkrankungen ist ein subklinischer Verlauf zu beobachten.

Diagnostik. PCR, Anzucht der Viren (am besten aus Stuhlprobe, aber auch Rachenabstrich und Liquor).

Therapie. Symptomatisch; bei bakteriellen Sekundärinfektion Antibiotikagabe.

Entero-Viren 68–71

Epidemiologie. Die Erreger kommen weltweit vor, wobei der Mensch als ihr Reservoir zählt. Ihre Übertragung erfolgt direkt durch Schmutz- und Schmierinfektion oder durch kontaminierte Nahrungsmittel.

Klinik. Typ 70: akute hämorrhagische Konjunktivitis; Typ 71: Meningoenzephalitis; Enteritiden.

Diagnostik. KBR, Anzucht in Zellkultur.

Therapie. Symptomatisch, keine spezifische antivirale Therapie vorhanden.

Coxsackie-Viren

Epidemiologie. Der Mensch gilt als Reservoir der ebenfalls zu den Entero-Viren zählenden, weltweit verbreiteten Erreger. Infektionen sind häufig und die Übertragung erfolgt direkt durch Schmutz- und Schmierinfektion oder kontaminierte Nahrungsmittel.

Klinik. Nach Aufnahme der Viren per os und Vermehrung im lymphatischen Gewebe des Rachenraums und der Darmwand erreichen sie über den Blutweg ihr Zielorgan, beispielsweise, ZNS, Muskel, Herz etc. Häufige Manifestationen zeigen sich in herpetiformen Ausschlägen und verschiedenen Exanthemen (Mund-Hand-Fuß-Syndrom), Herpangina, Myoperikarditis, hämorrhagischen Konjunktivitis, Meningitis und Enzephalitis.

- Für Coxsackie A ist die Herpangina ein typisches Krankheitsbild, für Coxsackie B die Pleurodynie mit starken Schmerzen am unteren Thoraxbogen (Bornholm-Krankheit).

Diagnostik. KBR, Zellkultur.

Therapie. Symptomatisch.

ECHO-Viren

Epidemiologie. Übertragung erfolgt direkt durch Schmierinfektion und kontaminierte Nahrungsmittel. Auch ECHO-Viren gehören zu den Entero-Viren; ihr Reservoir ist der Mensch.

Klinik. Infektionen des oberen Respirationstraktes, Herpangina, Myoperikarditis, Meningitis, Enzephalitis, disseminierte Neugeboreneninfektionen u. a.

Diagnostik. Serologie, Zellkultur.

Therapie. Symptomatisch.

4.6.7.17 Calciviridae Norwalk-Virus

Epidemiologie. Der Erreger wird direkt durch Schmutz- und Schmierinfektion oder kontaminierte Nahrungsmittel übertragen und zählt neben Rota- und Adeno-

Viren zu den häufigsten viralen Erregern der Enteritis bei Kindern. In den USA zählen sie zu den häufigsten Erregern von Lebensmittelinfektionen.

Klinik. Virale Enteritis.

Diagnostik. Antigennachweis.

Therapie. Keine spezifische antivirale Therapie vorhanden.

4.6.7.18 Astroviridae Astrovirus

Epidemiologie. Der wenig pathogene und weltweit verbreitete Erreger verursacht überwiegend bei Kindern und älteren Menschen Krankheitssymptome.

Klinik. Harmlos verlaufende Diarrhö.

Diagnostik. Elektronenmikroskopisch (sternförmiges Aussehen).

Therapie. Symptomatisch.

4.6.7.19 Reoviridae Rota-Viren

Epidemiologie. Fäkal-orale Übertragung, häufig in Kindergärten und Kinderkliniken auftretend. Gilt mit als häufigste Ursache für Durchfallerkrankungen bei Kleinkindern. Reservoir ist der Mensch.

Klinik. Die Besiedelung und Zerstörung des Zottenepithels führt zu Dehydrierung und löst damit Durchfallerkrankungen bei Kleinkindern aus, die immer mit der Gefahr einer Exsikkose verbunden sind. Bei immunsupprimierten Kindern sind schwere Krankheitsbilder möglich, neben Darmepithelien können auch andere Organe betroffen werden.

Diagnostik. Antigennachweis.

Therapie. Substitution von Flüssigkeit und Elektrolyten; keine spezifische antivirale Therapie vorhanden.

Reo-Viren

Klinik. Die sehr resistenten Reo-Viren lösen v. a. bei Kindern Infektionen des Respiration- und Intestinaltraktes aus. Ihre Beziehung und Zuordnung zu Krankheiten ist schwierig, da sie häufig auch bei symptomlosen Personen gefunden werden.

Diagnostik. Einzige diagnostische Möglichkeit ist die Isolierung der Viren.

Therapie. Eine spezifische antivirale Therapie gibt es nicht.

Colti-Viren

Epidemiologie. Die Übertragung erfolgt durch Zeckenbisse.

Klinik. Colorado-Zeckenfieber: dreiphasiger Verlauf mit beginnenden Kopfschmerzen, Fieber und Lichtscheu. Der nachfolgenden symptomfreien Phase endet mit Petechien und makulösen Hautausschlägen. Die Erkrankung ist i. d. R. selbstlimitierend.

Diagnostik. Zellkultur, Serologie.

Therapie. Symptomatisch.

4.6.7.20 Nicht klassifizierte Erreger

Hepatitis-D-Virus (HDV)

Epidemiologie. Der Erreger kommt weltweit vor und tritt ausschließlich in Verbindung mit HBV auf. Übertragung wie HBV.

Klinik. Entweder als HBV-Simultaninfektion mit zweigipfligen, selten fulminanten Verlauf, oder als HBV-Superinfektion mit chronischen, häufig schweren Verlauf.

Diagnostik. Nachweis HDV-RNA, Anti-HDV-IgM.

Therapie. Wie HBV.

Prionen

Die alimentären Infektionserkrankungen beim Menschen manifestieren sich als Creutzfeldt-Jacob-Erkrankung (CJD) und Kuru (Papua-Neuguinea). Das mutierte Prionprotein (*PrP^c in PrP^{sc}) löst durch seine veränderte Konformation ebenfalls letale neurogenerative Erkrankungen aus, die fatale familiäre Insomnie (FFI) und die Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Krankheit (GSS).

In Kürze

Humanpathogene Viren, ihre Merkmale und Erkrankungsbeispiele

Virusgruppe

Beispiele der Erkrankungen

ssDNA-Viren mit Hülle

Parvoviridae

Parvovirus B19

Ringelröteln, Hydrops fetalis, Abort

dsDNA-Viren mit Hülle

Herpesviridae

Herpes-simplex-Virus Typ-1 (HSV-1)

Herpes labialis

Herpes-simplex-Virus Typ-2 (HSV-2)

Herpes genitalis

Varizella-Zoster-Virus (VZV, HHV-3)

Windpocken, Herpes Zoster

Epstein-Bar-Virus (EBV, HHV-4)

Infektiöse Mononukleose, M. Hodkin, Non-Hodgin-Lymphome, Nasopharynxkarzinom, PTLD (Posttransplantationslymphoproliferation)

Zytomegalie-Virus (CMV, HHV-5)

CMV-Pneumonie, Sialoadenitis, Kolitis

Humanes Herpes-Virus-6 (HHV-6)

Exanthema subitum

Humanes Herpes-Virus-7 (HHV-7)

Infektiöse-Mononukleose-ähnliche Erkrankung



Humanes Herpes-Virus-8 (HHV-8)	Kaposi-Sarkom
<i>Poxviridae</i>	
Pockenvirus	Pocken
Molluscum contagiosum – Virus	Dellwarzen
<i>Hepadnaviridae</i>	
Hepatitis-B-Virus (HBV)	Hepatitis B
dsDNA-Viren ohne Hülle	
<i>Papoviridae</i>	
Polyoma-Viren (SV40-Virus, JC-Virus, BK-Virus)	JC-Virus: progressive multifokale Leukenzephalopathie SV40-Virus: Lymphome?
<i>Papilloma-Viren</i>	
Typ 1	Verruca palmoplantaris
Typ 2, 4	Verruca vulgaris
Typ 3	Verruca plana
Typ 5, 12, 17	Epidermodysplasia verruciformis
Typ 6, 11, 16, 18, 31	Condylomata accuminata, Genitalkarzinome
<i>Adenoviridae</i>	
Adenovirus	Entzündungen der Atemwege, Tumore
ssRNA-Viren mit Hülle	
<i>Togaviridae</i>	
Rubellavirus	Röteln(-Embryopathie)
<i>Flaviviridae (u. a.)</i>	
FSME-Virus	Frühsommer-Meningoenzephalitis
Dengue-Fieber-Virus	Dengue-Fieber
Gelbfieber-Virus	Gelbfieber
West-Nil-Virus	WNV-Meningoenzephalitis
Hepatitis-C-Virus	Hepatitis C



Rhabdoviridae

Rabies-Virus	Tollwut
--------------	---------

Filoviridae

Marburg-Virus	Marburg-Krankheit
---------------	-------------------

Ebola-Virus	Ebola-Fieber
-------------	--------------

Paramyxoviridae

Parainfluenza-Virus	Grippe, Krupp
---------------------	---------------

Mumps-Virus	Mumps (Parotis, Orchitis)
-------------	---------------------------

Masern-Virus	Masern
--------------	--------

Respiratorisches Synzytial-Virus (RSV)	Pneumonie
--	-----------

Orthomyxoviridae

Influenza-Virus-A, -B, -C	Influenza, Grippepneumonie, Krupp
---------------------------	-----------------------------------

Bunyaviridae

RVF-Virus	Kongo-Krim
-----------	------------

CCHF-Virus	Hämorrhagisches Fieber
------------	------------------------

Arenaviridae

Lassa-Virus	Lassa-Fieber
-------------	--------------

LCM-Virus	Lymphozytäre Chorionmeningitis
-----------	--------------------------------

Retroviridae

Oncorna-Viren: HTLV-I, II	Adult T-Cell Lymphoma (ATL)
---------------------------	-----------------------------

Lenti-Viren: HIV-I, -II	AIDS, erworbenes Immundefekt-Syndrom
-------------------------	--------------------------------------

ssRNA-Viren ohne Hülle*Picornaviridae*

Rhino-Viren	Schnupfen
-------------	-----------

Hepatitis-A-Virus	Hepatitis A
-------------------	-------------

Poliomyelitis-Virus	Poliomyelitis
---------------------	---------------

Entero-Viren (68–71)	Enteritis
----------------------	-----------



Coxsackie-Viren	Enteritis
Echo-Viren	Enteritis, Myokarditis, Herpangina
<i>Calciviridae</i>	
Norwalk-Virus	Epidemische Enteritis
<i>Astroviridae</i>	
Astro-Viren	Gastroenteritis
<i>dsRNA-Viren ohne Hülle</i>	
<i>Reoviridae</i>	
Rota-Viren	Kindliche Enteritis
Reo-Viren	Evtl. kindliche Enteritis
Colti-Viren: CTF-Virus	Colorado-Zecken-Fieber
Nicht klassifizierte Erreger	
Prionen, »slow viruses«	Creutzfeld-Jacob-Krankheit, BSE, Kuru, Skrapie
Hepatitis-D-Virus (HDV)	Hepatitis D

* PrP^C = cellular prion protein, nicht pathogen; PrP^{Sc} = scrapie prionprotein, infektiös und pathogen

4.7 Hygiene

Definition der Hygiene

»Demnach ist die Hygiene derjenige Teil der medizinischen Wissenschaft, welcher sich mit der gewohnheitsmäßigen Umgebung des Menschen beschäftigt und diejenigen Momente in derselben zu entdecken versucht, welche häufiger und in erheblicherem Grade Störungen im Organismus zu veranlassen oder die Leistungsfähigkeit herabzusetzen imstande sind.«

[Carl Flügge (1847–1923), Ordinarius für Hygiene an den Universitäten Göttingen, Breslau und Berlin]

4.7.1 Arbeitsgebiete der Hygiene

Der sich von dem griechischen Wort Hygieia abgeleitete Begriff Hygiene bedeutet im eigentlichen Sinne »die Lehre von der Gesundheit«. In enger Zusammenarbeit mit Fachgebieten anderer wissenschaftlicher Bereiche erforscht die Hygiene nicht nur Wechselbeziehungen zwischen Mensch und Umwelt, um mit deren Erkenntnissen Hilfe für die Individuen zu fördern. Sie ist zudem

fester Bestandteil einer Präventivmedizin mit der definierten Aufgabe physischen, aber auch psychischen Schaden zu vermeiden.

Folgende Grundbereiche sind in der Hygiene vertreten:

- **Krankenhaushygiene:** Verhütung und Bekämpfung übertragbarer Krankheiten, Sterilisation, Desinfektion u. a.
- **Individualhygiene:** u. a. mit Beteiligung der Ernährung und Impfprävention
- **Umwelthygiene:** v. a. Wasser-, Luft-, Boden- und Lärmhygiene
- **Sozialhygiene:** Fachbereich der Arbeits- und Sozialmedizin

4.7.1.1 Krankenhaushygiene

Aufgrund jüngster Statistiken kann man davon ausgehen, dass ca. 50% aller Komplikationen stationärer Patienten durch Infektionen hervorgerufen werden. Die Erkennung und Vermeidung von Infektionen in Krankenhäusern sind somit die wichtigste Aufgabe der Krankenhaushygiene und dient in der medizinischen Versorgung als wesentliche Qualitätssicherung.

Nosokomiale Infektionen

Nosokomiale Infektionen sind schwierig zu erkennen und zu behandeln; v. a. Resistenzentwicklungen gegen Antiinfektiva, neu entdeckte pathogene Keime sowie vermehrt invasive Eingriffe und komplexere Technologien haben bisher einen nennenswerten Rückgang der im Krankenhaus erworbenen Infektionen verhindert.

Im Allgemeinen wird eine Infektion als nosokomial betrachtet, wenn

- die Infektion bei stationärer Aufnahme nicht vorhanden oder inkubiert war,
- die im Krankenhaus erworbene Infektion erst nach Entlassung manifest wird,
- während einer Passage durch den Geburtskanal eine Neugeboreneninfektion entsteht.

Derzeit rechnet man in Deutschland mit ca. 600.000 nosokomialen Infektionen, wobei Patienten auf Intensivstationen den größten Teil ausmachen, laut EPIC-Studie (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) mit einer Prävalenz von 21%.

Resistenz bei Erregern nosokomialer Infektionen

Grampositive Erreger und Candida-Spezies haben in den letzten Jahren gramnegative Erreger als häufigste Ursache der nosokomialen Infektionen abgelöst. Das Arsenal der zur Verfügung stehenden wirksamen Substanzen wird durch die Zunahme multiresistenter Erreger bei den nosokomialen Infektionen ständig geringer. Dadurch entsteht ein zunehmend einseitiger Selektionsdruck aufgrund der kontinuierlich abnehmenden Anzahl bisher verbleibender antibiotischer Therapiemöglichkeiten. Demnach werden resistente Erregerpopulationen selektiert und es entwickelt sich ein Resistenz-Pool. In den vereinigten Staaten sind die Erreger bakterieller Krankenhausinfektionen bis zu 70% der Fälle gegen mindestens ein Antibiotikum resistent. Dabei sind dramatische regionale Unterschiede zu verzeichnen und etwa 35–40% der Infektionserreger sind gegen das Antibiotikum resistent, welches von Medizinern zur kalkulierten Behandlung verordnet wurde.

- Am häufigsten findet sich *S. aureus* als Erreger nosokomialer Infektionen.

Übertragungswege nosokomialer Infektionen

Bei einer Infizierung eines Patienten mit seiner körpereigenen Flora spricht man von **endogener Infektion**, die beispielsweise im Rahmen von invasiven Eingriffen während einer Operation oder einer Katheterisierung entstehen können. Endogene Infektionen sind i. d. R. nur schwer beherrschbar.

Dagegen spricht man von **exogenen Infektionen**, wenn es zur Übertragung von Erregern aus der Umgebung kommt, beispielsweise vom medizinischen Personal, medizinischen Instrumenten oder aber von anderen Patienten. Bei Einhaltung aller möglichen Hygienemaßnahmen geht man aber davon aus, dass ca. 70–80% aller exogenen Infektionen verhindert werden könnten. Zu diesen Hygienemaßnahmen gehört insbesondere die Händedesinfektion! Man unterscheidet verschiedene Arten der Händedesinfektion:

- **Hygienische Händedesinfektion:** Ziel ist die Abtötung von Keimen, die durch Kontakt mit Patienten oder kontaminierten Gegenständen auf die Haut gelangt sind (transiente Flora). Um die Infektionskette zu unterbrechen, sollen die erworbenen, fakultativ pathogenen Keime vor dem nächsten Hautkontakt abgetötet werden.
- **Chirurgische Händedesinfektion:** Ziel ist, die Hände des Chirurgen und des Operationsteams so keimarm wie möglich zu machen, um im Falle einer Verletzung des chirurgischen Handschuhs das Risiko einer Infektion so gering wie möglich zu halten. Die residente Flora ist viel schwieriger zu eliminieren als die transiente Flora, weswegen versucht wird, durch entsprechende Desinfektionsmaßnahmen die Hände als Desinfektionsquelle bei invasiven Eingriffen auszuschalten.

Auch für das medizinische Personal ist das Risiko, Infektionskrankheiten zu erwerben, nicht unerheblich. Insbesondere im Umgang mit infizierten parenteral übertragbaren Erkrankungen wie HIV, Hepatitis B und C sind entsprechende Maßnahmen für den **Personalschutz** zu treffen. Dazu gehören v. a.:

- Tragen von Schutzhandschuhen
- Korrekte Durchführung der hygienischen Händedesinfektion
- Tragen von (ggf.) Mundschutz, Schutzbrille
- Beachten des Verbots des »recapping« (Wiederaufstecken der Schutzhülle verwendeter Kanülen)

Resistenzentwicklung nosokomialer Infektionserreger

Die Unempfindlichkeit vieler Erreger gegen Antibiotika ist ein wichtiges Kriterium nosokomialer Infektionen. In den letzten Jahren hat die Antibiotikaresistenz medizinisch bedeutsamer Erreger stark zugenommen. Man unterscheidet bei der Antibiotikaresistenz zwischen einer natürlichen Unempfindlichkeit eines Erregers gegen eine bestimmte Substanzgruppe und der zumeist durch Selektionsdruck durch Antibiotika erworbenen Resistenz (■ Kap. 4.2.2). Zusätzlich treten bei nosokomialen Infektionen Resistenzphänomene da-

durch auf, dass es in der normalen Keimflora des Patienten unter dem Einfluss von Antibiotika zu einem schrittweisen Ersatz empfindlicher Bakterienstämme durch resistente kommt. Dies trifft insbesondere bei der endogenen Infektion zu.

Multiresistente Erreger

Multiresistente Erreger (MRE) gewinnen immer mehr an Bedeutung. Durch den in der Vergangenheit häufig unkritischen Einsatz von Antibiotika treten heute allgemein vermehrt Krankheitserreger auf, die nur noch eingeschränkt oder gar nicht mehr antibiotisch therapiert werden können. Dies betrifft außer dem Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) bzw. Oxacillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (ORSA) auch zunehmend andere Erreger wie etwa Enterokokken, Pseudomonaden, sowie andere nichtfermentierende gramnegative Stäbchen und Erreger ambulant erworbener Infektionen, z. B. penicillinresistente Pneumokokken und Gonokokken, multiresistente *Salmonellen* und *Shigellen* u. a.

Neben ihrer Resistenz gegen alle Betalaktam-Antibiotika besitzen viele dieser Stämme auch Resistenzen gegen Gyrasehemmer, Aminoglykoside und andere Antibiotika.

Das epidemiologische Verhalten von empfindlichen *Staphylococcus-aureus*-Stämmen und MRSA ist ähnlich, wobei letztere aber durch Antibiotika selektiert werden und vor allem in Bereichen mit hohem Antibiotikaverbrauch und anfälligen Patienten, z. B. in intensivmedizinischen Bereichen, zu epidemischem Auftreten neigen.

Die Bekämpfung von MRE nach epidemischer Ausbreitung ist besonders aufwendig und teuer. Die Gefahr, dass sie sich auch auf andere Kliniken, Praxen oder Reha- bzw. Pflegeeinrichtungen ausbreiten, ist groß. Deswegen sind bei ihrem Aufkommen die notwendigen Hygienemaßnahmen strikt einzuhalten. Bei epidemischem Auftreten von MRE kann es notwendig werden, den betroffenen Bereich vorübergehend zu schließen.

➤ Die »Empfehlung zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten *Staphylococcus-aureus*-Stämmen (MRSA) in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen« sind jederzeit auf den Internetseiten des Robert-Koch-Institutes einsehbar (www.rki.de).

Nosokomiale Infektionen in der ärztlichen ambulanten Praxis

Die Häufigkeit nosokomialer Infektionen, die in der ambulanten Praxis erworben werden, wird wahrscheinlich unterschätzt. Auch diese können – wie in Kranken-

häusern – ein größeres Gesundheitsproblem dort darstellen, wo noch nicht alle Vorsichtsmaßnahmen dagegen getroffen wurden. Daher muss die Prävention auf einer wissenschaftlichen Deutlichkeit basieren und darf nicht nur in den Krankenhäusern, sondern auch in den Polikliniken und in der Arztpraxis sowie beim Zahnarzt und in der Hauspflege Anwendung finden. Die Infektprävention ist eines derjenigen Module durch die sowohl die Gesundheit der Patienten als auch die Kosten für das gesamte Gesundheitswesen profitieren.

Häufige nosokomiale Infektionen

Zu den häufigsten und wichtigsten Infektionen zählen (Tab. 4.12):

- Harnwegsinfektionen
- Wundinfektionen
- Pneumonien
- Bakteriämien

Je nach Krankenhaus und Abteilung variieren die Häufigkeiten dieser Infektionen. Während Pneumonien und auch Bakteriämien mit einer nicht unerheblichen Morbidität und Mortalität assoziiert sind, verlaufen die Harnwegsinfektionen zumeist prognostisch günstig.

Prävention nosokomialer Infektionen

Nosokomiale Infektionen treten besonders häufig nach invasiven Maßnahmen auf. Erreger dabei sind v. a. *Staphylokokken* (auch MRSA) und *Enterobakterien* sowie *Pseudomonas*. Die Besiedelung von Plastikmaterialien mit diesen Erregern spielt dabei eine übergeordnete Rolle.

Insbesondere Patienten mit disponierenden Grunderkrankungen, Kranke unter immunsupprimierender Therapie und Menschen höheren Alters sind betroffen. Nach derzeitigen Schätzungen erkranken alleine in der Bundesrepublik Deutschland jährlich 75.000 Patienten an einer Sepsis als schwerwiegende Folge nosokomialer Infektionen, mit deutlich zunehmender Inzidenz in den letzten Jahren. Die demographische Entwicklung zeigt, dass man mit einem weiteren Anstieg der Krankenhausinfektionen und allen ihren Folgen rechnen muss. Dies betrifft alle Bereiche der medizinischen Disziplin.

➤ Eine strikte Beachtung der Regeln der Asepsis bei allen medikotechnischen Interventionen sowie eine möglichst kurze Verweildauer von Fremdkörpern können Infektionen vermeiden helfen.

Infektionsrisiken durch diagnostische und therapeutische Interventionen können durch »Minimierung auf das Nötigste« zur Prophylaxe nosokomialer Infek-

■ **Tab. 4.12.** Ätiologie, Erregerspektrum und Risikofaktoren häufiger nosokomialer Infektionen

	Nosokomiale Harnwegsinfektion	Nosokomiale Wundinfektion	Nosokomiale Pneumonie	Nosokomiale Bakteriämie
Häufigkeit	Ca. 40%	Ca. 20%	Ca. 15%	Ca. 5–10%
Erreger	E. coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa u. a.	S. aureus, koagulase-negative Staphylokokken, Enterokokken, E. coli, Pseudomonas, Enterobacter, Proteus, Klebsiella pneumoniae, Streptokokken, Candida albicans, u. a.	Pneumokokken, Haem. influenzae, Moraxella catharralis, S. aureus, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter, Acinetobacter, Klebsiella pneumoniae, E. coli, Legionellen, Candida, Aspergillus, Viren, u. a.	S. epidermidis, S. aureus, Enterokokken, E. coli, Klebsiella, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter, Enterobacter, Candida u. a.
Risikofaktoren	Geschlecht (Frauen > Männer), Alter (>60 Jahre), periurethrale Kolonisierung	Abhängigkeit von: Alter und Konstitution des Patienten, Operationsdauer, -technik, Vaskularisation des Gewebes u. a.	Alter (>60), vorbestehende Erkrankung, Nikotin- und Alkoholabusus, Diabetes, Beatmung, Intubation u. a.	Ältere Patienten, Kleinkinder, Frühgeborene
Ätiologie	Katheterisierung der Harnwege, Instrumentalisierung der Harnwege	Durch Hautinzision während Operation, durch Personal, aerogen, Operationsumgebung (endogen: ca. 90%)	Aspiration; durch andere Patienten oder medizinisches Personal, Direktkontakt mit kontaminierten Instrumenten oder Flüssigkeiten	Kontaminierte Katheter und Kathetersysteme (ZVK u. a.)

tionen beitragen. Auch der Einsatz von Biomaterialien, eine strenge Überprüfung seiner Indikationsstellung sowie ihre kürzere Verweildauer im menschlichen Körper, kann die Infektionsgefahr deutlich reduzieren.

Derzeit verwendete Biomaterialien besitzen keine antiadhäsive Eigenschaften und die Gefahr einer bakteriellen Adhäsion ist sehr unterschiedlich: so ist die Gefahr bei PVC (Polyvinylchlorid) größer als bei Polyurethan oder Teflon und sollte deshalb möglichst nicht mehr Verwendung finden.

In der Pneumonieprophylaxe kann eine gezielte Beatmungsform die Vermeidung einer nosokomialen Pneumonie günstig beeinflussen: Kleine Bronchien und Alveolen können durch eine Lungendehnungsaufblähung eröffnet und offen gehalten werden. Bei dieser Beatmungsform mit hohem Atemzugsvolumen bei niedriger Atemfrequenz und langsamer Inspirationszeit sowie einem positiv endexpiratorischem Druck von 10 mmHg können Sekretstau und Störungen des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses beseitigt oder sogar verhindert werden.

► **Wichtige CDC-Empfehlungen** (»Centers for Disease Control and Prevention«) zu nosokomialen Infektionen finden sich auf www.cdc.gov/

Desinfektion und Sterilisation

Beides sind Methoden zur Dekontamination, also der Beseitigung oder Verringerung pathogener Keime. Während man unter **Desinfektion** die weitgehende oder vollständige Eliminierung potenziell pathogener Mikroorganismen – mit Ausnahme bakterieller Sporen – versteht, bezeichnet die **Sterilisation** die vollständige Eliminierung aller mikrobiellen Zustandsformen, also auch bakterielle Sporen und apothogene Keime.

► **Desinfektion = Keimverminderung, Sterilisation = Keimfreiheit.**

Zu den Methoden zur Vermeidung der Übertragung nosokomialer Infektionen ist neben der Desinfektion und Sterilisation auch die **Asepsis** zu nennen. Sie wurde 1848 durch den Gynäkologen Ignaz Semmelweis eingeführt und beschreibt das Ergebnis von Verfahren zur Keimfreiheit der Hände und aller medizinischen Instrumente vor einem Eingriff. Erst durch diese keimfreien Bedingungen wurden auch größere Operationen möglich.

Mögliche Verfahren zur Keimverminderung sind die thermische und die chemische Desinfektion. Zur **thermischen Desinfektion** gehören

- Auskochen mit 0,5% Na₂CO₃ (98°C)
- Strömender Dampf (100°C)
- Dampf-Luft-Gemisch (95–105°C)
- Gesättigte Dampf (75–95°C)

Zu den wichtigsten **chemischen Desinfektionsmitteln** zählen:

- **Alkohole**
 - Ethanol
 - N-Propanol
 - Isopropanol
- **Aldehyde**
 - Formaldehyd
 - Glutar(di)aldehyd
 - Glyoxal
- **Phenolderivate**
 - Quartäre Ammoniumverbindungen
 - Neutrale amphotere Verbindungen
 - Chlorhexidin
 - Biguanide
- **Halogenabspaltende Verbindungen**
 - Chlor
 - Brom
 - PVP-Jod
- **Peroxidverbindungen**
 - Ozon
 - Peressigsäure
- **Metallverbindungen**
 - Quecksilber
 - Silber
- **Anorganische/Organische Säuren**
- **Laugen**

Nach einer Einteilung des Robert-Koch-Instituts werden Desinfektionsmittel, entsprechend ihrer Resistenz, in 4 Wirkungsbereiche unterschieden:

- **Gruppe A:** vegetative Bakterienformen, Pilze und ihre Sporen
- **Gruppe B:** A + Inaktivierung von Viren
- **Gruppe C:** B + Abtötung von Sporen von *B. anthracis*
- **Gruppe D:** C + Abtöten von Sporen von *C. perfringens*

Bei den Sterilisationsverfahren ist darauf zu achten, dass die Reduktion der Keimzahlen um 6 log-Stufen erfolgt. Dies bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit eines lebenden Keims pro Objekt bei 1:1.000.000 liegen muss. Da die Wahrscheinlichkeit einer Kontamination sowohl vom Sterilisationsverfahren als auch von der Ausgangs-keimzahl abhängig ist, sind eine standardisierte Reinigung und Desinfektion der Sterilgüter Vorbedingungen für eine sichere Sterilisation.

Zu den **Sterilisationsverfahren** gehören:

- **Dampfsterilisation**
 - Reiner, gesättigter Wasserdampf mit mindestens 121°C
 - Wirkt auf Oberflächen des Sterilgutes ein
 - Einwirkzeit mindestens 15 min (bei 134°C mindestens 3 min)
 - Häufigstes angewandtes Verfahren für thermolabile Materialien
- **Heißluftsterilisation**
 - Sterilisieren mit trockener Hitze
 - 160–180°C
 - Einwirkzeit mindestens 30 min
 - Materialschädlich
 - Kein zuverlässiges Verfahren
- **Gassterilisation**
 - Sterilisieren mit mikrobizidem Gas
 - Möglichst niedrige Temperaturen (geschlossenes System)
 - Nur thermolabile Materialien
 - Ethylenoxid (EO)-Sterilisation, Formaldehyd-gas-Sterilisation
- **Plasmasterilisation**
 - Mit Hilfe von Wasserstoffperoxid-Plasma
 - Bei 45°C etwa 45–80 min
 - Schonendes Verfahren für thermolabile und feuchtigkeitsempfindliche Materialien
- **Strahlensterilisation**
 - Röntgenstrahlen oder Gammastrahlen
 - Aufwändige Sicherheitsmaßnahmen
 - Materialveränderung bei Gummi, Latex und Kunststoffen möglich

4.7.1.2 Individualhygiene

Unter Individualhygiene versteht man nicht nur die persönliche Sauberkeit im Sinne der Körperhygiene. Zu ihren unabdingbaren Maßnahmen wie die Händedesinfektion und das Tragen von (sauberer) (Schutz-)Kleidung gehören auch die Hygiene der Ernährung bzw. der Nahrungsmittel sowie die Impfprävention im In- und Ausland. Somit liegt die Individualhygiene in der Verantwortung jedes einzelnen.

Körperhygiene

Die Körperhygiene besteht aus der Pflege des Körpers im weitesten Sinne (Körperreinigung) und aus seiner Bekleidung. Vorzugsweise an den Stellen, an denen täglich der typische Körper- und Schweißgeruch entsteht, siedeln sich unterschiedliche Pilzarten an. Damit aus dieser Ansiedlung keine ernsthafte Erkrankung wird, muss der Körper regelmäßig gereinigt werden. Seife löst zwar den Schmutz von der Hautoberfläche, sodass er vom Wasser weggespült werden kann, besser ist jedoch

sich unter fließendem Wasser zu waschen. Denn während eines Bades lösen sich Schmutzteilchen, Pilze und Bakterien von der Haut, werden jedoch wieder als Film auf der ganzen Körperoberfläche verteilt.

Als Reinigungshilfsmittel sind auskochbare Waschlappen und Nagelbürsten am besten geeignet. Nach der Reinigung ist die Pflege die Haut, der Nägel und der Haare wichtig.

Außer der Körperreinigung ist der auch Umgang mit der richtigen Bekleidung ein Thema in der Individualhygiene. Was der Pelz für die Tiere ist, ist die Kleidung für den Menschen. Man unterscheidet die Textilgrundstoffe in natürliche Fasern (Wolle, Baumwolle), halbsynthetische Fasern (Kunstseidenarten) und vollsynthetische Fasern (Nylon, Perlon). Dabei sind die für die Hygiene wichtigen Eigenschaften die Permeabilität, das Porenvolumen und die Wasseraufnahmefähigkeit. Leider gibt es kein Gewebe, das für alle Anforderungen der Hygiene in allen Lagen und Situationen gleich gut geeignet ist. So kann es auch durch das Tragen falscher Kleidung (zu eng, zu schwer, zu dünn) zu Erkrankungen oder Verdrängungen der Organe oder zu Durchblutungsstörungen kommen.

Erholung

Auch das gehört zur Individualhygiene. Jeder Mensch hat eine gewisse Zeit an Erholung (5-min-Pausen während der Arbeit, Freizeit, Wochenende, Urlaub) nötig. Dabei sind während der Arbeit mehrere 5-min-Pausen besser als eine zusammenhängende 15-min-Pause. Nach 5 min ist es leichter sich wieder an den Arbeitsrhythmus gewöhnen als nach 15 min. Wichtig ist, dass der Mensch in seiner Freizeit als Ausgleich Sport treibt, z. B. Schwimmen, Wandern, Gymnastik. Da Wochenenden zu lang sind um sich vom Wochenrhythmus zu erholen, aber auch zu kurz für einen Urlaub sind, ist es besser den Urlaub zusammenhängend zu nehmen. Währenddessen sollte man auf Bildungsreisen u. ä. verzichten.

Ernährungshygiene

Sie ist eine Ergänzung zur Ernährungslehre und soll uns vor nicht ausreichender, ungeeigneter, verdorbener oder vergifteter Nahrung schützen sowie unsere fehlerhaften Ernährungsgewohnheiten abändern. Aus dem Nahrungsbedarf des einzelnen und den Ernährungsmöglichkeiten des jeweiligen Standortes lässt sich die Ernährung des Individuums zusammenstellen. Somit ist abzuleiten, dass es für die gesamte Weltbevölkerung eine Normalernährung nicht geben kann.

Die wichtigen Nährstoffe Eiweiß, Fette und Kohlenhydrate sowie Vitamine, Mineralstoffe, Spurenelemente sind unabdingbar für eine gesunde Ernährung.

Leider gibt es noch die Unter-, Fehl- und die Überernährung. Priorität unter den sozialhygienischen Maßnahmen hat die Bereitstellung genügend großer Mengen hochwertiger Nahrungsmittel in guter Qualität, die jederzeit und zu einem dem Einkommen aller sozialer Schichten eines Volkes angemessenen Preis erhältlich sein muss.

Impfprävention

Es ist unbestritten, dass Impfungen zu den effektivsten präventionsmedizinischen Maßnahmen in der hausärztlichen Praxis gehören. Von Experten wird jedoch immer wieder zu vermehrten Impfkaktivitäten aufgerufen, da die Durchimpfungsrate bei Bürgern jenseits des Kindesalters auch bei den Standardimpfungen eher gering ist. Die Schutzimpfungsraten im Kindesalter sind – wie auch aktuelle Auswertungen bestätigten – weniger beunruhigend, sodass hier mehrheitlich die Hausärzte angesprochen werden. Durch vernünftige Beratung im Rahmen eines entsprechenden Managements in der Praxis kann es gelingen, vereinzelte Vorbehalte gegen Impfungen bei den Patienten zu entkräften und den Stamm der zu betreuenden Patienten bezüglich der empfohlenen Impfungen aktiv anzusprechen und kontinuierlich zu überwachen.

Impfstoffe bieten nicht nur eine hohe Effektivität bei inzwischen äußerst geringer Nebenwirkungsrate, wodurch sie nicht nur einen individuellen Schutz gewährleisten, sondern man verhindert man durch Massimpfungen das Ausbreiten von Epidemien, wobei Krankheitserregern regelrecht der Nährboden für eine Verbreitung entzogen wird.

Impfschutz in der Bevölkerung

Zumindest bei Patienten im Erwachsenenalter sollte der Hausarzt derjenige sein, der systematisch den Impfstatus überprüft und aktualisiert. Er ist wohl nicht der einzige impfende Arzt, hat aber die meisten Patientenkontakte sowie die breitesten Informationen über seine Patienten.

Unter den Kindern besitzen nur ca. 70% einen Impfschutz gegen Masern und Mumps. Der Impfschutz gegen Röteln und Keuchhusten ist noch geringer. Bei den Erwachsenen in Deutschland ist nur jeder zweite gegen Diphtherie und Wundstarrkrampf ausreichend geschützt. Das Robert-Koch-Institut offenbart durch diese Einschätzung nicht nur ein statistisches Manko. Es zeigt auch, dass die Bundesrepublik Deutschland auf diesem Gebiet deutlich schlechter als vergleichbare westeuropäische oder nordamerikanische Länder abschneidet und eklatante Defizite bei der Organisation und Propagierung der Schutzimpfungen offenbart sowie eine Unterschätzung der potenziellen Gefahr durch weiter anwachsende Impflücken.

Folgende Impfungen werden im Rahmen der **Standardimpfungen** empfohlen:

- **Grundimmunisierung** bei Säuglingen und Kindern
 - Diphtherie-Tetanus-Pertussis (DTaP)
 - Haemophilus influenzae Typ b (Hib)
 - Inaktivierte Poliomyelitis-Viren (IPV)
 - Hepatitis B (HB)
 - Mumps-Masern-Röteln (MMR)
- **Auffrisch- und Zweitimpfungen**
 - Diphtherie-Tetanus (DT-dT)
 - Pertussis (aP)
 - Inaktivierte Poliomyelitis-Viren (IPV)
 - Mumps-Masern-Röteln (MMR)
- **Sonstige Standardimpfungen**
 - Influenza
 - Pneumokokken
 - HPV für jugendliche Mädchen

➤ Das Ziel von Standardimpfungen ist der Schutz vor Infektionen und ihren Komplikationen. Bereits im frühen Kindesalter wird, einem Impfschema entsprechend, eine Immunität gegen diese Krankheiten aufgebaut. Auffrischimpfungen erfolgen mit dem Ziel, einen lebenslangen Schutz zu gewährleisten.

Da Impfstoffe empfindliche biologische Produkte sind, müssen sie vor allem vor Erwärmung geschützt werden. Insbesondere Impfstoffe, die vermehrungsfähige Viren enthalten. Dabei muss die Lagertemperatur regelmäßig überprüft werden und Impfstoffe, die versehentlich falsch gelagert oder eingefroren wurden, dürfen nicht mehr verwendet werden. In Deutschland verfügt man über eine vollständige Palette moderner Impfstoffe: entweder **monovalente** Impfstoffe, die **gegen einzelne Krankheiten gerichtet** sind, z. B. gegen Tollwut oder Gelbfieber, oder **Kombinationsimpfstoffe**, die mit einer Impfstoffdosis den **Schutz gegen mehrere Krankheiten vermitteln**, z. B. gegen Masern, Mumps und Röteln (MMR) (■ Tab. 4.13).

Reisemedizin

Das allgemeine gesundheitliche Risiko bei Fernreisen ist heute nicht mehr wesentlich höher als im eigenen Land. Dies ist den verbesserten hygienischen und sozio-ökonomischen Verhältnissen sowie dem Erwerb neuer

wissenschaftlicher Erkenntnisse über Infektionskrankheiten, ihrer Epidemiologie und Prophylaxe zu verdanken.

Die Einhaltung bestimmter Verhaltensregeln und die Durchführung wichtiger Präventionsmaßnahmen sind für ein möglichst geringes Risiko hinsichtlich Auslandsaufenthalte erforderlich. Zu einer professionellen reisemedizinischen Beratung gehört nicht nur die Frage nach dem Reiseziel, sondern auch

- Art und Dauer des Aufenthaltes
- Bisherige Schutzimpfungen
- Akute und chronische Erkrankungen
- Allergien und/oder Medikamentenunverträglichkeiten
- Bestehende Immunsuppression
- Schwangerschaft

➤ Die Dokumentation der wesentlichsten Fakten einer reisemedizinischen Beratung sollte auch aus juristischen Gründen immer erfolgen.

Zur **Expositionsprophylaxe** bei Fernreisen gehört neben der Aufklärung expositions-mindernder Verhaltensweisen und Schadensbegrenzung auch die Aufklärung und Information über evtl. Risiken. Dazu gehören u. a.:

- Infektions- und Unfallgefahren
- Ernährungsumstellung
- Klima- und Luftdruckschwankungen
- UV-Strahlung
- Kinetosen aufgrund der Zeitverschiebung

Zur **spezifischen Prophylaxe** gehören die Impfungen und die Malaria prophylaxe. Dazu veröffentlicht die Weltgesundheitsorganisation WHO jährlich eine Broschüre »International Travel and Health – Vaccination Requirements and Health Advice«, deren aktuelle Ausgabe jeweils vom Kilian-Verlag (Marburg) übersetzt wird.

Meldepflichtige Erkrankungen

Seit dem 29.12.2000 ist das Bundesseuchengesetz durch das Infektionsschutzgesetz (IFSG) ersetzt worden. Das eigentliche Gesetz lautet: **Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen** (■ Tab. 4.14).

■ **Tab. 4.13.** Impfstoffe (links monovalente; rechts Kombinationsimpfstoffe)

Krankheiten	Impfstoff	Krankheiten	Impfstoff
Cholera	Totimpfstoff	Diphtherie, Tetanus	DT, zugelassen bis vollendetes 5. Lebensjahr.
Diphtherie	Toxoidimpfstoff (entgiftetes Toxin)	Diphtherie, Tetanus	Td, zugelassen ab 6. Lebensjahr
FSME	Inaktivierter Virusimpfstoff	Diphtherie, Tetanus, Pertussis	DTaP, zugelassen bis vollendetes 6. Lebensjahr
Gelbfieber	Lebendvirusimpfstoff	Diphtherie, Tetanus, Pertussis	Td-aP
Hepatitis A	Inaktivierter Virusimpfstoff	Diphtherie, Tetanus, Poliomyelitis	Td-IPV
Hepatitis B	Gentechnologisch hergestellter inaktivierter Virusimpfstoff	Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Hib	DTaP-Hib
Haemophilus influenzae Typ b (Hib)	Konjugierter Totimpfstoff	Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis	DTaP-IPV
Influenza	Inaktivierter Virusimpfstoff (Spaltimpfstoff) Adjuvierter Virusimpfstoff (Inbunitimpfstoff)	Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Hib, Poliomyelitis	DTaP-Hib-IPV
Meningokokken-Erkrankung	Polysaccharidimpfstoff bivalent Konjugierter Impfstoff	Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Hib, Poliomyelitis, Hepatitis B	DTaP-Hib-IPV-HB
Masern	Lebenvirusimpfstoff	Hepatitis B-Hib	HB-Hib
Mumps	Lebendvirusimpfstoff	Hepatitis A, Hepatitis B	HA-HB
Röteln	Lebendvirusimpfstoff	Masern, Mumps	MM
Pertussis	Azellulärer Totimpfstoff	Masern, Mumps, Röteln	MMR
Pneumokokken-Erkrankung	Polysaccharidimpfstoff (Totimpfstoff) Konjugierter Impfstoff (Totimpfstoff)		
Poliomyelitis	Inaktivierter Virusimpfstoff		
Tetanus	Toxoidimpfstoff (entgiftetes Toxin)		
Tollwut	Inaktivierter Virusimpfstoff		
Typhus	Totimpfstoff Lebendimpfstoff		
Varizellen	Lebendvirusimpfstoff		

Tabelle modifiziert aus Dokumenten des BDA-Manuals Impfmanagement und Reisemedizin

Tab. 4.14. Auszug aus dem Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen

Begriffsbestimmung

- § 1 Übertragbare Krankheiten im Sinne dieses Gesetzes sind durch Krankheitserreger verursachte Krankheiten, die unmittelbar oder mittelbar auf den Menschen übertragen werden können.
- § 2 Im Sinne dieses Gesetzes ist
- krank eine Person, die an einer übertragbaren Krankheit erkrankt ist,
 - krankheitsverdächtig eine Person, bei der Erscheinungen bestehen, welche das Vorliegen einer bestimmten übertragbaren Krankheit vermuten lassen,
 - ansteckungsverdächtig eine Person, von der anzunehmen ist, dass sie Erreger einer übertragbaren Krankheit (Krankheitserreger) aufgenommen hat, ohne krank oder krankheitsverdächtig zu sein,
 - Ausscheider eine Person, die Krankheitserreger ausscheidet, ohne krank oder krankheitsverdächtig zu sein,
 - ausscheidungsverdächtig eine Person, von der anzunehmen ist, dass sie Krankheitserreger ausscheidet, ohne krank oder krankheitsverdächtig zu sein.

Meldepflicht

- § 3 (1) Zu melden ist der Krankheitsverdacht, die Erkrankung und der Tod an
- Botulismus,
 - Cholera,
 - Enteritis infectiosa a) Salmonellose, b) übrige Formen einschließlich mikrobiell bedingter Lebensmittelvergiftungen,
 - Fleckfieber,
 - Lepra,
 - Milzbrand,
 - Ornithose,
 - Paratyphus A, B und C,
 - Pest,
 - Pocken,
 - Poliomyelitis,
 - Rückfallfieber,
 - Shigellenruhr,
 - Tollwut,
 - Tularämie,
 - Typhus abdominalis,
 - virusbedingten hämorrhagischen Fieber.
- (2) Zu melden ist die Erkrankung und der Tod an
- angeborener a) Zytomegalie, b) Listeriose, c) Lues, d) Toxoplasmose, e) Rötelnembryopathie,
 - Brucellose,
 - Diphtherie,
 - Gelbfieber,
 - Leptospirose a) Weilsche Form, b) übrige Formen,
 - Malaria,
 - Meningitis/Enzephalitis, a) Meningokokken-Meningitis, b) andere bakterielle Meningitiden, c) Virus-Meningoenzephalitis, d) übrige Formen,
 - Q-Fieber,
 - Rotz,
 - Trachom,
 - Trichinose,
 - Tuberkulose (aktive Form),
 - Virushepatitis a) Hepatitis A, b) Hepatitis B, c) nicht bestimmbar und übrige Formen,
 - anaerober Wundinfektion a) Gasbrand/Gasödem, b) Tetanus.



■ **Tab. 4.14.** (Fortsetzung)

	<p>(3) Zu melden ist der Tod an</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Influenza (Virusgrippe), ■ Keuchhusten, ■ Masern, ■ Puerperalsepsis, ■ Scharlach.
	<p>(4) Zu melden ist jeder Ausscheider von</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Choleravibrionen, ■ Salmonellen a) <i>S. typhi</i> b) <i>S. paratyphi</i> A, B und C, c) übrige, ■ Shigellen.
	<p>(5) Zu melden ist die Verletzung eines Menschen durch ein tollwutkrankes oder verdächtiges Tier sowie die Berührung eines solchen Tieres oder Tierkörpers.</p>
§ 4	<p>(1) Zur Meldung sind verpflichtet</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ der behandelnde oder sonst hinzugezogene Arzt, im Falle von § 3 Abs. 5 auch der Tierarzt, ■ jede sonstige mit der Behandlung oder der Pflege des Betroffenen berufsmäßig beschäftigte Person, ■ die hinzugezogene Hebamme, ■ auf Seeschiffen der Kapitän, ■ die Leiter von Pflegeanstalten, Justizvollzugsanstalten, Heimen, Lagern, Sammelunterkünften und ähnlichen Einrichtungen. <p>(2) In Krankenhäusern oder Entbindungsheimen ist für die Einhaltung der Meldepflicht nach Absatz 1 Nr. 1 der leitende Arzt, in Krankenhäusern mit mehreren selbstständigen Abteilungen der leitende Abteilungsarzt, in Krankenhäusern ohne leitenden Arzt der behandelnde Arzt verantwortlich.</p> <p>(3) Die Meldepflicht besteht für die in Absatz 1 Nr. 2 bis 5 bezeichneten Personen nur, wenn eine in der Reihenfolge des Absatz 1 vorher genannte Person nicht vorhanden oder an der Meldung verhindert ist. Die außerhalb eines Krankenhauses oder eines Entbindungsheimes tätige Hebamme ist in jedem Fall zur Meldung verpflichtet.</p>
§ 5	<p>Die Meldung ist dem für den Aufenthalt des Betroffenen zuständigen Gesundheitsamt unverzüglich, spätestens innerhalb 24 h nach erlangter Kenntnis zu erstatten. Dieses hat das für die Wohnung, bei mehreren Wohnorten das für die Hauptwohnung zuständige Gesundheitsamt unverzüglich zu benachrichtigen, wenn die Wohnung oder die Hauptwohnung im Bereich eines anderen Gesundheitsamtes liegt.</p>
<p>Der Originaltext ist auf den Internetseiten des Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung zu entnehmen: http://bundesrecht.juris.de/bundesrecht/ifsg/index.html Es handelt sich um eine Abschrift. Maßgeblich ist der amtliche Text.</p>	