

# Hygiene und Seuchenlehre

## Fähigkeiten der Erreger

- 1) HAFTvermögen
- 2) EINDRINGUNGsvermögen
- 3) VERMEHRUNGsvermögen
- 4) TOXINBILDUNGsvermögen
- 5) ENZYMBILDUNGsvermögen

## Wichtige Begriffe der Infektions- und Seuchenlehre

Pathogenität = „geeignet dazu, eine Krankheit zu erregen“

### Auf die Art des Erregers bezogen:

Eigenschaft eines Mikroorganismus in einem Wirt zu einer lokalen oder allgemeinen Störung des Leistungsvermögens zu führen.

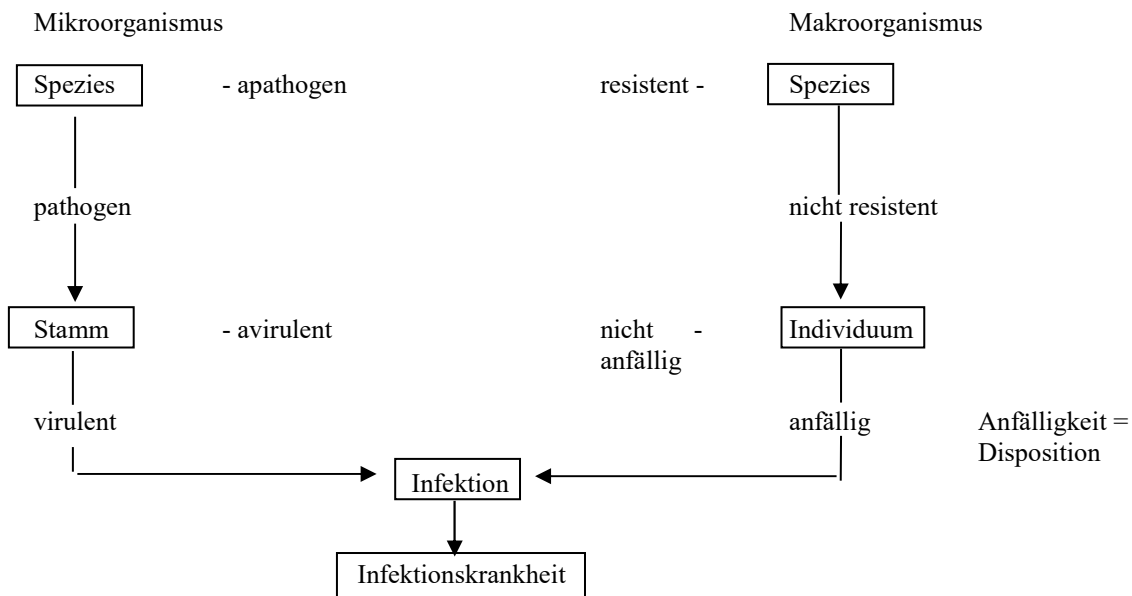
Bakterien: meistens lokale Infektionen

Viren: häufig allgemeine Infektion

Qualität der krankmachenden Potenz.

Virulenz = Ausmaß der krankmachenden Eigenschaft.

Quantität der krankmachenden Potenz.



Infektion =	HAFTEN, EINDRINGEN und VERMEHREN Pathogener Mikroorganismus an/ in einen /einem Makroorganismus. Vorbedingung für Infektionskrankheiten
Infektions- krankheit =	Klinische Erscheinung nach stattgefundener Infektion. Mögliche Folge einer Infektion
Antigenität=	Eigenschaft eines Mikroorganismus nach Kontakt mit einem Makroorganismus (Wirt) bei diesem quantitativ eine Immunantwort auszulösen.  Schlechte Antigenität ⇒ geringe Immunantwort; wird vom Immunsystem nicht erkannt Schlechte Antigenität z.B. durch Schleimhüllen, Einlagerung in körpereigene Gewebe aufgrund ähnlicher Oberflächenbeschaffenheit.  Bsp. Für Antigenität: Tuberkulose-Erreger ⇒ keine Toxinbildung ⇒ Generationszeit ca. 48 Stunden ⇒ kaum Enzyme ⇒ Fetthülle, wird vom Immunsystem nicht erkannt
Kontagiosität =	Ansteckungsfähigkeit Fähigkeit der Erreger, von erkrankten auf gesunde Makroorganismen überzugehen und dort eine Infektion auslösen zu können.
Endemie =	örtlich begrenztes, zeitlich unbegrenztes Auftreten einer Infektionskrankheit Bsp.: Pest in USA, Vietnam Ansteckende Hirnhautentzündung in Afrika
Epidemie =	zeitlich begrenztes, örtlich ausgedehntes Auftreten einer Infektionskrankheit Zeitliche Begrenzung durch Abwehrmaßnahmen
Pandemie =	zeitlich ausgedehntes, örtliche unbegrenztes (kontinentales, weltweites) Auftreten einer Infektionskrankheit. Bsp.: Grippe, Cholera Früher: Pest Für jedes Volk ist es eine Epidemie.
Morbidität =	Häufigkeit einer Krankheit bezogen auf die gesamte Bevölkerung (meist auf 10.000 Einwohner pro Jahr)
Mortalität =	Zahl der Todesfälle an einer bestimmten Krankheit in Relation zur Gesamtbevölkerung.
Letalität =	Zahl der Todesopfer einer Krankheit bezogen auf die Zahl der tatsächlich Erkrankten (meist in Prozent ausgedrückt).
-----	
Infektions- quelle =	Mensch, unbelebte Natur, Tiere Beim Menschen kommen infizierte Personen bzw. Ausscheider (sog. Keimträger) von Erregern in Betracht. Zu diesen zählen in der Inkubationszeit befindliche Personen, manifest oder abortiv Erkrankte, Kontaktkeimträger, die selbst nicht erkrankt sind, ferner rekonvaleszente Patienten, Dauerausscheider nach erfolgter Heilung und immunisierte Keimträger.  Wurst, Fleischwaren, ... ⇒ Befall von Bakterien, weil die Zellen noch leben; es finden in den Zellen die gleichen Abläufe wie im lebenden Wirt statt. Allerdings findet keine Eiterbildung mehr statt, da es keine weißen Blutkörperchen mehr gibt.
Kühlkette =	ständige Kühlung der Lebensmittel von der Herstellung bis zum Verzehr ⇒ Bakterienwachstum wird eingeschränkt

Die Kontamination der Lebensmittel erfolgt meistens durch den Verbraucher.

Die Aufnahme virulenter Mikroorganismen kann zu einer Infektion, d.h. zu deren Ansiedlung und Vermehrung führen. Damit wird die biologische Auseinandersetzung des Wirtsorganismus mit dem Krankheitserreger eingeleitet. Menschen und Tiere, welche Krankheitserreger aufgenommen haben, d.h. in oder an sich tragen, bezeichnet man als **infiziert**. Stoffe und Gegenstände, die mit ihnen behaftet sind, als **kontaminiert**.

Tierische Lebensmittel können infiziert oder kontaminiert sein, je nachdem, ob sie von infizierten Tieren stammen oder mit Krankheitserregern sekundär verunreinigt sind.

### Tier als Infektionsquelle

Zoonose = Menschen erkranken an den gleichen Krankheiten wie die Tiere, z.B. Tollwut, Milzbrand, Rindertuberkulose, Salmonellose (Zooanthroponose).

= Tier überträgt Krankheitserreger auf den Menschen, das Tier erkrankt nicht (z.B. Fliegen)  
Tier = Vektor ; vehere = ziehen  
Das Tier ist nicht essentiell an der Krankheitsentwicklung beteiligt.

Tier = Erreger  $\Rightarrow$  Malaria wird durch die Stechmücke übertragen. Die Stechmücke ist kein Vektor, sondern aktiver Überträger der Krankheit. In der Stechmücke laufen Reaktionen des Parasiten ab. Ohne Stechmücken würde es keine Malaria geben.

### Zwischen-, Endwirt - Verhältnis

„Räuber-Beute-Verhältnis“

⇓      ⇓

Endwirt    Zwischenwirt

Endwirt = Organismus, in dem die Vermehrung (geschlechtliche Fortpflanzung) stattfindet

Bsp.: **Rinderbandwurm**

Endwirt: Mensch

Zwischenwirt: Kühe, Rinder, die die Eier aufnehmen, die durch den Menschen ausgeschieden werden.

Die Larven lagern sich in der Muskulatur der Tiere ein und werden beim Verzehr des Fleisches vom Menschen wieder aufgenommen.

### **Malaria**

Entwirt: Mücken

Zwischenwirt: Mensch

Plasmodien sind die Erreger der Malaria. Beim Stich der Mücke gelangen die Plasmodien in den Körper und vermehren sich dort ungeschlechtlich durch Teilung. Nach Platzen der infizierten Zellen ist die Infektion neuer Gewebezellen möglich. Nach einer gewissen Zeit werden sie in die Blutbahn ausgeschwemmt.

Die Parasiten dringen in die Erythrozyten ein und vermehren sich dort. Das Platzen der Erythrozyten führt zu den Fieberanfällen und es werden Merozoiten freigesetzt. Im menschlichen Blut entstehen neben Merozoiten auch Geschlechtsformen, die beim Stich der weiblichen Mücke aufgesaugt werden und sich im Magen der Mücke entwickeln, sich geschlechtlich fortpflanzen und bis in die Speicheldrüse gelangen. Beim nächsten Stich wird der Erreger wieder auf den Menschen übertragen.

### **Hundebandwurm**

Endwirt: Hund

Zwischenwirt: Mensch

Der geschlechtsreife Wurm lebt im Hund. Die Wurmeier gelangen über den Stuhl ins Freie, von hier werden sie durch den Zwischenwirt ( Schafe, Rinder, Pferde, evtl. der Mensch) peroral aufgenommen. Die im Magen-Darm-Kanal freigesetzten Larven durchbohren die Schleimhaut und gelangen über den Blutkreislauf in die Leber und in die Lunge, wo sie sich zur Finne entwickeln. Obwohl der Wurm nur sehr klein ist (3 mm lang) kann die Finne bis zu Kindskopfgröße erreichen (ungeschlechtliche Vermehrung der Larve).

## Übertragungsarten

### 1) Horizontale Übertragungswege

- aerogene Übertragung (über die Luft)
  - ⇒ Infektionskrankheiten der Atemwege. Viren und Bakterien (Legionellen) müssen als Aerosole veratmet werden (Aufnahme durch die Schleimhäute). Die Tröpfchengröße liegt im unteren Mikrobereich und können bis in die Alveolen gelangen.
  - Legionellen = Erreger der Legionellose; Symptome: Pneumonie, Fieber, Durchfälle, Schüttelfrost, Muskelschmerzen und Husten mit Auswurf. Die unbehandelt häufig letale Infektion betrifft besonders ältere und immungeschwächte Menschen. In Krankenhäusern sollen rd. 5-10% aller Pneumonien durch Legionellen verursacht werden.
- Schmierinfektion
  - ⇒ fäkal-orale Schmierinfektion; z.B. Erreger von Durchfallerkrankungen
  - ⇒ aufsteigende HWI (= Harnwegsinfektion)
    - Zu den Harnwegen gehören die harnbereitenden (Niere) und die harnableitenden Organe (Harnleiter, Blase, Harnröhre), die im gesunden Zustand steril sind.
    - Frauen neigen viel häufiger zu aufsteigenden HWI als Männer, da sie anatomisch bedingt eine viel kürzere Harnröhre haben, durch die Erreger z.B. aus dem Darm die Organe infizieren.
    - 5-15% der Frauen haben akute HWI; insgesamt 1/3 der Frauen leiden unter akuten oder chronischen HWI.
    - nur 0,5% der Männer leiden an HWI.
- genitale Infektionen ⇒ beim Geschlechtsverkehr übertragen
- Hautinfektionen ⇒ direkter Kontakt über die Haut; selten, aber z.B. Hautpilze (Dermatophyten)

### Vertikale Übertragungswege (Diaplazental)

(= von der Mutter auf das ungeborene Kind)

E = Embryo ⇒ Organogenese (bis 4. Monat)

F = Fötus ⇒ nur noch Wachstum

E = Röteln (Viren)

E = Toxoplasmose (tierische Parasiten)

} Antikörper: positiv (keine vorhanden)

F = Syphilis (Bakterien)

⇒ Antikörper: negativ (Krankheit wird Gerade durchlaufen)

### Toxoplasmose

Toxoplasma gondii ist der Erreger der Toxoplasmose. Diese Krankheit ist eine Anthroponose, welche von verschiedenen Säugetieren (Haustieren) auf den Menschen übertragen werden kann. Die beim Erwachsenen meist symptomlos verlaufende Infektion kann bei intrauteriner Übertragung auf den Fötus zu schweren Veränderungen führen (Hydrozephalus, Enzephalomyelitis, Chorioretinitis)

Hydrozephalus = Wasserkopf; abnorm vergrößerter Schädel infolge übermäßiger Flüssigkeitsansammlung in den Hirnhöhlen.

Enzephalomyelitis = Entzündung von Gehirn und Rückenmark

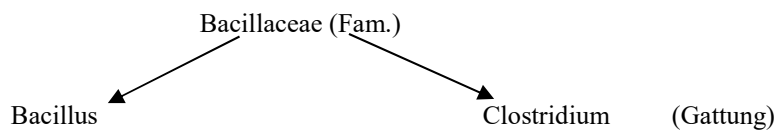
Chorioretinitis = primäre Aderhautentzündung mit nachfolgender Netzhautentzündung

### Syphilis (Lues)

Bei der Lues connata erfolgt die Infektion transplazentar von der Mutter auf das Kind. Je nach dem Zeitpunkt dieser Infektion treten Abort bzw. Mißbildungen auf, oder es kommt zur Geburt eines kranken Kindes.

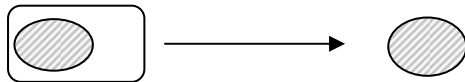
## Infektionsmodus

- a) direkt von Mensch zu Mensch
- b) indirekt von Mensch zu Mensch
- c) über den Mutterkuchen (vertikale Übertragung)
- d) vom Tier zum Menschen (Zoonose)
- e) durch tierische Zwischenwirte (Vektor, Tier als direkter Krankheitserreger)
- f) durch Erdbazillen



### Klostridien (Anarobe Sporenbildner)

Anaerobe, grampositive, sporenbildende Stäbchenbakterien werden als Klostridien bezeichnet. Diese Klostridien gehören zu den normalen Darmbewohnern. Sie sind aber auch als Gärungs- und Fäulniserregern im Freiland weit verbreitet. Einige dieser Klostridien rufen beim Menschen schwere Infektionen bzw. Intoxikationen hervor wie Gasbrand, Wundstarrkrampf und Botulismus.



Bakterium mit dickwandiger Spore

Ein Teil der Zelle ist zur Spore geworden, der Rest hat sich degeneriert.

Sporen haben fast keinen Stoffwechsel ( $t_{1/2} \approx 70$  Jahre). Bei günstigen äußeren Bedingungen kommt es zur Auskeimung und es entwickelt sich ein Stäbchenbakterium.

### Tetanus (Wundstarrkrampf)

Der Erreger, *Clostridium tetani*, hat eine endständige Sporenbildung. Er ist ein weit verbreiteter Freiland saprophyt, er kann aber auch im Darm von Mensch und Tier vorkommen. (Die Darmschleimhaut ist für das Tetanustoxin nicht durchlässig). Beim Menschen erfolgt die Infektion über Haut und Schleimhautverletzungen.

#### Pathogenese und Klinik

Tetanus ist eine toxische Infektionskrankheit. Neben anderen Toxinen wird Tetanospasmin als das eigentlich entscheidende Tetanustoxin gebildet, es ist eines der stärksten Bakteriengifte überhaupt ( $10^{-10}$  g sind tödlich) und zeigt eine spezifische toxische Affinität zu motorischen Nervenzellen des Rückenmarks und des Stammhirnes. Die motorischen Neurone werden dadurch in einen Zustand erhöhter Reaktivität versetzt, wodurch es zu unangenehmen Tonuserhöhungen der quergestreiften Muskulatur kommt.

An der Eintrittspforte findet eine Vermehrung der Tetanuserreger statt, sofern die notwendigen anaeroben Verhältnisse vorliegen. Die primäre Verletzung kann sehr geringfügig sein, so daß sie übersehen werden kann. Das dabei abgegebene Tetanospasmin gelangt besonders entlang der motorischen, sensiblen und auch vegetativen Nervenbahnen bis zum Zentralnervensystem, wo es dann von den Ganglienzellen gebunden wird. Sobald das Toxin von den Nervenzellen aufgenommen ist, kann es von Antikörpern nicht mehr erreicht werden.

Die Inkubationszeit schwankt zwischen 2 Tagen und 2 Wochen, sie kann aber auch viel länger sein. Je kürzer die Inkubationszeit ist, um so schneller und bösartiger verläuft der Wundstarrkrampf. Die Intensität der klinischen Symptomatik hängt auch ab von der gebildeten und vom Körper aufgenommenen Toxinmenge. Weiterhin gilt, daß die Inkubationszeit um so kürzer und der Verlauf um so schneller sind, je näher am ZNS die

Verletzungsstelle liegt. An der Verletzungsstelle können uncharakteristische Erscheinungen festgestellt werden, sie können aber auch fehlen. Die Krampfbereitschaft beginnt in der Kaumuskelatur, es treten Trismus (Masseterkrampf) und der als Risus sardonicus bezeichnete Krampf der mimischen Muskulatur auf. Anschließend beginnen die Rücken-, Nacken- und Bauchmuskeln zu krampfen. Da die Rückenmuskulatur an Kraft überwiegt, bildet der krampfende Körper einen als Opisthotonus bezeichneten Hohlbogen, er liegt am Hinterkopf und auf den Fersen auf. Auch Sprechen und Schlucken sind stark beeinträchtigt. Die außerordentlich schmerzhaften Krämpfe werden schon durch geringe akustische, optische und Berührungsreize ausgelöst. Der Tetanus dauert 2-3 Wochen an, das Bewußtsein ist bis zuletzt voll erhalten. Die Letalität beträgt bis zu 50%. Die Menschen sterben häufig am Kreislauf- und Atmungsversagen bzw. an einer Fettembolie. (Knochen können durch die Muskelkrämpfe brechen und die Fettembolie verursachen.)

Ein überstandener Tetanus hinterläßt nur eine teilweise Immunität, wiederholte Tetanuserkrankungen sind beobachtet worden.

### Epidemiologie

Wundstarrkrampf kommt in allen Ländern vor. Pro Jahr treten rund 300 000 Tetanusfälle auf, auch in Deutschland werden jährlich rund 100 Fälle gemeldet. Jede verschmutzte Wunde, auch eine Bagatellverletzung, kann zum Tetanus führen.

Der hohen Letalität wegen ist die Prophylaxe enorm wichtig. Sie besteht in einer aktiven Schutzimpfung, welche nach ausreichender Grundimmunisierung etwa 5-10 Jahre Schutz verleiht. Auch bei uns sollte jeder Mensch gegen Tetanus geimpft sein! Die aktive Tetanusimmunisierung zählt zu den bestverträglichsten und wirksamsten Schutzimpfungen. Alle 5-10 Jahre sollte eine Auffrischimpfung erfolgen. Wichtig ist weiterhin eine sorgfältig Wundtoilette auch der kleinsten Verletzung, um so eine Anaerobiose und ein mögliches Auskeimen von eingebrachten Tetanussporen unmöglich zu machen. Besondere Sorgfalt ist auch bei tiefen intramuskulären Injektionen mit adstringierenden Mitteln geboten.

### **VORLESUNG:**

Tetanusimpfstoff: Toxin (Protein) ⇒ Toxoid (nicht toxisch)  
Die Proteinstruktur besteht aus toxischen Bereichen und aus Bereichen, die von den Antikörpern erkannt werden, Durch Enzyme wird der toxische Teil abgespalten und nur die Bereich , die die Antikörper erkennen werden als Impfstoff verwendet.

Nebenwirkungen: Durch den Impfstoff selbst werden keine Nebenwirkungen erzeugt. Die auftretenden Nebenwirkungen sind durch die Injektion bedingt.

Alle 10 Jahre sollte die Impfung wiederholt werden. Meistens wird eine kombinierte DT-Impfung (Diphtherie-Tetanus-Impfung) vorgenommen. Bei dem Diphtherie-Impfstoff handelt es sich ebenfalls um ein Toxoid.

Tetanus kann unter Umständen auch durch Tiere bei einem Biß übertragen werden, wenn sich die Tetanussporen im Mundraum befinden.

### **Eintrittspforten für Krankheitserreger: Körperöffnungen**

- |                                    |                             |  |
|------------------------------------|-----------------------------|--|
| • Nase                             | ⇒ aerogener Übertragungsweg | } Kopfschleimhäute, sind miteinander verbunden |
| • Mundhöhle                        | ⇒ aerogener Übertragungsweg |  |
| • Augen                            |                             |  |
| • Rachen                           | ⇒ aerogener Übertragungsweg |  |
| • Bronchien                        |                             |  |
| • Lunge                            | ⇒ aerogener Übertragungsweg |  |
| • Darm, Magen, Speiseröhre, Rachen |                             |  |
| • Geschlechtsorgane                |                             |  |
| • Haut                             |                             |  |
| • Harnwege                         |                             |  |

Die Schleimhäute bilden die Nahtstellen zwischen dem Körperinneren und außen  $\Rightarrow$  Gleitfähigkeit

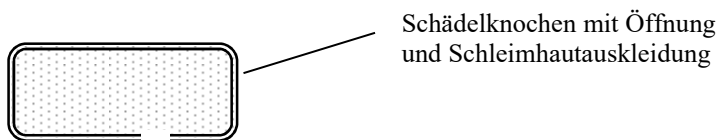
Die Haut ist relativ widerstandsfähig, die Schleimhäute dagegen sind sehr empfindlich. Eine Verletzung der Haut ist die Voraussetzung für Entzündungen. Die Schutzfunktion der Haut wird auch durch Entfettung (z.B. Spülhände) beeinträchtigt.

Der Magen-Darm-Kanal ist meist durch fäkale Schmierinfektionen betroffen. Es kommt nur selten zu einem Befall des Magens. Da die meisten Bakterien ( $> 90\%$ ) durch die Magensäure abgetötet werden. Bakterien, die den Darm befallen, benötigen ein alkalisches Milieu.

Die Harnwege sind das am 3.häufigsten befallenen Organ.

### Mögliche Entstehung einer Sepsis (= Blutvergiftung)

Die Blutzellenbildung findet in den Plattenknochen (= Schädel- und Beckenknochen) statt.



Bei Bakterienbefall kann es leicht zum Verschluss der Öffnung kommen. Durch die Schleimhäute und den Knochen können die Bakterien ins Blut gelangen. Ein lokaler Eiterprozeß kann sich auf dem Weg auf den ganzen Körper ausweiten, es kommt zu einer Sepsis.

Zur Bekämpfung der Blutvergiftung müssen sehr hoch dosierte Antibiotika eingesetzt werden.

### Salmonellen

Die heute über 2000 Salmonella-Typen lassen sich aus klinischen und pathogenetischen Gesichtspunkten in zwei grundlegend verschiedene Gruppen unterteilen:

1. *Typhus-Paratyphus-Gruppe*: Hierzu gehören *Salmonella typhie*, *Salmonella paratyphi A*, *B* und *C*. Sie rufen beim Menschen eine systemische Erkrankung hervor.
2. *Gastroenteritisgruppe*: Diese Gruppe umfaßt viele der anderen Salmonellen, sie kommen bei Mensch und Tier vor und verursachen für gewöhnlich eine Gastroenteritis.

### Gastroenteritisgruppe

#### Pathogenese und Klinik

Bei Ausnahme relativ großer Erregermengen (die Infektionsdosis liegt bei  $10^5 - 10^8$  Keimen) kommt es zur Gastroenteritis mit Durchfällen. Das Krankheitsgeschehen bleibt fast immer lokal auf die Darmschleimhaut beschränkt, nur selten kommt es zum Einbruch in die Blutbahn und zur Generalisierung.

Bei einer Inkubationszeit von Stunden bis zu wenigen Tagen treten Brechdurchfälle auf, eventuell mit Fieber und Kreislaufbeteiligung. Die Symptomatik kann von leichtem Verlauf bis zu schweren Erscheinungen variieren. Die Erkrankung dauert meist nur wenige Tage. Das klinische Bild ist nicht spezifisch, auch andere Erreger können die gleiche Symptomatik verursachen. Nach klinischer Gesundung können Salmonellen noch einige Zeit ausgeschieden werden (Wochen bis Monate), Dauerausscheider sind jedoch selten.

#### Epidemiologie

Die Salmonellen der Gastroenteritisgruppe haben ihren primären Standort zumeist im Tierreich. Von dort aus kann es über Lebensmittelinfektionen (besonders Ei- und Milchprodukte, Fleisch u.a.) auch zu Infektionen des Menschen kommen. Der Mensch ist jedoch nur das Endglied dieser Infektionskette; eine Kontaktinfektion von Mensch zu Mensch ist außerordentlich selten. Auf die mögliche Infektionskette Mensch-Lebensmittel-Mensch muß aber nachdrücklich hingewiesen werden.

Menschen kommen bei uns relativ oft mit Salmonellen in Kontakt, sie können sie aufnehmen und zum vorübergehenden Keimträger werden. Bei rund 1-2% der gesunden Erwachsenen findet man im Stuhl sporadisch Salmonellen.

Da wegen der großen Salmonellenausbreitung im Tierreich Bekämpfungserfolge wie beim Typhus und Paratyphus nicht ohne weiteres möglich sind, hat die Durchführung entsprechender hygienischer Maßnahmen Priorität. Dazu zählen strenge lebensmittelhygienische Grundsätze bei der Produktion, Verteilung, Aufbewahrung und Zubereitung von Nahrungsmitteln, Kontrolle der importierten Futtermittel, der Milch- und Eierprodukte, veterinärmedizinische Kontrolle der Massentierhaltung sowie hygienisch einwandfreie Beseitigung von flüssigen und festen Abfallstoffen.

#### Therapie

Für gewöhnlich soll eine Salmonellengastroenteritis antibiotisch nicht behandelt werden. Eine Antibiotikatherapie birgt vielmehr die Gefahr einer verlängerten Salmonellenausscheidung in sich. Antibiotika sollten nur bei sehr schweren Verlaufsformen, bei Kleinkindern und resistenzgeschwächten Menschen eingesetzt werden. Ausscheider sollten ebenfalls nicht antibiotisch saniert werden. Salmonellen der Gastroenteritisgruppe verschwinden fast stets von selbst wieder, nach spätestens ein bis zwei Jahren sind sie nicht mehr nachzuweisen.

## VORLESUNG:

Salmonellen sind gram-negative Stäbchenbakterien, 1,5-3 µm lang (kurze, plumpe Stäbchen).

Die Salmonellen gehören zu den Enterobacteriaceae (= Darmbakterien). Die Enterobacteriaceae sind unterteilt in

- Lactose positive (können Lactose verwerten, z.B. E.coli) ⇒ coliforme Bakterien
- Lactose negative (dazu gehören die Salmonellen)

Die Salmonellen sind heterogen, besitzen unterschiedliche Oberflächenantigenität ⇒ ca. 2000 verschiedene Serotypen mit jeweils einer eigenen Artbezeichnung.

Einige Serotypen erzeugen spezifische Krankheiten, z.B. Typhuserreger:

Salmonella typhi	}	Typhöse Salmonellose
Salmonella paratyphi A		
Salmonella paratyphi B		
Salmonella paratyphi C		

Alle anderen Salmonellentypen führen zu Durchfallerkrankungen ⇒ enteritische Salmonellose

Milchprodukte können die Magensäure puffern. In den Nahrungsmitteln durchwandern die Salmonellen dann den Magen und gelangen in den Darm. Sie werden durch die Darmschleimhaut persorbiert ohne sie anzugreifen. Die Salmonellen lagern sich unterhalb der Schleimhaut ein und es kommt zur Eiterbildung, was zu Durchfällen führt. Bei schlechtem Verlauf können sich die Salmonellen im Körper ausbreiten, was zu einer Sepsis führen kann.

### Herkunft der Salmonellen

- an Salmonellen Erkrankte scheiden Salmonellen aus, Übertragung durch Schmierinfektion.
- Enteritische Bakterien aus dem tierischen Darm.

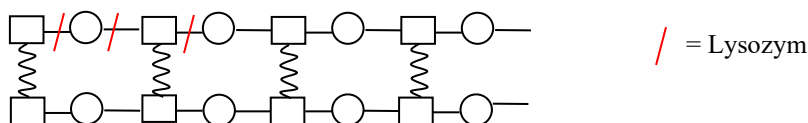
## UNSPECIFISCHE MECHANISMEN DER INFEKTABWEHR

### A. Mechanische Faktoren

- Haut und Schleimhaut
- Schleim, Urin, Darmflüssigkeit, Tränen, Speichel, ...
- Flimmerepithel der Bronchien
- Peristaltik des Darms (= von den Wänden der muskulösen Hohlorgane (z.B. des Magens, des Darms und Harnleiters) ausgeführte Bewegung, bei der sich die einzelnen Organabschnitte nacheinander zusammenziehen und so den Inhalt des Hohlorgans transportieren).  
Autonomes Nervensystem steuert Peristaltik.
- Brechreflex

Schleim ⇒ unspezifische Virusinaktivierung

Lysozym (Enzym des Speichels und der Tränenflüssigkeit) ⇒ Lysozym zerstört das Murein, indem die Heteropolymerketten aufgespalten werden



[ β-Lactam-Antibiotika: Zerstörung der Quervernetzung bzw. Verhinderung des Aufbaus der Quervernetzung]



Mukoviszidose = chronisch, degenerative Erkrankung, die mit zähem Schleim verbunden ist, der von den Schleimhäuten produziert wird;  
 angeborene Erbkrankheit  
 Das Flimmerepithel ist defekt und kann sich nicht frei bewegen, weil es z.B. miteinander verwachsen ist. Der produzierte Schleim kann nicht ausgeworfen werden und lagert sich in der Lunge an. ⇒ Atemnot, ...

Es kommt ebenfalls zur Schädigung des Flimmerepithels durch Teer und Kondensat (⇒ inhalatives Rauchen) ⇒ „Raucherhusten“  
 Es kommt vermehrt zu Infektionen der Atemwege, weil die Krankheitserreger nicht mehr ausgeworfen werden können.

## B. Humorale Faktoren

(Humor = Flüssigkeit; ⇒ Faktoren, die an Flüssigkeit gebunden sind)

- pH-Milieu : Säureschutzmantel der Haut, Schweiß (organische Säuren), Magen (HCl)  
 pathogene Bakterien, die in die Zelle eindringen bevorzugen einen pH-Wert von ~ 7;  
 die Haut hat einen pH-Wert von ~ 5  
 Staphylokokken (aureus) sind Eitererreger der Haut. Sie sind säuretolerant und kochsalztolerant. Bei mangelnder Hygiene wird das pH-Milieu der Haut zu sauer und der Erreger kann sich anlagern. Zu häufiges Duschen ohne Rückfetten der Haut dagegen führt zu einem zu alkalischen Milieu.

- Komplement, Properdin, Interferone

Serum = Blut ohne rote und weiße Blutkörperchen

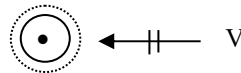
Blut – feste Bestandteile = Plasma

Plasma – Fibrin = Serum ( enthält noch Enzyme, Proteine, Antikörper, Nährstoffe)

Interferone ⇒ a) Interleukine: Informationsaustausch zwischen weißen Blutzellen  
 b) in virusbefallenen Zellen produziert. Schützt benachbarte Zellen vor weiterem Virusbefall.



Interferon



Der Virus kann in die Zelle nicht eindringen bzw. sich in der Zelle nicht mehr vermehren.

## C. Zelluläre Faktoren

- Normalflora (Kommensalen); z.B. Darmbakterien (Anaerobier) ⇒ Schutz vor aeroben Bakterien
- Phagozytose („Fressen durch Zellen“)  
 Phagozyten sind eng verwandt mit den weißen Blutkörperchen, sind ortsbeweglich, suchen Antigene

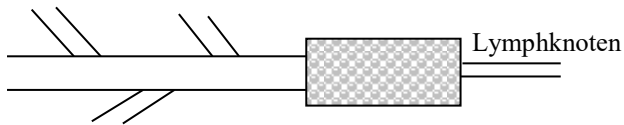
## D. Entzündung

### • 5 Kardinalsymptome

calor	Wärme
rubor	Röte
dolor	Schmerz
tumor	Schwellung
functio laesa	gestörte Funktion

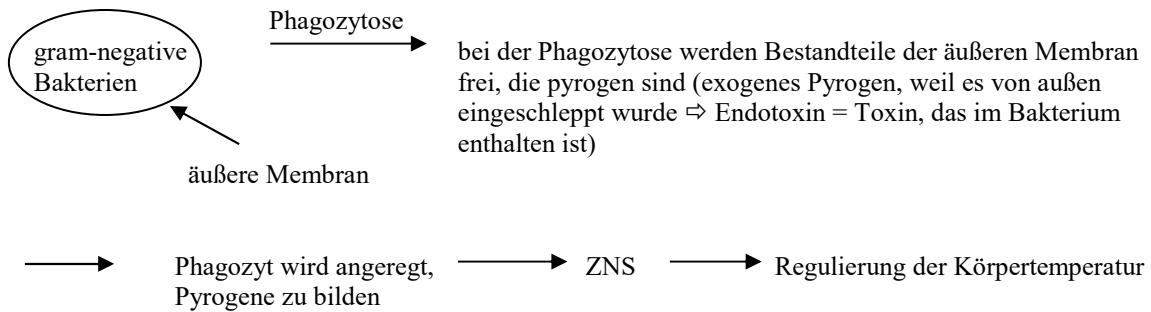
Durch Bindegewebsreaktionen (besonders der Blutgefäße) werden die Entzündungsindikatoren freigesetzt, z.B. aus weißen Blutkörperchen.

Es besteht ein Gleichgewicht zwischen Blutgerinnung und Thrombolyse. Der Transport von Serum erfolgt zwischen Blutgefäßen und Gewebe in beiden Richtungen. Beim Durchtritt des Serums vom Gewebe in die Blutgefäße wird das Lymphsystem durchlaufen (= Drainagesystem der Gewebe).



Die gesamten Gewebsflüssigkeiten gehen durch die Lymphknoten, die die Funktion von Filtern haben. Eine Ansammlung von Bakterien und anderen mitgeführten Stoffen bleiben im Lymphknoten hängen. Die Bakterien werden durch Phagozyten entsorgt, die im Lymphknoten sitzen.  
Sinn einer Entzündung: schnellerer Transfer der Leukozyten durchs Gewebe

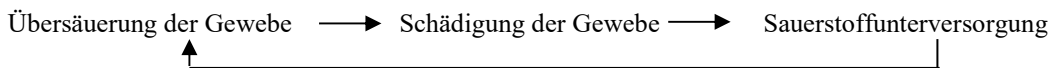
### E. Fieber



- nur Makrophagen können durch Bakterien veranlaßt werden, Pyrogen zu bilden => produziert **endogenes Pyrogen** (Interferon I)

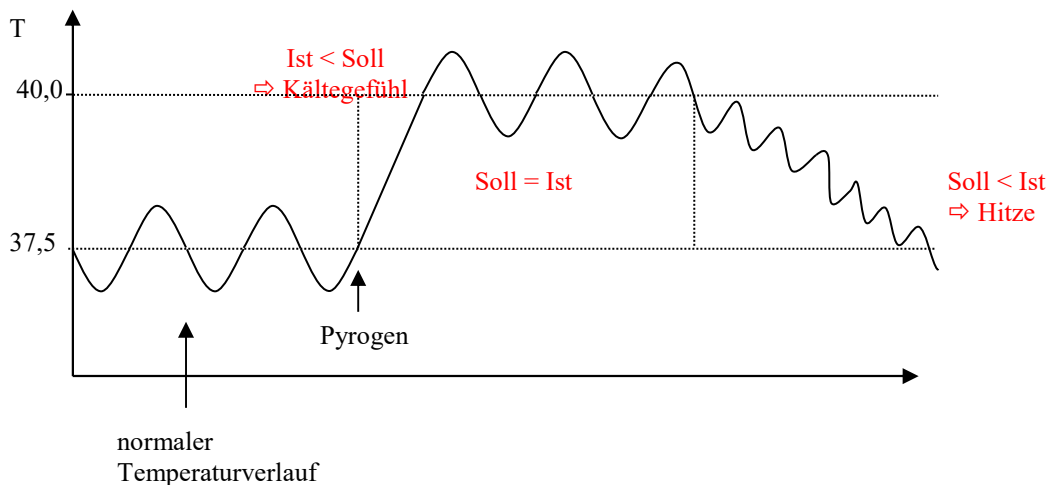
- Auswirkungen des Fiebers auf den Organismus:

1. Fieber
  2. Blutdrucksenkung (normalerweise folgt auf eine Blutdrucksenkung eine Herzfrequenzerhöhung, um einen konstanten Blutfluß zu gewährleisten)
  3. Herzfrequenz wird gesenkt Puls >100 ; Blutdruck <100 => Schock, Kreislaufversagen
- ↓
- Blutdrucksenkung kann nicht ausgeglichen werden
- ↓
- Schock, kann tödlich enden



=> Pyrogener Schock

#### Typische Fieberkurve



Bei einer Körpertemperatur von über 40° C denaturieren Proteine und Enzyme

## Fieber

Wärmeregulation der Körpertemperatur auf einem höheren Temperaturniveau als dem Sollwert von durchschnittlich 37 °C Kerntemperatur.

Ursachen sind Infektionen, Zerstörung von Körperzellen (Zerfallsprodukte), inkorporiertes artfremdes Eiweiß, nervöse Ursachen. Viren und Bestandteile von Membranen gramnegativer Bakterien können als sog. exogene Pyrogene Fieber auslösen. Sie regen wahrscheinlich die Phagozyten zur Bildung endogener Pyrogene an, was dann über eine Erhöhung der Prostaglandinsynthese in den Wärmezentren die Körpertemperatur erhöht. Die Umstellung auf das höhere Niveau bewirkt eine Vasokonstriktion der Hautgefäße, Kältezittern (Schüttelfrost) und eine verminderte Schweißsekretion und somit einen geringeren Wärmeverlust und einen Temperaturanstieg: Fieber.

Während der Entfieberungsphase kommt es zu Schweißausbrüchen, Vasodilation der Hautgefäße und einem subjektiven Wärmegefühl.

40 – 70 % aller fieberhaften Zustände sind auf Infektionen zurückzuführen. Fieber wird durch sogenannte Pyrogene ausgelöst. Die bekanntesten Pyrogene sind Lipopolysaccharide von gramnegativen Bakterien als exogene Pyrogene und ein Zytokin welches besonders von Monozyten und Makrophagen nach Aktivierung durch Kontakt bzw. Aufnahme von Mikroorganismen freigesetzt wird, das Interleukin 1 (IL-1), welches auch als endogenes Pyrogen bezeichnet wird. IL-1 induziert in einem thermoregulativen Zentrum des Hypothalamus über eine Steigerung der Produktion von Prostaglandin E2 Fieber. Dieser Prozeß kann durch Inhibitoren der Zyklooxygenase (z.B. Aspirin) gehemmt werden.

## F. Psychosomatische Einflüsse

### LOKALE Infektionskrankheit

- wenige Erreger ( $10^6$ – $10^7$  Erreger)

- Inkubationszeit



- viele Erreger

- Inkubationszeit

- Organmanifestation



- Organmanifestation

- Infektiöse Dosis:  $10^6$  Bakterien

- Erreger lokaler Infektionen sind in der Regel Bakterien, z.B. Eitererreger

- selten durch Viren hervorgerufen; Papillomaviren (Erreger von Warzen)

- Sonderform: **Sepsis**

Aus einem primären lokalem Herd einer Infektion werden ständig oder in Schüben Krankheitserreger in den Organismus ausgeschüttet. Zu den Symptomen zählen hohes Fieber, Kreislaufbeschwerden, ... 70% einer Sepsis verlaufen tödlich, es kann keine Immunität erworben werden.

### ZYKLISCHE Infektionskrankheit (Systemische Infektionskrankheit)

- Infektiöse Dosis:  $10^6$  Erreger

- Wenig Erreger/ viele Erreger  $\Rightarrow$  Inkubationszeit (definierte Länge)

$\Rightarrow$  Generalisation (verbunden mit Krankheitserscheinungen; keine Sepsis, da die Generalisation in eine Organmanifestation übergeht)

$\Rightarrow$  Organmanifestation

$\Rightarrow$  Immunität

- klar definierte Krankheitsbilder

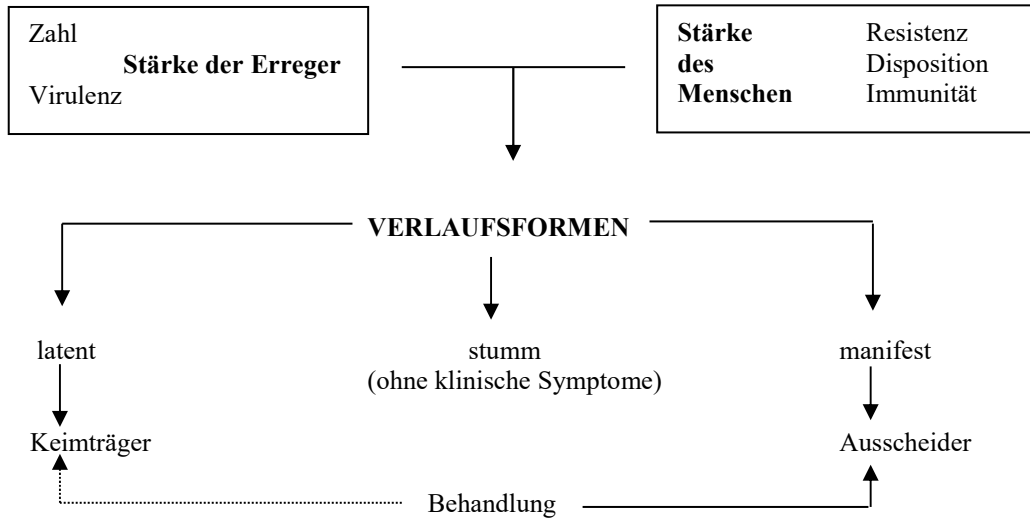
- bestimmte, charakteristische Inkubationszeit

- hauptsächlich durch Viren verursacht

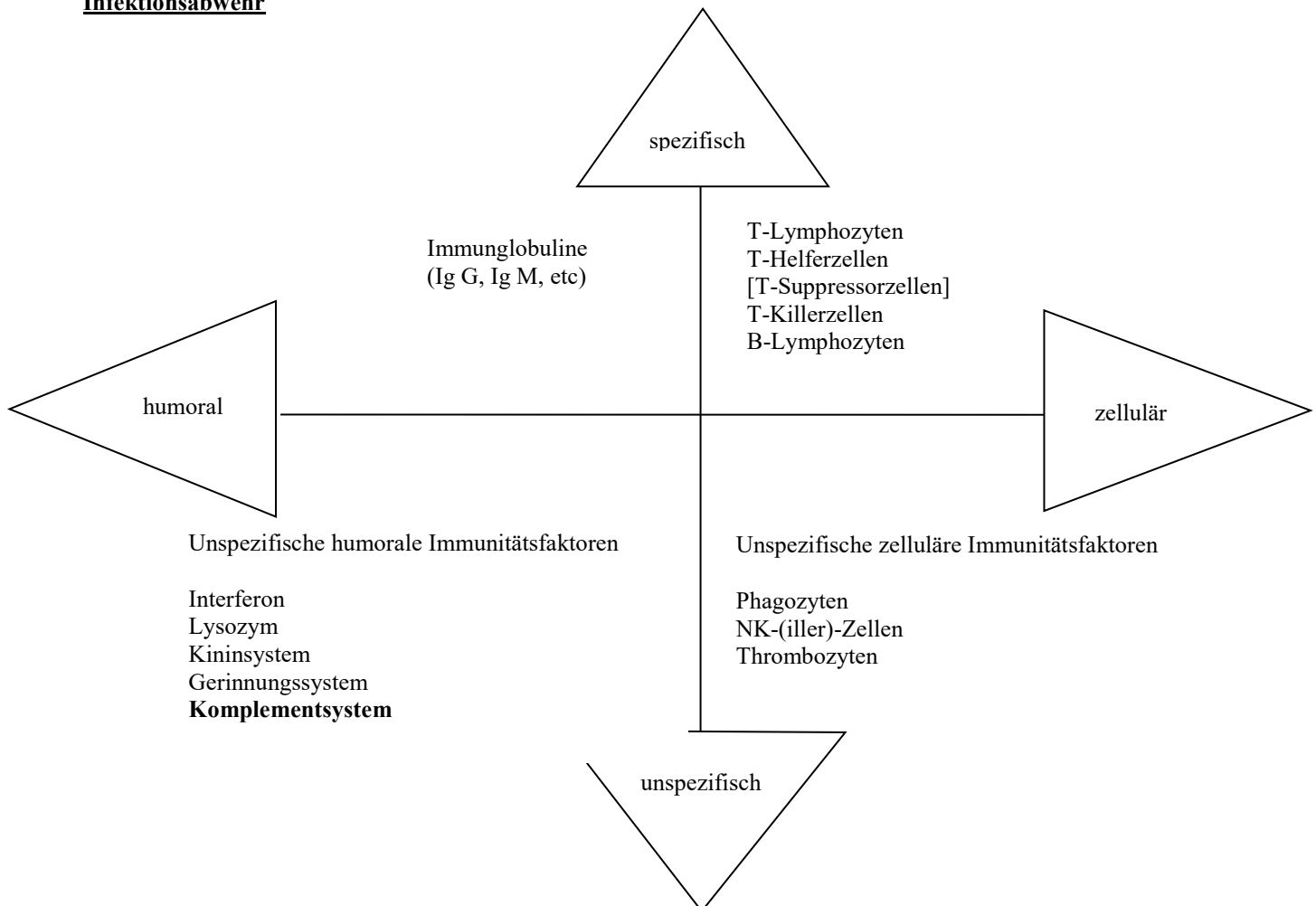
- Zyklische Infektionskrankheit durch Bakterien verursacht: z.B. Typhus

- Bsp.: Hepatitis

	Erstinfektion	Erregertyp
Reinfektion (Wieder-)	abgeheilt	derselbe
Sekundärinfektion (Folge-)	besteht	unterschiedlich z.B. Eitererreger
Superinfektion	besteht	derselbe z.B. Tuberkulose, bei immundefizienten Patienten



### Infektionsabwehr



## Leukozyten

Granulozyten		
- neutrophile . . . . .	60%	} Mikrophagen ~ 12µm
- eosinophile . . . . .	2%	
- basophile . . . . .	2%	
Lymphozyten . . . . .	~ 30%	} T-Lymphozyten B-Lymphozyten
Monozyten . . . . .	~ 5%	
(Antigenpräsentation)		Makrophagen ~ >15 µm

T-Zellen: Informationsquelle (Nachrichteneinheit); erkennen Makrophagen, der ein Antigen präsentiert

T-Helferzellen: helfen den weißen Blutkörperchen; geben Befehle an B-Lymphozyten

Leukozyten stammen alle aus dem Knochenmark

T-Killerzellen: „Heckenschützen“ ; enthalten Perforine, zerstören körpereigene Zellen, z.B. entartete Zellen, die zu Krebs führen würden , Viruszellen, ...

## Zusammensetzung des Blutes

Wasser	54 %	
Erythrozyten	40 %	
Thrombozyten	~2 %	
Leukozyten	0,2 %	⇒ in Wasser suspendiert
Gerinnungsfaktoren	1-2 %	⇒ besonders Fibrinogen
Albumin	}	Blutproteine
Globulin		

Blutmenge im menschlichen Organismus: ~ 5000 g

Globulin enthält sämtliche Antikörper (γ-Globulin- Fraktion)

## **Infektionsabwehr**

### **Phagozytose**

Haben Krankheitserreger einmal die Hautbarrieren oder die Schleimhaut überwunden, so treffen sie in den Geweben und in der Blutbahn auf phagozytierende Zellen und bakterizid wirkende Substanzen.

Die Phagozytose stellt den entscheidenden Abwehrmechanismus des Körpers gegen Mikroorganismen dar. Humorale Faktoren (Antikörper, Komplement, Properdin) und Zytokine von spezifisch reagierenden T-Lymphozyten haben die wichtige Aufgabe, die Wirkung und den Einsatz der Phagozyten zu steuern. Dies kann über eine direkte Steigerung der Phagozytoseaktivität geschehen, durch eine Erleichterung des Einströmens von Phagozyten an den Ort der Bakterienvermehrung und über eine Veränderung der Oberfläche der Mikroorganismen durch Oponisierung.

### **Phagozyten**

Zur Phagozytose sind zwei Zellgruppen befähigt, die polymorphkernigen neutrophilen und eosinophilen **Granulozyten** und die mononukleären Phagozyten, zu denen die **Monozyten** und **Makrophagen** gehören. Alle diese Zellen nennt man auch „professionelle“ Phagozyten, da Phagozytose ihre Hauptfunktion darstellt. Sie stammen von **pluripotenten Stammzellen** aus dem Knochenmark ab.

Systemische Infektionen mit Bakterien, nicht aber mit Viren, führen zu einer Zunahme von Granulozyten im Blut. Aus diesem Grund ist der Anstieg der Granulozyten im peripheren Blut über 8000/mm<sup>3</sup> ein wichtiger Hinweis für das Vorliegen einer bakteriellen Infektion. Ihre Zahl kann aber auch fallen; bei einem Wert unter 500/mm<sup>3</sup> ist der Kranke in großer Gefahr, da dann das Abwehrpotential vermindert ist und es zu Infektionen mit Bakterien und Pilzen kommen kann. Verminderte Makrophagenaktivierung führt andererseits zu chronischen Infektionen mit intrazellulär wachsenden Erregern.

Die **Granulozyten** im Blut sind Endzellen; sie teilen sich nicht mehr. Sie zirkulieren ca. 10 Stunden und wandern dann ins Gewebe aus, wo sie weitere 24 – 36 Stunden funktionstüchtig verbleiben, bevor sie absterben. Granulozyten enthalten in ihren primären (azurophilen) und sekundären Granula ebenfalls eine Reihe für Mikroorganismen toxische Faktoren. Dazu gehören u.a. die als **Defensine** zusammengefaßten Produkte, die als kationische Peptide die Lipidschicht durchdringen und damit Bakterien lysieren können. Ebenso sind die Kathesine als sehr wirksame lysosomale Enzyme zu nennen. **Laktoferrin**, auf der anderen Seite, wirkt bakterizid, indem es den Bakterien als Eisen-bindendes Protein das für sie wichtige Fe<sup>3+</sup> entzieht. Granulozyten

phagozytieren und töten extrazelluläre Mikroorganismen ab; es entsteht durch abgestorbene Granulozyten Eiter. Die Makrophagen entstehen zum großen Teil aus Monozyten des Bluts, deren Vorläufer im Knochenmark gebildet werden. Monozyten bleiben etwa zwei Tage in der Zirkulation, bevor sie in Gewebe und Körperhöhlen auswandern. Hier differenzieren sie sich zu beweglichen Gewebs-Makrophagen und zu funktionell reifen, unbeweglichen Makrophagen und üben je nach Standort als KUPFERSche Sternzellen in der Leber, oder als Lymphknoten-, Milz-, Haut- und Alveolarmakrophagen Phagozytosefunktion aus. Sie können das Wachstum des aufgenommenen Krankheitserregers verlangsamen oder völlig blockieren. Sie können den Erregern Eisen und Tryptophan vorenthalten, Substanzen, die die Erreger essentiell zum Leben benötigen. Sie können die Erreger auch toxischen Substanzen aussetzen.

### Chemotaxis

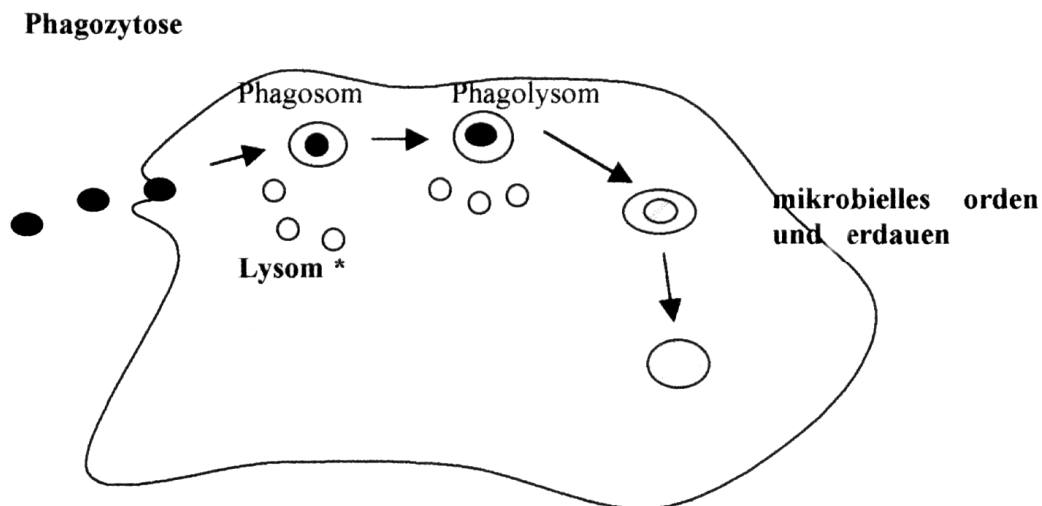
Die Einwanderung phagozytierender Zellen aus der Blutbahn oder der Umgebung an den Ort der bakteriell verursachten Entzündung beruht auf Chemotaxis, d.h. Bewegung von Zellen in Richtung auf den Ausgangsort chemotaktischer Substanzen.

Die Fortbewegung der Phagozyten erfolgt durch kontraktile Elemente des Zytoskeletts; der Mechanismus scheint der Kontraktion von Muskelzellen ähnlich zu sein. Andere Elemente des Zytoskeletts, wie die aus dem Protein Tubulin röhrenförmig aufgebauten Mikrotubuli, sollen die Bewegungsrichtung der Zellen bestimmen.

### Der Phagozytose-Prozeß

Die Anheftung von Krankheitserregern an Phagozyten geschieht vornehmlich über spezifische, aber auch unspezifische Phagozyten-Rezeptoren. Die bedeutendsten sind die Fc-Rezeptoren für Immunglobuline (FcR) I bis III und der Komplement-Rezeptor 3 an Phagozyten (CR 3). Darüber hinaus ist der Mannose-Rezeptor zu nennen, der in der Lage ist, Bakterien mit Mannose-bindenden Lektinen, z.B. auf den Fimbrien von E.coli, zu binden. Diese, die Phagozytose vorbereitenden und erleichternden Stoffe nennt man **Opsonine**, den Vorgang **Opsonisierung**. Die Wechselwirkung der oben genannten Rezeptoren mit den an die Erreger gebundenen Opsoninen stellt für die Phagozyten das Aufnahmesignal dar. Pseudopodien der Phagozyten schieben sich über die aufzunehmenden Krankheitserreger und bilden durch Fusionierung ihrer Spitzen eine phagozytische Vakuole, das Phagosom. In einem nächsten Schritt verschmilzt das Phagosom mit Lysosomen zu einem Phagolysosom. Dieses hat für den aufgenommenen Krankheitserreger in den meisten Fällen zur Folge, daß er innerhalb von wenigen Minuten durch lysosomale Enzyme abgetötet wird.

### VORLESUNG



Die Phagozytose läuft extrazellulär, aber in Phagozyten ab. Der Krankheitserreger wird von der Außenfläche der Membran umschlossen.

Phagosom = „Freßkörper“

- Das Lysosom enthält lytische Enzyme (sauerstoffaktive Enzyme); Zellorganellen (0,25-0,5 µm groß)

## Komplement und seine Rolle bei der Infektabwehr

Das Komplementsystem besteht aus elf zum Teil enzymatisch wirkenden Proteinen des klassischen Wegs (C1q, r, s, C2-9), und aus drei weiteren Proteinen des alternativen Wegs (Faktor B, D und Properdin), die kaskadenartig, ähnlich dem Gerinnungssystem, aktiviert werden. Hinzu kommen sechs inhibitorische Faktoren, die überschießende Reaktionen kontrollieren. Das Komplementsystem unterhält Entzündungsreaktionen, die im Verlauf einer Infektionskrankheit auftreten können. Es wird entweder auf dem **klassischen** Aktivierungsweg oder über den **alternativen** Weg aktiviert und durch ein System von Inhibitoren gesteuert.

Beim klassischen Weg wird die Komponente C1 (bestehend aus den C1-Komponenten q, r, s) durch einen Antigen-Antikörper-Komplex aktiviert. Dies kommt dadurch zustande, daß im Fc-Stück des Antikörpers eine Konformationsänderung durch die Antigen-Antikörper-Reaktion eintritt. Hierdurch wird ein Rezeptor freigelegt, an den sich C1 anlagert und in Gegenwart von  $\text{Ca}^{2+}$  aktiviert wird. Kaskadenförmig werden dann nacheinander die anderen C-Faktoren aktiviert. Das aktivierte C1qrs ist eine Esterase und spaltet C4 in C4a und C4b. Das Hauptfragment C4b bindet C2, wobei der Faktor C2a abgegeben wird. Das Fragment C2b bildet zusammen mit C4b ein Enzym, die C3-Konvertase, welche C3 in C3b und das Anaphylatoxin C3a umwandelt. Der Aktivierungsvorgang geht weiter, indem von C5 das Anaphylatoxin C5a abgespalten wird. Nun lagern sich spontan die Proteine C6 und C7 an C5b an, gefolgt von den Komponenten C8 und C9. Dieser terminale C5b-C9-Komplex, auch "membrane attack complex" (MAC) genannt, führt zu einer Membranschädigung (Entstehung von Poren) und durch den Einstrom von  $\text{Na}^+$  zu einer Zell-Lyse.

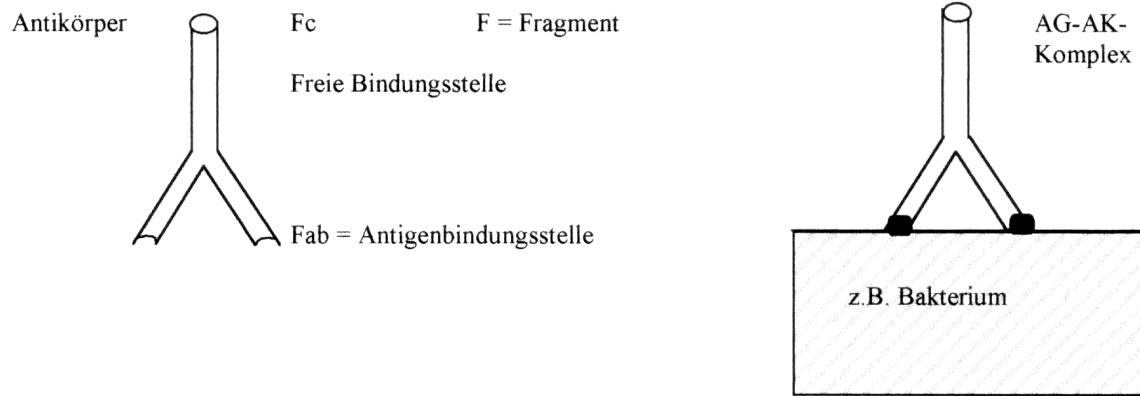
Von Bedeutung ist, daß ausgehend -von einem einzelnen C 1 -Molekül im Verlauf dieser Kaskadenreaktion viele Tausende von den später ins Spiel kommenden C-Faktoren aktiviert werden können. Dies führt zu einer Verstärkerwirkung

Der alternative Weg benötigt keinen Immunkomplex. Bakterielle Lipopolysaccharide, Dextran und Zymosan von Hefen, aggregiertes Ig A u.a. können zusammen mit Ko-Faktoren im Serum (Properdin, Faktor B, Faktor D) zu einer C3-Konvertase führen, die C3 in C3a und C3b umwandelt. Ab C3b fließt dieser Nebenschluß in den klassischen Aktivierungsweg ein und endet in der Membranschädigung und Zell-Lysis. Die Komplement-Aktivierung wird mit Hilfe besonderer, natürlich vorkommender Inhibitoren reguliert.

Komplement spielt sowohl bei der angeborenen Resistenz wie auch bei der erworbenen Immunität eine Rolle. Die wichtigste Reaktion im Verlauf der Komplementaktivierung ist die proteolytische Spaltung der dritten Komponente durch die C3-Konvertase in C3a und C3b. Dies kann sowohl über den klassischen, als auch den alternativen Weg geschehen, und stellt den Beginn des lytischen Vorgangs dar.

Nach kovalenter Bindung von C3b an Mikroorganismen werden diese über ihre Bindung an die Komplement-Rezeptoren CR1 auf Makrophagen und Granulozyten von den Phagozyten aufgenommen. Der Effekt wird noch verstärkt, wenn gleichzeitig eine Quervernetzung vom Fc-Stück des Antikörpers mit dem entsprechenden FcR stattfindet. Solche Erleichterung der Zubereitung für die Phagozytose nennt man Opsonisierung.

**VORLESUNG: Antigen-Antikörper-Komplex**



Fc aktiviert das Komplementsystem. Durch die Bindung an ein Antigen kommt es zur Konformationsänderung, wodurch die freie Bindungsstelle aktiviert ist.

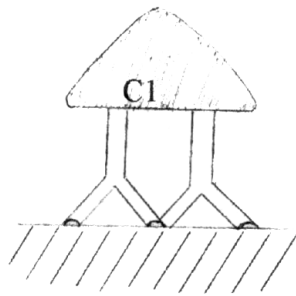
**Wirkung des Komplementsystems**

OPSONISIERUNG	C3b
ZYTOLYSE	C5b-C9-Komplex
CHEMOTAXIS	C3a, C5a
ANAPHYLATOXINE	C3a, C5a
Virus-NEUTRALISATION	C1, C4

**Ursachen für Immundefizienzsyndrome**

- Mangelernährung
- Mineralmangel
- Proteinverlustkrankheit
- Metabolische Ursachen
  - ⇒ Diabetes, Urämie
- Neonatale Unreife
- Lymphoproliferative Therapie (z.B. Chemotherapie)
- Trauma, Verbrannungen
- Virale Infektionen
- Splenektomie (= Entfernung der Milz)
- Andere Infektionen

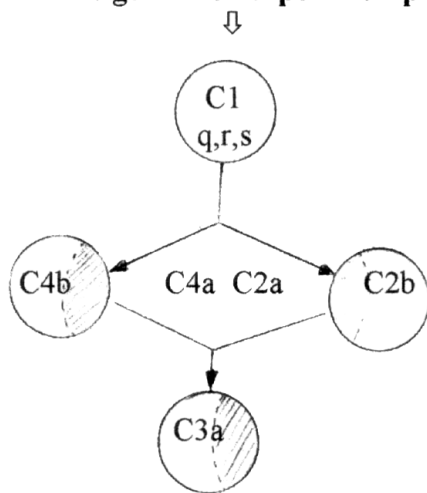




gebundener AG-AK-Komplex  
 ⇨ "Freßreiz" für Phagozyten

Klassischer Weg

**Antigen-Antikörper-Komplex**



C1 kann C2 und C4 spalten, wodurch diese aktiviert werden

C4a und C2a werden abgespalten, lagern sich auf dem Antigen an

C3-Konvertase aus C2b und C4b  
 C3a = besitzt chemotaktische Eigenschaften, kann Leukozyten anlocken (Anaphylatoxin).

↓  
 C3b wird abgespalten  
 ↓  
 von C5 wird C5a (Anaphylatoxin) abgespalten  
 ↓  
 C6, C7, C8 und C9 werden nacheinander aktiviert.

Alternativer Weg

C3-Konvertase wird alternativ durch Ko-Faktoren im Serum (Properdin, Faktor B und Faktor D) gebildet und kann C3 in C3a und C3b spalten. Ab C3b fließt dieser Nebenschluß (Bypass) in den klassischen Aktivierungsweg ein und endet in der Membranschädigung und der Zell-Lysis.