

# Allgemeine Grundlagen der Bakteriologie

## Wichtige Wachstumsbedingungen für Mikroorganismen

- pH-Wert      Optimum: 7,2 – 7,4
- Temperatur

### Wachstumsverhältnisse in Abhängigkeit von der Temperatur

	Minimum	Optimum	Maximum	
psychrophil	0	15	30	Salmonellen
mesophil	2 - 25	18 – 45	30 - 50	humanpathogene Bakterien
thermophil	25 - 45	55 und mehr	60 > 90	nicht humannpath. Bakterien

- Luftsauerstoff
  - obligat aerob
  - fakultativ anaerob
  - mikroaerophil
  - obligat anaerob

**Obligat aerobe Bakterien:** Diese Bakterien können sich nur in Anwesenheit von Luftsauerstoff vermehren, wobei eine gewisse Mindestkonzentration notwendig ist.

**Obligat anaerobe Bakterien:** Für diese Bakterien ist der Luftsauerstoff giftig, sie können sich deshalb nur in Abwesenheit von O<sub>2</sub> vermehren.

**Fakultativ anaerobe Bakterien:** Sie sind in ihrem Wachstum mehr oder weniger unabhängig vom Luftsauerstoff und können sich sowohl bei Abwesenheit als auch Anwesenheit von O<sub>2</sub> vermehren. Die meisten Bakterienarten gehören in diese Gruppe. Als Sonderfall grenzt man die sogenannten *mikroaerophilen* Bakterien ab, welche für ihr Leben O<sub>2</sub>-arme Umgebungsbedingungen bevorzugen. Krankmachende Bakterien findet man in allen drei Gruppen, meist sind sie jedoch fakultativ anaerob.

### Bedeutung von Luftsauerstoff für Bakterien

Gruppe	Stoffwechseltyp	
obligat aerob	Aerobe Oxidation	O <sub>2</sub> ist nötig Oxidation des organischen Substrats zu CO <sub>2</sub> und H <sub>2</sub> O
fakultativ anaerob	Aerobe Oxidation Gärung oder anaerobe Atmung	bei Anwesenheit von O <sub>2</sub> bei Abwesenheit von O <sub>2</sub>
obligat anaerob	Gärung	O <sub>2</sub> ist toxisch; organische Endprodukte entstehen

### Bakterien-Nährstoffe

- Wasser
- Energie
  - Sonnenlicht                      ⇒ phototroph
  - organische Moleküle              ⇒ chemotroph
- H-Quelle
  - anorganische Moleküle          ⇒ lithotroph
  - organische Moleküle              ⇒ organotroph
- C-Quelle
  - CO<sub>2</sub>                                      ⇒ autotroph
  - organische Moleküle              ⇒ heterotroph

Die meisten humanpathogenen Bakterien sind **chemo-organotroph**.

- N-Quelle      Aminosäuren, Salze      ⇒ Ammoniumsalze, Nitrate, Nitrite
- S-Quelle      Aminosäuren              ⇒ Cystein, Methionin
- Salze                      ⇒ Sulfate
- Mineralstoffe, Spurenelemente, Vitamine

### Beispiel für eine einfache Nährlösung

1) Wasser	1000,0 g
2) Glucose	10,0 g
3) Salze	NH <sub>4</sub> Cl 1,0 g; K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> 0,5 g; MgSO <sub>4</sub> 0,2 g
4)	FeSO <sub>4</sub> 0,001 g; CaCl <sub>2</sub> 0,01 g
5) Spurenelemente	1,0 ml Stammlösung
6) Vitaminlösung	2 – 3 ml

### Stoffwechsel der Bakterien

Die zytoplasmatische Membran ist das entscheidende Sperrfilter für die Substanzaufnahme und –abgabe einer Bakterienzelle, sie hat damit großen Einfluß auf den Stoffwechsel der Zelle. Die verschiedensten Substanzen werden entweder aktiv mit Hilfe bestimmter Enzyme oder aber passiv entlang eines Konzentrationsgefälles durch die Zytoplasmamembran transportiert. Ziel des Stoffwechsels ist die Erhaltung und das Wachstum der Bakterienzelle.

Unter Anabolismus versteht man die Vorgänge des Aufbaus. Die für den Anabolismus benötigte Energie holt sich die Bakterienzelle aus dem Katabolismus (Energiestoffwechsel), insbesondere aus dem Kohlenhydratabbau. Proteine, Fette und Kohlenhydrate werden von bakteriellen Exoenzymen (nach außen abgegebene Enzyme = Fermente) aufgeschlüsselt, die daraus erhaltenen Abbauprodukte werden von der Zelle aufgenommen und für den Aufbau ihrer eigenen Zellbestandteile und für die Energiegewinnung verwendet.

Es gibt drei unterschiedliche Möglichkeiten des Energiestoffwechsels, wobei die Zytoplasmamembran als Sitz der am Stoffwechsel beteiligten Enzyme anzusehen ist.

### Gärung

Bei fehlenden Atmungsketten läuft der Stoffwechsel anaerob , ohne Beteiligung des Luftsauerstoffs, ab. Terminale Elektronen werden organischen Elektronenakzeptoren angelagert. Kohlenhydrate stellen bei dieser energetisch relativ wenig ergebnisreichen Gärung das wichtigste Ausgangssubstrat dar. Die terminalen Elektronenakzeptoren werden dann als organische Stoffwechselprodukte ausgeschieden, z.B. der bei der Hefegärung entstehende Alkohol oder die durch Lactobakterien gebildete Milchsäure.

### Aerobe Atmung

Bei der aeroben Atmung wird das organische Ausgangssubstrat meist vollständig zu CO<sub>2</sub> und H<sub>2</sub>O oxidiert. Die terminalen Elektronen werden mit Hilfe von Zytochromoxidasen auf den Luftsauerstoff übertragen. Die Atmung läuft als stufenweise kontrollierte Reaktion ab, die dabei tätigen Enzyme werden als Atmungskette bezeichnet.

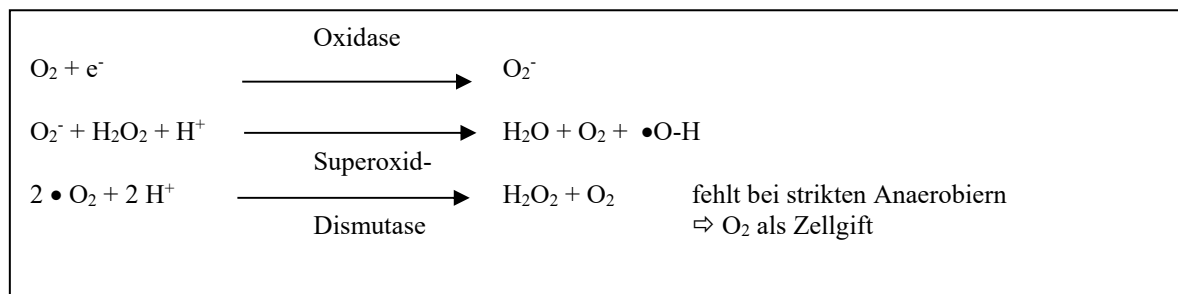
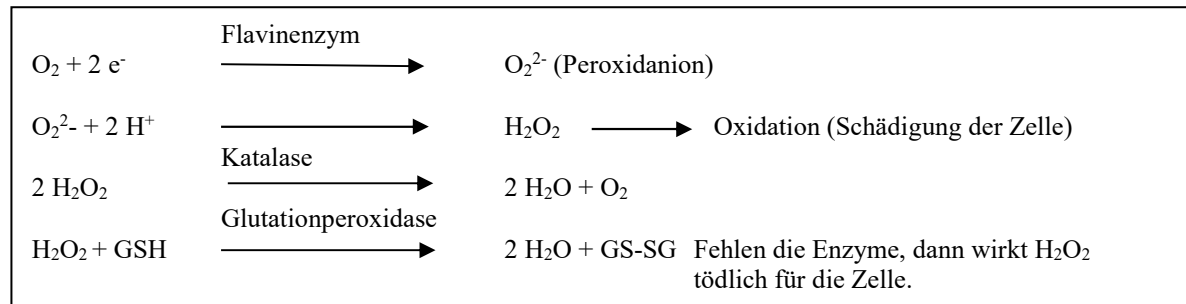
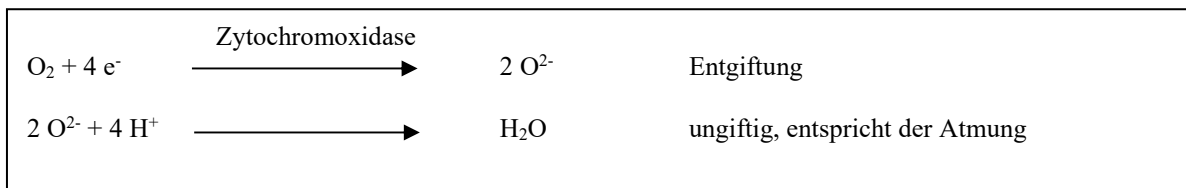
### Anaerobe Atmung

Die entstehenden Elektronen werden an verschiedene anorganische Elektronenakzeptoren, wie z.B. Nitrat, angelagert, wobei Nitrat bis zum N<sub>2</sub> oder NH<sub>3</sub> reduziert wird (Nitratatmung).

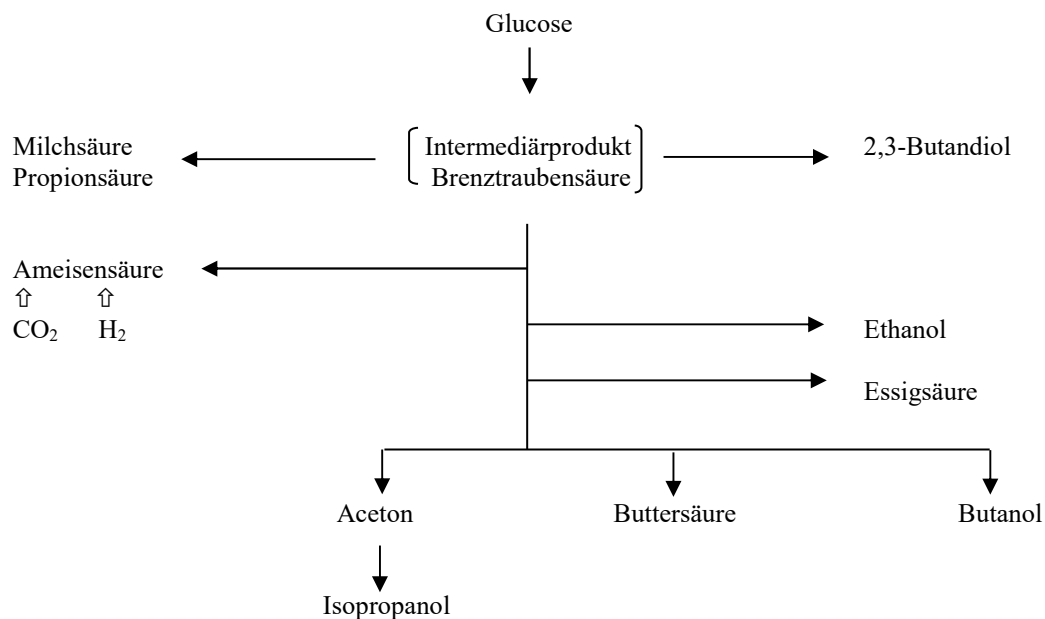
Obligat anaerobe Bakterien können ihren Energiebedarf nur über die Gärung. Obligat aerobe Bakterien haben demgegenüber nur die aerobe Atmung zur Verfügung, während fakultativ anaerobe Bakterien beide Stoffwechsellmöglichkeiten anwenden können

Anaerobe Bakterien gewinnen ihre Energie vornehmlich durch Gärung; für sie ist Sauerstoff toxisch. Das hat folgende Gründe: Bei der Reduktion des Sauerstoffs entstehen neben H<sub>2</sub>O (Reduktion von O<sub>2</sub> durch die Zytochromoxidase) auch O<sub>2</sub><sup>2-</sup> und O<sub>2</sub><sup>-</sup>, wenn nur zwei, bzw. ein Elektron auf ein O<sub>2</sub>-Molekül übertragen werden, bzw. wird. O<sub>2</sub><sup>2-</sup>, das durch Protonenanlagerung zu H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> wird, und das Superoxidradikal O<sub>2</sub><sup>-</sup> sind jedoch toxisch. Für ihre Entgiftung sorgen vor allem die Katalase ( 2H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ⇒ 2 H<sub>2</sub>O + O<sub>2</sub>) und die Superoxid-Dismutase ( 2O<sub>2</sub><sup>-</sup> + 2 H<sup>+</sup> ⇒ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + O<sub>2</sub>). Sauerstoff tolerieren und nutzen können deshalb nur Bakterien, die beide Enzyme besitzen. Vielen Anaerobieren fehlt die Superoxid-Dismutase, den extrem O<sub>2</sub>-empfindlichen sogar beide Enzyme.

## Bakterien und Sauerstoff



## Schematische Darstellung der Entstehung wichtiger Endprodukte durch Gärung



Bei der Gärung wird etwa 10 x soviel Energie verbraucht wie bei der Atmung, sie ist also viel unwirtschaftlicher.

# Blut

## Aufgaben des Blutes

- 1) Transport (O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, Nährstoffe, Hormone, Spurenelemente, Wärme)
- 2) Milieufunktion pH ~7,4
- 3) Schutz vor Blutverlust
- 4) Abwehrfunktion

Blutvolumen: 4-6 l (6-8% des Körpergewichts ⇔ Normovolämie)

Hämatokrit: Anteil der zellulären Bestandteile am Gesamtvolumen:

Mann: 0,44 – 0,46

Frau : 0,41 – 0,43

## Orte der Blutzellenentwicklung

- I. Knochenmark
- II. Lymphatisches System
- III. Blut

## Einteilung und biologische Funktionen der verschiedenen Blutzelltypen

Zelltyp	Funktion
Erythrozyten	Sauerstofftransport
Thrombozyten	Blutgerinnung
Granulozyten	Freßzellen
Monocyten/ Makrophagen	Freßzellen
Lymphozyten	Immunabwehr
B-Lymphozyten/ Plasmazellen	Antikörperbildung, humorale Immunantwort
T-Lymphozyten	Zelluläre Immunantwort
T-Helfer-Zellen	Initiierung/ Verstärkung der Immunantwort
Suppressor-Zellen	Beendigung/ Abschwächung der Immunantwort
Cytotoxische T-Zellen	Abtöten fremder/ maligner/ transformierter Zellen

## Erythrozyten (Rote Blutkörperchen)

Form:



- napfförmige Eindellungen in der Mitte
- leicht verformbar
- kernlos

7-8 µm

Funktion: Transport von O<sub>2</sub> und CO<sub>2</sub>

Lebensdauer: 100-120 Tage

Menge: Frau 4,0 – 5,0 Mio./µl

Mann: 4,5 – 5,5 Mio./µl

Bildung: Sie werden in der Knochenmarksstammzelle gebildet.

Nach ca. 120 Tagen werden sie von Phagozyten gefressen.

## Thrombozyten (Blutplättchen)

Größe: 1 – 4 µm; haufenförmige Ansammlung im Blutbild

Merkmale: kernlose, scheibenförmige Blutkörperchen

Funktion: Aktivierung bei verletzten Gefäßen; wichtig für die Blutgerinnung

Menge: 150.000 – 350.000 Zellen pro µl

Lebensdauer: 5 – 11 Tage

Bildung: in der Knochenmarksstammzelle

## Leukozyten (Weiße Blutkörperchen)

Leukozyten werden in Lymphozyten, Granulozyten und Monozyten unterteilt.

### Granulozyten

- besitzen Granula in ihrem Plasma, das angefärbt werden kann. Granulozyten werden in neutrophile, eosinophile und basophile Granulozyten unterteilt. Sie machen ca. 60% der Leukozyten aus.

- Neutrophile:** kaum anfärbbar; enthalten 2-4 Kernsegmente. Sind sie noch nicht voll entwickelt, dann liegen die Kernsegmente noch als Stäbchen vor.
- Eosinophile:** sind mit Eosin anfärbbar; enthalten 2 hantelförmige Kernsegmente
- Basophile:** sind mit basischen Farbstoffen anfärbbar; sind nur unvollständig segmentiert, die einzelnen Segmente sind aufgrund der starken Anfärbbarkeit oft nicht sichtbar.

#### Neutrophile Granulozyten

- polymorphkernige Leukozyten = Mikrophagen
- Größe: 9 – 12 µm
- Lebensdauer: Sie halten sich 6 – 8 Stunden im Blut auf, verteilen sich dann in die Gewebe
- sie gehören zur unspezifischen Abwehr
- sie besitzen Oberflächenrezeptoren für Immunglobuline (Antikörper) der Klasse Ig G und das Komplement C3b
- Sie sind der Hauptbestandteil des Eiters.
- Sie werden durch Chemotaxis zu den Antigenen geführt und betreiben dort Phagozytose. Nach der Phagozytose sterben die neutrophilen Granulozyten ab.

#### Eosinophile Granulozyten

- Größe: 11 – 14 µm
- enthalten stark basische Proteine in der Granula
- bekämpfen Bakterien und Würmer
- besitzen Ig G- und C3b-Rezeptoren auf ihrer Oberfläche
- Sie haben eine geringere Phagozytoseleistung als die neutrophilen Granulozyten und können diese auch nicht ersetzen.

#### Basophile Granulozyten

- Größe: 7 – 11 µm; brombeerartige Färbung im Blutbild
- sie betreiben keine Phagozytose
- sie besitzen Ig G- und Ig E- Rezeptoren an ihrer Oberfläche
- Ig E löst durch Freisetzung bestimmter Stoffe allergische Symptome, wie z.B. Durchfall, Erbrechen, stärkere Durchblutung, Schleim und Husten aus
- Basophile Granulozyten, die nicht mehr zirkulieren, sondern sich im Gewebe festgesetzt haben, werden als *Mastzellen* bezeichnet und sind maßgeblich an der pathologischen Reaktion im Rahmen von allergischen Reaktionen (Allergien vom Soforttyp) beteiligt. Mastzellen sind nicht mehr zur Phagozytose befähigt.

#### Monozyten

- Größe: 12 – 20 µm (größte Blutzelle)
- Aussehen: niereförmiger Kern, graublaues Zytoplasma im angefärbten Blutbild
- Lebensdauer: 1 – 2 Tage im Blut, dann Verteilung im Gewebe und Spezialisierung als Gewebsmakrophagen (verbleiben dort mehrere Monate, bevor sie absterben).
- Aufgaben: Phagozytose  
Antigenpräsentation
- sie haben eine hohe Phagozytoseleistung
- sie werden durch Chemotaxis zu den Antigenen geführt
- sie tragen die Rezeptoren für Ig G und C3b an ihrer Oberfläche
- sie gehen nach der Phagozytose nicht zugrunde, sondern präsentieren das Antigen auf ihrer Oberfläche
- sie müssen durch T-Lymphozyten aktiviert werden

#### Lymphozyten

- Größe: ca. 8 µm
- Aussehen: großer Zellkern, schmaler blauer Plasmasaum
- Bildung aus Knochenmarkstammzellen, Prägung im Knochenmark (B-Lymphozyten) bzw. im Thymus (T-Lymphozyten) und Verteilung im gesamten Organismus.
- Die Lymphozyten werden in B-Lymphozyten, T-Lymphozyten und Null-Zellen unterteilt

### B-Lymphozyten

- Träger der humoralen Immunität
- Aufgabe: Bildung von Antikörpern
- sie werden im Knochenmark gebildet und entwickeln sich dann weiter
- Antikörper Ig M und Ig D sind in der Zellmembran verankert und werden präsentiert
- Sie bilden Antigen-unabhängig Antikörper und präsentieren sie auf ihrer Oberfläche als Antigen-Rezeptoren. Wenn die gebildeten Antikörper keine Autoimmunreaktion auslösen, d.h. wenn sie keine körpereigenen Zellen bekämpfen, dann verlassen sie das Knochenmark und gelangen in die Milz oder die Lymphknoten
- Nach „Stimulation“ durch das passende Antigen bilden die B-Lymphozyten Tochterzellen, welche sich anschließend zu Plasmazellen weiterentwickeln. Diese synthetisieren und sezernieren Antikörper, welche dieselbe Spezifität besitzen wie das ursprüngliche, „elterliche“ Erkennungsmolekül, der membrangebundene Antikörper.
- Nach einer Antigen-Antikörper-Reaktion werden Gedächtniszellen gebildet, die bei einer Sekundärreaktion mit dem bekannten Antigen zu einer schnelleren Antikörperbildung befähigen.
- Bildung von Antikörpern (⇒ graphische Darstellung Seite 15 Praktikumsprotokoll)  
Der B-Lymphozyt präsentiert Antikörper auf seiner Oberfläche. Trifft der B-Lymphozyt zufällig mit dem zu ihm passenden Antigen zusammen, dann wird dieses an seinen Rezeptor gebunden und der B-Lymphozyt präsentiert das Antigen auf seiner Oberfläche. Zur weiteren Entwicklung muß der B-Lymphozyt zuerst durch eine T-Helfer-Zelle aktiviert werden. Die T-Helfer-Zelle bindet an den B-Lymphozyten, wenn ihr Antikörper zu dem präsentierten Antigen paßt. Es kommt zum Austausch von Wachstumsstoffen, zur Vermehrung und zur Differenzierung der Zellen. Es werden entweder Gedächtniszellen gebildet, die bei einer Sekundärreaktion für eine schnellere und stärkere Immunantwort sorgen oder es werden Plasmazellen gebildet, die Antikörper produzieren. Es kommt zu einem Klassenwechsel, da außer Ig M und Ig G auch andere Antikörper gebildet werden. Ihre Lebensdauer beträgt ca. 1 Woche. Die neugebildeten Antikörper sind an die vorhandenen Antigene besser angepaßt als die zuvor in der Oberfläche der B-Lymphozyten verankerten Antikörper.

### T-Lymphozyten

- Träger der zellgebundenen Immunität.
- Bildung im Knochenmark, nach dem Verlassen des Knochenmarks folgt eine Erziehung und Prägung im Thymus. Anschließend werden sie über den gesamten Organismus verteilt.
- Im Thymus werden die noch unreifen und immunologisch inkompetenten Zellen „erzogen“ bzw. die passenden Lymphozyten selektioniert. Passend bedeutet, daß nur diejenigen Zellen den Thymus als reife T-Zellen verlassen dürfen, die „Selbst“ nicht attackieren; die anderen Zellen, die das tun würden, werden im Thymus vernichtet. Nur 2% aller T-Lymphozyten verlassen den Thymus als naive Zelle und gelangen in die Milz oder die Lymphknoten. Sie differenzieren sich zu T-Helfer-Zellen und Zytotoxischen Zellen
- Sie tragen an ihrer Zelloberfläche Rezeptoren für dasjenige Antigen, durch welches sie nach Antigen-Kontakt spezialisiert wurden.
- Sie erkennen ihr spezifisches Antigen dadurch, daß es auf der Oberfläche von Makrophagen präsentiert wird. Nach Erkennung des Antigens entwickeln sich aus dem T-Lymphozyten eine Reihe Effektor-Zellen und regulatorische T-Zellen. Einige Effektor-Zellen entwickeln sich zu T-Killer-Zellen, das sind zytotoxische T-Lymphozyten, die jede Zielzelle, die ein zu ihnen „passendes“ Oberflächenantigen trägt, spezifisch zerstören (z.B. virusinfizierte Zellen nach einer antiviralen Immunität). Die regulatorischen T-Zellen entwickeln sich zu T-Helfer-Zellen ( $T_H$ ), die eine weitere Reifung von antigenstimulierten B- und T-Lymphozyten fördern und sich noch einmal in  $T_{H1}$  und  $T_{H2}$  Subpopulationen unterteilen lassen oder als Suppressorzellen ( $T_S$ ), die wiederum hemmend und blockierend auf T-Helfer-Zellen wirken und damit einen Regelkreis aufbauen.
- Bildung von Gedächtniszellen nach erfolgter Immunantwort, die sehr langlebig sind und bewirken, daß nach einem erneuten Kontakt mit dem gleichen Antigen Monate oder Jahre später eine schnellere und stärkere Immunantwort eintritt (Sekundärreaktion, Booster-Effekt).

### **Regulatorische T-Lymphozyten**

- T-Helfer-Zellen: ca. 60% der peripheren T-Lymphozyten; Sie sind für die primäre Antigenerkennung auf der Oberfläche von Makrophagen und auch Monozyten verantwortlich, außerdem aktivieren sie andere T-Lymphozyten (besonders  $T_K$  und  $T_{DTH}$ ) und B-Lymphozyten.
- T-Suppressorzellen: ca. 20-30% der peripheren T-Lymphozyten; sie hemmen andere T- und B-Lymphozyten in ihrer Aktivität.

**Effektor-T-Lymphozyten**

- Zytotoxische T-Zellen: Diese Zellen sind in der Lage, sich spezifisch mit antigentragenden Zellen zu verbinden und diese Zellen damit abzutöten. Sie sind besonders bei der Bekämpfung von Virusinfektionen von Bedeutung, da sie durch Viren infizierte Körperzellen so früh erkennen und zerstören, daß sie oft keine infektiösen Viren freisetzen können.

*auch: T-Killerzellen*

Die zytotoxischen Zellen übertragen Perforine auf Körperzellen, die ein Antigen tragen und töten sie so ab. Außerdem werden Gedächtniszellen angelegt, die eine Sekundärreaktion effektiver verlaufen lassen.

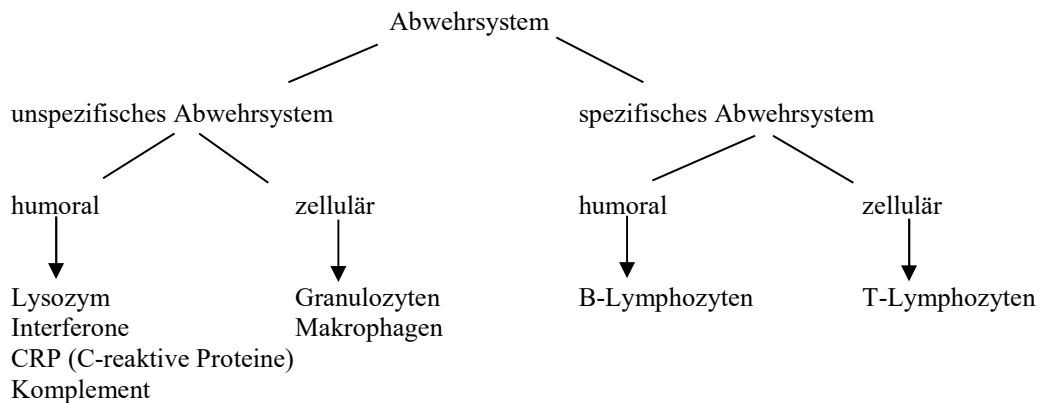
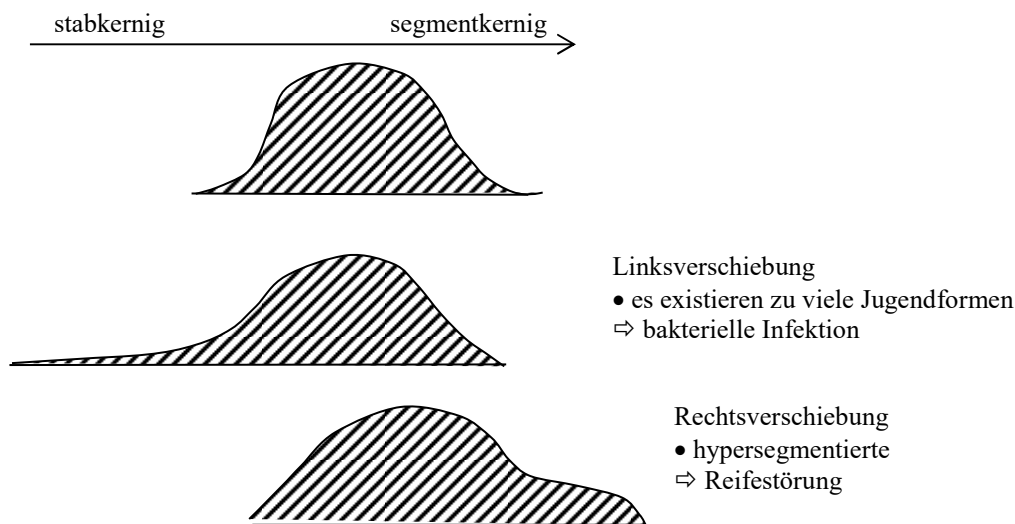
- T<sub>DTH</sub>-Zellen (DTH = delayed type hypersensitivity = Allergie vom verzögernden Typ): Diese T-Lymphozyten wirken im Rahmen der Allergie des verzögernden Typs.

**Natürliche Killerzellen**

Diese Zellen gehören ebenfalls zu den T-Lymphozyten. Rund 5% der peripheren T-Lymphozyten sind beim Menschen NK-Zellen. Diese NK-Zellen sind in der Lage, sich an Zellen unspezifisch anzulagern und sie damit abzutöten. Da die NK-Zellen somit sofort verfügbar sind stellen sie eine außerordentlich wichtige Abwehrwaffe, z.B. gegen Tumorzellen dar.

**Linksverschiebung/ Rechtsverschiebung**

Graphische Darstellung der mengenmäßigen Verteilung von neutrophilen Granulozyten in den verschiedenen Entwicklungsstufen:



Lysozym: ist in den Granula von neutrophilen Granulozyten, sowie in Tränenflüssigkeit, Nasen- und Darmschleim enthalten; es spaltet Murein

CRP: „akute-Phase-Protein“;  
schüttet bei Entzündungen in der Leber Interleukin aus;  
immittiert die Wirkung von Antikörpern

Interferone: Virusbefallene Leukozyten und Fibroblasten (Bindegewebszellen) bilden Interferone, die abgegeben werden und an andere Körperzellen binden, die auch vom Virus befallen sind. Dort lösen sie eine Proteinbildung aus, wodurch die Virusvermehrung gehemmt wird. Außerdem wird die Zelle veranlaßt, mehr Antikörper auf der Oberfläche zu präsentieren, wodurch die Killerzellen aktiviert werden und die virusbefallenen Zellen schneller eliminiert werden können.

### **Antigene**

Antigene sind lösliche oder korpuskuläre Substanzen, welche im Menschen oder in höheren Tieren die Bildung von Antikörpern und sensibilisierten Lymphozyten auslösen und sich mit ihnen verbinden können. Haptene sind unvollkommene, meist niedermolekulare Antigene, die sich wohl mit den entsprechenden spezifischen Antikörpern verbinden können, dagegen für gewöhnlich nicht in der Lage sind, selbst eine Immunantwort zu induzieren. Chemisch sind Antigene meist Eiweiße (Proteine), höhermolekulare Polysaccharide (Zucker) oder deren Kombinationen; reine Lipide (Fettstoffe) wirken meist nicht Antigen. Die Spezifität eines Antigens ist sowohl durch seine chemische Beschaffenheit als auch durch seine Oberflächenstruktur bestimmt. Antigene können gelöst vorkommen oder sitzen an der Oberfläche von Zellen, wie z.B. an Bakterien oder roten Blutkörperchen. Kommt die gleiche antigene Struktur, auch Epitop genannt, in verschiedenen Molekülen vor, dann spricht man von einer Antigengemeinschaft. Große Moleküle oder Zellen können andererseits auf ihrer Oberfläche auch eine Vielzahl verschiedener Antigene tragen. Die Intensität, mit der ein Antigen die Synthese von Antikörpern induziert und sich mit ihnen verbindet, ist von Antigen zu Antigen verschieden, man nennt dies Immunogenität. Sie kann durch bestimmte, die Immunreaktion unterstützende Substanzen, die sogenannten Adjuvantien, erhöht werden.

Antigene sind potentiell schädigende Substanzen, die in einem Organismus zur Bildung von spezifischen Antikörpern führen. Sie bestehen aus einem unspezifischen Trägermolekül (hochmolekular) und den für die serologische Spezifität maßgeblichen Teilstrukturen an der Oberfläche des Antigen-Moleküls, die Epitope oder Determinanten. Sie sind im Verhältnis zur Größe des Gesamtmoleküls sehr klein.

⇒ Determinanten oder Epitop = Bindungsstellen für Antikörper auf der Oberfläche eines Trägermoleküls  
Auch die Trägersubstanz trägt eigene Epitope, die von den T-Zell-Rezeptoren erkannt werden können

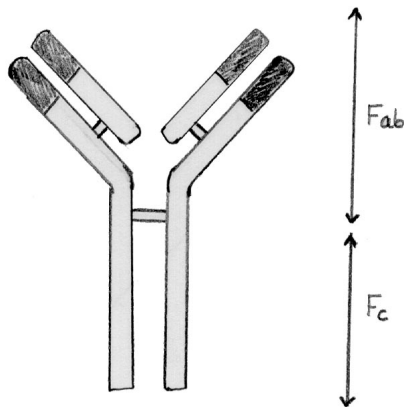
Haptene = besitzen nur Bindungsstellen für Antikörper, sind aber vom Trägermolekül losgelöst; sie können keine Bildung von Antikörpern induzieren.

Ein Hapten ist ein niedermolekularer Stoff, der selbst nicht in der Lage ist, einen Organismus zur Bildung von Antikörpern anzuregen. Erst nach seiner Kopplung an einen hochmolekularen Träger (Ergänzung zum Vollantigen) tritt die immunisierende Wirkung auf.



## Antikörper

Die Antikörper, auch als Immunglobuline bezeichnet, bestehen chemisch aus mindestens vier Polypeptidketten: zwei sogenannten H-Ketten (heavy = schwer) und zwei L-Ketten (light = leicht).

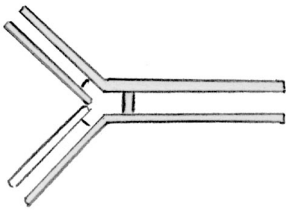


Es gibt fünf unterschiedliche H-Ketten, nach denen die Immunglobuline in die entsprechenden Klassen unterteilt sind ( $\gamma$ -,  $\mu$ -,  $\alpha$ -,  $\epsilon$ - und  $\delta$ - Ketten), und zwei verschiedene L-Ketten (Kappa und Lambda-Ketten), die in allen fünf Klassen der Immunglobuline vorkommen.

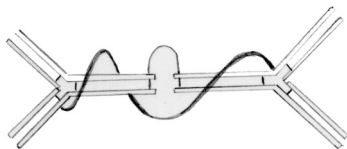
Die beiden H-Ketten sind miteinander und mit den beiden L-Ketten über Disulfidbrücken verbunden. Mit Hilfe bestimmter Enzyme kann man Immunglobuline aufspalten, es entstehen dabei zwei *Fab*-Fragmente (antigenbindend) und das immunologisch nichtspezifische *Fc*-Stück. Die antigenspezifische Bindungsstelle (Paratop) befindet sich am äußeren, hypervariablen Ende der beiden *Fab*-Fragmente. Ein Immunglobulin hat üblicherweise zwei *Fab*-Fragmente mit zwei identischen Antigenbindungsstellen, es ist *bivalent* und kann daher zwei identische antigene Strukturen binden. Die *Fab*-Fragmente sind

variabel, daher können im Makroorganismus spezifische Antikörper gegen eine unendliche Vielzahl von Antigenen gebildet werden. Das *Fc*-Stück eines Immunglobulins ist dagegen unveränderlich. An ihm können Antigene nicht spezifisch gebunden werden, trotzdem ist dieses Endstück von großer Bedeutung: Hier können sich die Bindungsstellen für humorale Faktoren und Zellmembranen befinden, so z.B. für die erste Komplementkomponente oder für Makrophagen.

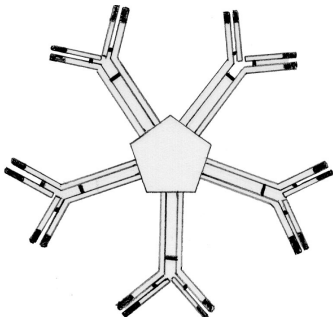
Den verschiedenen H-Ketten entsprechend sind fünf Klassen von Immunglobulinen bekannt, die als Ig A, Ig D, Ig E, Ig G und Ig M bezeichnet werden.



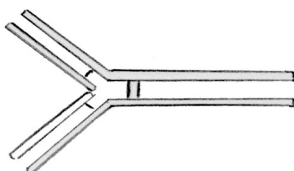
Das **Ig G** macht den weitaus größten Anteil an gebildeten Immunglobulinen aus (ca. 80%). Es besteht aus einer Grundstruktur mit zwei leichten und zwei schweren Ketten und kommt innerhalb und außerhalb der Gefäße vor, es kann als einziges der fünf Immunglobuline die Plazentaschranke passieren. Ig G ist ein wichtiger antimikrobieller Antikörper, es stellt ähnlich wie das C3b ein wichtiges Opsonin für die Phagozytose durch Makrophagen dar.



Der zweitgrößte Anteil entfällt auf das **Ig A**, welches insbesondere an die verschiedenen Körperausscheidungen wie Kolostrum (= Sekret der weiblichen Brustdrüsen, das bereits vor und nach der Geburt abgesondert wird und sich von der eigentlichen Milch unterscheidet), Tränenflüssigkeit, Nasensekret, Speichel, Bronchial- und Intestinalsekret abgegeben und dort als antiinfektiöser Antikörper wirksam wird. Ig A besteht aus zwei Grundeinheiten, die über eine J-Kette verbunden sind, und es gelangt erst über eine sekretorische Komponente auf die Schleimhäute.

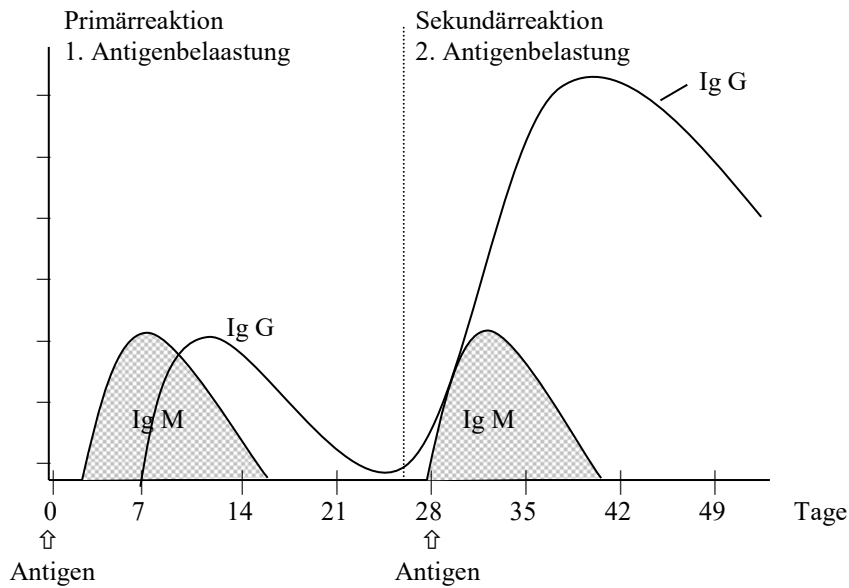


**Ig M** besteht aus fünf Einheiten, jede von ihnen besitzt in etwa die Größe eines Ig G-Moleküls. Ig M ist somit das größte der Immunglobuline, es kann die Gefäße nicht verlassen. Im Gegensatz zu den zwei spezifischen Valenzen eines Ig G-Immunglobulins besitzt das Ig M 10 Antigenbindungsstellen. Es ist bereits während des Fetallebens vorhanden und wird auch nach der Geburt als erstes bei Antigenkontakt synthetisiert. Erst mit gewisser Verzögerung tritt die Bildung von Ig G und evtl. noch die der anderen Immunglobuline ein. Ig M ist ebenfalls ein wichtiger antimikrobieller Schutzfaktor und macht etwa den halben Anteil von Ig A aus.



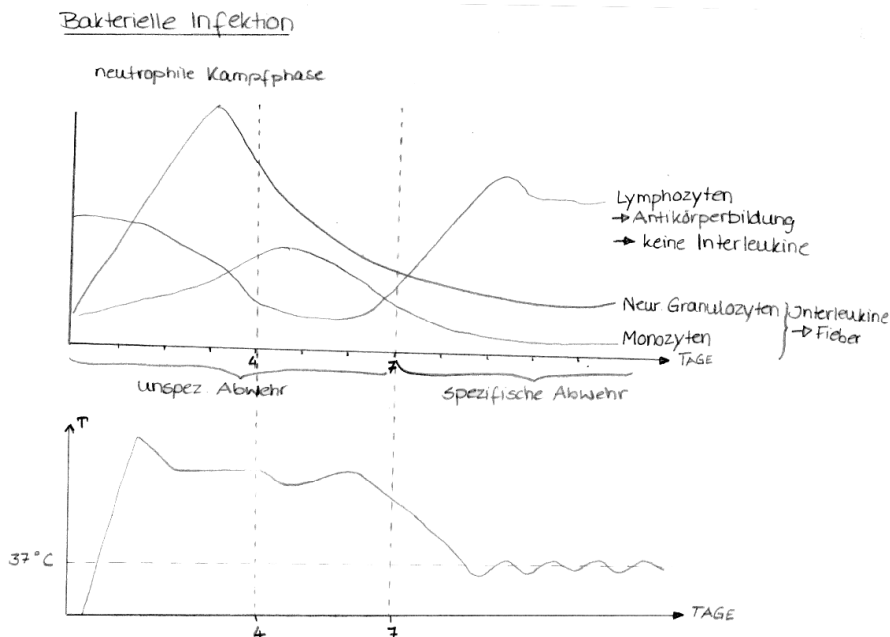
Über das **Ig D** ist wenig bekannt. Das im Serum nur in äußerst geringer Menge vorkommende **Ig E** führt durch Bindung an Mastzellen und basophile Granulozyten zur Freisetzung biogener Amine und ist somit Träger der Überempfindlichkeitsreaktion vom Soforttyp (Anaphylaxie). Darüber hinaus schützt es vor Wurmerkrankungen.

## Antikörperspiegel in der Primär- und Sekundärantwort nach Immunisierung mit einem Proteinantigen



Primärinfektion = das erste Mal, daß ein Organismus mit einem bestimmten Antigen in Kontakt kommt  
 Bei der Sekundärreaktion passen die gebildeten Antikörper viel besser zu den Antigenen als noch bei der Primärinfektion.

Während in der Primärreaktion der Ig-Spiegel vom Tag 4-7 nur langsam ansteigt, am Tag 7 ausschließlich aus Ig M besteht und bis zum Tag 14 fast auf 0 zurück geht, findet man nur eine geringe Ig G-Produktion bis zum Tag 14, die bis zum Tag 28 ebenfalls nicht weiter ansteigt. In der Sekundärantwort verhalten sich die Ig qualitativ und quantitativ gänzlich anders (Booster-Effekt). Es ist erneut eine geringe und kurzfristige Ig M-Bildung nachweisbar, die aber mengenmäßig um den Faktor 100-1000 hinter der Ig G-Produktion zurückbleibt. Der Ig G-Spiegel steigt jetzt viel schneller innerhalb von ca. 3 Tagen an (Gedächtnisreaktion) und fällt über die nächsten Wochen und Monate nur langsam wieder ab.



### **Antigen-Antikörper-Reaktion**

Antigene und dazu passende Antikörper bilden Immunkomplexe. Die gegenseitige reversible Bindung beruht auf physikochemischen Kräften, wie z.B. auf den Van-der-Waals-Kräften, entgegengesetzten Ionenladungen u.a. Antigene und Antikörper passen zueinander wie „der Schlüssel zum Schloß“.

Immunkomplexe bestehen mindestens aus je einem Antigen- und einem Antikörpermolekül.

### **Präzipitation**

Lösliche Antigene mit mehreren Bindungsstellen können durch eine dreidimensionale Vernetzung mit ihren Antikörpern Immunkomplexe bilden, die schließlich so groß werden, daß sie nicht mehr in Lösung bleiben und als weißlicher Niederschlag (Präzipitat) ausfallen.

In halbfesten Gelen (z.B. Agargelen) kann man durch geeignete Versuchsbedingungen erreichen, daß lösliche Antigene und Antikörper aufeinander zu diffundieren. In der Zone des günstigsten Konzentrationsverhältnisses von Antigen und Antikörper (Äquivalenzbereich) kommt es zu präzipitierenden Immunkomplexen, die als weißliche Präzipitationslinien sichtbar werden.

### **Agglutination**

Liegt das Antigen in korpuskulärer Form vor (z.B. auf Erythrozyten oder Bakterien), so kommt es durch sie Antikörper ebenfalls zur dreidimensionalen Verbindung der einzelnen Antigenpartikel. Dadurch tritt eine sichtbare Verklumpung oder „Agglutination“ ein. Auch lösliche Antigene können zu einer Agglutinationsreaktion führen, wenn diese Antigene vorher an Partikel wie Erythrozyten oder Latexteilchen angelagert werden. Wenn Erythrozyten Träger des Antigens sind, dann nennt man diese Reaktion *passive Hämagglutination*.

### **Immunität und Allergie**

Humorale und zelluläre Immunität erfüllen die Aufgaben der spezifischen Abwehr des Organismus gegenüber schädigenden Fremdstoffen. Humorale und zelluläre Immunität können dabei jeweils für sich allein, in der Regel aber gemeinsam wirksam werden. Humorale Antikörper und Komplement binden sich an schädliche Antigene und führen sie durch Opsonisierung der Phagozytose zu. T-Lymphozyten als Träger der zellulären Immunität veranlassen die Phagozytose von korpuskulären Antigenen, sie können auch selbst zytotoxisch wirken. Eine Immunität ist erworben, spezifisch gegen ein Antigen gerichtet, und sie ist eine individuelle Eigenschaft des betreffenden Organismus. Sie entwickelt sich relativ langsam und ist erst nach zwei bis drei Wochen voll ausgebildet. Die Immunität hält dann Monate bis Jahre, unter Umständen sogar lebenslang.

Man spricht von Immuntoleranz, wenn ein Makroorganismus ein Antigen nicht als Fremdkörper erkennt und deshalb keine spezifische Immunität dagegen entwickelt. Die Ursachen dieser Immuntoleranz sind, je nach Lebensalter, vielschichtig und bestehen in der Eliminierung oder Erschöpfung von Populationen spezifischer immunkompetenter Zellen, die gegen ein bestimmtes Antigen gerichtet sind, in der fehlenden Kooperation der Lymphozyten durch funktionelle Beeinträchtigung einzelner Lymphozytenpopulationen (z.B. T-Helfer-Zellen), oder in der Bindung der Antikörper durch im Überschuß vorhandene Antigene. Die Immuntoleranz kann sich bereits im Fetalleben entwickeln und nach der Geburt lebenslang erhalten bleiben. Der positive Aspekt dieser Immuntoleranz liegt darin, daß sich der Makroorganismus gegenüber körpereigenen Antigenen abschirmt und somit eine Selbstzerstörung durch Immunreaktionen verhindert. Ein Verlust dieser Toleranz führt zur Autoimmunisierung (Immunsierung gegen körpereigene Antigene) und damit zum Auftreten von Autoimmunerkrankungen. Die Immuntoleranz kann für den Körper aber auch gefährlich sein, wenn sie nämlich gegen hochvirulente Infektionserreger ausgebildet wird. Im Rahmen einer immunsuppressiven Therapie (z.B. im Zusammenhang mit einer Organtransplantation) kann es ebenfalls zu einer Immuntoleranz kommen, die dann aber nicht spezifisch gegen ganz bestimmte Antigene gerichtet ist.

Unter Allergie oder Überempfindlichkeit versteht man eine aktive, spezifische und unter Umständen veränderte immunologische Reaktion des Körpers. Die Allergie kann im Gegensatz zur Immuntoleranz als übermäßige oder fehlgeleitete Immunantwort verstanden werden, die unter Umständen gefährliche, ja sogar tödliche Folgen haben kann. Solche Allergien treten bei 5-10% der Bevölkerung aus. Sie sind an einem Zweitkontakt mit dem Antigen gebunden; die dabei ablaufenden pathologischen Vorgänge beruhen auf der In-vivo-Bildung von Immunkomplexen. Es werden zumeist vier Formen von pathologischen Allergiereaktionen unterschieden:

### **Immunreaktion vom Soforttyp (Anaphylaxie, Typ I)**

Bei bestimmten Personen kommt es bei der Immunisierung gegen lösliche Antigene (meist Eiweißstoffe) auch zur überschießenden Bildung von Ig E-Antikörpern. Diese Ig E-Antikörper haben die Eigenschaft, daß sie sich mit ihrem Fc-Stück auf Gewebsmastzellen und zirkulierende basophile Granulozyten festsetzen. Ist die Zelloberfläche dicht mit solchen Ig E-Molekülen besetzt, dann können Antigene mit zwei oder mehreren spezifischen Determinanten sich an Fab-Fragmente von zwei oder mehreren Ig E-Molekülen binden. Dadurch kommt es zur sofortigen Freisetzung von vasoaktiven Aminen wie Histamin aus den Mastzellen und basophilen Granulozyten. Histamin ist eine pharmakologisch hochwirksame Substanz, die lokale Ödeme (Quaddeln) oder das Krankheitsbild der Anaphylaxie bedingt. Diese Anaphylaxie tritt innerhalb von Minuten auf. Sie kann begrenzt bleiben oder allgemein zum Schock führen. Solche spezifischen Ig E-Antikörper werden auch als Reagine bezeichnet.

Zu den typischen Antigenen, die eine Typ-1-Immunreaktion auslösen, gehört das Penicillin.

### **Zytotoxische Immunreaktion (Typ II)**

Hierbei reagieren zirkulierende Antikörper mit Antigenen oder Haptenen, die auf körpereigenen Gewebs- und Blutzellen vorkommen oder aufgelagert sind. Im Gegensatz zur zellvermittelnden Zytotoxizität kommt es zur Aktivierung des Komplementsystems und damit zur Zell-Lyse, was sich klinisch je nach den betroffenen Zellen in Form einer hämolytischen Anämie, einer Leukopenie oder einer Thrombopenie manifestieren kann. Dieser Reaktionstyp kommt besonders bei Arzneimittelempfindlichkeiten, hämolytischen Transfusionsreaktionen, Immunthyreoiditis, u.a. vor.

### **Immunkomplexreaktion (Arthus-Phänomen, Typ III)**

Gelöste Antigene reagieren mit zirkulierenden Antikörpern unter Bildung von Immunkomplexen, die sich bei einer bestimmten Größe an Strukturen wie Gefäßwände oder Basalmembranen der Glomeruli ablagern. Die Folgereaktionen sind mannigfaltiger Natur, an ihnen sind sowohl Granulozyten, Thrombozyten, Komplement als auch gefäßaktive Substanzen wie das Histamin oder Serotonin beteiligt. Eine besondere Rolle scheint hier das Gerinnungssystem zu spielen. Je nach Ort der Ablagerung dieser Immunkomplexe kommt es zu klinischen Erscheinungen wie Glomerulonephritis, Arteriitis, Arthritis, Myokarditis u.a. Obwohl die auslösenden Allergene meist nicht bekannt sind, werden bakterielle und virale Antigene, aber auch Immunglobuline selbst als Auslöser dieser Immunreaktion angenommen.

### **Immunreaktion oder Allergie vom verzögernden Typ (Typ IV)**

An der Allergie vom verzögernden Typ (DTH) sind Makrophagen und sensibilisierte T-Lymphozyten (bes.  $T_K$ - und  $T_{DTH}$ -Zellen) beteiligt. Prototyp einer solchen Reaktion ist die tuberkulöse Infektionsreaktion mit Granulom-Bildung (das lokalisierte Antigen ist von Makrophagen und T-Lymphozyten umgeben). Kommt es dagegen nicht zur Granulom-Bildung dann kann es zu massiven flächenhaften Reaktionen mit Gefäßverschuß und Nekrose (= örtlicher Gewebstod, Absterben von Zellen) kommen. Eine solche überschießende Reaktion ist für den Menschen schädlich. Die DTH tritt zwischen 24 Stunden und 4 Wochen nach Antigenkontakt auf, sie manifestiert sich häufig in der Haut. Histologisch sind an der DTH mononukleäre Zellen beteiligt (basophile Granulozyten, Makrophagen, Epitheloidzellen, Riesenzellen)

## **SEMINAR:**

Eine Allergie ist eine Überreaktion bei der Immunabwehr. Der Primärkontakt mit einem Allergen bleibt unbemerkt. Der Sekundärkontakt führt zu einer übersteigerten Reaktion in Form von Krankheitssymptomen.

Es werden vier Formen der Allergie unterschieden:

#### **1. Anaphylaktische Reaktion**

- immunologische Reaktion vom Soforttyp
- Reaktion des Organismus innerhalb von Minuten oder Stunden
- Auslöser: Ig E, lösliche Antigene
- lokale oder systemische Aktivierung von Mastzellen und basophilen Granulozyten  $\Rightarrow$  Freisetzung von Mediatoren, z.B. Histamin
- Symptome: Heuschnupfen, Konjunktivitis (= Bindehautentzündung), Asthma bronchiale, Urtikaria (= Nesselfieber), systemischer anaphylaktischer Schock
- Anaphylatoxie: a) örtl. begrenzt: Asthma bronchiale, Heuschnupfen, Medikamentenüberempfindlichkeit  
b) generalisiert als anaphylaktischer Schock: lokale urtikarielle Hauterscheinungen und Erytheme, system. Dyspnoe, Erbrechen, Schwindel, Blutdruckabfall

## 2. Zytotoxische Reaktion

- immunologische Reaktion vom Soforttyp
- Auslöser: Ig G und Ig M (Komplement-aktivierende Antikörper)
- Bildung von Autoantikörpern gegen Blutzellen ⇒ Zerstörung der Blutzellen durch aktiviertes Komplement

## 3. Immunkomplexreaktion

- Sofortreaktion (2-3 Stunden)
- Auslöser: Ig G, lösliche Antigene
- Antigen-Antikörper-Komplexe lagern sich an Gefäßwänden ab, das Komplementsystem wird aktiviert und durch anschließende Phagozytose werden die Gefäße geschädigt.
- Symptome: Entzündungen

## 4. Verzögerte Reaktionen

- Reaktion tritt 48-72 Stunden nach Antigenkontakt ein
- Auslöser: T-Zellen (T-Helfer-Zellen und zytotoxische Zellen) und Makrophagen
- Die Makrophagen präsentieren das Antigen auf ihrer Oberfläche, wodurch sie die T-Zellen aktivieren. Es kommt zu zytotoxischen Reaktionen, zum Abtöten intrazellulärer Erreger und zur Entzündungen

## Immunität

Unter Immunität versteht man die spezifische oder erworbene Körperabwehr, sie beruht auf der Anwesenheit von gezielt wirkenden humoralen und zellulären Schutzmechanismen (Antikörper, T-Lymphozyten). Die Immunität ist „erworben“, weil sie im Makroorganismus erst im Laufe des Lebens induziert wird. Sie ist „spezifisch“, da sie meist nur gegen einen oder wenige, in ihrer Struktur ähnliche Fremdsubstanzen gerichtet ist. Unter aktiver Immunisierung versteht man, daß der Mensch die spezifischen Schutzfaktoren selbst bildet. Passive Immunität bedeutet, daß dem Menschen bereits vorgebildete spezifische Schutzfaktoren prophylaktisch oder therapeutisch zugeführt werden.

## SEMINAR:

### Aktive Immunisierung

Der verwendete Impfstoff enthält Antigene, der die B-Lymphozyten veranlaßt, Antikörper zu bilden und Gedächtniszellen zu schaffen.

1. Lebendimpfstoff abgeschwächte, noch vermehrungsfähige Antigene (z.B. durch Mutation)
2. Totimpfstoff inaktivierte, nicht vermehrungsfähige Antigene (Vollimpfstoff) oder Spaltvakzine (enthält wichtigste Antigenbestandteile)
3. Toxoidimpfstoff entgiftetes Toxin (z.B. Diphtherie- und Tetanus-Impfstoff)

### Passive Immunisierung

Die Antikörper werden in einem anderen Organismus vorgebildet (Pferd, Ziege)

Vorteile: • sofortiger Schutz

Nachteile: • keine dauerhafte Immunisierung; Abbau der Antikörper  
• keine Gedächtniszellen-Bildung  
• Allergiegefahr

### Humanes Immunglobulin (Antikörper wurden im Menschen gebildet)

1. unspezifisches Immunglobulin-Präparat (Klasse Ig G)
2. spezifisches Immunglobulin-Präparat (Hyperimmunglobuline)

## Blutgruppen

### ABO-System

Auf der Zellmembran der Erythrozyten befinden sich Antigene, die erblich festgelegt sind und Ursache für die vier Blutgruppen des ABO-Systems darstellen. Diese Antigene bestehen aus Kohlenhydratketten.

Das ABO-System ist durch die unterschiedliche Kombination der drei antigenen Eigenschaften A, B und H charakterisiert. Es umfaßt vier Gruppen, die nach ihrem phänotypischen Vorkommen als Blutgruppe A, Blutgruppe B, Blutgruppe AB und bei Abwesenheit der Eigenschaften A und B als Blutgruppe 0 (H-Antigen vorhanden) bezeichnet werden.

Blutgruppe	Antigen	Antikörper	
A	Antigen A	Anti-B	44%
B	Antigen B	Anti-A	10%
AB	Antigen A u. Antigen B	keine	4%
0	Antigen H	Anti-A u. Anti-B	42%

Bei den Antigenen handelt es sich um langkettige Zucker, die sich nur in den letzten beiden Zuckerresten unterscheiden.

Kommt ein Erythrozyten-Antigen mit dem entsprechenden Antikörper in Kontakt, so bildet sich ein Antigen-Antikörper-Komplex, was zur Agglutination und damit zur Zerstörung der Erythrozyten führt.

Zur Bluttransfusion soll nur gruppengleiches Blut verwendet werden. Im Notfall kann auch anderes Blut verwendet werden, wenn das Serum des Empfängers nicht die Blutkörperchen des Spenders verklumpt.

Personen mit der Blutgruppe 0 sind Universalspender. Sie besitzen zwar Anti-A und Anti-B, die Antikörper werden jedoch im Empfängerblut verdünnt.

Personen mit der Blutgruppe AB sind Universalempfänger, weil sie weder Anti-A noch Anti-B besitzen.

Besitzt das Empfängerblut Antikörper gegen das Spenderblut kommt es zur Agglutination. Enthält das Spenderblut Antikörper, so kommt es zu einer Verdünnung der Antikörper im Blut des Empfängers und es hat keine gravierenden Auswirkungen.

### Rhesus-System

Ein weiteres Antigen auf der Oberfläche der Erythrozyten ist der Rhesusfaktor (D-Antigen).

D-Antigen           ⇒ rhesuspositiv           85%  
kein D-Antigen   ⇒ rhesusnegativ           15%

Antikörper gegen das D-Antigen werden erst gebildet, wenn es zum Blutkontakt zwischen Rh-positivem und Rh-negativem Blut kommt. (Die Antikörper des ABO-Systems sind von Anfang an vorhanden.) Erst bei einem zweiten Blutkontakt würde es zu einer Agglutination kommen.

Das D-Antigen gehört zur Klasse Ig G und ist daher plazentagängig. Daher spielt der Rhesusfaktor eine wichtige Rolle bei Schwangerschaften, wenn die Mutter rhesusnegativ, das Kind jedoch rhesuspositiv ist. (Rhesuspositiv ist dominant gegenüber rhesusnegativ.) Bei der Geburt gelangt Blut des Kindes in das Blutsystem der Mutter und bewirkt eine Antikörperbildung. Bei einer erneuten Schwangerschaft, bei der das Kind wieder rhesuspositiv ist, können diese Antikörper ins Blut des Kindes gelangen und schwere Schäden verursachen, da die Antikörper die Erythrozyten des Kindes zerstören. Es kommt zur Anämie. Das Hämoglobin wird ebenfalls zerstört und es entsteht Bilirubin als Abbauprodukt. Normalerweise wird Bilirubin in der Leber abgebaut. Bei Neugeborenen ist die Leber aber noch nicht voll funktionstüchtig, so daß das Bilirubin weiter im Organismus vorhanden bleibt und zu schweren Schädigungen des ZNS führt. Das hat eine Behinderung des Kindes oder sogar das Absterben des ungeborenen Kindes zur Folge.

Um die Antikörperbildung der Mutter zu verhindern, werden maximal 72 Stunden nach der Geburt des ersten rhesuspositiven Kindes der Mutter Antikörper gegen das D-Antigen injiziert. So werden die in den Blutkreislauf der Mutter gelangten Antigene abgefangen, ohne daß das Immunsystem der Mutter eigene Antikörper produziert hat. Dies entspricht einer passiven Immunisierung. Die fremden Antikörper bilden sich mit der Zeit zurück, so daß sie bei der nächsten Schwangerschaft nicht mehr im Blutkreislauf der Mutter vorhanden sind. Die Gabe von Antikörpern muß auch bei jedem Schwangerschaftsabbruch durchgeführt werden, da die Antigene bereits ab der 8. Woche vorhanden sind.

Der umgekehrte Fall (Mutter Rh-positiv, Kind Rh-negativ) stellt kein Problem dar, weil Ungeborene noch keine spezifische Abwehr besitzen. Gelangt also Blut aus dem mütterlichen Organismus in den des Kindes, so ist das Kind nicht in der Lage, Antikörper gegen das D-Antigen zu produzieren.


## Spezielle Bakterien

### Spirochäten (Spirochaetaceae)

- Borrelia
- Treponema
- Leptospira

Unter Spirochäten faßt man eine sehr heterogene Gruppe von im Zellaufbau gramnegativen, beweglichen, schraubenförmigen Bakterien zusammen. Humanmedizinisch bedeutsam sind die drei Gattungen *Borrelia*, *Treponema* und *Leptospira*.

#### Borrelien

Aussehen:  wenige, ungleichmäßige Windungen  
Größe: > 20 µm  
Eigenschaften: stark beweglich, lassen sich anfärben und anaerob in vitro anzüchten  
Erreger des Rückfallfiebers und der Lyme-Borreliose

#### Borrelia recurrentis (Läuserückfallfieber)


Es kommt bei dieser Infektionskrankheit zu schubweisen Fieberanfällen, unterbrochen von mehrtägigen fieberfreien Intervallen. Die Fieberschübe werden mit einem periodischen Eindringen der Borrelien aus den befallenen Organen in die Blutbahn erklärt. Die Krankheit tritt nach einer Inkubationszeit von wenigen Tagen bis zu 2 Wochen auf, plötzlich mit Schüttelfrost und Temperaturanstieg auf 40 – 41 °C: Bei komplikationslosem Verlauf kommt es nach mehreren Fieberanfällen zur spontanen Entfieberung. Die Letalität unbehandelter Fälle liegt bei 5%. Als Therapeutika erster Wahl haben sich die Tetracycline bewährt. Läuserückfallfieber kommt in Mitteleuropa nicht vor.

#### Borrelia burgdorferi (Lyme-Krankheit); Zeckenborreliose)

Inkubationszeit: mehrere Tage bis Wochen nach dem Zeckenbiß  
1. Stadium: Haut: Erythema chronicum migrans (EMC)  
Lymphatisches System: Lokale Lymphadenopathie  
2. Stadium: (mehrere Wochen bis Monate nach der Infektion)  
kurze Arthritis-Anfälle der großen Gelenke  
3. Stadium: Autoimmunreaktion; es werden Antikörper gegen die veränderten Gewebe gebildet  
schwere Arthritis, nicht therapierbar

Es ist keine Schutzimpfung möglich. Die Zeckenborreliose kommt auch in Zentraleuropa vor (D.: Baden-Württemberg).

#### Treponemen

Aussehen:  gleichmäßige, sinusförmige Windungen  
Größe: etwa 10 µm  
Eigenschaften: anaerob, schlecht anfärbbar, kontrastarm (⇒ Dunkelfeldmikroskopie), auf künstlichen Nährböden nicht anzüchtbar.  
Zu den Treponemen zählen apathogene, in der Normalflora ( auch am äußeren Genitale!) des Menschen vorkommende Arten. Zu den pathogenen Vertretern gehören die *Treponema pallidum*.

#### Treponema pallidum

*Treponema pallidum* ist der Erreger der Syphilis (Lues), welche die gefährlichste Geschlechtskrankheit ist. Die Lues wird fast immer durch den Geschlechtsverkehr übertragen, aber auch transplazentar oder über eine Frischbluttransfusion. Die Lues verläuft beim Menschen typischerweise in drei Stadien.

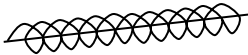
Inkubationszeit: 2 – 5 Wochen

1. Stadium: hartes, nicht schmerzhaftes Geschwür an der Eintrittsstelle zumeist in der Genitalregion. Der Erreger tritt über Haut- oder Schleimhautdefekte in den Körper ein. (Dauer: etwa 4-6 Wochen.)
2. Stadium: nässende Hautexzeme (Dauer: möglich sind mehrere Jahre mit erscheinungsfreien Intervallen).
3. Stadium: Nach mehrjähriger bis jahrzehnte langer Latenzzeit kann es zum Tertiärstadium kommen. Typische Verlaufsformen sind Luesknoten (gummiartige Geschwulste), Neigung zur Aneurysmabildung (Aneurysma = örtlich begrenzte Erweiterung einer Schlagader), der Abbau von Ganglienzellen des Frontalhirns und die Degeneration der sensorischen Nervenbahnen in den Hintersträngen des Rückenmarks.

Zur Behandlung der Syphilis werden (Depot-)Penicilline oder bei Unverträglichkeit Tetracycline (als Injektion) verwendet. Es existiert keine Schutzimpfung und nach durchlaufener Krankheit kommt es nicht zur Immunität.

Wird bei der werdenden Mutter der Antikörpertiter bestimmt und er ist positiv, so bedeutet dies, daß im Blut Antikörper vorhanden sind. Dies ist aber nur der Fall, wenn die Krankheit gerade durchlaufen wird. Eine Syphilis-Erkrankung hat einen Schwangerschaftsabbruch zur Folge, da es zu Mißbildungen des Kindes kommt.

### Leptospiren

Aussehen: 

kornkornartig; zentraler Zytoplasmafaden, um ihn herum: Flagellin; Kleiderbügelform

Größe: > 20 µm

Eigenschaften: aerobe, stark bewegliche, nicht anfärbbar, in serumhaltigen Nährböden anzüchtbar.

### Leptospirose

Infektionskrankheit, die durch schlecht hygienische Bedingungen hervorgerufen wird. Sie hat sehr unterschiedliche Verlaufsformen.

Inkubationszeit: 1 – 2 Wochen

1. Phase: hohes Fieber, Wadenmuskel- und Kopfschmerzen, Konjunktivitis (= Bindehautentzündung) (Dauer: etwa 1 Woche)

2. Phase: Entfieberung, Organmanifestation mit Befall der Leber und der Niere, seröse Meningitis

Letalität: 1 - 25%

Therapie: Tetracycline

Leptospiren treten auch bei Hunden auf. Deshalb sollten sie gegen Leptospiren geimpft werden.

### Kokken

- Größe: ~ 1 µm im Durchmesser

- Gramfärbung

1. gramnegative Kokken (aerob/ mikroaerophil): Neisseriaceae

*Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*

2. grampositive Kokken (fakultativ anaerob): Micrococcaceae

*Micrococcus luteus*

*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcaceae

*Streptococcus pyogenes*, *Sc. agalactiae*, *Sc. viridans*

*Sc. pneumoniae*, *Enterococcus*

- Anordnung zueinander

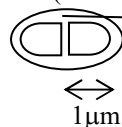
1. gram(-): *Neisseriaceae* **Diplokokken**



Die beiden Kokken liegen mit den breiten Seiten zueinander.

Andere gramnegative Diplokokken sind nicht pathogen !!

gram(+)-Diplokokken: *Sc. pneumoniae* (= Pneumokokken)



Schleimkapsel

Die beiden Kokken liegen mit der schmalen Seite zueinander

2. gram(+): *Micrococcaceae*  
*Streptococcaceae*

**unregelmäßige Haufen**  
**kettenförmig**

*Micrococcus luteus* und Staphylokokken sind morphologisch nicht unterscheidbar. Zur näheren Bestimmung der Gattung werden biochemische Schnelltests durchgeführt.

- Katalase: Enzym, das die Reduktion von H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Zellgift) zu H<sub>2</sub>O und O<sub>2</sub> katalysiert.

*Micrococcus* Katalase +

*Staphylococcus* Katalase +

*Streptococcus* Katalase -

⇒ Katalase-Test hat nur Sinn bei grampositiven Kokken, da die gramnegativen Kokken ohnehin aerobe Bakterien sind.

- Cytochromoxidase: dient der Elektronenübertragung auf Sauerstoff bei der Atmung

*Micrococcus* Oxidase + (tiefblaue Färbung des Teststreifens)

*Staphylococcus* Oxidase -

*Streptococcus* Oxidase -



## **Staphylokokken**

Unter Staphylokokken versteht man grampositive, sporenlose, unbewegliche, fakultativ anaerobe Haufenkokken. Beim Menschen und den verschiedensten Tieren findet man Staphylococci in der normalen Körperflora. Man unterscheidet zwischen der pathogenen Staphylokokkenart *Staphylococcus aureus* und den *fakultativ pathogenen koagulase negativen Staphylokokken*. Diese Unterteilung, welche auf dem Nachweis des Enzyms Koagulase beim *Staphylococcus aureus* beruht, hat sich für klinische Belange bestens bewährt.

### **Staphylococcus aureus**

Beim gesunden Menschen findet man *St. aureus* in wechselnder Häufigkeit in der Standortflora des vorderen Nasenbereiches, seltener in der Rachenflora, an bestimmten Bereichen der Hautflora (besonders Perineum = Darmregion) und sporadisch auch in der Darmflora.

#### Eigenschaften des Erregers

*St. aureus* zeigt keine besonderen Nährstoffansprüche; die Kolonien sind meist gelb pigmentiert und zeigen auf Blutagar oft eine Hämolyse. Es können aber auch weiß pigmentierte Kolonien vorkommen. In der Zellwand dieser Staphylokokken ist der Clumping-Faktor lokalisiert, der über Fibrinogen und lösliche Fibrinkomplexe zu einer Verklumpung des Plasmas führt. Die pathogene Bedeutung dieses Faktors wird noch diskutiert. Auf der Zellwandoberfläche ist bei *St. aureus* das Protein A nachzuweisen, welches bei Staphylokokken vor einer Phagozytose schützt. Interessant ist, daß sich dieses Protein A unspezifisch mit dem Fc-Stück von Ig G-Antikörpern verbinden kann. Imposant ist der Ferment und Toxinreichtum des *St. aureus*.

#### *Koagulase*

Dieses Exoenzym wirkt auf das Prothrombin ein, das dadurch gebildete Staphylothrombin führt zu einer Plasmakoagulation, welche der natürlichen Blutgerinnung gleicht. Dank diesem Ferment sind die eingedrungenen Staphylokokken in der Lage, einen schützenden Fibrinwall gegen die Abwehrmechanismen des Körpers zu bilden. Dieses Ferment ist die Mitursache der bei Staphylokokken typischerweise zu beobachtenden Abszeßbildung.

#### *Hämolysin*

Von den vier bekannten Hämolysinen ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\delta$ - und  $\epsilon$ -Hämolysin) ist humanmedizinisch das  $\alpha$ -Hämolysin am wichtigsten. Dieses Toxin weist eine letale Wirkung aus, es kommt zum Aktivitätszusammenbruch bestimmter Organzellen, insbesondere von Ganglienzellen. Auch eine dermonekrotische Wirkung kommt dem  $\alpha$ -Hämolysin zu.

#### *Leucocidin*

Dieses Toxin schädigt spezifisch die Leukozyten, wodurch ebenfalls die Phagozytose als wichtigster Staphylokokkenabwehrmechanismus des Körpers gestört wird.

#### *Fibrinolysin* (Staphylokinase)

Mit diesem Enzym können die Staphylokokken Plasminogen aktivieren, das dadurch entstehende Plasmin führt zur Fibrinauflösung. Staphylokokken bilden das Fibrinolysin erst einige Zeit nach der Koagulase. Nachdem sich die Staphylokokken vorerst im Schutz des Fibrinmantels vermehren konnten, vermögen sie dann dieses Fibrin selbst aufzulösen und sich damit einen Weg zur Ausbreitung freizumachen.

#### *Hyaluronidase*

Dieses Enzym löst die interzelluläre Kittsubstanz Hyaluronsäure auf, dadurch wird ebenfalls eine Ausbreitung der Staphylokokken gefördert.

#### *Proteasen*

Die Staphylokokken bauen mit Hilfe der Proteasen verschiedenste Eiweißstoffe ab, um sie dann für ihren eigenen Stoffwechsel zu nutzen. Eine dieser Proteasen kann über das Thrombin ebenfalls zu einer Blutgerinnung führen. Manche Staphylokokken bilden eine Protease, welche den für Influenzaviren entscheidenden Pathogenitätsfaktor Hämagglutinin aktivieren und damit das Ingangkommen bzw. das Ausmaß dieser Virusinfektion fördern kann. *St. aureus* gehört damit zu den mit Recht gefürchteten Begleitkeimen einer Influenza-Pneumonie.

#### *Lipasen*

Staphylokokken schließen mit Hilfe der Lipasen verschiedene Lipide auf, um die Abbauprodukte für ihren eigenen Stoffwechsel zu verwenden.

#### *Lysozym*

Das Staphylokokkenenzym ist in seiner Wirkung dem Eiweißlysozym ähnlich. Ebenso wie die bei Staphylokokken reichlich nachzuweisenden Bakteriocine schafft es dem *Staphylococcus* eine Lebensnische innerhalb einer grampositiven Mischflora.

#### *Enterotoxine*

Rund ein Drittel aller *Staphylococcus aureus*-Stämme ist in der Lage, Enterotoxine zu bilden und sie an die Umgebung abzugeben. Man unterscheidet die Enterotoxine A, B, C, D und E. Noch ungeklärt ist ihre Wirkung und die Umstände, unter denen die gebildeten Enterotoxine schließlich zu Staphylokokkenenterotoxikose führen.

### *Exfoliativtoxine*

Diese epidermolytischen Toxine verursachen eine intraepidermale Spaltbildung in der Haut, wodurch das „Staphylococcal Scalded Skin-Syndrom“ (SSSS) ausgelöst wird (beim Säugling spricht man auch von der Ritterschen Erkrankung). Man kennt zwei Toxine, das Exfoliatin A und das Exfoliatin B, die besonders von Staphylokokken der Phaggruppe II gebildet werden.

### *Toxic shock syndrom toxin 1*

Das TSST-1 wird nur von etwa einem Drittel aller Staphylococcus-aureus-Stämme produziert, es verursacht das „Toxic shock syndrom“. Die genauen Entstehungsmechanismen des TSS sind noch nicht geklärt.

### **Pathogenese und Klinik**

Die für die Menschen pathogenen Staphylococcus-aureus-Stämme zeigen große Unterschiede in ihrer Virulenz. Keines der oben aufgeführten Toxine oder Enzyme kann bei invasiven Infektionen als der entscheidende Virulenzfaktor angesprochen werden. Die Virulenz ist vielmehr als die Summe aller Aktivitäten eines Staphylokokkenstammes anzusehen. Darüber hinaus mußte man in den letzten Jahren feststellen, daß manche virulenten Staphylokokken auch eine besondere Epidemietendenz besitzen. Worauf diese beruht, ist nicht bekannt.

Auf der Haut und Schleimhautoberfläche werden Staphylokokken nur dann zum Entzündungserreger, wenn eine Vorschädigung oder eine lokale Resistenzminderung vorliegt (z.B. Dermatitis). Sind Staphylokokken in das Zwischengewebe des Körpers eingedrungen, dann können sie die unterschiedlichsten Infektionsprozesse verursachen oder mitunterhalten. Als typische Staphylococcus-aureus-Prozesse sind zu nennen: Osteomyelitis (= Knochenmarksentzündung), Furunkel, Karbunkel (= Ansammlung dicht beieinanderliegender Furunkeln), Mastitis (= Brustdrüsenentzündung), Impetigo (=Eiterflechte), Rittersche Erkrankung (Dermatitis exfoliativa), Bartflechte.

Das seit 1978 bekannte Toxic Shock Syndrome (TSS) imponiert durch die Leitsymptome Fieber, Hypotonie und Exanthem (scharlach-ähnlich). Hinzu kommen meist noch verschiedene Organschädigungen. Meist tritt TSS in Zusammenhang mit der Menstruation (Tampons) bei jüngeren Frauen auf, hierher gehört offensichtlich auch der Staphylokokken-Scharlach.

### **Epidemiologie**

Primäres Erregerreservoir der für den Menschen gefährlichen Staphylococcus-aureus-Stämme ist der Mensch selbst. Außerhalb des menschlichen Körpers können die Staphylokokken wohl eine gewisse Zeit überleben, eine Vermehrung findet aber nur im Körper oder in bestimmten Lebensmitteln statt (besonders in Milch und Milchprodukten, Eiprodukten, Kartoffelsalat, Fleischwaren u.a.). Tierische Staphylococcus-aureus-Stämme gehen nur selten auf den Menschen über und umgekehrt.

In den 50er Jahren kam es sehr überraschend zum Auftreten von Staphylococcus-aureus-bedingten Krankenhausinfektionen, nicht selten in Form von Epidemien. Man sprach damals von Staphylokokken-Hospitalismus. Diese Entwicklung beruhte sicherlich auf der im Zeichen der Antibiotikaära im Krankenhaus vernachlässigten Asepsis und Antisepsis und auf der hohen Antibiotikaresistenzneigung dieser Staphylokokken. Auch vorher nicht dagewesene Epidemietypen wurden beobachtet. Aber völlig befriedigend läßt sich dieses Phänomen des plötzlichen Hervortretens einer zuvor eher harmlosen Bakterienart nicht erklären. Man hat diese sich wandelnde Epidemietendenz auch mit dem Ausdruck „Genius epidemicus“ umschrieben.

Ende der 60er Jahre nahm die Häufigkeit von Staphylococcus aureus als Erreger von Krankenhausinfektionen ab, auch diese Beobachtung ist nicht völlig zu verstehen. Vielleicht spielte die damalige Einführung der heute noch gut wirksamen  $\beta$ -Lactamase-stabilen Penicilline in der Therapie eine gewisse Rolle.

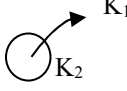
Enterotoxinbildende Staphylokokken zählen zu den wichtigsten Ursachen von Nahrungsmittelintoxikationen. Strenge lebensmittelhygienische Maßnahmen sind erforderlich, um solche Ausbrüche zu verhindern. Die klinische Symptomatik gleicht hierbei der anderer Nahrungsmittelinfektionen.

### **Therapie**

Staphylococcus-aureus-Stämme zeigen ein sehr variables Resistenzverhalten gegen die verschiedensten Antibiotika. Bei Stämmen, die keine Penicillinase ( $\beta$ -Lactamase) bilden, ist das Penicillin G auch heute noch das Mittel der Wahl. Penicillinasebildende Staphylokokken sollen mit penicillinasefesten Penicillinen oder mit Cephalosporinen bekämpft werden. Rund 5% der bei uns vorkommenden Staphylococcus-aureus-Stämme sind resistent gegen diese penicillinasefesten Penicilline, hier muß auf Vancomycin, Clindamycin oder auf die neuen Chinolone ausgewichen werden. Eine Resistenzbestimmung ist in jedem Fall erforderlich.

## VORLESUNG

### Staphylococcus aureus

- Hautbewohner
- grampositive Haufenkokken, unbeweglich (wie alle Kokken)
- Gramfärbung von Eiter: Bakterien als Haufenkokken  
Kern der Lymphozyten rot (wie bei einer gramnegativen Färbung; Ursache: es gibt bei den Blutzellen kein Murein, in das sich der Farbkomplex der grampositiven Färbung einlagern könnte)
- bildet goldgelbes Pigment in der Reinkultur
- relativ große Einzelkulturen, rund kuppelförmig (weil sich die Bakterien nicht bewegen)
- säuretolerant, bis pH 5 (pH-Wert der Haut)
- salztolerant, bis 10% NaCl (z.B. durch Schweiß)
- Koagulase:  

  - K<sub>1</sub>: Koagulase wird aus der Zelle hinaus transportiert  
⇒ „Plasmakoagulase“ (Objektträgerfest)
  - K<sub>2</sub>: Abgabe bis an die Oberfläche ⇒ „Clumping-Faktor“  
( Reagenzglasfest: Plasma als optimales Nährmedium mit Bakterium zusammen bebrüten ⇒ Plasma gerinnt)

Fibrinogen ⇒ Fibrin ⇒ „Pseudoblutgerinnung“

Ziel: Schutz vor der körpereigenen Abwehr;

es findet zunächst keine Ausbreitung im Körper statt ⇒ Abszeßbildung (= Eiteransammlung im Bindegewebe)

- St. epidermidis: Koagulase-negativ  
Hospitalismuskeim, kann an sehr glatten Oberflächen haften (Katheter, Sonden, Herzklappen)
- Gelatinase: Gelatine wird abgebaut  
Gelatine ist ein Protein und kommt in fast allen Bindegeweben vor (dazu gehören auch Knochen, Knorpel, ...). Gelatine ist bei Raumtemperatur fest und verflüssigt sich bei ca. 30 °C  
Unter den Kokken ist nur Staphylococcus aureus ein Gelatinase-Bildner
- Hämolyse: Wenn  $\alpha$ -,  $\beta$ - oder  $\delta$ - Lysine vorhanden sind, werden Erythrozyten, komplett oder auch nur der Farbstoff, abgebaut. Der Blutnährboden wird vernichtet.
- Vielstoffverwerter; können viele Kohlenhydrate spalten (z.B. Lactose, Mannitol)
- Kokken bilden kein Gas (z.B. H<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>)
- Glucoseverwertung unter Säurebildung; Indikator (Phenolrot) schlägt von orange-rot auf gelb um.
- Staphylokokken in Flüssigkultur trüben die Lösung; sie liegen suspendiert vor.
- Hyaluronidase: Eitererreger besitzen dieses Enzym. Es löst die Hyaluronsäure auf, ein Stoff der den Zusammenhalt in den Geweben gewährleistet. So kann der Erreger besser in die Gewebe eindringen.
- $\beta$ -Lactamase: 70-90% der Staphylokokken sind  $\beta$ -Lactam-Antibiotika-resistent  
Gruppenschutz: auch andere Bakterien werden vor  $\beta$ -Lactam-Antibiotika, geschützt, indem durch Transduktion (Plasmide) die Information der Antibiotikaresistenz verbreitet wird.  
Transduktion = Übertragung genetischer Information durch Bakteriophagen
- *Bekämpfung der  $\beta$ -Lactam-Antibiotika-Resistenz:*  
Anstelle von  $\beta$ -Lactam-Antibiotika wird ein substituiertes Penicillin verwendet. Das Isoxazolylpenicillin kann oral oder per Injektion verabreicht werden. Es ist schwächer wirksam als das ursprüngliche Penicillin, kann aber durch die  $\beta$ -Lactamase nicht in seiner Wirkung beeinträchtigt werden. Allerdings ist das Isoxazolylpenicillin nur gegen die  $\beta$ -Lactamase der Staphylokokken wirksam. Eine weitere Möglichkeit der Therapie sind Tetracycline, die aber nur bakteriostatisch wirksam sind.

## Toxine (die meisten sind lokalwirksam)

### 1. Leukoizidine

Abtötung der Leukozyten und Schädigung anderer Zellen.

### 2. Enterotoxine (wirksam im Darm)

5% aller Stämme können Enterotoxine produzieren.

Orale Aufnahme der Bakterien, z.B. durch verdorbene Lebensmittel, führen zum Durchfall. Es kommt zur Resorption und zur Verteilung im ganzen Körper, wodurch das Brechzentrum im Hirn angesprochen wird  
⇒ BRECHDURCHFALL

Ursache: Lebensmittelvergiftung; häufigste bakterielle Lebensmittelvergiftung

[Salmonellen führen zu einer Infektion und nicht zu einer Vergiftung]

Die Staphylokokken werden im Magen oder Darm abgetötet, die gebildeten Toxine können im Magen jedoch nicht zerstört werden.

### 3. Toxischer-Schock-(Syndrom)-Toxin TS(S)-Toxin

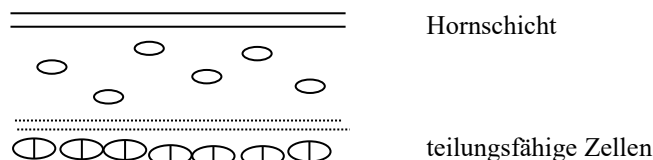
Kommt sehr selten vor. Es kommt zur Toxinbildung bei Mangel an zweiwertigen Ionen (Tampons resorbieren zweiwertige Ionen aus der Vaginalschleimhaut)

Auswirkungen: 50% Letalität bei ausbleibender Behandlung

### 4. SSSS-Toxin

(= Brühhaut-Syndrom, Dermatitisexfoliativa, Rittersche Erkrankung)

Grunderkrankung bei Staphylococcus aureus (Furunkel o.ä.) ist Voraussetzung dieser Krankheit. Das Toxin wird von den Bakterien produziert und über den Organismus verteilt.



Blut + SSSS-Toxin

Die obere Hautschicht löst sich blasenartig von der unteren ab ⇒ toxische Epidermolysen

Toxische Reaktion findet am ganzen Körper statt.

Sinn: Schädigung der Haut, damit der Staphylococcus aureus, der sich auf der Haut befindet in die Wunde gelangen kann und dort eine Eiterbildung auslösen kann.

Letalität: 1% bei steriler Abdeckung der offenen Hautstellen durch Sepsis oder Sekundärinfektionen.

Therapie: Beseitigung des Toxinherdes mit Antibiotika. Die betroffenen Hautstellen heilen ohne Narbenbildung aus, weil die teilungsfähigen Zellen nicht geschädigt wurden.

Zielgruppe: besonders betroffen sind Kinder. Im Laufe des Lebens wird eine Immunität gegen dieses Toxin entwickelt.

### Ähnliche Erkrankung: SJS = Steven-Jonson-Syndrom (Lyll)

Antigen-Antikörper-Komplexe lagern sich im Gewebe zwischen den teilungsfähigen Zellen an. Durch Phagozytose werden die AG-AK-Komplexe zerstört und mit ihnen die Haut. Die Schädigung der Haut ist irreversibel, weil die teilungsfähigen Zellen betroffen sind. Es kommt zur Hautablösung und damit zum Hautverlust. Die Wunden verheilen nur unter Narbenbildung.

Letalität: 70%

Auslöser: Auslöser ist eine Fremdstoffüberreaktion, z.B. durch Arzneimittel.

Zielgruppe: Erwachsene, weil bereits Antikörper gegen bestimmte Stoffe vorhanden sein müssen.

## Mikrokokken

Es handelt sich hier um grampositive Haufenkokken, die sich aber von den Staphylokokken abgrenzen lassen. Mikrokokken sind als Bestandteil der menschlichen Körperflora weit verbreitet, welche Bedeutung ihnen hier zukommt, ist unklar. In seltenen Fällen können Mikrokokken auch als Ursache eines Infektionsprozesses nachgewiesen werden (z.B. Harnwegsinfektionen, Wundinfektionen oder Infektionen von implantierten Fremdstoffen). Diagnose und Therapie gleichen den bei Staphylokokken durchzuführenden Maßnahmen.

## Streptokokken

Unter Streptokokken fällt man grampositive, sporenlose, fakultativ anaerobe, in mehr oder weniger langen Ketten wachsende Kokken zusammen. (⇒ Eitererreger)

## Einteilung der Streptokokken

Schon 1903 hat der Kliniker SCHOTTMÜLLER ein Einteilungsschema für die Streptokokken vorgestellt, das auch heute noch Gültigkeit besitzt:

1. *Streptokokken mit  $\alpha$ -Hämolyse* (vergrünende Streptokokken):  
Der Blutfarbstoff wird bei erhaltenen Erythrozyten nur zum Methämoglobin umgewandelt. Um die Kolonien ist auf Blutagarplatten ein vergrünender Hof zu sehen.
2. *Streptokokken mit  $\beta$ -Hämolyse* (hämolsierende Streptokokken):  
Erythrozyten und Blutfarbstoff werden vollständig zerstört, die Kolonien sind auf der Blutagarplatte von einer Zone vollständiger Hämolyse umgeben
3. *Streptokokken mit  $\gamma$ -Hämolyse* (anhämolsierende Streptokokken)  
Die Erythrozyten und der rote Blutfarbstoff werden nicht abgebaut, die Kolonien zeigen auf Blutagar keine Hämolyse.

1928-1933 gelang es Frau LANCEFIELD, bei Streptokokken für eine weitere Unterteilung brauchbare Antigene nachzuweisen. Die folgenden Antigenstrukturen wurden in dieser Zeit gefunden:

1. *C-Substanzen*: Hier handelt es sich um ein Kohlenhydrat. Aufgrund dieses C-Polysaccharids können die Streptokokken in serologische Gruppen eingeteilt werden, die man mit A bis U kennzeichnet.
2. *T-Substanzen*: Dieses Antigen ist ein Zellwandprotein, das zur serologischen Typenbestimmung herangezogen werden kann.
3. *M-Substanzen*: Dieses Antigen ist ebenfalls ein Eiweißstoff, der an der Zelloberfläche lokalisiert ist. Aufgrund unterschiedlicher M-Antigene können z.B. die Streptokokken der serologischen Gruppe A in mehr als 70 Typen unterteilt werden. Die M-Antigene haben große pathogenische Bedeutung, da sie die Phagozytose hemmen und somit ein wichtiger Virulenzfaktor sind.

## SEMINAR

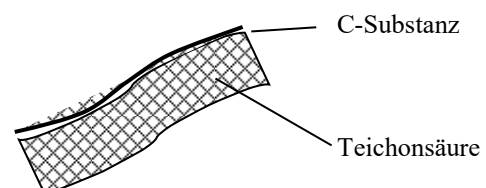
*Streptococcaceae*  
Streptococcus pyogenes  
Streptococcus agalactiae  
Streptococcus viridans  
Streptococcus pneumoniae  
Enterococcus

### Streptokokken

- ovale Kokken, in Ketten zusammengelagert
- grampositiv
- Katalase: negativ
- Cytochromoxydase: negativ

### Artdiagnose

Unterscheidungsmerkmale: Hämolysevermögen  
Antigene Struktur



Bei den Streptokokken befindet sich oberhalb der Mureinschicht die sogenannte C-Substanz (Zucker). In die Mureinschicht eingebaut sind antigenwirksame Teichonsäuremoleküle. Die C-Substanz verhindert das Erkennen der Teichonsäure durch das Immunsystem.

### LANCEFIELD-Gruppierung (= serologische Gruppierung)

A	Streptococcus pyogenes	(“ A-Streptokokken”; $\beta$ -hämolsierende Streptokokken)
B	Streptococcus agalactiae	( $\Rightarrow$ auf der Genitalschleimhaut)
C		
D		
.....		
R	Streptococcus mutans	( $\Rightarrow$ auf der Mundschleimhaut und den Zähnen; kann zu Karies führen)

### Hämolysevermögen

Anzüchtung der Bakterien auf Schafblutagar, weil dieser am empfindlichsten ist.

1. vollständige Hämolyse =  $\beta$ -Hämolyse
2. unvollständige Hämolyse =  $\alpha$ -Hämolyse  
Blutfarbstoffe werden z.B. nur zu Zwischenstufen abgebaut  $\Rightarrow$  vergrünende Hämolyse, weil die Bakterienkolonien grünlich sein können.
3. keine Hämolyse =  $\gamma$ -Hämolyse

### **Enterokokken** (früher: Sc. faecalis; Gruppe D)

- fakultativ anaerob
- Bewohner der normalen Darmflora
- meist Erreger von Mischinfektionen, Wundinfektionen, Infektionen der Gallenwege und der Harnwege
- Monoinfektionen, z.B. Endokarditis
- salztolerant (alle anderen Streptokokken nicht!)
- galletolerant
- $\alpha$ -Hämolyse
- Penicillinresistenz (alle anderen Streptokokken nicht!)
- Ampicillin zur Therapie verwenden (Ampicillin ist ein Breitspektrum-Antibiotikum und stellt bei den Enterokokken eine Ausnahme dar, daß es  $\beta$ -lactamasefest ist)  
Ampicillin wird eigentlich bei gramnegativen Bakterien eingesetzt, weil es leichter die äußere Membran der Bakterienzelle durchbrechen kann. (Aminopenicillin ist polarer als Penicillin G/ V)
- In der Regel wird immer das einfachste Penicillin verwendet, weil es die größte Wirksamkeit besitzt. Durch jede Substitution verliert das Penicillin an Wirksamkeit. Für die übrigen Streptokokken werden Penicillin G und V in der Therapie verwendet.
- Enterokokken lösen Harnwegsinfekte aus, jedoch **keine** Durchfallerkrankungen, da es sich um Darmbakterien handelt !!!

### **Streptococcus pyogenes**

- Hyaluronidase: Auflösung der Bindegewebsstruktur  $\Rightarrow$  Ausbreitung des Erregers im Gewebe
- Streptolysine: Hämolyse
- Streptokinase: Auflösung von Fibrin (Fibrinolyse)  $\Rightarrow$  großflächige Ausbreitung des Erregers; keine Abszesse.
- Scharlachtoxin: nur bei Sc. pyogenes (von etwa 10% der Stämme gebildet); löst Scharlach aus  
Voraussetzung für eine Scharlacherkrankung ist eine Infektion mit Sc. pyogenes. Häufig handelt es sich um eitrige Infektionen, z.B. eine Angina. Dabei besteht die Gefahr einer Sepsis, weil die Gewebe großflächig vereitern. Bei Scharlach handelt es sich um ein kleinfleckiges Exanthem aus roten Flecken. Er beginnt mit einer weiß belegten Zunge, die später zur scharlachroten Zunge wird, begleitet von hohem Fieber (bis 42°C). Nach etwa 3 Wochen kann es an den Handflächen und Fußsohlen zu Häutungen kommen. Ursache hierfür sind Antigen-Antikörper-Komplexe, die sich in die Haut eingelagert haben. Bei Scharlach handelt es sich nicht um eine Kinderkrankheit, es findet keine Immunisierung statt und es existiert keine Schutzimpfung.  
Die Mandeln sind oberflächliche Lymphknoten und stellen Filter für Bakterien dar, die in den Rachenraum eindringen.  
Bei einer Angina (= „Enge“ ) handelt es sich um eine Vereiterung der Mandeln und des Rachenraums. Durch die Mandeln können die Streptokokken ins Blut eintreten und so in andere Organe gelangen. Es kommt zur Metastasierung (= Vereiterung der Organe). Es kommt zur Bildung von Antikörpern gegen die C-Substanz. Die C-Substanz weist eine ähnliche Struktur wie körpereigene Substanzen in Geweben (Niere, Gelenke und Herzklappen) auf und es kommt zu einer Autoimmunreaktion, bei der die betroffenen Gewebe geschädigt werden.

#### **Folgeerkrankungen:**

- **ARF = Akutes rheumatisches Fieber**

Akutes rheumatisches Fieber ist nicht therapierbar .

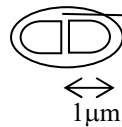
Ein Symptom sind rote Flecken auf der Haut und in den Organen, die durch Antigen-Antikörper-Komplex-Ablagerungen hervorgerufen werden.

- Vereiterung der Kopfschleimhäute, die durch eine Antibiotikatherapie bekämpft werden kann.
- Wundrose
- Organschäden, z.B. Herzklappenentzündung (Endokarditis lenta); kann ebenfalls durch Enterokokken oder Kariestreptokokken (Sc. mutans) hervorgerufen werden.

## Diplokokken

### Streptococcus pneumoniae (= Pneumokokken)

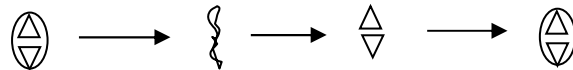
- grampositive Diplokokken, die von einer Schleimkapsel umgeben sind



Schleimkapsel

Die beiden Kokken liegen mit der schmalen Seite zueinander

- sind im Respirationstrakt vorhanden; liegt in der Mund- und Rachenschleimhaut oft unbekapselt vor und ist daher avirulent
- Opportunisten; benötigen Prädisposition, um pathogen zu sein. (Schwächung der Abwehr durch Viren o.ä.)
- Eitererreger  $\Rightarrow$  eitriger Nasenausfluß, ...
- $\alpha$ -hämolisierend (vergrünend)
- Sc. pneumoniae rufen keine Folgeerkrankungen hervor
- Der Einsatz von Antibiotika ist nur bei Mittelohrentzündungen, Stirnhöhlenvereiterungen, o.ä. notwendig, ansonsten werden die Bakterien der körpereigenen Abwehr überlassen.
- Therapeutikum: Penicillin
- Sc. pneumoniae ist auch ein Hospitalismuskeim und führt besonders bei abwehrgeschwächten Personen zur Pneumonie. Diese Lungenentzündung kann eine Sepsis zur Folge haben, weil die Lunge vereitert
- Schutzimpfung: Der Impfstoff besteht aus Kapselbestandteilen (Spaltimpfstoff). Eine Impfung findet aber nur in Ausnahmefällen statt, z. B. bei Transplantationspatienten.
- Transformation = Einbau von freier, löslicher DNA einer Spenderzelle in eine Empfängerzelle; passive Aufnahme einer genetischen Information.  
Zum erfolgreichen Ablauf einer Transformation muß die Empfängerzelle in einem *kompetenten Zustand* vorliegen, d.h. die Zellwand des Rezipienten muß permeabel für fremde DNA sein. Nach der Aufnahme der fremden DNA kommt es zu Rekombinationsprozessen, in deren Verlauf die aufgenommene Nukleinsäure in das Empfänger-genom integriert wird. Sc. pneumoniae liegt in einem Zustand natürlicher Kompetenz vor. Die Weitergabe der Kapselbildung erfolgt durch Transformation. Die Kapsel dient zur Hemmung der AK-unabhängigen Phagozytose



## Neisseriaceae

- gramnegative, aerobe Diplokokken



Die beiden Kokken liegen mit der breiten Seite zueinander.

1 µm

- *Neisseriaceae*  
*Neisseria gonorrhoeae*  
*Neisseria meningitidis*

### Neisseria gonorrhoeae

- Erreger des „Tripper“: Geschlechtskrankheit; eitrige Infektion der Genitalschleimhaut
- Übertragung durch Geschlechtsverkehr und Gegenstände (sehr gutes Haftvermögen)
- beim Mann: Entzündung der Harnröhre (Brennen beim Wasserlassen). Es kommt zu einer chronischen Erkrankung, die latent verläuft.
- bei der Frau: eitriger Ausfluß, Entzündung der Scheidenschleimhaut. Ausweitung evtl. auf die Gebärmutter und den Eileiter ( $\Rightarrow$  Vereiterung). Durch die Vereiterung des Eileiters kann es zur Vernarbung kommen, was zur Unfruchtbarkeit führen kann. Falls die Erreger sich noch weiter ausbreiten, kann es zu einer Bauchhohlenentzündung kommen.
- Behandlungspflicht
- „Tripper“ ist nicht vertikal übertragbar, allerdings kann es zu einer Infektion des Säuglings während des Geburtsvorgangs kommen, weil das Kind mit den Eitererregern in Kontakt kommt. Die Infektion kann eine Bindehautentzündung zur Folge haben, die, wenn sie auf die Hornhaut übergreift, zur Erblindung führen kann. Zur Prophylaxe werden den Neugeborenen 0,1% AgNO<sub>3</sub> in den Bindehautsack geträufelt.

- es gibt keine Schutzimpfung
- Therapie: Penicillin V oder Penicillin G( nicht logisch, ist aber so); alternativ: Tetracycline
- Neisseria gonorrhoeae können die Phagolysosombildung behindern ⇒ Phagozytose wird erschwert
- Ig A wird durch Ig A-Protease gespalten

### Neisseria meningitidis

- „ansteckende Hirnhautentzündung“
- Die Hirnhaut umkleidet das gesamte ZNS. In den Hirnhäuten verlaufen Blutgefäße und Nerven, daher reagieren sie sehr sensibel auf Schmerzen. Das Gehirn selbst kann keinen Schmerz empfinden. Die Hirnhäute haben eine schützende und federnde Funktion und umschließen das Gehirn wie ein Netz.
- Krankheitsbeginn: eitriger Schnupfen, Angina oder Pharyngitis. Die Erreger brechen dann in die Blutbahn ein und führen zur Generalisierung.
- Symptome: Ziehen im Nacken, Kopfschmerzen, Bewußtseinstörung, Fieber
- Liquor cerebro spinalis umgibt das Gehirn. Beim gesunden Menschen ist er klar und bernsteinfarben. Bei einer eitrigen Entzündung ist er milchig getrübt.
- Eine eitrig Hirnhautentzündung ist gefährlicher als eine nicht eitrig (FSME).
- Praktisch jeder Erreger kann eine Hirnhautentzündung auslösen.
- 10-15% der Bevölkerung tragen den Erreger auf der Schleimhaut und sind immun. Kommt es zu einer Verbreitung, dann verläuft sie seuchenartig.
- Epidemisches Vorkommen in Zentralafrika.
- Letalität: 70% bei Nichtbehandlung  
5% mit Behandlung
- Neurologische Dauerschäden sind häufig.
- Schutzimpfung gibt es, wird aber bei uns nicht angewendet.

### Stäbchen

- Diagnostik: Gramfärbung

1. grampositive:	endosporenbildend	<i>Bacillaceae</i>	Bacillus anthracis Clostridium perfringens Clostridium tetani Clostridium botulinum
	nicht sporenbildend gleichmäßig geformt		Erysipelothrix Listeria
	nicht sporenbildend ungleichmäßig geformt		Corynebacterium diphtheriae
gramnegative	aerob/ mikroaerophil	<i>Pseudomonadaceae</i>	Bordetella pertussis Bordetella bronchiseptica Brucella Pseudomonas aeruginosa Legionella pneumophila
		<i>Legionellaceae</i>	
	fakultativ anaerob	<i>Enterobacteriaceae</i>	Escherichia Cirtobacter Klebsiella Enterobacter Serratia Salmonella Shigella Proteus Yersinia Vibrio cholerae Vibrio el Tor
		<i>Vibrionaceae</i>	
		<i>Pasteurellaceae</i>	Pasteurella Haemophilus influenzae
	anaerob	<i>Bacteroidaceae</i>	Bacteroides Fusobacterium



## **Corynebacterium diphtheriae**

- grampositive, unregelmäßige Stäbchen, teilweise gekrümmt
- auf der Nasen- und Rachenschleimhaut bei ca. 10% der Bevölkerung
- pathogenes Agens: Exotoxin, ist hochwirksam; bewirkt Zellschädigungen und den Zelltod  
Das Exotoxin wird nur gebildet, wenn das Bakterium durch bestimmte Bakteriophagen befallen ist. Dann ist das Bakterium hoch pathogen. Ist es nicht von Bakteriophagen befallen, so ist es avirulent und apathogen.
- Lokale Erkrankung: Nasen- und Rachendiphtherie
- Symptome: Wunde Stellen auf der Schleimhaut, Lichtempfindlichkeit, schwarze Flecken auf den Schleimhäuten (durch abgestorbene Zellen), weiße Belege durch Fibrin, das aus den Gefäßen heraustritt (die Gefäße sind permeabel geworden; das Fibrin ist nicht abziehbar), die Atemwege werden verschlossen. ⇒ Tod durch Ersticken. Ohne Behandlung ist die Letalität sehr hoch
- Systemische Diphtherie  
.Der Erreger wird über die Lymphe und das Blut über den Organismus verteilt. Es kommt zu Organschäden , besonders bei solchen Organen, bei denen bereits der Ausfall weniger Zellen zum Versagen führt (z.B. Niere, Herz, Gehirn). Die Letalität ist sehr hoch.
- Symptome: starrer Blick; Hirnschäden: motorische Hirnnerven sind geschädigt
- Therapie: Antitoxin (passive Serumtherapie)
- Vorkommen des Erregers: Rußland (asiatischer Teil, teilw. auch europ. Teil);  
Großraum Petersburg: 100000 Fälle pro Jahr
- Schutzimpfung: Diphtherie-Toxoid ⇒ Keine Krankheitserscheinungen, weil nur Bestandteile von Toxinen verwendet werden.  
⇒ gute Verträglichkeit.

## **Grundimmunisierung vom 3. bis 15 Lebensmonat**

<u>DT(P)</u>	Diphtherie-Tetanus-(Pertussis)- Impfstoff Diphtherie: Toxoid Tetanus: Toxoid Pertussis: Mischung aus Spaltvakzine und Toxoid	Pertussus = Keuchhusten
	3. LM (vor dem 3.LM sind im Körper des Kindes noch Antikörper der Mutter vorhanden, die das Toxoid neutralisieren würden; es kommt nicht zu einer eigenen Antikörperbildung)	
	4. LM Auffrischimpfung	
	5. LM , wenn der Pertussisimpfstoff dabei ist ⇒ letzte Pertussis-Impfung, danach nicht mehr nötig)	
	15.LM/ alle 10 Jahre	DT
<u>Polio</u>	Lebendimpfstoff, attenuierter Virus 3. LM/ 4. LM Lebendimpfstoff 15. LM/ alle 10 Jahre Todimpfstoff	Nachteil: Erreger werden ausgeschieden
	Impfzwischenfall: 1:5 000 000	
<u>H<sub>ib</sub></u>	Haemophilus influenza Typ b 3. LM/ 4. LM Spaltvakzine	Spaltvakzine (Kapseln als Impfstoff)
<u>H<sub>bb</sub></u>	Hepatitis B 3. LM/ 4. LM/ 15. LM	Spaltvakzine
<u>MMR</u>	Masern-Mumps-Röteln-Impfstoff ab 15. LM	Lebendimpfstoff

## **gramnegative Stäbchen**

- haben alle morphologische Ähnlichkeit
- äußere Membran besitzt Lipid A, Saccharidkette, O-Kette (antigenwirksam)
- Krankheitserscheinungen werden durch Endotoxine hervorgerufen:  
Fieber, Kreislaufdepression, pyogener Schock, Sepsis
- bei der Verwendung bakterizider Stoffe muß beachtet werden, daß es zur Freisetzung von Endotoxinen kommt.
- umwelt- und arzneimittelresistenter als grampositive
- wichtige Hospitalismuskeime

## Einteilung

1. Verhalten gegenüber Sauerstoff: strikt anaerob	Bacteroidaceae
fakultativ anaerob	Enterobacteriaceae
	Vibrionaceae
	Pasteurellaceae
strikt aerob	Pseudomonadaceae
	Legionellaceae

## **Bacteroidaceae** (anaerob)

### **Fusobacterien**

- spindelförmig
- Vorkommen: Mundhöhle, in Defekten von Zahn und Zahnfleisch
- Eitererreger; es kommt zur Blutvergiftung, wenn die Erreger ins Blut gelangen
- Antibiotikaprophylaxe bei Zahnextraktionen
- Therapie: Clindamycin; Nitroimidazole  
[Imidazole weisen ein breites Wirkungsspektrum auf, der Einsatzbereich wird durch die Substituenten bestimmt. Nitroimidazole werden gegen anaerobe Bakterien eingesetzt.]

### **Bacteroides**

- Darmbakterien; 95% aller Bakterienarten im Darm sind Bacteroides, bilden die physiologische Darmflora
- produzieren Säuren; Erhaltung des anaeroben Milieus
- verursacht keine Harnwegsinfekte, weil sie dort keine strikt aeroben Nischen finden
- Infekte bei Verletzungen des Darms ⇒ Eitererreger

## **aerob**

### **Legionella pneumophila**

- kurzes, plumpes Stäbchen
- exogener Krankheitserreger, Umweltkeim, lebt in Wasser von mehr als 30°C (Wasseraufbereiter, Luftbefeuchter,...); ca. 50-60°C Wassertemperatur zum Abtöten
- Infektion durch Einatmen als Aerosol
- Erkrankung von disponierten Personen
- Therapie: Antibiotika

### **Pseudomonadaceae**

- < 1µm; kokkoide Stäbchen

## **Bordetella**

### **Bordetella pertussis (Keuchhusten-Erreger)**

- natürliches Vorkommen: im Atmungstrakt des Menschen
- Immunität bei Antikörpern gegen Pertussistoxin
- Toxin wirkt schleimhautschädigend ⇒ Reizhusten
- Krankheitsbeginn: Schnupfen, geht in Keuchhusten über; langanhaltender Husten, Krampffatacken von 20-30 Minuten, Atemnot
- tödliche Krankheit für Säuglinge (20% Letalität); daher Impfung im Säuglingsalter
- B. pertussis-Erreger sind nur in den ersten 1-2 Wochen nachweisbar, erst danach beginnen die klinischen Symptome. Die Erreger sitzen auf der Schleimhaut, welche zerstört wird
- Die Antikörper werden gegen das Toxin und nicht gegen die Erreger gebildet !!
- Therapie: Reizarme Umgebung: keine kalte Luft, keine staubhaltige Luft, Abdunkeln
- Gefahr von Sekundärerregern

## **Pseudomonas aeruginosa**

- Opportunist
- Eitererreger; uncharakteristische Infektionsprozesse
- betrifft vor allem resistenzgeschwächte Personen
- 1-3 µm; kurze plumpe Stäbchen mit abgerundeten Ecken
- Cytochromoxidase: positiv
- schwer zu bekämpfen, ist aufgrund der äußeren Membran sehr selektiv
- Antibiotika können durch die äußere Membran nicht eindringen.
- Exogener Keim, Umweltkeim. Wasserkeim (Salzwasser, Süßwasser, Dreckwasser, doppelt destilliertes Wasser,...)
- strikter Aerobier: mögliche Eintrittsstellen
  - ⇒ Haut (Schürfwunden, Verbrennungen; großflächige Hautdefekte)
  - ⇒ Atemwege, Harnweg, Niere, Blase (durch Katheter)
- Problem: Arzneimittelzubereitungen, die mit Ps. aeruginosa kontaminiert sein können
- grünliche Kolonien, bildet Farbstoffe (grünl. + gelbl.); Eiter ist ebenfalls grünlich gefärbt; Fluoreszein und Pyozyanin werden produziert
- Cetrimid-Agar: Cetyltrimethylammoniumbromid (Cetrimid) hemmt weitgehend bakterielles Wachstum, bis auf das von Pseudomonas aeruginosa (= Pseudomonas-Selektivagar)  
Bildet auf Cetrimid Einzelkolonien und grünliche Pigmente.  
Cetrimid besitzt eine ähnliche Struktur wie die Phospholipide der Zellmembran. Sie werden bei den anderen Bakterien in die Membran eingebaut und es kommt zur Desintegration der Membran. Cetrimid wirkt als kationisches Tensid. Der Einbau in die Membran von Pseudomonas aeruginosa erfolgt nicht, daher kann er auf dem Agar wachsen.

Cetyltrimethylammoniumbromid

C16 + N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> am Ende

- Therapie: Antibiotika: Sehr polare Antibiotika, die durch die Zellmembran durchdringen können.  
Polare Antibiotika sind in Wasser sehr gut löslich und die Tunnelproteine können angegriffen werden.  
Bsp.: Acetyloreidpenicillin  
↓ ↓  
Säurerest Harnstoff  
Bei substituierten Penicillinen nimmt im Vergleich zum einfachsten Penicillin die Wirksamkeit ab und die Nebenwirkungen zu.
- Hospitalismuskern: Im Krankenhaus wird als Antibiotikum Aminoglykosidantibiotikum verwendet; hat sehr viele Nebenwirkungen.

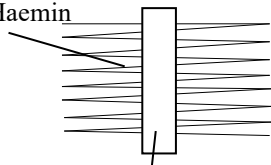
## **fakultativ anaerob**

### **Pasteurellaceae: Haemophilus influenzae**

- kokkoides Stäbchen, ca. 1 µm
- Cytochromoxidase: negativ
- Eitererreger der Atemwege; bei jeder Form der Kopfschmerzen beteiligt
- Opportunist; bei 50% der gesunden Menschen in der Mund- und Rachenflora vorhanden
- für Kinder sehr gefährlich ⇒ Hirnhautentzündung, fast 100% letal (eitrige Meningitis)
- bei Erwachsenen oft als Sekundärinfektion im Anschluß an eine Grippe (⇒ Bronchopneumonie)
- Impfung ist möglich
- Nachweis: Haemophilus influenzae braucht bestimmte Wachstumsfaktoren zur Anzucht:  
Haemin (aus dem Blut)  
NAD (Coenzym von Stoffwechselprozessen)

Nährboden: Kochblutagarplatten; das Bakterium wird auf dem Agar ausgestrichen,

Haemophilus auf Haemin



St. aureus, produziert NAD

quer zu den Haemophilus influenzae werden St. aureus auf den Nährboden aufgebracht. St. aureus produziert NAD. Eine Vermehrung des Haemophilus influenzae findet in der Diffusionszone statt, wo beide Wachstumsfaktoren zur Verfügung stehen.

## Enterobacteriaceae

- kurze, plumpe Stäbchen
- Cytochromoxydase: negativ

Gattungsdifferenzierung:

1. Laktosepositiv: sie können Laktose unter Säurebildung verwerten
  - ⇒ Escherichia
  - ⇒ Citrobacter (= Citrat als Nährstoffquelle)
  - ⇒ Erwinien (= nicht pathogen)Alle laktosepositiven Enterobakterien werden als **coliforme Bakterien** zusammengefaßt.  
Von den Enterobakterien können fast alle Citrat verwerten, bis auf Escherichia.
2. KES-Gruppe
  - ⇒ Klebsiellen ( unbeweglich)
  - ⇒ Enterobacter
  - ⇒ Serratia ( sehr stark beweglich; sie schwärmen auf feuchtem Agar und bilden keine Kolonien, sondern einen Schleier)Diese Bakterien zeigen kein einheitliches Verhalten gegenüber Laktose. Manche Arten können sie verwerten, manche sind dazu nicht in der Lage.
3. Laktosenegativ: sie können keine Laktose verwerten  
In diese Gruppe gehören alle übrigen Gattungen der Enterobakterien:
  - ⇒ Salmonellen
  - ⇒ Shigella (nicht beweglich)
  - ⇒ Proteus (sehr stark beweglich, keine einzelnen Kolonien; keine Mannitolspaltung)

Laktosepositive Enterobakterien: unspezifische Eitererreger

Laktosenegative Enterobakterien: spezifische Krankheitsbilder (z.B. Typhus, Ruhr)

## Salmonellen

- gramnegative, kurze, plumpe Stäbchen
  - sehr variabel durch O-Antigene, Geißel-Antigene, Kapsel-Antigene; es gibt ca. 3000 Serotypen, die im Kaufmann-White-Schema systematisiert sind.
- a) Typhöse Salmonellen: S. paratyphi A, B, C  
S. typhi
  - b) Enteritische Salmonellen S. typhimurium  
S. enteritidis ⇒ **Darminfektion**

## Typhus/ Paratyphus

- Cyclisierende Infektionskrankheit; Erkrankung des Lymphatischen Systems
- Dosis: ca. 100 Bakterien genügen, um eine Infektion auszulösen.
- Symptome: hohes Fieber (wochenlang), Abgeschlagenheit, Mattigkeit
- Krankheitsverlauf: Die Bakterien dringen in die Darmschleimhaut ein und wandern ins lymphatische Gewebe. Sie werden schlecht phagozytiert, weil sie die Phagolysosomfusion behindern. Nach 10-14 Tagen tritt eine Generalisierung ein, wobei die Lymphknoten, das Knochenmark und die Leber betroffen sind. Ab der 3. Woche wird das lymphatische Gewebe in der Darmwand befallen. Es kommt zu einer Entzündung, die geschwürig zerfällt und anschließend zur Darmperforation führt. Der Patient hat einen erbsenbreiartigen Stuhl (⇒ abgestorbenes Gewebe, Fibrin, Blut, Galle (grün))
- Letalität: 15%, wenn nicht behandelt wird  
1% bei Behandlung
- Therapie: Ampicillin, Sulfonamide, Trimetoprim
- Selbst bei erfolgreicher Therapie verbleiben bei 5% der Rekonvaleszenten lebenslang Salmonellen in der Gallenblase zurück, wodurch er zum Dauerausscheider wird. (Antibiotika können nicht in die Gallenblase eindringen.)
- Schutzimpfung: 1. *Todimpfstoff (Inj.)* Nicht sehr antigenwirksam  
Dauer: ½ Jahr Impfschutz  
Kein 100%iger Schutz
- 2. *Lebendimpfstoff (S.typhi) (oral)* Stirbt im Körper nach einer Zeit aus , weil er bestimmte Aminosäuren nicht synthetisieren kann.  
60-70%ige Wirksamkeit  
Dauer: 5 Jahre  
Rückmutationen des Bakteriums sind möglich, so daß es zu einer Typhuserkrankung kommen kann.

## Shigellen

- Erreger der bakteriellen Ruhr (⇒ lokale Dickdarminfektion)
- lokale Infektion des Darms; die Shigellen dringen in die Darmschleimhaut ein und zerstören sie mit Toxinen und Enzymen.
- Ursache: mangelnde Hygiene
- Krankheitsbild: ⇒ offene, blutende Wunden im Darm  
⇒ blutiger Durchfall
- Letalität: 20%
- Therapie: Aminopenicilline, Sulfonamid
- Schutzimpfung: Totimpfstoff, ½ Jahr Impfschutz, nicht sehr wirksam

## Coliforme Enterobakterien

### Escherichia coli

- Eitererreger
- Extraintestinale Infekte: Harnwegsinfekte, Sepsis als mögliche Folgeerkrankung, wenn der Eitererreger die Niere erreicht.
- opportunistischer Effekt, Präposition (Katheter, Frau sein), Hospitalismus
- Therapie: der Arzneistoff muß sich im Urin einlagern können. damit er dann mit diesem ausgeschieden werden kann. Er darf im Körper nicht (kaum) abgebaut werden und muß durch die Niere ausgeschieden werden,  
Sulfonamide, Trimethoprim, Nitrofurane  
Wenn der Arzneistoff nicht in der Blase oder der Niere wirken muß: Ampicilin
- Werden HWI mit Penicillin behandelt, so kann es zu der Bildung von L-Formen kommen. Es findet dann keine richtige Zellteilung mehr statt, da die Bildung der Mureinschicht verhindert wird, sondern es entstehen größere, bläschenförmige Aggregate, die teilweise noch eine Zellwand besitzen. Unter normalen Bedingungen würden diese L-Formen zerplatzen, weil sie dem osmotischen Druck der Umgebung nicht standhalten können. Befinden sie sich aber in einem hyperosmolaren Medium, wie dem Urin, dann platzen die L-Formen nicht, da sich Innen- und Außendruck gegenseitig aufheben. Die Bakterien bleiben also weiterhin im Körper des Patienten und können sich sogar zu normalen Bakterien zurückverwandeln, wenn das Penicillin abgesetzt wird. Damit würde es zu einer neuen HWI kommen.
- weitere mögliche Erkrankung: Cholezystitis (=Gallenblasenentzündung);  
Prädisposition: Gallensteine, die die Schleimhaut reizen

Therapie: OP

Alle anderen coliformen Enterobakterien und Proteus erzeugen das gleich Krankheitsbild, nur der Verlauf der Krankheit ist etwas schlimmer.

Es kann auch zu Atemwegsinfektionen durch Klebsiellen kommen, da sie Hospitalismuskeime sind.

### Besonderheiten

enteropathogene E.coli (EPEC)	klassische Säuglings-Diarrhoe	(ältere Personen besitzen Antikörper)
entotoxische E.coli (ETEC)	Diarrhoe, choleraähnlich	Reisediarrhoe
enteroinvasive E.coli (EIEC)	Dysenterie, ruhrähnlich	
enteroinvasiv = Darmschleimhaut durchdringend		

ETEC: Die E.coli produzieren Toxine, die die Ionenkanäle der Zellen dazu veranlassen Chlorid-Ionen auszuscheiden, Dadurch steigt die NaCl-Konzentration im Darm und es entsteht ein Konzentrationsgefälle zwischen den Zellen und der Darmflüssigkeit, daß dadurch versucht wird auszugleichen, daß Wasser aus den Zellen austritt. Es kommt zu erheblichen Flüssigkeitsverlusten.

## **Vibrionaceae**

### **Vibrio cholerae**

- gramnegative, krumme Stäbchen mit monopolarer monotricher Begeißelung
- Erreger von Cholera-Pandemien,
- Auslöser: schlechte hygienische Bedingungen, chronischer Hungerzustand (der Magen produziert weniger HCl, der pH-Wert steigt, die Bakterien können den Magen leichter passieren)
- alkalitolerant: ~pH 9 (wie im Darm)
- befindet sich im Wasser
- Produzieren im Darm ein Exotoxin (wie enterotoxischer E.coli), wodurch es zu einer Elektrolytverschiebung kommt.
- Pro Tag werden bis zu 20 l Flüssigkeit verloren, es kommt zum Tod durch Austrocknung
- Die verlorene Flüssigkeit muß intravenös durch Elektrolyte dem Körper wieder zugeführt werden; trinken ist nicht möglich, da das Wasser aufgrund der verstellten Ionenkanäle nicht aufgenommen werden kann.
- Impfung: Todimpfstoff, der nur wenige Monate anhält.

## **Bacillaceae (Sporenbildner)**

### Gattung **Bacillus**

- grampositive, schlanke Stäbchen, ca. 5 µm, teilweise in Ketten gelagert.
- Aerobier
- Bei der Sporenbildung bleibt die Mureinschicht erhalten. Sie wird induziert durch:
  1. Wassermangel
  2. TemperaturverschiebungDauer: 5-8 Stunden
- Bacillussporen werden als Testkeime für Autoklaven verwendet. Sie sind sehr widerstandsfähig, sterben aber unter den Bedingungen des Autoklavierens (121°C, 20 bar, 20 Minuten) ab. Die Bacillussporen werden nach dem Autoklavieren auf einer Agarplatte verteilt. Bei korrekter Funktion darf auf der Platte nichts wachsen.

### **Bacillus anthracis**

- Milzbrand-Erreger
- lokale Infektion und Generalisierung
- bildet Exotoxin, durch das Zellen zerstört werden
- Größe: 5-10 µm; wächst streng in Ketten, je vier Zellen sind von einer Kapsel umgeben; unbeweglich
- Wundererreger, kann aber auch oral aufgenommen werden
- Kolonien: zerfranter Rand, „Medusenhaut“: R-Form  
Koloniebildung bei 20% CO<sub>2</sub>: schleimige, glatte Kolonien, Einzelbakterien, nicht in Ketten: S-Form  
Sowohl die R- als auch die S-Form sind pathogen, weil der Pathogenitätsfaktor das Exotoxin ist.  
Unter Sauerstoffabschluß findet keine Sporenbildung statt, es kommt zum Zelltod
- Bei der Gramfärbung werden die Sporen nicht angefärbt. Um sie sichtbar zu machen bedient man sich der Rackette-Färbung.
- Gelatinase-Test: tannennadelförmiges Wachstum um die Einstichstelle herum; Grund: Kettenform.
- Krankheitssymptome: Hautrötung mit Blasenbildung ⇔ Karbunkel mit abgestorbenem Gewebe
- Die Toxine können sich vom lokalen Infektionsherd über den ganzen Körper ausbreiten und sämtliche Organe schädigen.
- Bei oraler Aufnahme des Erregers kommt es zur Zerstörung des Darms, beim Einatmen zum Lungenmilzbrand. Beide Erkrankungen sind 100%ig letal.
- Therapie: Antikörpergabe gegen das Exotoxin
- Übertragung vom Tier auf den Menschen durch Haustiere/ Vieh
- Bekämpfung: Seuchenhygienische Maßnahmen; Tierkadaver müssen verbrannt werden
- Halbwertszeit: ~ 70 Jahre
- Der Milzbrand-Erreger kommt in Mittel- und Westeuropa nicht mehr vor.
- Milzbrand-Erreger ist biologisches Kampfmittel

## **Clostridien**

- unterschiedlich große, schlanke Stäbchen, ca. 3-10 µm
- Sporen sind dicker als der Zelleib
- strikte Anaerobier; besitzen keine Peroxydismutase aber teilweise Katalase
- normaler Darmbewohner

### **Clostridium perfringens**

- Erreger des Gasbrandes
- Infektionen entstehen durch exogene Clostridien durch Wundinfektionen über Erdverschmutzungen.
- Exotoxine zerstören Körperzellen  
Lecithinase: Lecithin ist in den Phospholipiden der Zellmembranen enthalten. Die Lecithinase zerstört also die Zellmembranen im Körper, wodurch das Gewebe abstirbt. In der Wunde kommt es zur Gasbildung, welche durch die Gärung der Anaerobier entsteht.
- Wunden sind in der Regel nicht anaerob. Damit es zu einer Vermehrung des Gasbrand-Erregers in der Wunde kommen kann, muß es sich um eine tiefe, nichtblutende Wunde, wenn möglich im nicht belebten oder sauerstoffunterversorgten Gewebe handeln. Verursacht werden solche Wunden z.B. durch Tretminen o.ä. Daher handelt es sich beim Gasbrand auch vor allem um Kriegsverletzungen.
- Die Toxine können sich im Körper ausbreiten. Die betroffenen Gewebe müssen entfernt werden, Extremitäten eventuell amputiert werden, Gasbrandwunden am Rumpf enden oft tödlich.
- Therapie: Antitoxin-Gabe
- Clostridium perfringens kann auch als Lebensmittelvergifter wirken. Auch dann ist das wirkende Toxin die Lecithinase, die oral eingenommen aber lediglich eine milde Darmreizung hervorruft. Die Therapie ist in diesem Fall lediglich der Ersatz von Elektrolyten und Flüssigkeit. Ausgelöst wird diese Lebensmittelvergiftung durch verdorbene Konserven und eingeschweißte Nahrung, Pökelsalz (Nitrit wird bei O<sub>2</sub>-Gegenwart zum Nitrat oxidiert, wodurch eine anaerobe Atmosphäre entsteht.) und Wurstwaren.

### **Clostridium tetani**

- Intoxikationserreger
- etwas aerotolerant
- Das Tetanus-Toxin ist das zweitstärkste bakterielle Toxin; 10<sup>-10</sup> g sind tödlich.
- Produktion von Exotoxinen (Neurotoxinen), wenn der Erreger in offene Wunden gelangt. Das Tetanusspasmin diffundiert die Markscheiden der Nerven aufwärts bis ins ZNS. Dort blockiert es die regulierenden und hemmenden Synapsen, die die Feinkoordination regeln. Das hat zur Folge, daß sich die eintretenden Muskelkrämpfe nicht wieder lösen können. Es kommt zu einer irreversiblen Schädigung der Nervenzellen.
- Bei einer Infektion sind von den Muskelkrämpfen zuerst das Gesicht, der Hals und der Rumpf betroffen. Da auch die Brustmuskulatur betroffen ist, ist keine Atmung mehr möglich und der Patient muß künstlich beatmet werden.
- Um die Muskelkrämpfe lösen zu können, müssen medikamentös sämtliche Verbindungen zur motorischen Endplatte ausgeschaltet werden. Dies hat zur Folge, daß Hospitalismuskeime Sekundärinfektionen auslösen können.
- Letalität: 70%, meist durch Atemlähmung
- Antikörper gegen das Tetanus-Toxin werden von der Mutter auf das Kind übertragen, die noch ca. 3 Monate wirksam sind. Erst danach ist eine Schutzimpfung durchzuführen.
- Im Zweifelsfall, ob Impfschutz besteht, wird eine passive Serumtherapie durchgeführt und das Tetanustoxoid verabreicht. Es kommt in diesem Fall zu keiner Neutralisationsreaktion.
- Die Maus bekommt bei einer Tetanus-Infektion die gleichen Symptome wie der Mensch. Aus diesem Grund werden Mäuse dazu verwendet, ein passendes Antiserum herauszufinden. Einige Mäuse werden mit dem infektiösen Material des Menschen infiziert und jeder Maus wird ein anderes Antiserum verabreicht. (Mäuseschutzversuch)

### **Clostridium botulinum**

- ein noch stärkeres Toxin als das Tetanus-Toxin
- Es kommt zur Lähmung jeglicher motorischen Aktivität. Das betrifft auch die Atemmuskulatur ⇒ Ersticken
- Lebensmittelvergiftung
- Kommt in Europa nicht vor.

### **Clostridium difficile**

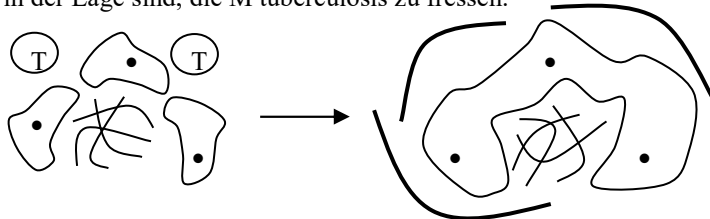
- natürlicher Darmbewohner in geringer Konzentration
- multiresistent
- Der Erreger gibt ein schleimhautschädigendes Toxin ab, welches vom gesunden Menschen nicht bemerkt wird, weil es in zu geringer Konzentration vorliegt. Ist allerdings die natürliche Darmflora z.B. durch eine orale Antibiotikatherapie geschädigt, so steigt die Konzentration des Toxins, da Cl. difficile selbst nicht durch das Antibiotikum abgetötet wird. Das Toxin greift die Darmschleimhaut an, und bildet eine Pseudomembran aus Fibrin und Leukozyten ⇒ *antibiotika assoziierte pseudomembranöse Kolitis* (= Entzündung des Dickdarms)
- Therapie: Antibiotika absetzen, Elektrolytersatz

## Mykobakterien

- große, schlanke, Stäbchen, 4-6 µm
- Die Bakterien besitzen einen grampositiven Zellwandaufbau, sind aber nicht grampositiv. Sie haben um ihre Mureinschicht eine Hülle aus Fetten, Wachsen, Lipiden und Proteinen. Die Farbkomplexe der Gramfärbung können sich daher nicht in die Mureinschicht einlagern.
- Im Praktikum wird der *M. phlei* verwendet, der apathogen und dem *M. tuberculosis* unterm Mikroskop und in Kultur sehr ähnlich ist.
- Kolonien: krümelig, grisselig, produzieren Farbstoffe
- Die Hülle schützt die Bakterien vor dem Erkantwerden durch das körpereigene Immunsystem.

## *Mycobacterium tuberculosis*

- Sie bilden keine Toxine, sondern ernähren sich von ihrer Umgebung. (⇒ Lysis von Geweben)
- In Kultur benötigen sie Glycerin zum Wachsen
- Unterm Mikroskop wachsen die Bakterien zopfartig.
- Die Tuberkulose-Bakterien sind zu Nestern zusammengelagert  
Ursache: Sie besitzen den *Cord-Faktor*: eine chemische Substanz in der Hülle führt zur Nesterbildung. Der Cord-Faktor stellt den Pathogenitätsfaktor dieser Bakterien dar. Ohne den Cord-Faktor sind sie nicht pathogen.
- Generationszeit: 24-36 Stunden ⇒ Anzüchten einer Kultur dauert ca. 3 Wochen (der Aufbau der Hülle nimmt viel Zeit in Anspruch)
- Das Immunsystem eines gesunden Menschen kann mit den Erregern fertig werden. Es ist eine gewisse Prädisposition nötig, damit der Erreger virulent sein kann. Außerdem ist es von der Dosis der Erreger abhängig, ob es zu einer Erkrankung kommt oder nicht.
- Disponierte Personen sind Immungeschwächte, z.B. HIV-Patienten, Personen ohne Milz, Tumorpatienten, Personen mit Mangel- und Unterernährung.
- *M. tuberculosis* behindert die Phagolysozymfusion bei der Phagozytose und es können wegen der Hülle keine Antikörper gebildet werden ⇒ es ist sehr schwer ihn abzutöten.
- Bei der Lungentuberkulose lysieren die Erreger das Lungengewebe.
- Abwehrmaßnahmen: Die T-Helfer-Zellen aktivieren die Phagozyten durch Ausschüttung von Interleukinen, die dann erst in der Lage sind, die *M. tuberculosis* zu fressen.



Die Zellgrenzen zwischen den Phagozyten verschmelzen zu vielkernigen Makrophagen. Aus Bindegewebszellen und Fibrinoblasten kann sich noch eine äußere Hülle bilden. Das ganze Gebilde nennt man einen *Granulom (Tuberkulon)*. Er kann eine Größe von 100 µm und mehr erreichen und in ihm können die Tuberkulose-Erreger jahrzehntelang existieren. Daher kann bei älteren Leuten (> 60 Jahre) eine Tuberkulose wieder aufflammen, wenn das Abwehrsystem geschwächt ist.

- *produktive Tbc*: Das Therapieziel ist eine Eindämmung des Erregers durch Granulome
- *exsudative Tbc*: Es kommt zur Einschmelzung von Körpergewebe, wenn das Abwehrsystem nicht in Ordnung ist. Gewebe werden großflächig zerstört und der Erreger kann sich über die Lymphe, das Blut oder durch Auswachsen in andere Gewebe verbreiten
- *primäre Tbc*: Die Tuberkulose entsteht dort, wo sich die Erreger zuerst festsetzen.
- *sekundäre Tbc*: Die Tuberkulose weitet sich auf andere Organe aus.
- *offene Tbc*: Der Erreger können nach außen gelangen, z.B. Lungentuberkulose
- *geschlosssene Tbc*: Der Erreger kann nicht nach außen gelangen, z.B. Knochentuberkulose
- primär chronische Erkrankung: *M. tuberculosis* führt durch Tröpfcheninfektion zur Lungentuberkulose  
Bei der Lungen-Tbc gibt es keine spezifischen Krankheitserscheinungen außer eine Lungensymptomatik.  
*M. bovis* ist der Erreger der Rindertuberkulose. Es handelt sich hier um eine echt Zooanthroponose, da der Erreger vom Tier auf den Menschen übertragen wird und sowohl Tier als auch Mensch daran erkranken. Es kommt zu einer Darmtuberkulose durch essen von infiziertem Fleisch (heute nicht mehr!)



- Die Tuberkulose ist auch auf Meerschweinchen und Kaninchen übertragbar. Meerschweinchen reagieren auf die Erreger hoch empfindlich und werden daher zur Diagnostik eingesetzt. Der Erreger wird subkutan injiziert und nach einer Woche zeigen sich Tuberkulosen in den verschiedenen Organen.
- Tuberkulose ist nicht vertikal übertragbar.
- Pro Jahr sterben ca. 3-8 Mio. an Tuberkulose. Die Letalität liegt bei 20%. Erfolgt eine Therapie, dann nur bei 5%
- 20 000-30000 Neuerkrankungen pro Jahr
- Prävalenz: 30000 Erkrankte
- Dauer der Therapie: 1 Jahr im Durchschnitt

### Tuberkulin-Test

Überprüfung, ob spezifische T-Helfer-Zellen vorhanden sind. Der Test wird nur im Tuberkuloseverdachtsfall durchgeführt.

Tuberkulin ist ein Protein aus der Hülle des *Mycobacterium tuberculosis*, das intrakutan injiziert wird. Vor und nach der Injektion wird die Dicke der Haut überprüft. Bei einem positiven Tuberkulin-Test muß die Haut dicker geworden sein, weil sich in der Haut Granulome gebildet haben müssen. Es handelt sich hierbei um eine allergische Reaktion vom Typ 4 (verzögernder Typ), weil die Veränderung der Haut nach ca. 48 Stunden eintritt. Fällt der Test negativ aus, d.h. daß die Testperson keine sensibilisierten T-Helfer-Zellen besitzt, so ist sie noch nicht bzw. schon lange nicht mehr mit einem Tuberkulose-Erreger in Kontakt gekommen.

Ein positiver Testausfall besagt bloß, daß der Patient bereits Kontakt mit dem Erreger hatte. Diese Personen müssen weiter beobachtet werden, bis sich ein eindeutiges Testergebnis ergibt:

- Besteht keine Tuberkulose-Infektion, dann bauen sich die sensibilisierten T-Helfer-Zellen mit der Zeit ab und der Test fällt negativ aus.
- Das positive Testergebnis manifestiert sich und es entwickelt sich eine Tuberkulose.

### Schutzimpfung

BCG-Impfstoff (= stabiler Impfstamm); es handelt sich um einen Lebendimpfstoff, bei dem die Erreger mit der Zeit absterben. Er induziert die Bildung von sensibilisierten T-Zellen. Der Impfschutz beträgt etwa 50% und wird nur bei Risikopatienten angewendet. Die Impfung wird nur durchgeführt, wenn ein vorheriger Tuberkulin-Test negativ ausgefallen ist. Die Impfung erfolgt auch intrakutan.

### Therapie

Normale Antibiotika sind gegen *M. tuberculosis* nicht wirksam. Statt dessen werden Antituberkulotika verwendet, die den Erreger abtöten.

	Standardschema	Dauer	Kurzschema	Dauer
Initialphase	Isoniazid (INH) (Basistherapeutikum) Rifampicin (RMP) (Antibiotikum) Ethambutol (EMB)	2 Monate	Isoniazid Rifampicin Ethambutol Pyrazinamid (PZA)	2 Monate
Fortsetzungsphase	Isoniazid Rifampicin	7 Monate	Isoniazid Rifampicin	4 Monate

Durch die lange Einnahmedauer kann es zu Arzneimittelallergien und zu Resistenzen des Erregers kommen. Bei Tuberkulose ist auch eine Therapie der Begleitumstände nötig.

## Antibiotika

Ende 19. Jh.	Robert Koch Louis Pasteur
1906	Paul Ehrlich „Chemotherapie mit dem Prinzip der selektiven Toxizität“
1935	Gerhard Domagk Prontosil als erstes Sulfonamid
1928	Sir Alexander Flemming Penicillin G aus <i>Penicillium notatum</i> Nobelpreis für Medizin 1945

Prinzipien:

1. Bakterizidie = irreversible Schädigung und Abtötung der Bakterien  
⇒ bei geschwächtem Immunsystem, Sepsis, ...
2. Bakteriostase = reversible Hemmung des Wachstums einer Bakterienpopulation  
⇒ Mithilfe des Immunsystems, bei gut durchbluteten Geweben, alleine nicht zur Abtötung fähig

Persister = Bakterien, die den Antibiotikaangriff überstehen, da sie sich in einer anderen Stoffwechselphase befanden. Um auch diese Bakterien abzutöten ist eine Antibiotika-Therapie lange genug durchzuführen.

Spektrum: Schmalspektrum-Antibiotika: auf wenige Bakterienarten beschränkt; z.B. Penicillin G  
Breitspektrum-Antibiotika: auf viele Bakterienarten wirksam; z.B. Tetracycline

### Resistenz:

- a) natürliche Resistenz = Bakterien sind resistent, ohne einen vorherigen Kontakt mit dem Antibiotikum gehabt zu haben. (Bsp.: Enterobakterien gegen Penicillin G)
- b) erworbene Resistenz = Auf einen Teil von Stämmen begrenzt, durch Mutation entstanden  
Ursache: Selektionsvorteil durch Antibiotika ausgelöst: Antibiotika steigern **nicht** die Selektionsrate !!!

### Resistenzmechanismen:

- 1) Inaktivierung der Arzneistoffes; das Antibiotikum wird durch mikrobielle Enzyme in seiner Struktur so verändert, daß es seine antibakterielle Aktivität verliert. Bsp.:  $\beta$ -Laktamasen; es sind ca. 100 Arten bekannt. Es kommt zur Aufspaltung des  $\beta$ -Laktamrings.
- 2) Verminderte Permeabilität: Versperrter Weg zum Angriffspunkt; Arzneistoff kann z.B. die Zellwand nicht durchdringen. (Penicillin G und V; Tetracycline können durch aktivenTransport aus der Zelle hinaustransportiert werden)
- 3) Verminderte Affinität: das Antibiotikum wird nicht mehr an das Zielmolekül gebunden; Wirkstoff kann z.B. nicht mehr an Gyrase binden
- 4) Veränderter Stoffwechsel: das Antibiotikum kann die Funktion des Zielenzym nicht mehr vital beeinträchtigen (alternativer Stoffwechselweg oder mutative Veränderung des Zielenzym), z.B. bei Sulfonamiden.

### Resistenzübertragung:

- 1) Resistenzplasmide: Plasmide enthalten R-Faktoren, wenn sie für Resistenzen kodieren.
  - a) Transformation } gram(+)
  - b) Transduktion } gram(+)
  - c) Konjugation } gram(-)
  - a) freie DNA entsteht z.B. durch zertrümmerte Bakterien und wird durch kompetente Zellen aufgenommen; Bsp.: Kapselbildung von Pneumokokken
  - b) Spenderzelle benötigt einen  $F^+$ -Faktor, um einen Plasmaschlauch zur Empfängerzelle ausbilden zu können. Ein Einzelstrang des Plasmides wird auf jede Zelle verteilt, anschließend erfolgt die Ergänzung zum Doppelstrang. Die Konjugation findet nicht nur zwischen Bakterien einer Art statt.

- 2) Transposons: „springende Gene“; DNA. Abschnitte, die sich an unterschiedlichen Orten aufhalten können. Sie können auch auf Plasmide gelangen und dann durch Transformation, Transduktion oder Konjugation verbreitet werden.

Enterobacteriaceae Pseudomonaceae Staphylokokken Enterokokken	}	Problemkeime, weil sie häufig Resistenzen aufweisen und dadurch oft nosokomiale Infekte hervorrufen. Sie sind multiresistent. Bei 5% aller Krankenhauspatienten treten Infektionen durch Hospitalismuskkeime auf. 50% sind HWI (Katheter), 20% sind Pneumonien (künstl. Beatmung). Außerdem sind Wundinfektionen relativ häufig. Risikopatienten sind ältere Personen, chronisch Kranke, Diabetiker, Alkoholiker, u.a.
--	---	---

Tiermast als Erzeuger von Resistenzen: Antibiotika werden den Tieren zur Infektionsprophylaxe und zur Wachstumsbeschleunigung verabreicht. Dadurch kommt es zur Resistenzbildung der Bakterien. Auf den Menschen werden diese Bakterien durch Tierprodukte und Wasser aus diesen Gegenden übertragen.

one-step-Resistenz: Resistenz vom Streptomycin-Typ: erfolgt schnell  
multipel-step-Resistenz: Resistenz vom Penicillin-Typ: langsame, stufenweise Entwicklung (in mehreren Mutationsschritten)

Resistenzbestimmung: 1. Bevor der Krankheitserreger bekannt ist, wird mit einer „kalkulierten Therapie“ begonnen.  
 2. Wenn das Laborergebnis bekannt ist, wird das Antibiotikum angepaßt.

Kenngößen von Antibiotika:

MHK = Minimale Hemmkonzentration; niedrigste Wirkstoffkonzentration, bei der kein bakterielles Wachstum mehr erkennbar ist (⇒ Bakteriostase).

MBK = Minimale bakterizide Konzentration; niedrigste Wirkstoffkonzentration, welche die eingesäte Bakterienzahl um mindestens 99,9% abtötet.

**Pharmakologie**

1. Pharmakokinetik = Einfluß des Organismus auf das Arzneimittel

Liberation	(Freisetzung)
Absorption	(Resorption)
Distribution	(Verteilung) Darm ⇒ Leber ⇒ Blutkreislauf
Metabolismus	(Verstoffwechslung) ⇒ first-path-Effekt
Exkretion	(Ausscheidung) Urin, Leber, Galle, Darm

Anpassung der Dosierung z.B. bei schlechter Nierenfunktion schlechter Leberfunktion	}	Kumulation des Arzneistoffs unzureichender Anreicherung im Plasma
--	---	--

2. Pharmakodynamik = Einfluß des Arzneimittels auf den Organismus  
 Metabolisierung  
 Interaktion von Antibiotika mit anderen gleichzeitig gegebenen Medikamenten.

**Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)**

1. als Folge der Beeinflussung der Normalflora; Nebenwirkungen im Sinne der Hauptwirkung  
 Fakultativ pathogene Keime können wuchern und pathogen werden  
 ⇒ AAPC = antibiotikaassoziierte pseudomembranöse Kolitis  
 ⇒ Herzheimer-Reaktion: Schweißausbrüche, Herzasen, Schüttelfrost (Endotoxin-Reaktion)
2. als Folge einer Interaktion mit Eukaryontenzellen
  - a) Toxische UAW:  
 Alle toxischen Effekte sind dosisabhängig und setzen keine vorherige Sensibilisierung voraus. Sie sind häufig Folge einer absoluten oder relativen Überdosierung oder einer unsachgemäßen Applikation
  - b) Allergische UAW; treten nur bei Prädisposition ein, nicht dosisabhängig, vorheriger Kontakt mit Arzneimittel ist nötig.
  - c) Teratogene UAW;
    - fruchtschädigend durch mutagene Wirkung oder durch toxische Schädigung während der Organogenese.

### Konsequenzen beim Auftreten von UAW

z.B. Allergie: Absetzen (Gefahr eines anaphylaktischen Schocks)

Candidasis: lokale Behandlung, Fortsetzung der Antibiotika-Therapie

### **Kombinationen von Antibiotika**

- Steigerung der Antibakteriellen Aktivität
- Spektrumserweiterung
- Resistenzverzögerung
- Verminderung der Toxizität (niedrigere Dosierung des toxischen Partners)

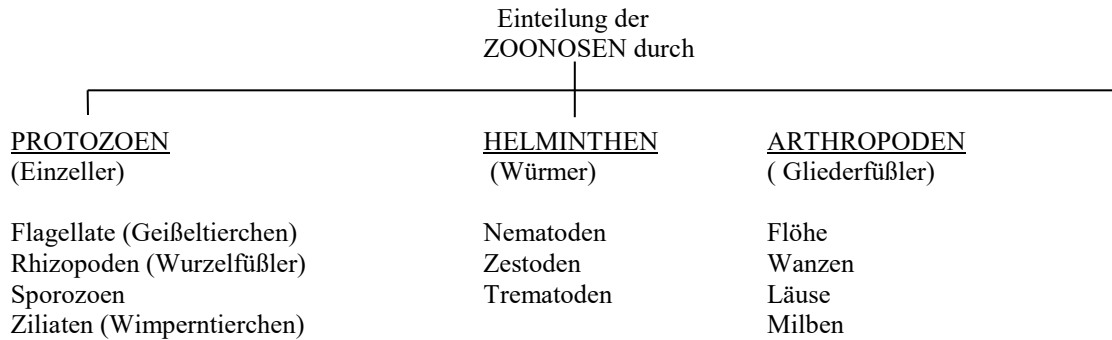
### sinnvoll:

- $\beta$ -Laktam-Antibiotika + Aminoglykoside
- Sulfonamid + Trimetoprim
- „allgemeine Antibiotika“ + spezielle Antibiotika (z.B. Anaerobiermittel)
- Kombination verschiedener Antituberkulotika

### nicht sinnvoll:

- $\beta$ -Laktam-Antibiotika + bakteriostatische Antibiotika

## Parasiten



Die Klassenunterteilung der PROTOZOEN erfolgt nach der Art des Fortbewegungsapparates.

Rhizopoden: Fortbewegung durch Pseudopodien  
Sporozoen: Fortbewegung durch Kontraktion des Zytoskeletts.

Wirtswechsel: Zur Entwicklung bestimmter Stadien des Parasiten sind andere Bedingungen nötig, als sie im 1. Wirt gegeben sind, z.B. Temperatur o.ä. Der Parasit geht auf einen 2. Wirt über, bei dem es sich meistens um ein Beutetier des 1. Wirtes handelt, so daß der Parasit auf indirektem Weg wieder in den 1. Wirt gelangt.

Endwirt: Derjenige Wirt, in dem die erwachsene Form des Parasiten zu finden ist und wo die Zygotenbildung, also die geschlechtliche Fortpflanzung stattfindet.

Zwischenwirt: Derjenige Wirt, in dem die Reifung der Zwischenstadien stattfindet. In der Regel kommt es zur Schädigung des Zwischenwirtes.

## Sporozoen

**Sporozoa**                      *Toxoplasma*  
   *Plasmodium*

### Toxoplasmodien

Erreger: *Toxoplasma gondii*; ca. 5-6 µm lang und 3-4 µm breit.

Der Endwirt dieses Parasiten ist die Katze. Sie nimmt ihn durch das Futter auf. Der Erreger dringt durch das Darmepithel ein und vermehrt sich in einer Zelle. Es bildet sich eine Pseudozyste (= Zelle, die mit Parasiten ausgefüllt ist). Die Pseudozyste platzt und die Parasiten verteilen sich auf neue Zellen. Dadurch werden neue Zellen infiziert und der Parasit kann sich weiter vermehren. Die Phase dauert etwa 3 Wochen. Die Symptome der Katze beschränken sich auf pastösen Kot der Katze, was aber häufig unerkant bleibt. Im Endwirt differenzieren sich die Parasiten zu männlichen und weiblichen Toxoplasmodien. Sie bilden eine Zygote, die Oozyste, die mit dem Kot ausgeschieden wird. Diese Oozyste ist 5-10 µm groß. Die Oozyste kann sich nur bei Raumtemperatur weiterentwickeln. In der Zygote bilden sich zwei Sporozysten, die je vier Parasiten enthalten. In diesem Stadium der Sporolierung sind die Erreger infektiös und können die in diesem Zustand auch Jahre lang bleiben.

Schweine, Schafe und Nagetiere dienen als Zwischenwirte und nehmen die Erreger auf. Auch der Mensch kann hier als Zwischenwirt dienen. Die Erreger dringen in die Darmschleimhaut und von dort in die Blutbahn ein und gelangen in die quergestreifte Muskulatur. Es gibt zwei Möglichkeiten des weiteren Verlaufs:

1. Es sind Antikörper vorhanden: Die Sporozysten werden durch Bindegewebe eingekapselt und es entsteht eine Zyste, die mit Parasiten gefüllt ist. Diese Zyste kann mehrere 100 µm groß werden. Die Parasiten sind noch immer infektiös, werden aber durch die Zyste in Schach gehalten.
2. Es handelt sich um einen Erstkontakt. Der Parasit vermehrt sich in den Muskelzellen, die Zellen platzen und die Parasiten verteilen sich auf weitere Zellen. Als Krankheitssymptome treten Fieber und Gliederschmerzen und Schwächegefühl auf. Aufgrund der Symptome wird eine Toxoplasmose daher auch häufig mit einer Grippe verwechselt. Es kommt zur Abwehr der Parasiten und zur Antikörperbildung.

Problematisch wird eine Toxoplasmose für Schwangere, da der Erreger plazentagängig ist. Daher ist bei einer Schwangerschaft eine Voruntersuchung auf Antikörper durchzuführen. Bis zum 4. Monat einer Schwangerschaft kann es zur Fruchtresorption kommen. Ab dem 4. Monat kommt es zu Organentwicklungsschäden, zu Entzündungen im Rückenmarkskanals, der dadurch verengt wird und das Hirndrucksyndrom (= Hydrocephalus internus) hervorruft. Die meisten dieser Kinder sterben im ersten oder zweiten Lebensmonat, kaum ein Kind erreicht das Erwachsenenalter. Bei etwa jeder 1000. Schwangerschaft findet eine Toxoplasmose statt. Die Gefahr, sich zu infizieren besteht vor allem beim Reinigen des Katzenklos und beim Essen von rohem Fleisch von Schwein und Schaf.

Es gibt keine Schutzimpfung. Im Alter von 20-30 Jahren sind etwa 25% der Bevölkerung durchseucht. Im Alter von 60 Jahren sind es bereits 90 %.

## Malaria

Der Überträger der Malaria ist die *Anopheles-Mücke*. Es gibt vier unterschiedliche Erreger, die verschiedene Arten der Malaria hervorrufen:

Plasmodium vivax/ Plasmodium ovale	Malaria tertiana (Dreitagefieber)
Plasmodium malariae	Malaria quartana (Viertagefieber)
Plasmodium falciparum	Malaria tropica

Über 100 000 000 Menschen erkranken pro Jahr an Malaria. Die Hälfte der Menschen ist der Krankheit ständig ausgesetzt. Sie kommt in den Tropen, in Mittel- und Südamerika und in den Monsun-Gebieten vor. Die Malaria tritt in dauerhaft feuchten, warmen Ländern auf. Die Weibchen der Anopheles-Mücke legen ihre Eier in stehende Süßgewässer. In einigen Ländern wurde versucht, die Anopheles-Mücke mit DDT zu vernichten. Diese sind aber relativ schnell resistent geworden. DDT ist nicht biologisch abbaubar und wird über die Nahrungskette durch den Menschen aufgenommen. In manchen Ländern ist es gelungen, durch Trockenlegung von Gewässern, die Malaria auszurotten.

Bei der Malaria ist die Mücke der Endwirt und trägt den Erreger in den Speicheldrüsen. Durch einen Stich wird der Erreger mit dem Speichel auf den Zwischenwirt Mensch übertragen. Der Erreger befällt die Leberzellen, vermehrt sich dort, die Zellen zerplatzen und neue Leberzellen werden angegriffen. Die hepatische Zyklus verläuft ohne Symptome und stellt die Inkubationszeit dar. Der Erreger gelangt dann ins periphere Blut und befällt die Erythrozyten, in denen sich der Parasit wieder vermehrt. Es kommt nun zu starkem schubweisen Fieber, das durch die Phagozytose von zerstörten Erythrozyten und Parasiten hervorgerufen wird. Da sich die Parasiten synchron vermehren und so immer eine erhebliche Menge an Parasiten gleichzeitig freigesetzt wird kommt es zu den Fieberschüben.. Diese Phase kann einige Wochen andauern.

Letalität: *Malaria tropica*: unbehandelt ca. 70%, da etwa 20% der Erythrozyten befallen werden. Durch den erheblichen Verlust an Erythrozyten kommt es zu einer mangelhaften Sauerstoffversorgung der Gewebe und Organe (Hypoxie). Zellen sterben ab. Durch die einsetzende Gärung wegen Sauerstoffunterversorgung kommt es zu einer Übersäuerung der Gewebe, wodurch weitere Zellen zerstört werden. Die Erythrozyten werden durch die Parasiten auf ihrer Oberfläche verändert, so daß die kohäsiv und adhäsiv werden, was zur Folge hat, daß sie verklumpen und Verstopfungen der Gefäße verursachen. Dadurch herrscht in bestimmte Gewebeteilen wieder Hypoxie.

Malaria tertiana	} 1% Letalität, da nur 1-2% der Erythrozyten befallen werden.
Malaria quartana	

In einigen Erythrozyten kommt es zur Bildung von männlichen und weiblichen Plasmodien, die bei einem erneuten Mückenstich von der Anopheles-Mücke wieder aufgenommen werden kann. In ihr kann es dann zur Zygotenbildung kommen, wodurch der Kreislauf wieder geschlossen ist.

### Malaria quartana:

Die Fieberschübe treten bei dieser Malaria alle 72 Stunden auf.

In den Erythrozyten kann es zur Ausbildung von persistierenden Dauerformen kommen. Daher kann die Malaria auch nach Jahren wieder aufbrechen.

### Malaria tertiana:

Die Fieberschübe treten alle 48 Stunden auf.

Dauerformen können in der Leber gebildet werden.

### **Diagnose:** Erregernachweis im Blutausstrich

Unterscheidung der verschiedenen Malariaerreger:

	Siegelringform		Geschlechtsformen
Plasmodium vivax/ ovale (Malaria tertiana)	Durchmesser des Siegelrings: Radius des Erythrozyten (⇒ groß)	Schüffnersche Tüpfelung (= Abbauprodukte der Erythrozyten)	
Plasmodium malariae (Malaria quartana)	Durchmesser des Siegelrings: Radius des Erythrozyten (⇒ groß)	Äquatoriale Anordnung der Parasiten; „Bauchbinde“ keine Tüpfelung	
Plasmodium falciparum (Malaria tropica)	mehrere kleine Siegelringe	nichts besonderes	Bananen-/ Sichelform

Im Blutbild können die befallenen Erythrozyten geschwollen sein und somit größer erscheinen als die normalen Erythrozyten.

### Therapie

Es gibt keinen Impfstoff gegen Plasmodien, aber es kann eine Chemoprophylaxe durchgeführt werden.

Therapeutika bei einer Erkrankung: greifen erythrozytäre Schizogoniestadien an

1. 4-Aminochinolone (schon viele Resistenzen), 1x pro Woche
  2. Chinin
  3. Mefloquin
  4. Halofantrin
- } täglich

1.-3. können auch zur Prophylaxe angewendet werden, 4. nur zur Therapie.

Durch diese Therapeutika werden nur die Parasiten aus den Erythrozyten abgetötet, nicht aber die, die bei der Malaria tertiana in der Leber sitzen. In diesem Fall muß Primaquin zur Therapie eingesetzt werden.

Therapeutika zur Prophylaxe: Proguanil (wird im Körper umgebaut, ist erst dann wirksam)  
Pyrimethamin (tierische Reduktase, daher nicht in der Schwangerschaft einsetzen)

Therapiebeginn: 1-2 Wochen vor Reiseantritt

Therapieende: 3 Wochen nach Reiseende (⇒ Dauer der Inkubationszeit)

### Rhizopoda

#### Entamoeba histolytica

Der Entamoeba histolytica ist der Erreger der Amöben-Ruhr, einer tropischen Krankheit, die eine invasive Darminfektion hervorruft, bei der der intakte Dickdarm von Parasiten angegriffen wird.

Man unterscheidet je nach Verlaufsform die Darm-Amöbiasis und die Leber-Amöbiasis, bei der Abszesse in der Leber gebildet werden, die operativ entfernt werden müssen.

Amöben vermehren sich durch Zweiteilung. Dem Darminhalt wird im Dickdarm Wasser entzogen und um sich vor dem Austrocknen zu schützen bilden die Amöben Zysten im Darm. Eine Zyste enthält mehrere Amöben, die dann mit dem Kot ausgeschieden werden. Sie gelangen durch die Kanalisation wieder ins Trinkwasser und werden vom Menschen aufgenommen. Die Amöben gelangen wieder in den Darm und schlüpfen dort aus.

Die bisher beschriebenen Vorgänge führen nicht zu einer Erkrankung. Solche Infektionen können Jahre bestehen, spontan erlöschen oder können auch zu einer Amöbenerkrankung führen. Hierbei ändern die Amöben ihren Charakter und dringen in die Dickdarmschleimhaut ein und zerstören durch histolytische Enzymen Gewebe, so daß Geschwüre auftreten.

Klinische Erscheinungen: Einzelne kleine Geschwüre können symptomlos bleiben, größere und zahlreichere Geschwüre führen zu Leibschmerzen, Druckschmerzhaftigkeit der Bauchdecke und manchmal zu Durchfällen (Amöben-Ruhr). Ein Großteil der invasiven Infektionen ist jedoch nicht von Durchfällen begleitet. Häufig wechseln Durchfälle und Obstipationen ab. Größere Ulzera im Darm bluten häufig, der gereizte Darm sezerniert Schleim. Schleim- und Blutbeimengungen sind sehr charakteristisch für eine Amöbeninfektion des Darms. Wenn das Gewebe der Darmwand befallen ist, können Amöben auch in Blut und Lymphgefäße eindringen und in andere Organe verschleppt werden. Auch dort führen sie zu Einschmelzungen von Gewebe. Es bilden sich Amöbenabszesse. Diese sind in der Leber am häufigsten. Diese sind in der Leber am häufigsten; nicht selten entstehen sie, ohne daß die Infektion des Darms zuvor klinisch in Erscheinung getreten wäre.

### Flagellata

#### Trichomonas vaginalis (Erreger der Trichomoniasis)

- 4 Geißeln, die vom Basalkörperchen ausgehen und 1 Geißel, mit undulierender Membran, die mit dem Leib verbunden ist. (⇒ wellenförmige Bewegung der Geißel).
- Der Achsenstab aus Proteinen gibt dem Tier die Birnenform.
- Vermehrung durch Längsteilung.

Bei einer Infektion mit Trichomonas vaginalis treten beim Mann keine Krankheitserscheinungen auf, allerdings besitzt er Erregerreservoirs und scheidet die Erreger damit auch aus.

Bei der Frau kommt es zu einem eitrigen Infekt der Vaginalschleimhaut. Sie hat grünlichen Ausfluß, der einen fischartigen Geruch hat.

Therapie: Eine einmalige Therapie mit Imidazol ist ausreichend.

Etwa 30% der Frauen sind mit dem Erreger belastet

## **Trypanosoma („Bohrleib“)**

### **Trypanosoma brucei**

- gewundener Körper
- 1 Geißel mit langer undulierender Membran
- Blutparasit
- hat als Gewebeparasit eine rundlich Form, keine undulierende Membran und keine Geißel mehr.
- Überträger der Schlafkrankheit durch die Tsetse-Fliege (blutsaugende Stechfliege) (tropisches Afrika)
- kommt auch bei Tieren vor, wird dann als „Nagana-Seuche“ bezeichnet
- In Afrika treten pro Jahr etwa 8000 Fälle auf
- Diagnose: Erregernachweis im Blut
- Krankheitssymptomatik: Durch den Erreger im Blut kommt es zu Fieber, was oft mit Malaria verwechselt wird. Das Abwehrsystem bildet Antikörper gegen den Parasiten. Nach etwa 14 Tagen sind genug Antikörper gebildet, das der Erreger abgetötet werden könnte, dieser allerdings ändert seine antigene Oberflächenstrukturen aus und die Krankheit beginnt praktisch von vorne. So kommt es alle 14 Tage zu Fieberschüben. Nach Monaten oder Jahren dringen die Erreger ins ZNS ein und rufen neurologische Schäden hervorrufen. Es kommt zur Bewußtlosigkeit, was oft in einem Koma endet.
- Eine Therapie ist nur in der Blutphase möglich (1. Stadium)

### **Trypanosoma cruzi**

- lanzettförmiger Körper mit langgestrecktem Zellkern, keine undulierende Membran
- Erreger der Chagas-Krankheit; südamerikanische Krankheit, durch Raubwanzen übertragen
- Wanzen halten sich an feuchten, warmen Orten, z.B. Betten, auf
- Die Parasiten werden durch den Kot der Raubwanze übertragen, dringen aktiv in kleine Hautrisse ein und gelangen durch das Blut in die Herzmuskulatur und in die glatte Darmmuskulatur. In den Gewebszellen kommt es zur Vermehrung und zur Zerstörung der Zellen. Dadurch wird das autonome Nervensystem betroffen und es kommt zu Funktionsstörungen, wie z.B. Herzrhythmusstörungen.
- Prävalenz: 30 000 000 Menschen

## **Leishmanien**

- Erreger der viszeralen (= die Eingeweide betreffend) Leishmaniose
- Gewebsparasiten, 2-4 µm groß; Innere Organe und phagozytierende Zellen werden befallen
- Disposition: schlechte immunologische Abwehr, Ernährungsmangelzustände
- Vorkommen: Afrika, naher Osten
- Überträger: „Engelsmücken“ übertragen beim Blutsaugen die Parasiten, die sofort Phagozyten befallen. Dadurch sind das Knochenmark, die Milz und die Leber geschwollen, die Haut ist braun gefärbt und trocken.
- Nachweis: Parasiten aus dem Knochenmark.
- Die Krankheit kann unbehandelt oft tödlich enden, allerdings verursacht durch zusätzliche Infektionen wie Sepsis, Tuberkulose oder Pneumonien.

## **Helminthes**

*Plattwürmer (=Platoda)*

Egel (=Trematoda); kleinsten Parasiten, produzieren die größten Eier

Bandwürmer (= Cestoda); längsten Parasiten, produzieren die kleinsten Eier

*Rund- oder Fadenwürmer (= Nematoda)*

### **Trematoda (Egel)**

- praktisch zweidimensional gebaut
- keine Blutsauger; sie absorbieren durch die Haut herumschwimmende Nahrungspartikel
- zwittrig



## **Schistosoma**

- Eine Ausnahme bilden die Schistosoma (Pärchenegel): sie sind nicht zwittrig. Die Weibchen erscheinen durch Aufrollen fadenförmig und die Männchen bilden eine Rinne, in der sich das Weibchen aufhält (sie leben in strenger Monogamie). Die Weibchen sind größer als die Männchen.
- Erreger der Blasen- und der Darmbilharziose
- Sie parasitieren in Blutgefäßen der Endstrombahn.
- Größe: ~ 1 cm lang und 1 mm breit ⇒ aufgrund der Größe der Parasiten versagt die Phagozytose. Sie rufen Entzündungen in den Kapillaren hervor, was zu Gewebsschäden führt. Zur Bekämpfung der Erreger sondern die basophilen Granulozyten Enzyme ab. Es kommt zu allergischen Reaktionen.
- Das Weibchen produziert Eier, um sich zu vermehren (Ei > 100 µm). Damit sich die Eier weiterentwickeln können, müssen sie ins Wasser. Durch Enzyme lysieren sich die Eier ins nächste Hohlorgan und werden durch die Blase oder den Darm nach draußen transportiert. Der Mensch scheidet die Eier aus, diese gelangen durch die Kanalisation ins Wasser und aus dem Ei entwickelt sich eine Larve (wenige mm groß). Die Larven dringen in Schnecken ein und können sich dort durch Sprossung vermehren. Die Larven verlassen die Schnecken wieder und gelangen ins Wasser. Treffen sie dort auf einen Menschen, dringen sie aktiv durch die Haut ein und erzeugen an der Eindringstelle eine allergische Reaktion („Badedermatitis“). Die Larven werden in der Blutbahn verteilt. Treffen sich ein Männchen und ein Weibchen, beginnt der Zyklus wieder von vorne.
- Erregernachweis: a) Erreger der Blasenbilharziose: Urin  
b) Erreger der Darmbilharziose: Kot
- Prävalenz: 200 000 000 Menschen weltweit; betroffen sind z. B. Reisbauern und Bauern im Nilgebiet
- Ein Ei kann eine Eizelle, einen Embryo oder eine Larve enthalten.

## **Cestoda (Bandwürmer)**

- Proglottis = Gliederstück
- sie haben keinen Darm, können also keine Nahrung verdauen;
- Haut = Tegument; Resorption der Nahrung
- Jedes Glied besitzt einen vollständigen zwittrigen Geschlechtsapparat ⇒ es können mehrere Millionen Eier pro Tag produziert werden. Die Eier werden durch eine Körperöffnung nach außen abgeben.
- Die Entwicklung verläuft immer über einen Zwischenwirt, in dem sich die Finnenstadien entwickeln.
- Stirbt ein Bandwurm ab, verliert er seinen Proteaseschutz, der einen Schutz vor den Verdauungsenzymen geboten hat.
- Lebensdauer: bis zu einigen Jahren (Rinderbandwurm: bis 20 Jahre)
- Nachweis: Der Bandwurm wird über seine Eier aus dem Kot nachgewiesen
- Bei 90% der Wurmträger treten keine Krankheitserscheinungen auf, so daß der Wurmbefall oft nicht bemerkt wird.
- Komplikationen: Bei 10% können allergische Reaktionen durch den Kopf des Parasiten ausgelöst werden. Der Kopf besitzt Saugnäpfe und Chitinhaken, um sich in der Darmschleimhaut zu befestigen. Es kann zu Darmstörungen kommen. Sie reichen von gesteigerter Peristaltik und Wasserabsonderung mit Durchfall bis zur Darmträgheit und Verstopfung.  
Die ausgelösten Allergien können lokal oder vom Spättyp mit Granulombildung sein.

## **Gurkenbandwurm (Diphylidum caninum)**

- sehr typische Eier: Eierpakete von ca. 15 Eiern
- Größe der Eier: 30-60 µm (kleinsten Eier)
- dicke Schale, keine radiäre Streifung
- Embryonalhaken, falls ein Embryo im Ei vorhanden ist. (Typisch für Bandwurmeier)
- Eier können Eizellen, Embryos oder Larven enthalten

## **Hecht- (Fisch-) Bandwurm / Breiter Bandwurm**

- kann bis zu einigen Metern lang werden, ist sehr breit (sieht aus wie eine Bandnudel)
- kann aufgrund seiner Größe Verstopfungen und Darmverschlingungen hervorrufen
- Entwicklung: Die Eier des Hechtbandwurms gelangen in Süßwasser, wo sie sich zur Larve entwickeln und als Futter für Kleinkrebse dienen. Sie werden allerdings nicht verdaut, sondern samt Kleinkrebs von einem Fisch gefressen. Dort wird die Larve wieder nicht verdaut, sondern setzt sich in der Muskulatur des Fisches fest. Beim Braten und Kochen des Fischfleisches werden die Larven abgetötet. Geschieht dies aber nicht, so gelangt die Larve in den Endwirt Tier bzw. Mensch. Die Finnen haften sich im Darm fest und wachsen pro Tag etwa 10 cm. Der Bandwurm verbraucht große Mengen an Vitamin B<sub>12</sub>, das er zur Blutbildung benötigt. Es kommt nur in tierischen Produkten vor. Der Mensch braucht dieses Vitamin ebenfalls zur Blutbildung. Bei einer Mangelversorgung (z.B. wegen eines Bandwurms) kommt es zur Anämie (pernitiöse Anämie).
- Dieser Bandwurm kommt besonders bei Hechten vor.

## Taenien

### Rinderbandwurm

- In Deutschland sind ca. 1 000 000 Mio. Menschen an einem Rinderbandwurm erkrankt. In manchen Ländern beträgt die Verwurmung 80-90%.
- Der Rinderbandwurm unterscheidet sich vom Schweinebandwurm in der Anzahl der Uterusäste: Der Rinderbandwurm besitzt deutlich mehr Uterusäste als der Schweinebandwurm.
- Jedes Gliederstück besitzt nur eine Geschlechtsöffnung, die von Glied zu Glied immer wechselseitig angeordnet sind. Jedes Proglottis ist etwa 2.0 x 0,5 cm groß. Sie sind beweglich und sind zum Teil eingerollt. Der Rinderbandwurm schnürt ganze Glieder ab, die mit dem Kot ausgeschieden werden.
- Eier: radiär gestreifte, harte Schale; Embryonalhaken
- Symptome: Proglottidien können aktiv den Darm verlassen und aus der Haut, mit der sie in Kontakt kommen, einen heftigen Juckreiz auslösen. Es kann zu Sekundärinfektionen durch Eitererreger kommen, wenn durch Kratzen die Analschleimhaut verletzt wurde.
- Übertragung: Die Zwischenwirte sind Rinder, bzw. beim Schweinebandwurm Schweine. Damit die Bandwurmeier wieder in ihren Organismus gelangen können, müssen sie Kontakt mit menschlichem Abwasser haben. Die Eier bleiben jahrelang infektiös. Die Tiere fressen die Eier, wodurch sie in den Darm gelangen. Die Larve bohrt sich durch die Darmschleimhaut, gelangt in die Blutbahn und wird in die Muskulatur transportiert. Die Finnen befinden sich in der Muskulatur in einer mit Flüssigkeit gefüllten Blase (erbsengroß). Der Mensch ist das kontaminierte Fleisch, im Darm wächst der Kopf des Bandwurms aus, damit er sich an der Darmschleimhaut festkrallen kann. Bei der Wanderung der Larve durch den Körper des Tieres, kann die Larve relativ große Schäden verursachen. Dies diente ursprünglich der Schwächung des Beutetiers.

### Schweinebandwurm

- Die Eier, die mit dem menschlichen Kot ausgeschieden werden können, können aufgrund schlechter Hygiene vom Menschen wieder aufgenommen werden. Im Darm angelangt durchläuft die Larve die gleiche Wanderung wie im Organismus des Tieres. Wenn die Larven das Hirn erreichen, kommt es zu neurologischen Ausfällen.
- In Deutschland kommt der Schweinebandwurm nicht mehr vor.

### Fleischbeschau

- a) Finnenfrei  $\Rightarrow$  Freigabe für den Handel
- b) schwach finnisch  $\Rightarrow$  Das Fleisch wird tiefgefroren, wodurch die Finnen abgetötet werden. Das Fleisch ist nicht gesundheitsgefährdend, darf aber nicht mehr in den Handel gelangen; Verkauf z.B. über die Freibank.

### Hundebandwurm/ Fuchsbandwurm

- Der Hundebandwurm ist dreigliedrig und 3-4 mm groß.
- Ein Hund kann bis zu 100 Hundebandwürmer haben.
- Der Zwischenwirt des Hundebandwurms war ursprünglich das Schaf, der des Fuchsbandwurms wildlebende Nagetiere. Aber auch der Mensch kommt als Zwischenwirt in Frage.
- Nimmt der Mensch die Eier des Bandwurms aufgrund schlechter Hygienebedingungen auf, entwickeln sich im Darm die Larven. Diese gelangen durch die Darmwand in die Leber, die Lunge und unter Umständen ins Gehirn. Die Finne in der Blase beginnt zu sprossen. Beim Hundebandwurm stülpen sich die Finnen nach innen, die Blase wächst und verdrängt gutartiges Lebergewebe. Es kommt zur Schädigung des Organs. Beim Fuchsbandwurm stülpen sich die Finnen nach außen und durchwuchern das Gewebe. Geschädigtes Gewebe muß großflächig entfernt werden. Wird nun die Leber der Zwischenwirte an Hund/ Fuchs verfüttert, gelangen die Finnen in den Darm, wo sich die Würmer entwickeln und neue Eier gelegt werden.
- In Deutschland treten pro Jahr etwa 100 Fälle des Hundebandwurms auf.
- Hunde sollten alle  $\frac{1}{2}$  Jahr mit Parziquantel entwurmt werden.
- Niedrig wachsende Waldfrüchte können auch mit Eiern kontaminiert sein.
- Der Hundebandwurm ist weltweit in den gemäßigten Zonen verbreitet. Den Fuchsbandwurm trifft man nur in Zentraleuropa an.

### Nematoden (Faden- od. Rundwürmer)

- Die meisten Fadenwürmer sind Dünndarmparasiten. Ausnahmen: Madenwurm: Blinddarm  
Peitschenwurm: Dickdarm
- Es besteht kein Räuber-Beute-Verhältnis. Die Häutung findet an der Außenwelt statt.
- Infektionen mit Fadenwürmern entstehen durch schlechte hygienische Bedingungen.
- Zur Diagnostik werden die Eier verwendet.


### **Madenwurm**

- Das Hinterteil läuft spitz zu. Das Männchen ist ~ 3 mm, das Weibchen ~ 0,5-1 cm groß.
- Die Weibchen verlassen aktiv den Anus, um ihre Eier an der Außenwelt abzulegen. (Es kann aufgrund des Aussehens zu Verwechslungen mit dem Rinderbandwurm kommen, da seine einzelnen Glieder Ähnlichkeit mit dem Madenwurm haben)
- Bei den Madenwürmern handelt es sich um Blinddarmbewohner. Dort können allerdings die Eier nicht gelegt werden, weil die Eier sofort Luft brauchen. Die Eier werden perianal abgelegt, das Weibchen stirbt danach.
- Durch die Würmer kann ein heftiger Juckreiz und Exszeme verursacht werden. Beim Kratzen können die Eier unter die Fingernägel gelangen, dort reifen und durch den Menschen wieder aufgenommen werden (Finger ablecken o.ä.)
- Nachweis: glasige Eier, 50-70 µm groß; keine Embryonalhaken, nicht symmetrisch gebaut (footballförmig); Tesafilmpräparat

### **Peitschenwurm**

- Dickdarmbewohner; Blutsauger und sitzt in der Schleimhaut.
- Das Vorderende ist lang als „Stechrüssel“ ausgezogen: er punktiert eine Vene, um Blut zu saugen
- Im Einstichgebiet können Entzündungen und allergische Reaktionen ausgelöst werden.
- Tropische und subtropische Parasitose
- Ei: zitronenförmig mit zwei Polkappen, durch die die Larven schlüpfen; 60-70 µm, dicke Schale
- Entwicklung läuft wie bei den Oxyuris (Madenwürmer) ab.

### **Spulwurm**

- ~ 1-2 Mrd. Menschen sind mit dem Spulwurm durchseucht. Ursache sind schlechte Hygienebedingungen
- Das Männchen wird etwa 20 cm, das Weibchen 30-40 cm groß. Die Würmer haben eine starre, sehr feste Konsistenz.
- Dünndarmparasiten, die den Darminhalt fressen. Bei mehreren Würmern kann es zur Reizung des Dünndarm kommen. Es kommt zur verstärkten Peristaltik, wobei der Darminhalt auch in den Magen zurücklaufen kann, da sich die Würmer sehr weit oben in der Nähe des Magenausgangs ansiedeln.
- Entwicklung: Die Eier werden aus dem Dünndarm mit dem Kot ausgeschieden. Aufgrund schlechter Hygiene gelangen sie auf Lebensmittel und die Larve wird oral aufgenommen. Im anaeroben Milieu des Dünndarms häutet sie sich. Zur Weiterentwicklung benötigt sie den Sauerstoff der Lunge. Aus dem Dünndarm gelangt sie über die Leber, das Blut, das Herz in die Lunge und dort bis in die Alveolen. Sie häutet sich erneut. Mit dem Flimmerepithel wird Schleim samt Larve Richtung Kehlkopf befördert und durch das Schlucken wieder in den Darm, wo sich die Larve zum dritten Mal häutet und sich der Spulwurm nun endgültig im Darm festsetzt. Bei der Leber-Lungen-Wanderung kommt es zu Entzündungen und allergischen Reaktionen.
- Ei:  60-70 µm im Durchmesser  
dicke Schale, zirkular gestreift.
- Verbreitung: weltweit in den gemäßigten Zonen

### **Hakenwürmer**

- Die Vorderenden haben Chitinhaken und Chitinplatten, um damit die Schleimhäute aufzureißen
- Die Larven befinden sich im Wasser und bohren sich durch die Haut in den Organismus. Von dort werden sie übers Blut und die Lunge in den Darm transportiert. Die Hakenwürmer sind Blutsauger im Dünndarm.
- Jeder Wurm braucht wenige ml Blut pro Tag. Ein Mensch kann von bis zu 500 Würmern befallen sein. Es kommt dann zu einem sehr hohen Blutverlust und zur Anämie
- Vorkommen: Tropen und Ruhrgebiet (in den Stollen)
- Ei: 60-70 µm, dünne Hülle

# Pilze

## Medizinische Bedeutung von Pilzen

1. als Erreger von Pilzkrankungen (Mykosen),
2. als Produzenten von Giftstoffen (Mykotoxinen),
3. als Ursache allergischer Reaktionen
4. als Antibiotikaproduzent

Die Pilze bilden ein eigenes Reich und werden nicht zu den Pflanzen gezählt, weil sie heterotroph sind. Es gibt etwa 100 000-250 000 Arten, von denen aber nur etwa 300 pathogen sind. Nur 12 Arten sind für 90% der Pilzkrankungen verantwortlich. Pilze finden Einsatz bei der Herstellung von Lebensmitteln (Bäckerhefe, Bierhefe, Edelschimmel auf Käse) und in der Pharmaindustrie.

Bei Pilzinfektionen handelt es sich meist um opportunistische Infektionen, daher betreffen Pilzkrankungen vor allem Patienten mit einem geschwächten Immunsystem. In den letzten Jahren ist auch eine Zunahme der Pilzinfektionen aufgrund der moderneren Medizin zu verzeichnen. Pro Jahr sterben etwa 8000-10000 Personen in Deutschland an Pilzinfektionen.

## **Merkmale von Pilzen**

- Kern:** eukaryotische Zelle; Kernmembran, mehr als ein Chromosom, Mitose
- Zytoplasma:** Mitochondrien, Endoplasmatisches Retikulum, 80S-Ribosomen
- Zytoplasmatische Membran:** Sterol (Ergosterol) ⇔ guter Angriffspunkt für Antimykotika
- Zellwand:** Glucane, Mannane, Chitin, Chitosan  
Eine Schleimkapsel außerhalb der festen Zellwand kommt nur bei einer einzigen Art (*Cryptococcus neoformans*) vor.
- Metabolismus:** heterotroph, aerob, keine Photosynthese  
Die organischen Kohlenstoffverbindungen, auf die sie angewiesen sind, nehmen sie durch saprophytäre oder parasitäre Lebensweise auf.
- Größe:** Hefe 3-10 µm  
Schimmelpilze nicht definierbar
- Dimorphismus:** unterschiedliche Wuchsformen (als Hyphen oder Hefen), von den Umgebungsbedingungen abhängig
- Empfindlichkeit gegen Chemotherapeutika:**  
Polyene ⇒ Ergosterol  
Flucytosin, Imidazol und Griseofulvin (Dermatophyten)  
Resistent gegen Penicillin, Tetracycline und weitere
- Problem:** Ähnlichkeit mit tierischen Zellen; hohe Nebenwirkungen, besonders bei systemischer Anwendung

## **Einteilung der Pilze**

Die Einteilung der Pilze erfolgt aufgrund der Fortpflanzungsart sowie der Art der Strukturelemente der Pilze:

*Sproßpilze* (Hefen): runde oder ovale Sproßzellen (Blastosporen)

*Hyphenpilze* (Schimmelpilze und Dermatophyten): Hyphen (tubuläre Strukturen)

*Dimorphe Pilze* können in Abhängigkeit von ihren Lebensbedingungen als Hyphenpilze oder Sproßpilze leben.

- Myzel** = Gesamtheit der Hyphen eines Pilzes
- Substratmyzel** = dient der Ernährung
- Luftmyzel** = bildet die ungeschlechtlichen (vegetativen) Fortpflanzungsorgane aus
- Pseudomyzel** = aneinandergereihte langgezogene Sproßzellen

- niedere Pilze = Hyphen sind nicht durch Querwände (Septen) unterteilt
- höhere Pilze = besitzen septierte Hyphen

Die von Pilzen gebildeten Fortpflanzungsorgane werden Sporen genannt. Sie können ungeschlechtlich (asexuell, vegetativ) durch mitotische Teilung gebildet werden oder durch Verschmelzung von zwei durch Meiose entstandene haploide Zellen entstehen (sexuelle, generative Fortpflanzung).

- Vegetative Fortpflanzungsmöglichkeiten:
- a) Sprossung
  - b) der Zerfall der Hyphen in Fragmente (Arthrosporen)
  - c) Bildung vegetativer Sporen an den Pilzfäden oder an bzw. in Sporenträgern

**Konidien** = ungeschlechtliche Sporen, die entweder direkt an den Pilzfäden oder an besonderen Konidientägern gebildet werden

Mikrokonidien = ein- bis zweizellige Konidien  
 Makrokonidien = mehrzellige Konidien  
 Sporangiosporen = in Sporenbehältern gebildete Sporen

Bildung von Hyphen: Ausstülpung der Membran, Teilung des Kerns, Abschnürung, Bildung von Septen

**Nährmedien**

- Kohlenhydratreich
- pH 5,6 ⇒ können sich auf der Haut gut vermehren
- Hemmung des Bakterienwachstums durch Antibiotika-Zusatz (z.B. Chloramphenicol, weites Spektrum)
- Cycloheximid: Verhindert Wachstum unerwünschter Schimmelpilze (Sporen z.B. aus der Luft)

Mykotoxin: Mutterkornalkaloide (rufen Gefäßverengungen hervor; Finger und Zehen sterben wegen Sauerstoffunterversorgung ab; wächst auf Getreide)

Mykogene: rufen allergische Reaktionen hervor (z.B. durch eine Pilzinfektion an einem anderen Ort oder durch Einatmen der Pilzsporen)

**Einteilung der Pilze**

1. Wuchsformen ⇒ Hyphen  
 ⇒ Hefen
2. Empfindlichkeit gegenüber Griseofulvin  
 ⇒ Dermatophyten: positiv  
 ⇒ Schimmelpilze : negativ

**Antimykotika**

Voraussetzungen für Antimykotika

- gute Verträglichkeit
- keine Begleiterscheinungen
- fungizid
- Breitbandwirkung (weil kaum Resistenzen zu erwarten sind, ist das möglich)
- Eindringen in die Haut
- ausreichende Verweildauer am Wirkort
- kosmetisch angenehm (Geruch, Färbung ⇒ Compliance wegen langer Anwendungsdauer)

Therapie

- prädisponierende Faktoren ausschalten (Pilzkrankung flackert sonst wieder auf)
- Vitamin B-Komplexe zur Unterstützung der Heilung
- selten operative Entfernung (z.B. Nagelentfernung)

Substanzklasse	<b>Polyene</b>	
Applikation	systemisch und lokal	lokal
Einzelsubstanzen	Amphotericin B	Nystatin, Natamycin
Wirkungsmechanismus	„Durchlöcherung der Zellmembran“ lagern sich an Ergosterol an und bilden Komplexe; es entstehen Poren in der Membran; Zellbestandteile diffundieren heraus und die Zelle stirbt ab	
Wirkungsspektrum	H, S	H
Indikation	Systemmykosen	Haut- und Schleimhautinfektionen mit Candida
UAW	Nephrotoxizität, (Fieber Anämie); tritt bei 50-80% der Patienten auf; gleichzeitige Gabe von NaCl bietet einen gewissen Schutz der Niere (kann auch an Cholesterol der menschl. Zelle binden, besonders in der Niere)	
Bemerkungen	keine Resistenzentwicklung ( es gibt kaum Resistenzen, weil das Zellengenom nicht so schnell verändert wird. Außerdem gibt es keine Plasmide, die die Resistenzverbreitung beschleunigen)	

Substanzklasse	<b>Azole</b>	
Applikation	topisch	systemisch
Einzelsubstanzen	Clotrimazol	Miconazol, Ketokonazol, Fluconazol, Itraconazol
Wirkungsmechanismus	Hemmung der Ergosterol-Synthese	
Wirkungsspektrum	D, H, S	D, H, S
Indikation	Dermatomykosen Vaginalmykosen	Dermatomykosen ( werden auch dort eingesetzt, wo die topischen Mittel eingesetzt werden, wenn diese keinen Erfolg erzielen)
UAW	(Lebertoxizität, aber nur bei systemischem Einsatz)	Leberschädigung
Bemerkungen	kaum Resistenzentwicklung	

Substanzklasse	<b>Allylamine</b>	
Applikation	systemisch	lokal
Einzelsubstanzen	Terbinafin	Naftifin
Wirkungsmechanismus	Hemmung der Ergosterolsynthese	
Wirkungsspektrum	D	D
Indikation	(bei schwer lokal therapierbaren) Dermatomykosen Nagelmykosen	Dermatomykosen
UAW	Geschmacksverlust	

Substanzklasse	Thiocarbamate	Morpholine
Applikation	lokal	topisch
Einzelsubstanz	Tolnaftat	Amorolfin
Wirkungsmechanismus	Hemmung der Ergosterolsynthese	
Wirkungsspektrum	D	D, H, S
Indikation	Dermatomykose	Haut- und Nagelmykose (kann gut den Nagel penetrieren)
UAW		keine
Bemerkungen		als Nagellack

Substanzklasse	-	-	Pyridone
Applikation	systemisch	systemisch	lokal
Einzelsubstanzen	Griseofulvin	Flucytosin	Ciclopiroxolamin
Wirkungsmechanismus	reichert sich in Haut und Hautanhangsgebilden an; lagert sich an Keratin an und wirkt als Mitosegift. Die Zellwandsynthese wird behindert (Zellteilung wird behindert), es wirkt also fungistatisch.	greift in die DNA- und Proteinsynthese ein (findet nicht in menschl. Zellen statt)	Hemmung der Aufnahme von essentiellen Substraten
Wirkungsspektrum	D	H, S (nur Aspergillen)	D, H, S
Indikation	Dermatomykose	systemische Hefepilzmykosen	Dermatomykosen
UAW	In der Schwangerschaft kontraindiziert; sichere Verhütung im gebärfähigen Alter (⇒ Mutagenität) Photosensibilisierung	Durchfall, Blutbildungsstörungen (bei oraler Gabe; wird heute nicht mehr gemacht)	
Bemerkungen	Therapie dauert 1 Jahr und länger, weil nur fungistatisch; keine Resistenz	viele Resistenzen; oft in Kombination mit Amphotericin B eingesetzt	Lack

## **Candida albicans**

- Erreger bei 80% aller Candida-Mykosen
- Candida-Arten siedeln sich nicht selten im Mund, auf der Haut und im Darm des Menschen an, ohne Krankheitserscheinungen hervorzurufen. Dabei stellt sich ein Gleichgewichtszustand ein, der den Sproßpilzen erlaubt, als Kommensalen zu leben. Bei Änderung der lokalen oder allgemeinen Abwehrlage ist dieses Gleichgewicht gestört und aus der Besiedlung wird eine Infektion. Die Störung der Abwehrmechanismen kann die direkte Folge einer Erkrankung sein (z.B. Candida-Infektionen bei Diabetikern, Auftreten von Soor bei HIV-Patienten, Candida-Sepsis bei Leukämie- Patienten); sie kann als Folge einer hormonellen Umstellung auftreten (Schwangerschaft, Hormonelle Kontrazeptiva), ist aber am häufigsten iatrogen bedingt (immunsuppressive Therapie).
- Mukokutane Candidosis  
Candida-Infektionen der Schleimhäute äußern sich in Form von weißlichen Belegen, dem **Soor**. Die Belege sind abwischbar, wobei die Stelle leicht bluten kann, weil die Schleimhaut stark entzündet ist.  
Ein sehr häufiges Krankheitsbild ist der Candida-Befall der **Vagina**, der in der Schwangerschaft, bei hormoneller Kontrazeption, nach antibiotischer Therapie, aber auch als Anzeichen von Diabetes melitus auftreten kann. Hauptsymptom ist hierbei quälender Juckreiz.  
Hautinfektionen durch Candida erscheinen als starke Rötung mit Juckreiz. Sie treten vor allem in Hautfalten (Interditigalfalten, Leistenbeuge, Analbereich) auf und können ein erster Hinweis auf das Vorliegen einer Diabetes melitus sein.  
Die **Windeldermatitis** abwehrgeschwächter Säuglinge ist ebenfalls meist eine Candida-Infektion. Auch Candida-Infektionen der **Nägel** kommen nicht selten vor.
- Therapie  
Als Mittel zur lokalen Anwendung stehen die nicht resorbierbaren Polyene **Nystatin**, Amphotericin B und Natamycin zur Verfügung. Dazu kommen Clotrimazol, Miconazol und Econazol als lokal anwendbare Imidazolverbindungen. Oral verabreichbare Imidazolverbindungen sind Fluconazol und Ketokonazol.  
Kommt es während einer Schwangerschaft zum Befall mit Candida, sollte 8 Wochen vor der Geburt mit Clotrimazol therapiert werden, um die Geburtswege zu sanieren. Zu Beginn der Schwangerschaft sollte Clotrimazol nicht verwendet werden, da die Gefahr einer Frühgeburt besteht. Statt dessen wird Nystatin verwendet.  
Bei Patienten, die eine Erstinfektion haben, jünger als 18 Jahre sind oder vier Mal pro Jahr von einer Pilzinfektion betroffen sind, sollte vor einer Therapie ein Arzt aufgesucht werden.

## **Malassezia**

- Erreger der Pityriasis versicolor
- Es handelt sich um einen Sproßpilz, der das klinische Bild der Kleinflechte (Pityriasis) hervorruft. Bei dieser Erkrankung werden nur die obersten Schichten des Keratins, vor allem am Stamm, in Form von fleckenartigen Effloreszenzen mit kleinförmiger Schuppung befallen. Die Krankheit tritt vor allem in feucht-warmen Gebieten bei Menschen mit schlechter Körperhygiene auf.
- Die Krankheit ist stark rezidivierend. Der Pilz wächst auch in den Haaren. Bei der Behandlung zieht sich der Pilz in die Haarfollikeln zurück, nach Abbruch der Behandlung kommt der Pilz wieder hervor. Der Pilz resorbiert die UV-Strahlung, so daß bei einer Abheilung im Sommer helle Flecken zurückbleiben können, die allerdings durch Nachbräunen verschwinden.
- Therapie: Imidazole, Tolnaftat; Haarbehandlung mit Terzolin-Shampon, um den Pilz im Haar zu beseitigen.

## **Cryptococcus neoformans**

- Der Pilz ist ubiquitär verbreitet, er wird vor allem im Vogelmist (besonders von Tauben) gefunden, kommt aber auch auf Pflanzen, im Boden und in Nahrungsmitteln (Milch) vor. Infektionen entstehen meist aerogen durch Inhalation von verstäubtem Vogelkot oder anderem infektiösen Staub.  
Die Zellen sind von einer dicken Schleimkapsel umgeben, die im Tuschepräparat sichtbar wird. Die Schleimkapsel ist ein Virulenzfaktor, der die Phagozytose behindert.  
Das Auftreten der Kryptokokkose setzt immer eine Abwehrschwäche voraus. Aufgrund der aerogenen Aufnahme des Erregers wird zunächst die Lunge befallen. Dieses primäre Stadium der Infektion (es dauert wahrscheinlich einige Wochen) verläuft aber uncharakteristisch oder tritt klinisch gar nicht in Erscheinung. Im Körper des abwehrgeschwächten Patienten kommt es zur hämatogenen Streuung, und es entsteht dann am häufigsten eine progressive, oft tödlich verlaufende Meningo-Enzephalitis
- Therapie: Amphotericin B in Kombination mit Flucytosin

## **Dermatophyten**

- Prädispositionen für eine Hautpilzerkrankung: Übermäßiges Schwitzen, Veränderung des pH-Wertes der Haut, ungeeignete Fußkleidung, mangelndes Trocknen der Füße, Exposition beim Baden, Saunen, Sport (infizierte Fußmatten).
- Unterscheidung von Trichophyton, Microsporum und Epidermophyton anhand der Form von Makro- und Mikrokonidien.
- Die vom Pilz befallenen Hautstellen stellen sich als runde Infektionsherde dar, die einen roten Randsaum haben. Das Zentrum des Herdes ist oft schon wieder ausgeheilt, da sich der Pilz von innen nach außen ausbreitet
- Therapie: zur lokalen/ topischen Anwendung: Azole (bes. Clotrimazol)  
Tolnaftat (Erregernachweis erbringen)  
Allylamine (Naftifin)  
Amorolfin  
Ciclopirox  
systemtisch (wenn lokale Therapie ohne Erfolg bleibt):  
Itraconazol  
Fluconazol  
Terbinafin

Bei einer Nagelmykose muß die Behandlung so lange fortgesetzt werden, bis der ganze befallene Nagel nachgewachsen ist, da sich sonst nach Abbruch der Behandlung der Pilz wieder ausbreitet (Therapeutika sind nur fungistatisch wirksam).

## **Schimmelpilze**

### **Aspergillus**

- Aussehen: Charakteristische Strukturelemente sind Konidienträger, die in einer Blase enden, an der von speziellen Zellen nach außen Sporen (Konidien) abgeschnürt werden ⇒ „Gießkannenschimmel“  
Y-Verzweigung der Hyphen
- Befallen werden in der Regel nur schwerkranke Patienten, die die Pilzsporen durch den Respirationstrakt aufnehmen. Auch durch eine vorangegangene Besiedlung der Nasennebenhöhlen kann es zu einer diffusen invasiven Lungen-Aspergillose kommen. Bei Patienten mit einer ausgeprägten Granulozytopenie kann eine schwere Aspergillus-Pneumonie auftreten, die im Röntgenbild einer Tuberkulose ähnelt. Eine andere Erscheinungsform ist das Lungen-Aspergillom, ein Pilz-„ball“ der bei Patienten mit Tuberkulose, chronischer Bronchitis, Asthma und Bronchiektasen auftreten kann.  
Der Pilz kann von der Lunge aus auch in andere Gewebe auswachsen oder ins Blut gelangen. Es treten keine typischen Symptome auf. Gefahr besteht, wenn der Pilz in ZNS gelangt.
- Therapie: Ein einzelnes Aspergillom kann u.U. operativ entfernt werden. Sonst kommt praktisch nur Amphotericin B (evtl. in Kombination mit Flucytosin) in Frage. Der Therapieerfolg ist, da es sich meist um schwerkranke Patienten handelt, schlecht. Deshalb muß darauf geachtet werden, daß in der Nähe von immunsupprimierten Patienten keine schimmelpilzhaltigen Materialien (z.B. Topfblumen) vorkommen und die Atemluft pilzfrei gehalten wird.  
Bei Lungenaspergillose empfiehlt sich eine Therapie mit Itraconazol.

### **Mucor**

- Erreger der Mukormykose.
- Der Pilz kann Haut- und Subkutangewebe befallen (kutane Mykormykosen), sie können Verbrennungswunden infizieren, sowie Otomykosen hervorrufen. Besonders bei Diabetikern, neutropenischen Leukämiepatienten und Patienten unter Chemotherapie wegen maligner Erkrankungen führen sie zur Mykose der Nasennebenhöhlen, von wo aus sie ins Gehirn eindringen können (rhinozerebrale Mykormykose) oder sie befallen bei diesen Patienten die Lunge (pneumonale Mykormykose).
- Therapie: Amphotericin B