

Mikrobiologie

11.4.

Montags 815, di-do 915

praktikum: kittel (bleibt im institut infektiöse materialien)

kurskriptverkauf im praktikum

prüfung: 25.7. und 26.7. mündl

ey alter es falledochmehrdurchweilsenedkommewieweilsenixkönnen

lehrbücher:

- köhler, lehrbuch der medizinischen mikrobiologie urban&fischer (umfangreich)
- hahn, medizinische mikrobiologie und infektiologie, springer
- **hof, müller, dörries; mikrobiologie, thieme (duale reihe) oleole**

Infektionskrankheiten: weltweit häufigste Todesursache

Mikrobiologie führt zur Infektiologie

v.a. Kinder anfällig

Tuberkulose, malaria, Durchfallerkrankungen , Virus-Hepatitis, hiv

nosokomiale (Krankenhaus-) Infektionen in de sehr häufig (5-10% aller stationären Patienten)

inzwischen zahlreiche Erreger als krebsverursachend nachgewiesen z.b. helicobacter pylori für diverse magentumore verantwortlich

gründe für zunehmende bedeutung von infektionskrankheiten:

in den letzten 20 jahren wurden 30 neue krankheitserreger entdeckt

sozioökonomische bedingungen: kriege, verfall d. Sanitären infrastruktur, verarmung

menschl. Verhaltensweisen: sexualverhalten, drogenabusus, reisen

lebensmittelherstellung: massentierhaltung, unkritische anwendung v. Antibiotika in der tierzucht

medizinischer fortschritt: medikamenten- bedingte immunsuppression, neue med.

geräte/implantate, **steigende lebenserwartung**

der papst starb wegen multimorbiden zustands an harnwegsinfektion: sabberlott!

Miasma (ne alte lehre)

unbelebte ausdünstungen sind ursache von erkrankungen (malaria, pest)

generatio spontanea (Urzeugung)

Robert Koch (1843-1910)

Beschreibung eines kausalen Zusammenhangs zwischen einem definierten Krankheitsbild und einem mikrobiellen Erreger

bacillus anthracis (Erreger des Milzbrandes)

Koch'sche Postulate

1. mikroskopischer Exklusivnachweis der Bakterien in kranken Tieren
2. Reinkultur der Bakterien über Passagen auf unbelebten Nährböden
3. Tierversuch als Beweis für Pathogenität

Pathogenität

prinzipiell krankmachende Eigenschaft eines Mikroorganismus

Virulenz

graduelle Unterschiede der Pathogenität (Summe von „Virulenzfaktoren“; zeitlich nicht konstant)

Mensch <- Symbionten (gut) / Kommensalen (naja) / Pathogene (böse) -> Bakterien

Physiologische Standortflora: Haut, Mundschleimhaut, Darm, Genitaltrakt

10^{11} Bakterien / g Stuhl

1.5kG unseres Körpergewichtes ist Bakterienmasse

Symbiose: Mensch und Bakterien leben zusammen und beide ziehen daraus ihren Nutzen

Kommensalismus : Bakterien leben auf Kosten des Menschen, ohne ihn zu schädigen

Pathogene: Mensch wird durch die Bakterien geschädigt

Verhältnis Symbionten/Kommensalen/Pathogene kann sich verschieben, z.B. bei Immunsuppression (medikamentös, HIV, Alter), so dass sogar Symbionten schädlich werden können

Kriterien für Klassifizierung von Bakterien

1. Morphologie
2. strukturelle Eigenschaften
3. biochemische Eigenschaften
4. antigenetische Eigenschaften
5. genetische Merkmale

Vorgehensweisen in der mikrobiologischen Diagnostik

- Mikroskopie (Anwendung spezieller Färbetechniken)
- Anzüchtung (Flüssigkulturen zur Anreicherung, feste Nährböden für Reinkulturen)
- Differenzierung (biochemisch, serologisch)
- Tierversuch (Nachweis von Toxinen; Tetanus, Botulismus)

Morphologie der Bakterienzelle

Kokken (kugelförmig)

Stäbchen

Haufenkokken (Staphylokokken)

Kettenkokken (Streptokokken)

Diplokokken (2 Kugeln, Neisserien)

Corynebakterien (wie Schriftzeichen gelegene Stäbchen, Diphtherie)

Vibrionen (Cholera)

Spirochäten (Syphilis)

Dimensionen:

Durchmesser ca. 1 μm , Stäbchenlänge 3-20 μm , Ausnahme: Spirochäten (länger aber ewig dünn ca 0,1 μm , im Lmikroskop nicht sehbar)

Vergrößerung der Praktikumsmikroskope

Okular : 10x

Objektive: 10x, 40x, 100x

Auflösungsvermögen:

- numerische Apertur (Lichtstärke des Objektivs)
- Brechungsindex des Mediums zwischen Objekt und Objektiv (Luft=1; Immersionsöl=1,51)

Das Auflösungsvermögen beträgt bei 1000x Vergrößerung mit Immersionsöl ca 0,2 μm

Strukturelle Eigenschaften der Bakterienzelle

1. Kapsel

aufgebaut aus Kohlenhydraten

Virulenzfaktor: Schutz vor Immunabwehr (Phagozytose)

innerhalb einer Spezies können verschiedene antigenetische Formen vorliegen (Typisierung! K-Antigene!)

2. Flagellen (Geißeln)

fadenförmige Proteinfortsätze

Durchmesser: 10 nm; Länge: mehrfaches der Bakterienzelle

Funktion: Beweglichkeit (wichtiges Differenzierungsmerkmal und Virulenzeigenschaft)

3. Pili (Fimbrien)

starre, haarförmige Proteinfortsätze

Funktion: Zell-Zellkontakte

Bakterium-Bakterium (DNA-Austausch = Sexpili)

Bakterium-Wirt: Adhäsion, Kolonisation

4. Zellwand (2 Typen, Bsp. Bacillus anthracis, Escherichia coli)

Typ1 (z.B. bacillus anthracis) : Zytoplasmamembran (Phospholipide, Triglyceride) darüber dicke Kohlenhydratstruktur: *Peptidoglykan (Murein)* aus N-acetylglucosamin und N-acetylmuraminsäure mit quervernetzenden Peptiden, evtl noch Teichonsäuren, Lipoteichonsäuren

Typ 2 (z.B. escherichia coli): viel weniger Peptidoglykan, statt 50-100 nur so 3,4

Schichten, darüber eine weitere *Aussenmembran* mit *assymetrischem Aufbau*

(Lipopolysaccharid LPS + Phospholipid) , getrennt durch *periplasmatischen Spalt*

LPS-Struktur: Polysaccharid aus O-Antigen (antigenetische Eigenschaften->

Typisierung) und Kern, Lipid A (Endotoxin)

Endotoxin vermittelt z.B. Fieber

*Differenzierung durch **Gram-Färbung***

Gram-positive Kokken

Staphylokokken

Staphylococcus aureus

Staphylococcus epidermis

Staphylococcus saprophyticus

Gattung Spezies

Familie: Micrococcacie

Differenzierungsmöglichkeiten

- Gram-Färbung

- Form + Gruppenlage

- *Staphylococcus aureus*: Wachstum auf Blutagar (verfestigter Fleischbrüheextrakt mit 5 Vol% Hammelerys)

β-Hämolyse durch Zytotoxin (β -Hämolysin)

Wachstum von *Staphylococcus epidermidis/saprophyticus* auf Blutagar -> keine β -Hämolyse

- biochemische Differenzierung z.B. mittels Clumping-Faktor (Teil der Blutgerinnung, Faktor XIII-ähnlich)

- Novobiocin – Empfindlichkeit (Filterpapierchen mit dieser antibakteriellen Substanz auf den Nährboden) -> Bildung einer Hemmzone?

12.4.

Staphylococcus aureus

vermittelte Erkrankungen:

- invasive Erkrankungen
lokale Infektionen der Haut und Hautanhangsgebilde (Abszesse)
- Toxin-vermittelte Erkrankungen

Def. Abszess: lokal begrenzte Eiteransammlung, zentrale Gewebsnekrose von dickem Fibrinwall umgeben

S. aureus Zytotoxine:

- alpha, beta, gamma-Toxine (Hämolyisin)
- Leukozidin (porenbildendes Protein, das in Granulozytenmembranen inseriert)
- Hyaluronidase

S. aureus Virulenzfaktoren:

- Plasmakoagulase
- Clumping Faktor (antiphagozytär)
- > machen typischen zähen Eiter
- Protein A (bindet Immunglobuline „verkehrt herum“ , dadurch Sperrung des F_C-Teils)

Typische s. Aureus-Infektionen:

Abszess der Haut (=Furunkel);

ausgehend von Haarbälgen, Drüsenausführungsgängen

besondere Form u.a. Hordeolum (Gerstenkorn)

Karbunkel (mehrere zusammenfließende Furunkel)

Mastitis puerperalis (Entzündung der Brustdrüsen v.a. Kurz nach Still-Aufnahme)

s. aureus Infektionen sind endogene Infektionen!!!

bei ca 30% der Bevölkerung ist v.a. In Nase und Rachen mit S. Aureus besiedelt (Achselhöhlen, Brustwarzen, Anal-/Leistenregion)

--> s. aureus im Prinzip ein Kommensal

s. aureus ist der häufigste Erreger nosokomialer Infektionen

Pneumonie

Wundinfektionen

Sepsis

Von Kolonisation und *lokalen* S. Aureus Infektionen können *systemische* Infektionen ihren Ursprung nehmen!

- Sepsis

Fieber > 38°C, Puls ↑ > 90 /min, RR ↓, Tachypnoe, Leukozytose

(SIRS = systemic inflammatory response syndrom)

Zytokinfreisetzung als Antwort auf bakterielle Komponenten (LPS,

Peptidoglykanfragmente): IL-1, IL-6, TNFalpha

- davon abzugrenzen: Bakteriämie: passagere, symptomlose Präsenz von Bakterien im Blut

Therapie

Abszessspaltung

Antibiotika (Penicillin-Derivate: Oxacillin, Methicillin)

Problem: Zunahme Penicillin / Oxacillin resistenter S. a. : ORSA/MRSA

Anamnese eines 44jährigen Mikrobiologie-Professors

- Verzehr von Sahnetorte an einem heißen Sommertag (nachmittags 16.30 Uhr)
- ab 20.00 Uhr schwere Übelkeit mit heftigem Erbrechen
- hält exakt 24 Stunden an (danach noch Kreislaufinstabilität)
- kein Durchfall

Staphylococcus aureus

- Toxin-vermittelte Erkrankungen (~15%)
Nahrungsmittelvergiftung durch Enterotoxin-bildende S. Aureus (hitzestabiles Toxin)

Anamnese einer 18jährigen Patientin

- plötzliche Erkrankung , 40,5°C Fieber, Übelkeit, Erbrechen
- bei Aufnahme ins Krankenhaus RR 75/45, Puls 120/min
- feinfleckiges Exanthem am ganzen Körper (heilte nach 2 Wochen unter Schuppenbildung ab)
- Anamnese: 4 Tage vor Beginn der Symptomatik Menstruation (Tampons!)

Staphylococcus aureus-vermittelt:

Toxic-shock-Syndrom (Toxic-shock-Syndrom-Toxin, TSST-1; SUPERANTIGEN)

13.4.

Staphylococcal Scaled Skin Syndrom

Pemphigus neonatum

(Exfoliativ-Toxin)

Ablösung der Epidermis

Staphylococcus epidermidis

Bestandteil der physiologischen Hautflora (Leitkeim!)

Medizinische Bedeutung: Besiedlung von Plastikoberflächen besitzt besondere Adhesine, nach Kontakt massive Kohlenhydratproduktion welche (Plastik)Oberfläche als Matrix auskleidet *Biofilmbildung*

(venenkatheter, künst. Herzklappen, Gelenkprothesen) -> u.a. Katheter-Sepsis selbst Herzklappen müssen wieder ausgebaut werden

Staphylococcus saprophyticus

Harnwegsinfektionen bei jungen Frauen

Streptokokken

grampositive in Reihen liegende Kokken

viele wichtige Arten: beta-Hämolyse

Differenzierung Streptokokken – Staphylokokken: Katalase-Test

Superoxidradikale werden mit H⁺ von Superoxiddismutase zu H₂O₂ und O² oxidiert

Staphylokokken: Katalase-positiv <-> Streptokokken: Katalase-negativ

Untergruppen:

- beta-Hämolyse
- alpha-Hämolyse (*Vergrünung*): keine Vollständige Zerstörung, aber toxische oxidative Schädigung des Hämoglobin durch H₂O₂ -> Methämoglobin wird zu Biliverdinähnlicher Substanz abgebaut
- keine Hämolyse

Zellwandaufbau Streptokokken

weitere Kohlenhydratstruktur in der Zellwand: C-Substanz

M-Protein: fibrilläre Struktur, die weit aus der Zellwand hinausragt

die antigenetischen Eigenschaften der *C-Substanz* sind *Spezies-spezifisch*

Klassifizierung von beta-Hämolysierenden Streptokokken nach dem *Lancefield-Schema*

- beta-hämolysierenden Streptokokken der Gruppe A (*Streptococcus pyogenes*)
- beta-hämolysierenden Streptokokken der Gruppe B (*Streptococcus agalactiae*)
- Streptokokken der Gruppen, C,D,F,G,H (nicht so wichtig)

M-Protein:

- Vorkommen bei Streptokokken der Gruppe A („feiner Haarbesatz“)
- Serotyp-spezifische Eigenschaften (ca. 70 Serotypen)

Erkrankungen durch Streptokokken A:

Eitrige Entzündungen der Haut / Weichteile

Staphylococcus Aureus: Eiter zäh, rahmig, gelb / begrenzt / Plasmakoagulase + Clumping Faktor

Toxine: Hämolsine , Hyaluronidase (Gewebs-/Kittsubstanz auflösend)

Streptococcus Pyogenes (Gruppe A ist das): dünnflüssig, rotbraun / Tendenz zur Ausbreitung / Streptokinase (Aktivierung v. Plasminogen, Fibrinolyse)
Hämolysin (Streptolysin)

1. Impetigo contagiosa (Epidermis)
oft Misch-Infektionen mit Staph. Aureus, eher verteilt als flächig
2. Erysipel (Cutis)
typischerweise Gesicht, Unterschenkel
Hautrötung, großflächige aber scharf begrenzte Entzündungsreaktion
3. Phlegmone / Nekrotisierende Fasciitis und Myositis
(Cutis, Subcutis, Muskulatur)

§34 Infektionsschutzgesetz (IfSG)

Tätigkeits- und Aufenthaltsverbot für:

- Lehr- und Erziehungspersonal
- Betreute

Anamnese eines 5 ½ jährigen Jungen:

- Seit 6 Tagen an Windpocken erkrankt
- klagt morgens über Schmerzen im linken Ellenbogen und Oberarm
- Fieber, Somnolenz= Schläfrigkeit (Varizellen-Enzephalitis?)
- 14.00 Uhr stationäre Aufnahme, septisches Krankheitsbild
- diffuse Entzündung im linken Arm
- 17.00 Uhr Tod im septischen Schock

ganze Muskelloge im Arm hämorrhagisch, histologisch fast kein Muskel mehr erkennbar, dafür streptokokken

-> nekrotisierende Fasciitis und Myositis + Toxic shock Syndrom

Pyrogene Exotoxine (ganze Palette) = Superantigene

Letalität 30%! (*Staphylococcus aureus* TSS: Letalität: 5%)

14.4.

Streptococcus A

- lokale Entzündungen des Rachens : **Angina lacunaris**
Krypten prall gefüllt mit Eiter
Cave: 90% aller Pharyngitiden sind Virus-bedingt!
Antibiotika-Therapie???
- **Scharlach**
Kinderkrankheit, feinfleckiges Exanthem, periorale Blässe , dicker weisser Belag auf Zunge, rote Himbeerzunge
pyrogene Exotoxine (SpeA, B, C – *Phagenvermittelte* Toxinproduktion)

Folgekrankheiten:

1. *Akute Glomerulonephritis*

nach Haut- und Pharynx-Infektionen

Autoimmunerkrankung (Antikörper gegen Antigene der Basalmembran der Glomeruli, Ablagerung von Immunkomplexen an den Glomeruli)

Symptomatik: Blut↑druck, Proteinurie, Oligurie, Hämaturie, C3-Spiegel im Serum reduziert

2. Akutes Rheumatisches Fieber

nur nach Pharynx- Infektionen

Symptomatik: Erythema nodosum, Chorea, Arthritis, Karditis (Endokarditis!)

Pathogenese: kreuzreagierende Antikörper mit Muskulatur und Bindegewebe (Endokard!)

Endocarditis verrucosa -> Endocarditis lenta (vergrünende Streptokokken)

Streptococcus B (S. Agalactiae)

Wundinfektionen

Harnwegsinfektionen

Sepsis und Meningitis bei Neugeborenen!!!

Early onset (innerhalb d. 1. Woche n. Geburt)

Schlechte Prognose (30-50% Letalität)

Late onset ... 25% Letalität

Übertragung im Geburtskanal

0.5-3 Fälle / 1k Lebendgeburten

Prophylaxe: intrapartuale Chemotherapie

- Screening-basierte Vorgehensweise (bakteriologische Untersuchung vaginaler /rektaler Abstriche)
- Risikofaktor-basierte Vorgehensweise
 - drohende Frühgeburt (<37ssw)
 - Dauer des Blasensprungs (> 18h)
 - Temperatur der Mutter bei Geburt > 38°C

Penicillin oder Ampicillin i.v.

Streptococcus D

Enterococcus faecalis

Enterococcus faecium

Bestandteil der physiologischen Darmflora

Harnwegsinfektionen

Wundinfektionen

Einteilung nach Lancefield-Schema der Streptokokken

nur bei vergrünenden Streptokokken nicht möglich

Vergrünende Streptokokken

<i>Physiologische Rachenflora</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (Pneumokokken)
Keine bedeutung als Krankheitserreger	Wichtiger Krankheitserreger
(Ausnahme: Endocarditis lenta)	- Pneumonie - Sepsis - Meningitis

Optochin-Testung

Pneumokokken: Optochin-sensibel (per Filterpapier testbar)

alle anderen vergrünenden S.: Optochin-resistent

möglich: Negativ-Kontrastierung mittels Tuschefärbung (Grundsätzlich bei allen Bakterien mit dicker Polysaccharidkapsel möglich)

Kapselquellungsreaktion

ca 80 verschiedene Kapseltypen

Serotypisierung

Typenspezifische Immunität

Kapsel = Virulenz- /Pathogenitätsfaktor

Transformation:

Aufnahme freier DNA (der gleichen Spezies oder Gattung) und Integration in das Genom (i.d.R. Durch homologe Rekombination)

Pneumokokken-Chromosom : Mutiertes Kapselgen R-Form = Kapsel-negativer Phänotyp
nackte DNA-Fragmente mit intaktem Kapselgen können neue Bakterien mit Kapselgen induzieren

Natürliche Kompetenz

Fähigkeit einer Bakterienzelle zur spontanen DNA Aufnahme

Bedeutung der Transformation bei Pneumokokken:

Wechsel der antigenetischen Eigenschaften von Oberflächen-Strukturen (Kapsel) -> Immunität kann unterlaufen werden!

Antibiotika-Resistenz

18.4.

Anamnese eines 20jährigen Bankkaufmanns

Vor 3 Jahren Unfall mit Milzruptur und anschl. *Splenektomie*

Jetzt *plötzliche Erkrankung* mit schwerstem allg. Krankheitsgefühl, Fieber 41°C, heftiger Schüttelfrost; stärker werdender Husten mit zunehmender Produktion von *zähem, rostbraun verfärbtem Sputum*

Stationäre Aufnahme

Blutdruck 80/40, Puls 140/min, Atemfrequenz 40/min, Leukozytose (53K/mm³); leichte Zyanose; auskultatorisch vermehrte Atemgeräusche

Röntgenbild: Lobärpneumonie

Mikrobiologische Untersuchung (Sputum): rot im Hintergrund Fibrinexsudat, Paarweise kleine Kügelchen:

Pneumokokken

sind Diplokokken, lanzett-, flammenförmig, Kapsel ums Paar

Pathogenese der Pneumokokken Pneumonie

Peptidoglykan; C Substanz, Lipoteichonsäure in der Kapsel

-> Zytokinfreisetzung, (Momega), Akutphase-Antwort (Leber) (*C-reaktives Protein, CRP*), *Komplementaktivierung* (die funktionell gesehen trotz Überschuss völlig ins Leere läuft, C3b uA werden subkapsulär abgelegt

-> keine Lyse + Opsonophagozytose!

-> über C3a Entzündung („rote Hepatisation“), Granulozytose, Fibrinreiches Exsudat

-> nach Tagen Übergang in graue Hepatisation (bestimmt von den Granulozyten)

-> Humorale Immunität nach 5-7 Tagen: Ak-abhängige Opsonophagozytose, Lyse

Impfempfehlung:

23-valenter Pneumokokken Impfstoff mit den häufigsten Kapselpolysacchariden

- Asplener (anatomisch, funktionell)
- Immundefizienz, -suppression (HIV, medikamentös)
- Stoffwechselerkrankungen
- chron. Lungenerkrankungen (Raucher!)
- Personen über 60 Jahre

Pneumokokken-Erkrankungen

- Lobärpneumonie
- Sepsis (in 30% aller Pneumokokken Pneumonien)
- Meningitis
- Infektionen des oberen Respirationstrakts (Sinusitis, Bronchitis, Otitis media)

Neisserien (Gram-negative Diplokokken)

Neisseria meningitidis (Meningokokken)

(Allgemeininfektionen: Sepsis, Meningitis)

Kapsel

Neisseria gonorrhoeae (**Gonokokken**)

(lokale Infektionen des Genitaltraktes: Gonorrhoe, Tripper)

keine Kapsel

Besonderheiten:

- brauchen Kochblutagar, Blutagar reicht nicht

- Kälte- und Austrocknungsempfindlichkeit

Folgen: Urethritis, Harnröhrenstriktur, Epididymitis, Cervizitis, Abszess der Batolinischen Drüsen, periurethraler Abszess, selten hämatogene Ausbreitung z.B. an Hand Arthritis, *gefährlich v.a. Bei Neugeborenen Konjunktivitis: Augentripper (Blennorrhoea gonorrhoeica neonatorum) -> Crede'sche Prophylaxe: 1%ige Silbernitrat-Lösung*

Männer: 80% symptomatisch, Frauen: 80% symptomlos
Infektionsrisiko: Männer: 20-30% , Frauen 60-70% bei 1x
Epidemiologie: 20k – 40k Fälle pro Jahr in de , 25-40/100k Einwohner, über 80% bei Prostituierten

Methylenblaufärbung: Übersichtsfärbung, weniger Bakterien deutlicher angefärbt, keine Gram-unterscheidung möglich

Pathogenese: Anheftung an Epithelzelle, diese umgibt Bakterienzelle bis zur Internalisierung in einer Vakuole

- Adhäsion über Pili (Adhäsine) an Rezeptoren
- Opa-Proteine (Adhäsine, Invasine)

Struktur des Pilin (Pilus-Untereinheit): **mc1, 2, 3-6** (minicassette) + **Signalpeptid**
leicht variabel, hypervariabel, immundominant, antigenetisch konserviert
Expressions- Genlocus konstituiert sich aus zahlreichen *stillen Genloci*
durch diese antigene Variation *Unterlaufung der Immunantwort*
(10⁶ antigene Pilus-Varianten pro Genom!!!)

Antigene Variation des Opa Proteins
(10-12 antigene Pilus-Varianten pro Genom!) -> Organ-Adaption

Neisseria meningitidis (Meningokokken)

Häufigster Erreger einer bakteriellen, eitrigen Meningitis (45%, 21% durch Pneumokokken)

Manifestationsformen

- Meningitis (Sepsis)
- Sepsis (Meningitis)
- Waterhouse-Friderichsen Syndrom (foudroyant verlaufende Sepsis, 50-80% Letalität)
- symptomloses Trägertum (Nasopharynx)

Inzidenz der Meningokokken-Infektion sinkt mit dem Alter
Höhepunkt im 1. Lebensjahr -> abhängig von bakteriziden Antikörpern im Serum
(Tiefpunkt ums 1. Lebensjahr, ab ca. 5 Jahre geht's bergauf)

- *Sporadische Fälle*
- *Ausbrüche* (mehr als 2 zeitlich und örtlich zusammenhängende Fälle)
- *Epidemien* (räumlich und zeitlich begrenztes erhöhtes Auftreten einer Infektionskrankheit in einer Population) -> regelmässig in der Trockenzeit im „Meningitisgürtel“ Afrikas

Serologische Typisierung anhand der Kapselpolysaccharide:

Meningokokken Serogruppe A, B, C, W135, Y (*enthalten N-acetyl-Neuraminsäure: Inhibition der Phagozytose und der Complement-Aktivierung*), bei B ausserdem spezielle alpha-2,8 NeuNAc

Antigenes Mimikry -> nicht immunogen

Serogruppenverteilung in de:

B 65%, C 30%

19.4.

Anamnese eines 17jährigen Jugendlichen, Pfadfinder

1-wöchiger Zeltlager-Aufenthalt mit Jugendgruppe;

Kurz vor Rückkehr Fieber, Pharyngitis; während Rückfahrt Übelkeit mit mehrfachem Erbrechen, schwerem Krankheitsgefühl; heftige Kopfschmerzen

Notaufnahme: Somnolenz, Opisthotonus (Versteifung der Rückenmuskulatur), petechiale Hautblutungen, Temp 40,5°C, RR 95/50, Puls 120, Leukozytose

Stationär: komatös, Beatmungspflicht, großflächige Hautblutungen

Mikrobiologie: Liquo↓suchung, Blutkultur

nach 4 stunden: peripherie keine pulse

hohe Letalität , 10%, bis zu 50% bei Sepsis, später 30% neurologische Defektheilungen

Struktur des LPS: Lipid A: Starkes Endotoxin, Meningokokken-LPS besonders toxisch, relativ große Mengen an freiem LPS

Meningokokken-Infektionen

hohe LPS-Toxizität, rel. Große Mengen freies LPS

--> **proinflammatorische Zytokine** ↑

LPS i.s. ~ Zytokinspiegel ↑ ~Prognose ↓

Makrophage

---> Zytokine/Chemokine (TNFalpha, IL-1beta, IL6 u.a. IL-x, IFNx, MIP-x, x-CSF, TGFbeta)

---> Lipid-Mediatoren (Prostaglandin E2, Thromboxan A2, Leukotrien C4, PAF)

---> Reduzierende Sauerstoffspezies (O₂⁻, OH, NO)

Physiologische Effekte: moderates Fieber, antimikrobielle Immunstimulation

Pathologische Effekte: hohes Fieber, Leukozytose, Tachykardie, Hypotonie

LPS->

- Komplementaktivierung -> Kapilläre Defekte
- Gerinnung -> Koagulopathie (Blutgerinnungsüberaktivierung)
- Makrophagen -> Zytokine, Chemokine, Lipid-Mediatoren; NO -> Fieber, Vasodilatation
- Endothelzellen -> Adhäsionsmoleküle für Neutrophile -> Neutrophile Akkumulation -> Koagulopathie , Kapilläre Defekte
- Neutrophile (auch von Zyto-/Chemokinen und Komplement aktiviert)

-> **Septischer Schockzustand, Organversagen, Letalität**

Peripherie	ZNS
Systemische Entzündungsreaktion - Fieber - Leukozytose - Hypotonie - Tachykardie - Mikroembolien - Verbrauchskoagulopathie	Permeabilisierung der Blut-Hirn-Schranke - Neutros ↑ - Proteinkonz ↑ - Hirndruck ↑ - Glucose ↓ (Granulozytenkonsum) - Gewebsdestruktion

Präventionsmaßnahmen

- Chemoprophylaxe (Rifampicin, Ciprofloxacin)
Ziel: Keimelimination bei Trägern
- (Impfung) (Polysaccharid-Vakzinen gegen A,C,W135, Y, **kein B...**)
Ziel: individueller Immunschutz (bei Reisenden, Laborpersonal)

Haemophilus influenzae

Namensherkunft: galt früher als Erreger der Grippe (Influenza)

Kokkoides Stäbchen

abhängig von Wachstumsfaktoren: Faktor X (Hämin) und Faktor V (NAD)

Faktorenplatte

Ammenphänomen: staph aureus als „Amme“, macht Hämolyse auf Blutagar, setzt Hämin frei

Typisierung anhand der Kapselpolysaccharide

H. influenzae Serotyp a-f

acdef -> Infektionen des Respirationstrakts (Sinusitis, Otitis media, Bronchitis)

b -> *obstruktive Laryngitis / Epiglottitis*

Altersabhängige Entwicklung bakterizider Antikörper, deswegen wieder Inzidenz zwischen 6 Monaten und einigen Jahren am höchsten

Hib-Impfung

Polysaccharid-Impfstoff

T-Zell unabhängige Antigene (-> kein immunolog. Gedächtnis) kurzfristige IgH Antwort

keine Immunantwort bei Kindern < 2 Jahre

-> Kopplung an T- Zell abhängiges Trägerprotein: jetzt auch immunogen bei Kindern < 2 Jahre

Konjugat-Impfstoffe

H. influenzae

Pneumokokken (7-valenter Impfstoff)*

Meningokokken (Serogruppe C)*

20.4.

Enterobacteriaceae

obligat pathogen

Salmonella	S. Typhi S. Paratyphi S. Enterica
Shigella	S. Sonnei S. Flexneri
Yersinia	Y. Enterocolitica Y. Pseudotuberculosis Y. Pestis
Escherichia	E.coli

fakultativ pathogen

Escherichia	E. Coli
Proteus	
Klebsiella	
Serratia	
Enterobacter	
Citrobacter	

Harnwegsinfektionen

Häufigste Ursache: E.coli

Infektionsweg: retrograd Urethra – Harnblase

Klinik : *Cystitis* (Dysurie, Pollakisurie, Leukozyturie, Hämaturie)
Pyelonephritis (Flanken-, Klopfeschmerz, Fieber)
Urosepsis

Komplizierte Harnwegsinfektionen

- Ursache: wenig virulent / avirulente Bakterien
- Voraussetzung: Vorschädigung der Harnwege (Prostatahypertrophie, angeborene Mißbildungen, Vernarbungen, neurogen, **Nierensteine**)

Proteus mirabilis, *P. Vulgaris* (zweithäufigste HWI-Ursache)

Urease -> Harnstoffspaltung (NH₃) -> ↓ Ca-Oxalat

Unkomplizierte Harnwegsinfektionen

- junge, sexuell aktive Frauen (honeymoon Cystitis)
- Ursache: virulente Bakterien
- Virulenzfaktoren: P-Fimbrien, Hämolysin

weitere Ursachen:

- Enterokokken
- *staphylococcus saprophyticus*
- *s. agalactiae*
- Enterobacteriaceae
- Candida

Diagnostik

- *Mittelstrahlurin*

> 10⁵ Keime / ml
(10⁴ / ml kontrollbedürftig, < 10³ / ml Verunreinigung)

Ausnahme:

- Verunreinigung (HWI i.d.R. Monokausal!)
- Antibiotika-Therapie
- Kinder
- Diurese
- *Katheterurin*
(Keimzahlgrenzen wie Mittelstrahlurin)
- *Blasenpunktion*
(steril)

kein Dauerkatheter-Urin!!!!!!!

Erkrankungen durch fakultativ pathogene Enterobacteriaceen

- Harnwegsinfektionen
- Meningitis des Neugeborenen (E. Coli K1)
- Infektionen des Respirationstrakts (bei chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen; Asthma)
- Wundinfektionen
- Sepsis
- Peritonitis

Proteus mirabilis

...schwärmt (Kreis- bzw. Terrassenförmig, mit vielen Geißeln) und stinkt fürchterbar!

Klebsiella pneumoniae
schleimiges Wachstum

Serratia marcescens
blutendes Fronleichnam-Brot
rotes Pigment

Bakterieller Stoffwechsel

Grundlage für Spezies-Identifizierung

- obligat aerob (O₂ erforderlich) Bsp: Neisserien
- obligat anaerob (O₂ toxisch)
- fakultativ anaerob (Wachstum mit und ohne O₂) Vielzahl humanpathogener Erreger, inkl. Enterobacteriaceae

Enterobacteriaceae besorgen sich ihre Energie hauptsächlich über *Glykolyse* von Hexosen zu Pyruvat -> weiter zu Lactat oder Ethanol (anaerob)

Aerobier machen's über Citratzyklus + Atmungskette

Cytochromoxidase macht den O₂-Transfer auf das Wasser (aerobe Atmung)

Enterobacteriaceae sind „meistens einfach nur zu faul“ für aerobe Energiegewinnung und gewinnen über Fermentation ihre Energie

Nachweis der Fermentation von Kohlenhydraten

MacConkey Agar: Laktose einzige KH-Quelle (=Selektivagar: nur gram-neg. Stäbchen!)

Nachweis der Säureproduktion durch pH-Indikator (Neutralrot)

Obligat pathogene Enterobacteriaceae: **Laktose** -

Viele fakultativ pathogene Enterobacteriaceae: Laktose +

Differenzierung anhand biochemischer Merkmale

- Fermentation von Kohlenhydraten (z.B. Glucose, Lactose)
- Abbau von Aminosäuren (Lysin - ; Ornithindecaboxylasen Abbau von Tryptophan zu Indol)
- Natriumthiosulfat -> H₂S
- Citratspaltung
- Harnstoffspaltung (Urease; NH₃)
- Gasbildung (CO₂; H₂)

-> die **Bunte Reihe** fasst diese Überprüfungskriterien zusammen

21.4.

Pathogenese von Enteritis-Erregern

Enterotoxin-Bildung

- Vibrio cholerae, ETEC

Zytotoxin-Bildung

- EHE, Campylobacter species
- Clostridium difficile

Invasion

- oberflächlich: Shigella, EIEC
- tief: Yersinia enterocolitica, Salmonella spp.

Übersicht: infektionen

- **Gastroenteritis**
gastrointestinale Symptome: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, abdominale Beschwerden
- **Diarrhoe**
tägl. > 2 ungeformte Stühle; gesteigerter Flüssigkeits- und Elektrolytverlust
- **Dysenterie**
Entzündliche Erkrankung des Colon (Blut- und Eiterbeimengungen im Stuhl), Schmerzen, Fieber, abdominale Krämpfe
- **Enterokolitis**
Entzündung der Mukosa von Dünn- und/oder Dickdarm

Obligat pathogene Enterobacteriaceae

Lokale infektionen des Gastrointestinaltrakts

- Salmonella enterica (2000 Serovare: u.a. Typhimurium, Enteritidis)
- Shigella
- Yersinia
- E. coli

Systemische Infektionen

- tralala

Anzahl gemeldeter Fälle von infektiöser Enteritis, 2003

Salmonellen führen das Feld an mit 67k, Campylobacter 47k, Rotaviren 46k, rest viel weniger

nur 5% aller an Salmonellen erkrankten gehen überhaupt zum Arzt...

Salmonella enterica (Gastroenteritis)

Infektionsquelle: Tier (dort meistens Kommensalen), tierische Lebensmittel (Mensch)

Spitzenreiter: Huhn

in Deutschland ca 30% Schlachttiere infiziert (bis zu 70% in einzelnen Ställen)

Gesetzliche Vorschriften für Transport und Lagerung von *Frischeiern* (kühle Lagerung!)

Für Infektion des Menschen *Anreicherung* der Erreger in Lebensmitteln erforderlich!!!

Infektionsdosis > 10⁵

Tipp für Hausfrau und Hausmann:

Wenn das Ei im Wasser oben schwimmt ist es älter als 3 Wochen und kontaminiert (Gasbildung)

Prophylaxe

- sachgerechte Lagerung von eiweiß- und wasserhaltigen Lebensmitteln (<10°C)
- Speisen nicht langfristig warm, d.h. Unter 60°C halten
- Auftauwasser separat auffangen, umgehend entsorgen
- Kontamination kalter Speisen vermeiden

Klinik

- Inkubationszeit 5-72 h (maximal 7 Tage)
Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, abdominelle Krämpfe (*Gastroenteritis*)
- wässrige Durchfälle (selten blutig-schleimig)
- Fieber, Kopfschmerz, Myalgien
abdominelle Krämpfe
i.d.R. Selbstlimitierend (nach ca. 1 Woche)

Dauerausscheidertum

wenn 10 Wochen nach Erkrankung Salmonellen mit dem Stuhl ausgeschieden werden

Generalisierte Infektionen

bei abwehrgeschwächten Patienten, HIV

Pathogenese der Salmonellose

- orale Aufnahme der Salmonellen (hohe Infektionsdosis > 10⁵)
- Adhäsion an Zellen des *Dünndarms* (Ileum)
- Internalisierung und Transzytose (M-Zellen)
- Vermehrung in Lymphfollikeln (Makrophagen)
- Subepitheliale Entzündungsreaktion

Typ III Sekretionssystem: nach Adhäsion Induktion von Mikroproteininjektionen in Enterozyten, infolgedessen Aufnahme der Salmonellen (*molekulare Spritze*)

Infektionsschutzgesetz: Tätigkeits – und Beschäftigungsverbote

- für Personen mit infektiöser Gastroenteritis
- bei der Herstellung , Behandeln, Inverkehrbringen
- regelmäßige Belehrungen des Küchenpersonals

Therapie

Systemische Infektionen : *Antibiotika!!!*

Lokale Infektionen: *Antibiotika kontraindiziert!!!*

symptomatische Therapie mit Wasser- und Elektrolysubstitution

Diagnostik

Stuhluntersuchung! (Der Klassiker), (Blutkultur)

Salmonella enterica (Typhus)

Serovar Typhi , Serovar Paratyphi

Typhus, Paratyphus (das gleiche etwas milder)

Septische allgemeininfektion

(unbehandelt 20% Letalität)

Infektionsquelle: *Mensch, Trinkwasser*

Weltweit 12 Mio Fälle/jahr (WHO 95)

65 gemeldete Fälle in deutschland 2003

- Inkubationszeit 5-21 Tage
- 1. Woche: protrahierter Fieberanstieg (langsamer Anstieg auf über 40°C)
- 2.-3. Woche: Continua (Schwankung nicht mehr als 1°C), rel. Bradykardie. 30%:
Roseolen
- Delirium, Hepato- / Splenomegalie, Erbsbrei-Durchfälle, Darmperforationen
- 4. Woche Lyse

Weg des Erregers:

- Vermehrung im lymphatischen Gewebe (rachen – Ileum)
- Blut
- Organphase (Leber, Milz, Knochenmark, Peyer Plaques); Darmausscheidung

Stuhl ist nicht das richtige Material zur Isolation wegen zu spätem Auftretens

Dauerausscheidertum

(Persistenz der Erreger in der Gallenblase)

25.4.

Serologische Differenzierung

K- Antigene (Kapsel) (V_i Antigen bei S. Typhi)

H-Antigene (Geißel, Flagelle)

O-Antigene (LPS)

Typisierung von Salmonellen: „kauffmann-white-schema“

Gruppeneinteilung nach O-/H1-/Antigen

wegen Vielfalt gibt es in den 2 Salmonellenzentren, die alle Antigene zur Bestimmung vohalten

Phasenvariation der Geißel

promoter H2-Gen -> H1-Repressor-Gen -> Unterdrückung des H1-Promoters

alle 10k Zellteilungen etwa: DNA Inversion: Promoter kann nicht mehr abgelesen werden,

H1-Repressor-Gen wird nicht exprimiert -> H1-Gen wird ausgebildet

nützlich für Diagnostik

LPS: Struktur (s.o.)

wichtige Struktur beim septischen Schock: eines der stärksten Pyrogene (Lipid A Anteil),
ausserdem Freisetzung von Interleukin 6,1, TNFalpha

Klinische Manifestationsformen der Enteritis infectiosa

1. Penetrationstyp

(terminales Ileum; wässrige-breeige Durchfälle, Penetration der Epithelzellen ohne Zerstörung der Zellen)

Salmonella enterica – *Yersinia sp.*

2. Dyspepsie (Ruhr)

(Colon, blutig-schleimige Durchfälle, Gewebsinvasion, Zytotoxizität)

Shigella sp.

3. Sekretorischer Typ

(Dünndarm, wässrige Durchfälle, keine Gewebe-Invasion, Toxin-vermittelt)

Vibrio cholerae

Yersinia

– Familie: Enterobacteriaceae

– Gattung: Yersinia

– Species: Y. Enterocolitica, Y. Pseudotuberculosis -> -> Enteritis

Y. pestis -> septische Allgemeinerkrankung

Penetrierende Enteritiden /Kolitiden

Y. Enterocolitica, Y. Pseudotuberculosis

• *Reservoir*: tierische Nahrungsmittel, Schwein (Y. Enterocolitica); Säuger, Vögel (Y. Pseudotuberculosis)

• *Pathogenese*: Invasion der Mucosa des terminalen Ileums, Vermehrung in mesenterialen Lymphknoten

• *Klinik*: Enteritis, Enterocolitis (zunächst wässrige, später breeige Durchfälle (Y. Enterocolitica: Säuglinge, Kinder!!!)

septische Verläufe selten

„akutes Abdomen“ (terminale Ileitis, „Pseudoappendicitis“)

Folgeerkrankungen: reaktive Arthritis

Definition reaktive Arthritis

Entzündliche, sterile (nicht-eitrige) Gelenkerkrankung

begleitend oder in der Folge (Tage – Wochen) nach einer Infektion an Gelenk-fernem Ort

- Gastrointestinale Infektionen (Yersinia sp., Salmonellen, Campylobacter, Shigellen)
- Urogenitalinfektionen
- Infektionen des Respirationstrakts

Therapie der intestinalen Yersinien Infektion

symptomatisch

bei schwerem Verlauf Antibiotika-Gabe

(Cotrimoxazol, Gyrase-Hemmer)

in Abhängigkeit von der Stärke des Durchfalls Wasser- und Elektrolysubstitution

Diagnostik

Kultur: Kälteanreicherung

Typisierung: O-Antigene (Y. Enterocolitica O:3; O:9)

Virulenz von Plasmid abhängig (kodiert für Typ III Sekretionssystem, Adhäsine)

Je kälter desto wohler fühlen sich die Yersinien: in nordischen Ländern echtes Problem

Invasive Diarrhoe (Ruhr, Dyspepsie)

Shigella

...dysenteriae, flexneri, boydii, sonnei

Serologische Differenzierung anhand der O-Antigene

(sehr nahe Verwandtschaft zu E. Coli!!! Virulenz abhängig von Virulenzplasmid)

- *Reservoir*: Mensch (fäkal-orale Schmierinfektion, Lebensmittelkontamination), sehr geringe Infektionsdosis (strikte Hygienemaßnahmen!!!)
- *Pathogenese*: Zellinvasivität (Colonepithel), Zytotoxizität (Zytotoxin = Shiga-Toxin bei S. Dysenterica)
- *Klinik*: krampfartige Bauchschmerzen, blutig-schleimige Durchfälle (*Granulozyten im Stuhl*), Fieber, Colonperforation
S. Dysenteriae: hämolytisch-urämisches Syndrom (Triade: Nierenversagen, Hämolyse, Thrombozytopenie) also eine Mikroangiopathie
- *Therapie*: immer Antibiotika (Chinolone, Cotrimoxazol) nach Austestung
- *Vorkommen*: Entwicklungsländer
- *Diagnostik* der Shigellose: Beachte Empfindlichkeit der Erreger!!!
 - umgehende Verarbeitung des Stuhls
 - Transportmedien

Aktinpolymerisation, Bewegung entlang dieser Filamente

Vibrio cholerae

seit 1817 acht Pandemien

Pandemie 1-6 verursacht durch „klassischen“ Stamm (O1)

seit 1961 Biovar „El Tor“ (O1), Ursprung in Asien (Indonesien)

seit 1992 neue Variante (O139, Bengal)

- gram-neg., bewegl., Komma-förmiges Bakterium, freilebender Bewohner v. Salz-und Brackwasser
- erzeugt nur beim Menschen Infektionen
- Infektionsquelle: Trinkwasser, Schalentiere
- akute Infektion des GI Trakts
- schwere wässrige, nicht-blutige Diarrhoe (Reiswasserstuhl)

- bis zu 1 l Flüssigkeitsverlust pro Stunde
Störung des Elektrolytgleichgewichts
(metabolische Acidose durch Bicarbonat-Verlust; Hypokaliämie, hypovolämischer Schock)
- **Management:**
Rehydratation (oral, notfalls i.v.), Gabe von Antibiotika (zur Verkürzung der Ausscheidungsdauer) -> Tetracyclin, Fluorochinolone (Gyrase-Hemmer)
(Cholera-Bett mit kalibrierten Eimern, Bilanzierung der Ausscheidung)
- **Prophylaxe:**
Trinkwasserhygiene, Impfung mit abgetöteten Bakterien (nur ca. 50% Schutz, nicht vom WHO empfohlen), Lebendschluckimpfung (80% Schutz) in Deutschland nicht zugelassen (d.h. Bei Komplikationen keine Absicherung)
- **Wirkung:** Cholera-Toxin (AB₅-Toxin)
Andocken auf GM1-Rezeptoren (nur auf Dünndarmepithel vorhanden), A-Untereinheit wird eingeschleust -> ADP-Ribosylierung von G-Proteinen -> Extreme Aktivierung der Adenylatzyklase -> cAMP ↑↑↑ -> Aktivierung von Chloridkanälen
-> Massive Sekretion von Elektrolyten und Wasser

Pandemie, Epidemie, Endemie

- **Epidemie:**
räumlich und zeitlich begrenzte erhöhte Prävalenz einer Infektionskrankheit z.B. Krankenhausinfektionen, Lebensmittelinfektionen
- **Pandemie:**
Epidemie, die sich über Kontinente ausbreitet
(fehlende räumliche Begrenzung)
z.B. Influenza, Cholera
- **Endemie:**
räumlich begrenzte, aber zeitlich unabhängige Erhöhung der Häufigkeit einer Infektionskrankheiten
z.B. Meningokokken, Malaria

Sekretorische Diarrhoe (Toxin-vermittelt)

- *Vibrio cholerae*
(Cholera-Toxin, Wasser- und Elektrolytverlust)
Reservoir: Trinkwasser
Infektionsdosis: hoch (10⁸)
- *ETEC* (Enterotoxin-bildende Escherichia coli)
(Reisediarrhoe, „Montezuma's Rache“)
(Hitze-labiles Toxin = CT-ähnliches Toxin, Hitze-stabiles Toxin)
Reservoir: Mensch, fäkal-oral, Trinkwasser, Lebensmittel
Infektionsdosis: niedrig

bei beiden:

- **Klinik:** Wässrige Diarrhoe, Elektrolyt- und Wasserverluste, keine Leukozyten im Stuhl!
- **Therapie:** Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution

EIEC (enteroinvasive E.coli)

Shigellose ähnlicher Verlauf, jedoch fehlende Säuretoleranz (größere Infektionsdosis)

EHEC (enterohämorrhagische E.coli)

Reservoir: Tier (Rind), Mensch (fäkal-orale Schmierinfektion), sehr geringe Infektionsdosis
Pathogenese: sehr enge Adhäsion an Enterozyten (Enteritis); Enterotoxine (Sekretion), Zytotoxine (Epithelzellnekrosen, *Colitis*); Shiga-Toxin (vgl. *S.dysenteriae*) -> über Phagen in *E.coli*'s

Klinik: Darmkoliken, zunächst wässrige, später blutig-schleimige Durchfälle; hämolytisch-urämisches Syndrom

Therapie: Flüssigkeitsersatz, ggf. Dialyse, aber *keine* Antibiotika (sonst verstärkende Toxinwirkung -> Phagen verlassen „das sinkende Schiff“)

vermittlung über Typ III Sekretionssysteme
Injektionsnadel

26.4.

Verlauf der Infektion mit EHEC O157

Infektion

3 Tage: Wässrige Durchfälle

3-7 Tage: Blutige Durchfälle

danach :

verursacht bei 10-15% HUS -> mikroangiopathische hämolytische Anämie, Thrombozytopenie, Akutes Nierenversagen (Trias) (bei Kindern unter 5 Jahren häufigste Ursache für akutes Nierenversagen)

85-90% spontane Ausheilung

Sekretorische Diarrhoe (nicht Toxin-vermittelt)

EPEC (enteropathogene E. Coli) (Säuglingsdiarrhoe)

vor allem Problem in der 3ten Welt (Hygiene)

- *Reservoir:* Mensch, fäkal-oral, kontaminiertes Trinkwasser, Lebensmittel
- *Pathogenese:* enge Adhäsion an Epithelzellen des Dünndarms, Zerstörung des Bürstensaums
- *Klinik:* wässrige (breiige) Diarrhoe, Elektrolyt- und Wasserverluste; keine Leukozyten im Stuhl
- *Therapie:* Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution
- *Vorkommen:* weltweite Verbreitung (Entwicklungsländer)

Campylobacter

über 50k gemeldete Fälle in .de 2002

Campylobacter jejuni, *Campylobacter coli*

- spiralgig gebogene Stäbchen
- mikroaerophil (zwischen anaeroben und aeroben Verhältnissen, „unter erhöhter CO₂-Spannung“ 5-7%)
- thermophil (Fieber ist kein Problem)
- *Reservoir:* Tier (Geflügel 60-100%, Rind bis 40%, Schweine 17-100%)
- *Übertragung:* Lebensmittel, fäkal-oral
- *Klinik:* Gastroenteritis
Enterocolitis (wässrig-breiiige Durchfälle, ggf. mit Blutbeimengungen) >10 Stuhlgänge „ich komm gar nicht mehr von der toilette runter“
- *Komplikation:* reaktive Arthritis; Guillain-Barré-Syndrom
- *Therapie:* i.d.R. Selbstlimitierend, ggf. Erythromycin, Gyrase-Hemmer
- zweithäufigster Durchfallerreger, Meldepflicht

Helicobacter pylori

- spiralenförmiges Bakterium
- mikroaerophil
- Urease-positiv
- Beweglich (polare Geißeln) -> ohne Geißeln nicht pathogen
- Aquirierung idR während der Kindheit
- normale Magenmukosa -> akute Hp Infektion -> chronisch-aktive Gastritis
 - > MALT-Lymphom
 - > asymptomatische Kolonisation
 - > Ulcus duodeni
 - > Ulcus ventriculi
 - > Atrophie, intestinale Metaplasie, Adenokarzinom
- 99,9% asymptomatische Kolonisation
- chronische Besiedlung der Magenschleimhaut führt (bei allen!) zu chronisch aktiver Gastritis (Granulozyten-, Lymphozyten-, Plasmazell-infiltraten) im Antrum
Typ B Gastritis

Urease

Harnstoff --> Ammoniak + CO₂ --> Alkalisierung, Säureschutz

- Essentiell für Kolonisation
- Beteiligt an Gewebsschädigung
- Diagnostische Nutzung : Biopsie-Ureaseschnelltest, ¹³C-Harnstoff-Atemtests
- Impfstoffbestandteil

Diagnostik:

- invasiv
 - Biopsie-Ureaseschnelltest
 - Histologie
 - Kultur Resistenzbestimmung
- Nicht-invasiv
 - Serologie
 - ¹³C-Harnstoffatemtest

Stuhl-Antigentest

Therapie H. Pylori (Eradikationstherapie)

Therapieindikationen: Ulkuskrankheit
 MALT-Lymphom
 andere Indikationen umstritten

Immer Kombinationstherapie = Tripeltherapie

zwei Antibiotika: Clarithromycin + Amoxicillin oder Metronidazol

ein Protonenpumpenhemmer (Omeprazol o.ä.)

für 7 Tage

Eradikationstherapie positiv in ca 90%

27.4.

Antibiotika

bei der perioperativen Prophylaxe variiert der Prozentsatz der korrekten Auswahl des Antibiotikums stark... Herzchirurgie ~95%, Bauchchirurgie nur ca 30%!

inadäquate Therapie erhöht das Letalitätsrisiko um das 2 ½ fache
siehe Handout

breitspektrum vs schmalspektrum-antibiotikum

Angriffspunkte der Antibiotika

Zellwandsynthese, DNA-Replikation, RNA-Synthese, Zytoplasmamembran, Proteinsynthese, Folsäuresynthese

Bakterizidie: Abtötung von Bakterien durch antimikrobielle Substanzen

Bakteriostase: Hemmung des Bakterienwachstums durch antimikrobielle Substanzen

Bakterielle Wachstumskurve

lag-Phase ... log-Phase ... stationäre Phase ... Absterbephase

log-Phase: Bakteriostatische Substanz -> stationäre Phase auf niedrigerem Niveau

Bakterizide substanz: Beschleunigter Beginn der Absterbephase

Messgrößen der Wirksamkeit eines Antibiotikums

Minimale Hemmkonzentration (MHK, MIC):

Geringste Antibiotikakonzentration, die die Vermehrung eines Bakteriums hemmt

Minimale bakterizide Konzentration (MBK)

Geringste Antibiotikakonzentration, die mindestens 99,9% der Bakterien abtötet

von MHK zu MBK ca. 2 log-Stufen höher

Dosis v.a. Abhängig vom Infektionsort: Ziel: MHK/MBK des Spiegels am Wirkort erreichen

Klinische Resistenz

Sensibel:

Ein Bakterium kann durch Konzentrationen, wie sie im Patienten bei Normaldosierung erreicht werden, abgetötet bzw gehemmt werden

MHK < Serumkonzentration bei Normaldosierung

Intermediär:

Hemmung/Abtötung kann durch Erhöhung der Dosierung noch erreicht werden

MHK > Serumkonzentration bei Normaldosierung

Resistent:

Mit zugelassenen Dosierungen können keine Wirkspiegel aufgebaut werden, die die Bakterien hemmen /abtöten

MHK > Serumkonzentration bei Maximaldosierung

Agardiffusionstest : empfohlen nur bei leichten Infektionen

Etest: Papierstreifen mit Antibiotikagradient

28.4.

Bakterienzellwand

- Netzartige Struktur von Polysacchariden (Glykan)
- Verknüpfung über kurze Peptidketten (Murein, Peptidoglykan)
- Murein-Sacculus (Makromolekül)
- Bausteine N-Acetylglucosamin, N-Acetylneuraminsäure
- Unterschiede in grampositiven und -negativen Bakterien

Struktur der Bakterienzellwand
LPS, quervernetzte Peptide,...

Beta-lactamantibiotika / Einteilung

Penicilline

Cephalosporine

...

Penicilline

Struktur: beta-Laktam-Ring

Thiazolidin : 4er Ring ... relativ instabil -> kann leicht von Enzymen gespalten werden

Grundstruktur gleich + Rest

- Benzylpenicilline
Penicillin G, V
Streptokokken, Clostridien, Pneumokokken
- Aminopenicilline
Ampicillin, Amoxicillin
Haemophilus, Streptokokken, Enterokokken
- Acylpenicilline
Piperacillin
Enterobacteriaceae, Pseudomonas, Enterokokken
- Isoxazolylpenicilline
Oxacillin
Staphylokokken

Cephalosporine

Gruppe 1: z.B. Cefazolin

Gruppe 2: z.B. Cefotiam, Cefuroxim

Gruppe 3a: z.B. Cefotyxim, Ceftriaxon

Gruppe 3b mit besserer Pseudomonas-Wirksamkeit z.B. Ceftazidim

Gruppe 4 z.B. Cefepim wie 3b, aber besser gegen GPB

Lücke: Enterokokken, Listerien

bei Pseudomonas muss immer kombiniert behandelt werden, da sonst sofort Resistenz auftritt

Oralcephalosporine

Bioverfügbarkeit beachten!!!

Cefalexin, Cefachlor; Cefuroxim-Axetil; Cefpodoxim-Proxetil

Carbapeneme

heute die Antibiotika mit dem breitest bekannten Spektrum
Imipenem, Meropenem

Keimspektrum:

Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Grampositive Bakterien (,Enterokokken)

Lücke: Stenotrophomonas

Monobactame

Aztreonam

Keimspektrum: Enterobacteriaceae

Lücke: grampositive Bakterien

Wirkungsmechanismus

Hemmung der Zellwandbiosynthese

Unterschiedliche

- Affinität
- Penetrationsfähigkeit
- beta-Lactamase-Stabilität

Peptidoglykan-Biosynthese

2 Reihen werden nebeneinandergebaut, Transglykosylierung gefolgt von Transpeptidierung

Affinität: Bindungsfähigkeit PBP (Penicillin-Bindeproteine (Transpeptidasen)) – Penicillin
-> bestimmt Wirksamkeit

Wichtige Nebenwirkungen Betalaktame

Penicilline, Cephalosporine: Allergisierung

Aminopenicilline: Exanthem

Resistenzmechanismen der Betalaktam-Antibiotika

- Impermeabilität der Zellwand (z.B. Penicillin-Resistenz)
- Natürliche Resistenz
- Bindeproteine durch Punktmutation („Bakterien verändern das Schloss“)

Natürliche Resistenz von Bakterien gegen Antibiotika

vs Cephalosporine: Enterococcus, Listeria

vs Aminopenicilline: Klebsiella, Morganella

vs Carbapeneme: Stenotrophomonas maltophilia

ORSA/MRSA

Oxacillin / Methicillin – resistenter Staphylococcus aureus

- Bildung eines zusätzlichen PBP mit niedriger Affinität zu Betalaktam-Antibiotika
- alle beta-Lactamantibiotika unwirksam
- häufig Multiresistenz

Beta-Laktamasen

- Enzyme, die den Ring spalten können
- Penicillin wird unwirksam

Einteilung der Betalaktamasen -Enzyme

- Chromosomal-kodiert
- plasmid-vermittelt

- induzierbar
- konstitutiv

was ist induzierbar?

Beta-laktamase von einem Repressorprotein blockiert (normalzustand) -> Produktion unmöglich

wenn ein Induktor vorbeikommt und das Protein „aufmacht“ -> Produktion

konstitutiv: derepression durch mutation, dauerhafte inaktivierung des repressorproteins

problem: ausbreitung, nach ner woche haben alle bakterien eine konstitutive

Betalaktamase

problem

2.5.

Betalaktamase-Inhibitoren

Definition: Betalaktamase-Inhibitoren inaktivieren Betalaktamasen und stellen die Aktivität der Antibiotika wieder her.

Wirkungsmechanismus: Betalaktamase-Inhibitoren reagieren mit dem aktiven Zentrum der Betalaktamasen und bilden einen Enzym-Intermediär-Komplex
kompetitive Hemmung

Glykopeptide

Vancomycin, Teicoplanin

Vancomycin:

Eingriff in die Peptidoglykansynthese, Hemmung der Transpeptidierung, Keimspektrum: grampositive Bakterien

Peptidoglykan-biosynthese: an Ala-Ala-Rest bindet sich Glykopeptid, verhindert Quervernetzung der Zellwand also *Transpeptidierung*

Anwendung

- Wirkung nur bei grampositiven Bakterien
- Reserve-antibiotikum bei Penicillin-Allergie und -Resistenz
- Bei ORSA (Resistenz gegen staphylokokkenwirksame Penicilline
- Resistenz bei S.Aureus (VRSA) 2002 erstmals aufgetreten

Nebenwirkungen

- Toxizität (Nephro- und neurotoxisch) „red man“-Syndrom (mehr psychisches Problem)
- Nachteil: schlechte Gewebegängigkeit

Chinolone

DNA-Gyrase-Hemmer – Verdrillung gestört

Gruppe 2: Ciprofloxacin

- Enterobacteriaceae
- Pseudomonas aeruginosa
- Grampositive Bakterien
- keine Anaerobier

Gruppe 3: Levofloxacin

- ähnlich, besser gegen grampositive

Gruppe 4: Moxifloxacin

- Enterobacteriaceae

- Pseudomonas aeruginosa
- Grampositive Bakterien sehr gut -> supi gegen Pneumonie
- Anaerobier!

Chinolone...

- Therapie von Harnwegsinfektionen , gastrointestinale Infektionen (Salmonellen-Dauerausscheider!)
- *Moxifloxacin*: Therapie von Infektionen der Atemwege
- Keine Anwendung bei Kindern (Knorpelbildung)
- Resistenzen durch Punktmutationen in der DNA-Gyrase

Nebenwirkungen

- gastrointestinale Symptome (5%)
- ZNS-Symptome (1-4%)
- Tiermodell: Knorpelschäden

Rifampicin

- Hemmung der Transkription (Blockade der Dna-assoziierten RNA-Polymerase)
- breit wirksam gegen grampositive und gramnegative Bakterien (Legionellen, Mykobakterien)
- Resistenzen durch Punktmutationen
- Nebenwirkungen: Hepatotoxizität, Interaktionen

Biosynthese der Tetrahydrofolsäure

aus para-Aminobenzoessäure

Hemmung über Sulfonamide und Trimethoprim (kompetitiv)

-> DNA-Synthese-Hemmung

Resistenzen von Sulfonamiden über 40%, deswegen nicht mehr zugelassen für die empirische Therapie (da über 15%)

Anwendung der Folsäure-Antagonisten

- Sulfonamide: bakteriostase
- Trimethoprim: Bakteriostase
- Durch kombiniertensahgw4othw2ontesf,.c (das konnt ja keiner so schnell lesen ey)

Dann gibt es noch die Proteinbiosyntheseinhibitoren

Indikationen:

- Prinzipiell breites Wirkungsspektrum bei grampositiven und gramnegativen Bakterien
- nur begrenzter Einsatz

Tetrazykline

Anwendung in deutschland nur Doxycyclin

Gegen intrazelluläre Bakterien (Chlamydien, Mykoplasmen)

Wichtige *Nebenwirkungen* der Tetrazykline

Zahnverfärbungen, Schmelzdefekte (im Wachstumsalter), Interaktionen

Photosensibilisierung

Makrolide

Erythromycin (parenteral schmerzhaft), Roxithromycin, Clarithromycin, Azithromycin

Anwendung: Infektionen des Respirationstrakts (Legionellen!), Penicillinallergie,

Intrazelluläre Bakterien (Chlamydien, Mykoplasmen)
Nebenwirkungen: Gastrointestinale Störungen

Chloramphenicol

Anwendung: nur lokale Applikation (Augentropfen)
Nebenwirkungen: Knochenmarksdepression, aplastische Anämie (dosisunabhängig), Gray-Syndrom bei Neugeborenen

Lincosamide

Anwendung: Staphylococcus-Infektionen
Reserveantibiotikum mit guter Gewebegängigkeit

Aminoglykoside

Anwendung: nur in Kombination mit beta-Laktamen
Nebenwirkungen: Ototoxizität, Neurotoxizität, Nephrotoxizität

Makrolid-/Lincosamidresistenz
induzierbar (Gen-Anschaltung) oder konstitutiv (immer an)
Durch Modifizierung Wirkung wieder erreichbar

Linezolid

Oxazolidinon
Reserveantibiotikum gegen multiresistente grampositive Kokken
wirkt nur bakteriostatisch
Gründe für begrenzten Einsatz der Substanzen mit Hemmung der Proteinsynthese
-nur bakteriostase
Ausnahme: Aminoglykoside = bakterizid kombinierter Einsatz

Merke:

Niemals bakteriostatisch wirkende Substanz mit bakterizider Substanz kombinieren (zur Therapie eines Keimes) Netto: nur Bakteriostase!!!
Antagonismus
(dagegen auch synergistische Wirkung möglich z.B. Aminoglykosid und beta-Lactam)

Resistenzen

Natürliche Resistenz: Genetisch bedingte Unempfindlichkeit
Primäre Resistenz: Resistenz vor Beginn der antibiotischen Therapie, meist durch Mutation entstanden
Sekundäre Resistenz: Resistenz unter der antibiotischen Therapie

Massnahmen zur Verringerung der Resistenzentwicklung

- Auswahl spezifisches Antibiotikum (Errgerisolation!)
- Einsatz neuer, sehr breit wirksamer Substanzen nur in begründeten Ausnahmefällen
- Kombinationstherapie mit synergistisch wirkenden Substanzen zur schnellen Erregerelimination
- keine überlange Therapie (Selektion resistenter Keime, Nebenwirkungen)
- Anpassung der Therapie an lokale Resistenzverhältnisse (kalkulierte Antibiotika-Therapie)

Plasmide:

- zirkuläre Doppelstrang-DNA
- ... lalala Konjugation: direkter Transfer von DNA von einer Bakterienzelle auf eine andere; Überwindung von Spezies- und Gattungsgrenze!!!

Multiresistenz: Kumulation mehrerer Resistenzgene auf einem R-Plasmid
Transposon: definierte DNA abschnitte mit der Fähigkeit, sich zu duplizieren und in andere Plasmide oder im Chromosom zu integrieren

3.5.

Atmungskettenphosphorylierung (Anaerobier)

Aerobier : Cytochromoxidase

Anaerobier: Nitrat-; Sulfitreduktase

Problem der toxischen Sauerstoffradikale: Superoxiddismutase und Katalase (bei Anaerobiern nicht ausgeprägt)

Obligat anaerobe Bakterien

4 Schublade alle vertreten:

- grampositive Kokken
- gramnegative Kokken
- Grampositive Stäbchen
- Gramnegative Stäbchen

99% Darmbakterien obligat anaerob

anaerobier findet man fast immer zusammen mit fakultativ anaeroben (diese sorgen für ein ausreichend anaerobes Milieu)

Medizinisch von bedeutung v.a. Die **Clostridien** (grampositive Stäbchen)

Clostridien – anaerobe Sporenbildner

Sporen:

- Dauerformen, die unter ungünstigen äußeren Bedingungen ausgebildet werden (z.B. Nährstoffmangel)
- enthalten komplettes Genom
- dicke, feste Hülle; reduzierter Wassergehalt
- lange lebensfähig
- resistent gegen gängige Desinfektionsmittel und Hitze

Clostridien – Toxinbildner

Tetanus

Ursachen: penetrierende Verletzungen (z.B. Gartengeräte), ubiquitäres Vorkommen der Sporen

lokale Erregervermehrung

generalisierte Wirkung des Toxins

10^{-10} g (100 pg) Tetanospasmin = Maus letal

10^{-6} g (1 yg) Tetanospasmin = Mensch letal

Wirkung des Tetanospasmin = Neurotoxin

über Neuromuskuläre Endplatten in Nervenzellen -> retrograd über Motoneurone in das Stammhirn -> tritt wieder nach aussen -> wandert in inhibitorische Interneurone und entfaltet seine Wirkung: *Blockade der Transmitterfreisetzung (GABA) -> Spastische Lähmung*

Opisthotonus: Überstreckung der Rückenmuskulatur

Risus sardonius: Überstreckung der perioralen Muskulatur („Teufelsgrinsen“)

Therapie und Prävention:

- sofortige Antitoxin-Gabe
- chirurgische Wundtoilette
- Beatmung / Muskelrelaxation
- *Prävention: aktive Immunisierung mit Tetanus-Toxoid*

DTP/DTPa + Hib Schutzimpfung
empfohlene Impfung gegen

- Diphtherie
- Pertussis
- Tetanus
- Haemophilus influenzae

DPT:

- ab 3. Lebensmonat (3x Abstand v. 4 Wochen)
- 2 Lj
- ab 6 Lj im Abstand von 10 Jahren Auffrischungen
- Hib zus. mit 1., 3., und 4. DTP

Bei Verletzungen und unklarem Immunschutz: Aktive und passive Simultanimpfung

Botulinum-Toxin (BT)

2ter Clostridien-Erreger

kein Retrograder transport ins ZNS, Wirkung direkt an der neuromuskulären Endplatte, Freisetzung von Acetylcholin wird inhibiert

Klinik: schlaffe Parese

Botulismus = Lebensmittelvergiftung (geräucherte Wurst, Fisch, Konserven)

Botulinum Toxin = hitzelabil

das *potenteste Bakterielle Toxin*

10^{-12} (1pg) mausletal, 10^{-7} (100 ng) Mensch letal

Sonderformen:

- Wundbotulismus
- Säuglingsbotulismus (plötzlicher Kindstod)

Therapie:

- Sofortige Antitoxin-Gabe
- Magenspülung
- Beatmung

Diagnostik von Tetanus und Botulismus

Toxinnachweis im *Tierversuch*

Tier 1: Patientenserum / Nahrungsreste

Tier 2: Patientenserum / Nahrungsreste *plus* Antiserum gegen BT

	Botulismus	Tetanus
Tierversuch	„Wespentaille“	„Robbenstellung“
Untersuchungsmaterial	Nahrungsreste Mageninhalt Serum	Wundmaterial Serum

Gasbrand (Clostridium perfringens)

Pathogenese: tiefe, schmutzige Verletzungen

Haut angespannt, bronzefarben, bei Palpation: Knistern (furchtbar viel Gas-Produktion)

durch Gasdruck Perfusionsverminderung: es wird ein anaerobes Milieu geschaffen
rasch voranschreitender Gewebszerfall

eine Reihe von Zytotoxinen , die Poren bilden, auch im Blutagar sichtbar: doppelte Hämolysezone (alpha, beta, epsilon, ... Toxine (Hämolysine, Perfringolysin)

mikroskopisch: viele viele grampositive plumpe Bakterien, idR Mischinfektion mit fakultativ anaeroben Bakterien, die helfen den Sauerstoffpartialdruck zu reduzieren

Therapie:

- chirurgische Wundsanierung / Amputation
- hochdosierte Penicillin-Therapie
- (hyperbare Sauerstofftherapie)

Gasbrand :

Cl. perfringens (90%)

diverse andere Erreger z.B. Cl. Septicum

Clostridium perfringens (Typ A)

Lebensmittelvergiftung (Enterotoxin)

Clostridium botulinum

Staphylococcus aureus

Bacillus cereus

-> auch Lebensmittelvergiftung

Clostridium difficile

Antibiotika-assoziierte pseudomembranöse Colitis

Pathogenese:

Toxin A + Toxin B -> Störung des Elektrolythaushalts , zytotoxisch

Klinik:

wässrige Diarrhoe

blutig-schleimige Durchfälle mit Schleimhautnekrosen

Therapie: antibiotika (Vancomycin) Metronidazol

Diagnostik: Toxin-Nachweis

- immunologische Verfahren (ELISA)
- Zellkultur (zytotoxischer Effekt)

Wichtige Anaerobier-Infektionen

- Hirnabszess (Typisch Mischinfektion: Vergrünende Streptokokken + x)
- Parodontitis (Leitkeim: Porphyromonas gingivalis -> Zerstörung des Zahnfleisches)
- Peritonitis, intraabdominelle Abszesse
- Aspirationspneumonie / Lungenabszesse

4.5.

Triebfedern der bakteriellen Evolution

- Leben in flüssiger Phase und als Biofilm
- Überleben unter schwierigen Umweltbedingungen
- Überleben in komplexen Gemeinschaften, Konkurrenz / Symbiose zwischen Arten
- Anpassung an spezialisierte Wirtsorganismen
- Wechsel zwischen belebter und unbelebter Umwelt

Genetische Werkzeuge der bakteriellen Evolution

- Akkumulation von Punktmutationen: Chromosomale Umlagerungen und Deletionen
- Phagen
- Plasmidtransfer
- Transformation (DNA-Aufnahme und -Integration)

Entwicklung der Pathogenität in „Quantensprüngen“

Bsp: Toxingenaufnahme über Bakteriophagen verändert schlagartig die Toxizität
 Virulenz- / Resistenzplasmide
 Pathogenitätsinseln

Bakteriophagen

<i>Bakterium</i>	<i>Phage</i>	<i>Genprodukt</i>	<i>Phenotyp</i>
Vibrio cholerae	CTX Phage	Choleratoxin	Cholera
Escherichia Coli (EHEC)	Lambda Phage	Shigalike Toxin	Hämolytisch urämisches Syndrom
Clostridium botulinum	Clostridienphagen	Botulinustoxin	Botulismus
....			

Pathogenitätsinseln

- tragen Pathogenitätsfaktoren
- finden sich in pathogenen, nicht aber in apathogenen Vertretern einer Art
- > 10 kb
- DNA-Zusammensetzung unterscheidet sich von der des Kerngenoms (Messwert: GC-gehalt)
d.h. Sie stammen z.B. von anderen Bakterienarten
- häufig assoziiert mit tRNA Genen
- häufig instabil

Kerngenom vs genetische Inseln

in diesen: Antibiotikaresistenz, Metabolismus, Pathogenität, Symbiose, Fitness...
 Bakterielle Genome gleichen einem Mosaik, das sich durch horizontalen Gentransfer kontinuierlich verändert und anpasst

Pathogenitätsinseln am Beispiel uropathogener E.coli (Stamm 536)
 Prinzipielle Aussage: die 4 benannten Pathogenitätsinseln tragen unterschiedliche Pathogenitätsgene (z.B. Hämolysin, Fimbrien)

Weiteres Beispiel: Helicobacter pylori: cag Insel (Cytotoxin CagA, führt mit dem Typ IV Sekretionssystem zur Injektion des CagA in Wirtszelle)

Evolution von Yersinia pestis

Pest-Septikämie

Beulenpest

Evolution: Y. Pestis stammt von y. Pseudotuberculosis ab, diese hat sich von y. Enterocolitica abgespalten

Plasmide pFra und pPla von Y. Pestis

pFra Überleben im Mitteldarm des Flohs

pPla Erleichterung der Dissemination nach s.c. Inokulation

Entstehung der Pest

Sozio-ökonomische Faktoren (Getreidenanbau und -lagerung)

- Geeignete Wirte und Vektoren (Ratte und Floh)
- neues genetisches Material (für Überleben in Floh)
- Verlust alten genetischen Materials (keine orale Infektion mehr)
- Migration

- = neue pathogene Spezies *Y.pestis*

Pathoadaptive Mutationen / Mikroevolution im Wirt

Erhöhung der bakteriellen Pathogenität ohne horizontalen Gentransfer

Bakterien erobern neue Nische, ohne optimale Fitness zu zeigen. Adaptation erfolgt über Mutation vorhandener Gene.

Cystische Fibrose

- häufigste letale Erbkrankheit bei kaukasischer Bevölkerung
- Defekt im CFTR-Gen (CF Transmembrane Conductance Regulator)
- Abnormaler Ionen- und Wassertransport entlang den Luftwegsepithelien
- Abnormale mukoziliäre „Clearance“
- Folge u.a. : Chronische bakterielle Infektionen, z.B. mit mukoiden *Pseudomonas aeruginosa* Isolaten (mucA-Mutation: Ausbildung einer extremen Schleimschicht durch die mukoide Variante des Bakteriums)
- Etablierung der Infektion: wenig *Alginate*, geringe Fitness
- Pathoadaptive Mutation des mucA Gens (negativer Regulator): gesteigerte *Alginate*-Produktion
- Hohe Fitness, Langzeitinfektion

Bakterielle Strategien gegen Selektionsdruck

am Beispiel der Antibiotikaresistenz

Schnelle Generationenfolge – schnelle Evolution!

Bsp: *Staphylococcus aureus*

Antibiotikum	Zeit n. Einführung	Mechanismus	Genetik
Penicillin	10 Jahre	Beta-Laktamase	Plasmid
Methicillin	20 Jahre	Verändertes PBP	MecA
Vancomycin	40 Jahre	Veränderte Zellwand	VanA tragendes Plasmid
Mupirocin	10 Jahre	Veränderte IleS	MupA tragendes Plasmid
Ticlosan	10 Jahre	Verändert. EnoR	Chromosomale Mutation

Das Krankenhaus – Schmelztigel der Resistenzen

z.B. *Staphylococcus aureus* : Penicillinresistenz verbreitet sich erst im Krankenhaus, dann ausserhalb

9.5.

Tuberkulose

chronische Lungeninfektion

Mycobacterium tuberculosis-Komplex

(M. tuberculosis, M. Bovis, M. Africanum)

Weltweit häufigste bakterielle Infektionskrankheit

2 Mrd Menschen infiziert, 60 Mio Erkrankte, Jährl. 10 Mio neue Fälle offener

Lungentuberkulose

jährl. 2-3 Mio Todesfälle

95% in unterentwickelten Ländern

Inzidenz je nach Land zwischen 10-400/100000/a

Mycobacterium tuberculosis

Gram-positive, 1-10 μm lange 0,2 – 0,6 μm breite Stäbchen

Obligat aerob, unbeweglich

Keine (schwache) Anfärbung n. Gram-Färbung

Mycobakterien = säure-feste Stäbchen

Ziehl-Neelson-Färbung:

- **Fuchsin** Färbung
- Hcl-Alkohol Waschschrift
- Gegenfärbung mit **Methylenblau**

Cord-Phänomenm

(Bakterien bilden strangförmige Konglomerate, z.B. in Flüssigkultur)

Besonderheiten:

- Säure-Festigkeit
- lange Generationszeiten (18 Std.; vgl. E. Coli 20 Minuten)
- intrazelluläre Krankheitserreger (Makrophagen) (vgl. Listeria monocytogenes, Brucella abortus, Legionella pneumophila)

Übertragung:

- Tröpfcheninfektion
Eintrittspforte: Respirationstrakt
- Nahrungsmittel (M. Bovis)
Eintrittspforte: Mundschleimhaut, Tonsillen, Ileocökalregion

Primärtuberkulose

Infektion -- Makrophage --> Aufbau der zellulären Immunität

Intrazelluläre Replikation Abtötung / Inhibition der Replikation

Inhibition der Phagosom-Lysosom Fusion T- Zell Immunität n 4-6 Wochen;
Aktivierung d. Makrophagen
Granulombildung, Langhanssche
Riesenzellen

Primärkomplex (Ghon'scher Komplex)

homogener, nicht einschmelzender peripherer Lungenherd
(Granulom aus Makrophagen, T-Zellen)
mit unilateraler Anschwellung der Hiluslymphknoten

Makrophage: Immunität

+ Persistenz	- Progression	Reaktivierung
(keine Vermehrung)	Hämatogene, lymphogene, bronchogene, aussaat	
Diskrete klin. Syptomatik (evtl. Fieber, Gelenkbeschwerden, Erythema nodosum)	Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Leistungsknick, Kavernenbildung, Husten, Sputum, Hämoptysen, Pleuraerguß	

- **Miliartuberkulose**
Hirse Korn-große Granulome in inneren Organen
- **Landouzy-Sepsis**
Mycobakterien aus Blut isolierbar
- **Extrapulmonale Tuberkulose**
Lymphknoten, Pleura, basale Meningitis (anders als Meningokokken), Knochen, Urogenital

Diagnostik der Tuberkulose

- *Klinisch*: Primär-Tb oft asymptomatisch
Reaktivierung: Müdigkeit, Gewichtsverlust, Fieber, chronischer Husten
Röntgenbild!
Tuberkulintest (positiver Hauttest frühestens 4-6 Wochen nach Infektion) = allergische Reaktion vom Verzögerten Typ
Testung: Nadelstempel (Tine-Test); Mendel-Mantoux-Test (positive Reaktion nach 24-72 h (Rötung plus Induration > 10 mm)
keine Differenzierung zw. Infektion / Erkrankung / Impfung
- *Labor*
Material kühl lagern (Sputum, Magensaft, Urin, Liquor)
Mikroskopie
Kultur (Langsames Wachstum!)
Löwenstein-Jensen Agar
Molekularbiologische Untersuchungsverfahren!
Keine Serologie!

Therapie der Tuberkulose

Isoniazid (INH), Rifampicin, Pyrazinamid, Ethambutol, Streptomycin
immer Kombinationstherapie, 3-4er Kombi, bei Meningitis 5er

Therapie der Tuberkulose

6 Monate Therapie obligat!

Initialphase (2 Monate): 3-4 fach Kombinationstherapie

Isoniazid (INH), Rifampicin, Pyrazinamid
(Plus Ethambutol oder Streptomycin)

Stabilisierungsphase (4 Monate)

INH + Rifampicin

Prävention

BCG Lebendimpfstoff

attenuierter (abgetöteter) M. Bovis Stamm (Bacille Calmette-Guerin)

wird heute nicht mehr

MOTT (Mycobacteria other than tuberculosis)

machen Lungeninfektionen, disseminierte Infektion bei AIDS, opportunistische Infektionen (Wunden)

M. leprae

Lepra (betrifft Haut, Schleim, periphere Nerven)

- tuberkuloide Form
zelluläre Immunität vorhanden (Lepromin-Test Positiv)
- lepromatöse Form
keine Immunität (Lepromin-Test Negativ)
- borderline-Lepra

Erreger nicht auf Nährmedien kultivierbar (aber im Gürteltier)

Verbreitung in Indien, Afrika, Zentral- und Südamerika

Chemotherapie: Dapson, Clofazimin, Rifampicin

Hypopigmentierung

verhärtete Nervenstränge

Molekulare Methoden in der Mikrobiologie

- Nachweis und Identifizierung von Bakterienspezies
- Nachweis und Identifizierung schwer anzüchtbarer, *nicht anzüchtbarer* oder unbekannter Krankheitserreger
- Nachweis von Antibiotikaresistenzdeterminanten
- *Epidemiologische Untersuchungen*

Identifizierung von Spezies, Varietäten und Stämmen

genotypische Merkmale

Plasmide, Phagen, Virulenzgene, Spezies-spezifische Gene, Typ-spezifische Gene, Resistenzgene, DNA-Polymorphismen

molekulargenetische Methoden

Restriktionsanalysen, Hybridisierung (mit spezifischen Sonden), DNA-Amplifizierung, DNA-Sequenzierung

DNA/DNA-Hybridisierung

Southern Blot:

1. Restriktionsverdau,
2. Gelelektrophorese,
3. Transfer der DNA auf Nylonmembran,
4. Hybridisierung mit spezifischer markierter DNA-Sonde,
5. Autoradiographie

Beispiel RFLP Analyse bei Meningokokken /Southern Blot

-> Stammverwandschaft ja oder nein ?

Pulsfeldgelelektrophorese (PFGE)

Restriktionsanalyse des Gesamtgenoms von Bakterien

Die chromosomale DNA wird mit einem selten schneidenden Restriktionsenzym zerkleinert

Die resultierenden großen DNA-Fragmente (100 kb – 1000kb) werden im Agarosegel zwischen zwei wechselnden elektrischen Feldern aufgetrennt

Polymerase-Kettenreaktion PCR

Denaturierung – Annealing – Elongation

Erregerdirektnachweise mittels PCR aus Nativmaterialien... ewig viele

10.5.

Bordetella pertussis

Keuchhusten

- 1-2 Wochen Inkubationszeit: symptomlos
- 1-2 Wochen stadium catarrhale: husten, schnupfen, fieber
- wochen / monate: stadium convulsivum: typische Hustenanfälle, Schleimproduktion, Lymphozytose
- wochen: stadium decrementi

Erregernachweis: Hustenplatte: nasopharyng. Abstrich, v.a nach 2-4 Wochen viele Erreger

Antikörperrnachweis: v.a. Im Stadium convulsivum und decrementi, v.a. IgM & IgA für akuten Keuchhusten

Kolonisation:

- Adhärenz an Flimmerepithel
- Pili
- filamentöse Hämagglutinin

Toxinproduktion:

- Pertussis Toxin (AB-Toxine)
- Tracheales Zytotoxin (Grundeinheit des Peptidoglykans)

ADP-Ribosylierung -> Adenylatzyklase hoch -> AMP->cAMP -> Störung des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes, u.a.

IL-1 , O₂, NO hoch

-> Zerstörung des Flimmerepithels

Therapie und Prävention

Therapie: Erythromycin (Während Erregerausscheidung)

Prävention: Impfung

- zellulärer Totimpfstoff
- „Komponentenvakzine“

Immunantwort n. Impfung:

IgG, IgM +++, IgA -

vgl Immunität bei Infektion:

IgG, IgM, IgA +++)

Corynebakterium diphtheriae

Neisser-Färbung... blabla Praktikum

Anamnese

9jähriges Mädchen, seit 1 Woche Infektion des oberen Respirationstrakts
(Halsschmerzen, Fieber)

Jetzt zunehmend lethargisch, blass

Stark vergrößerte, teigige, weiche Lymphknoten im Hals

Aufnahme ins Krankenhaus wegen respiratorischer Insuffizienz (unauffälliges Röntgenbild)

Gelb-graue Beläge im weichen Gaumen und Tonsillen (Blutungen beim Versuch die Beläge zu entfernen); Lähmung d. IX Hirnnerven, süßer Fötör

Beginn einer Antibiotikatherapie

Darunter weitere respiratorische Verschlechterung, Beatmung

Nach 24h Tod durch Herzversagen

Diphtherie:

Lokale Erkrankung der oberen Atemwege, die mit systemischen, mehrere Organe betreffenden Komplikationen einhergeht

Ursache: Diphtherie-Toxin

„Pseudomembranen“: nekrotisches Epithelgewebe, Fibrin, paar Granulozyten

Bindung des DT an Wirtszelle (AB-Toxin)

Internalisierung

Proteolytische Spaltung (Angriff der A-domäne: Proteinbiosynthese kommt vollständig zum Erliegen (über Elongationsfaktor-2))

Lokale Wirkung:

Schleimhautnekrosen (Pseudomembranen)

Epiglottitis (Erstickungsgefahr: „Würgengel der Kinder“)

Organschädigungen:

Herz (Myokarditis, Erregungsüberleitungsstörungen)

ZNS / ...

Besonderheit: Hautdiphtherie:

lokales Geschwür / Ulcus voller Corynebakterien, dort erfolgt Toxinproduktion und entfaltet systemische Wirkung

Diagnostik der Diphtherie

Entnahme von Rachenabstrichen (unter der Pseudomembran – es muss bluten)

Mikroskopie

Kultur (Telluritagar)

„Bunte Reihe“ (biochemische Differenzierung)

Nachweis der Diphtherie-Toxins (ELEK-Test)

Therapie:

Bei Verdacht Antitoxingabe (Serumtherapie)!

Neutralisierende Antikörper

= passive Immunisierung

Antibiotika: Penicillin, Erythromycin

Aktive Immunisierung mit Diphtherie-Toxoid

DTP/DTPa + Hib Schutzimpfung

empfohlene Impfung gegenfärbungDiphtherie, Tetanus, Pertussis, Haemophilus influenzae

DPT:

ab 3. Lebensmonat (3x im Abstand von 4 Wochen)

im 2. Lebensjahr

ab 6. Lebensjahr und im Abstand von 10 Jahren DT (P) Auffrischungen

Hib zus. mit 1., 3., und 4. DTP

12.5.

Infektionsquelle

Mensch :

Staphylokokken, Streptokokken, usw..

Tier:...

Zoonosen: Tier -> Mensch

direkt oder über Umwege (*Vektoren*, z.B. *Ratten: Yersinia Pestis -> über Flöhe als Vektoren zum Menschen*)

Schwarzer Tod die Pest, Nekrosen in Axillen, Leisten... (nichtbekleidete Körperregionen, an denen der Floh bevorzugt seine Mahlzeit nimmt)

Lokalisiert -> Sepsis (systemische Ausbreitung) :hohe Letalität

bei den meisten Sepsispatienten Yersinien auch im Sputum auffindbar: Pneumonie

über Aerosole direkte Übertragung Mensch – Mensch möglich (Seuchengefahr)

Pest heute kp mehr, in den 90ern allerdings Pestausbruch in indien

julianische pest verhindert zusammenschluss west – und oströmisches reich

„biologische Kriegsführung“: pestleichen in stadt katapultieren ! Ui ui

Brucellose: systemerkrankung

befällt ganz unterschiedliche Organsysteme und hat unterschiedliche klinische Bilder

Gemeinsamkeit: Fieberentwicklung, Kurve mit typischem Verlauf : Fieberschübe

„undulierend“

3 Arten:

- Brucella mellitensis
in Ziegen, Schafen
- Brucella Abortus
Rind
- Brucella suis
Schwein

Übertragung über Nahrungsmittel

immer vom Tier auf dem Mensch niemals Mensch – Mensch

Antikörpernachweis (Infektionsserologie) wichtig da Beweis sonst schwierig

Medikamente, die ausreichend intrazelluläre Spiegel erreichen -> Tetracyclin

Milzbrand (auch so eine Zoonose)

Bacillus anthracis

ein Sporenbildner, aerob

früher bei Tieren sehr weit verbreitet, über Sporen in Erde

verbreitet im Schlachthof, beim Metzger, Gerber...

zunächst lokal begrenzt (Hautmilzbrand): Hier reicht Antibiotikatherapie + Bettruhe:

Verhinderung der generalisierten Ausbreitung (sonst ist Patient nicht mehr zu helfen, nahezu 100% Letalität), bei Briefattentaten gestorbene: Lungenmilzbrand

Infektionsquelle Umwelt

z.B. nosokomial

Pseudomonas Aeruginosa

Weit verbreiteter Feuchtigkeitskeim, in jeder Pfütze, Wasserhahn, Gully
obligat aerobes gramnegatives Stäbchen, grünes Pigment, metallischer Glanz, süßliches
Lindenblütenaroma

Ursache von Wundinfektionen, nosokomialen Pneumonien

Großflächige Verbrennungen sind idR nach 2-3 Tagen mit pseudomonas aeruginosa
infiziert

gefährlich: Pseudomonas-Sepsis

Zystische Fibrose: 1 auf 2000 Lebengeburten

zäher, fester Schleim

wenn Pseudomonas erst mal drin ist, geht er nicht mehr weg, rezidivierende Pneumonien
usw

18.5.

Spirochäten

Treponema

T. Pallidum

Leptospira

L. interrogans

Borrelia

B. burgdorferi, garinii, afzelii, recurrentis

Länge: 15-20 µm

Borrelien durchmesser 0,5 µm, die anderen 0,1

Treponema pallidum

(Lues, Syphilis)

Sexuell übertragene Infektionskrankheit mit *lokaler* und *systemischer* Manifestation

Klinik:

1. *Inkubationszeit* (2-3 Wochen)

2. *Stadium I* (Primärstadium)

„harter Schanker“ Ulcus durum, Ulcus mit hartem Randsaum primär erhaben,
schmerzlos, seröses Exsudat (hochkontagiös!!), Lymphadenitis, spontane Heilung nach
3-6 Wochen -> Latenz 4-8 Wochen

[dagegen Ulcus molle („Weicher Schanker“), fast nur noch in Tropen, Haemophilus
ducreyi, schmerzhaft, weiche Ränder, wie „ausgestanzt“]

3. *Stadium II* (Sekundärstadium)

Generalisation mit Hautmanifestationen

(fleckförmige Exantheme) „syphilide“, können sehr stark nässen, jucken aber nicht,
klassisch an rumpf und beugeseiten der arme, „plaques muqueuses“ auf den

Schleimhäuten, sog. Enantheme, Conydomata lata, zentimeterlange wucherungen v.a.

Im Genitalbereich (abzugrenzen von condylomata acuminata durch papillomaviren
ausgelöst)

spontane Lyse nach 6-12 Wochen (evtl Rezidive)

4. *Stadium III* (Tertiärstadium)

Gummen (nekrotisierende Granulome)

kardiovaskuläre Syphilis (Aortenaneurysma)

Neurosyphilis (neurovaskuläre Syphilis; Tabes dorsalis – Rückenmarksläsionen die

zu Lähmungen führen; progressive Paralyse)

Bsp: Heinrich Heine

1832 2 Finger an Linker Hand gelähmt, 1843 Ptosis linkes Augenlid 1845 rechtes Augenlid, 1847 beine und füsse paralyziert, 1848 sprachlähmung, kurz darauf tod Friedrich Nietzsche

1879 aufgabe lehramt uni basel wegen kopf- und augenschmerzen, 1888 beginnende wesensveränderungen (sieht sich als gott oder sagengestalt u.a.)

Kongenitale Syphilis

diaplazentare Übertragung ab 2. Trimenon (nach Ausbildung des Plazentarkreislaufs)

Schwangerschaftsuntersuchung im 1. Trimenon obligat

Kind kommt hochkontagiös mit Befall aller Organe (vgl. Sekundärstadium) auf die Welt (Rhinitis!)

Sattelnase (Eindellung der Nasenwurzel), Knochendeformitäten, Tonnenzähne, Innenohrschwerhörigkeit, Neurosyphilis

Therapie

Penicillin G, Resistenzen nicht bekannt

19.5.

Tropische Treponematosen

- niedriger Hygienestatus
- keine venerische Erkrankung! (Schmierinfektion)
- keine Erregerpersistenz
- Kreuzreaktion mit Lues-Serologie

T. pallidum, subspez. Endemicum

Bejel

T. pallidum, subspezies pertenue

Frambösie (Himbeerseuche), Yaws

T. carateum

Pinta (Hyperpigmentierung;...)

Diagnostik

Erregernachweis:

- keine Kultur möglich
- Dunkelfeldmikroskopie des „Reizsekrets“

Serologie

- TPHA (Treponema pallidum Hämagglutinationstest)
- FTA (Fluoreszenz-Treponema-Antikörper-Test)
- Komplement-Bindungsreaktion (KBR)

Leptospiren

Leptospira interrogans

Serovar icterohaemorrhagiae

kleiderbügelförmig

Leptospirose = Zoonose

(Übertragung durch Ratten-Urin)

Inkubationszeit 7-14 Tagen, dann urplötzlich hohes Fieber

Septisches Stadium (Fieber, Kopfschmerzen, Myalgien), nach ~5h abklingenl, dann Organphase mit Fieber, Kopfschmerzen, Myalgien, Konjunktivale Blutungen, Meningitis
Nierenversagen, Ikterus = Morbus Weil

Borrelien

Willy Burgdorfer, 1983 Entdeckung von *Borrelia burgdorferi*, Ursache der Lyme Borreliose
Erythema chronicum „migrans“ (nicht obligat)

Zecke nie irgendwie übergießen, rausdrehen

fallen nicht von Bäumen, hängen auf Gräsern und Sträuchern, brauchen die Wärme

Klinische Symptomatik der frühen Borreliose (Stadium I)

- Erythema chronicum migrans (80%)
- Müdigkeit 54%
- Myalgie 44%
- Arthralgie 44%
- Kopfschmerzen 42%
- Fieber 39%
- Nackensteifigkeit 35%

Stadium II (Wochen bis Monate)

Neuroborreliose

- lymphozytäre Meningoradikulitis (Bannwarth Syndrom)
- Hirnnervneparesen (N. Facialis)
- Enzephalitis
- akute Querschnittslähmung
- chronische Kopfschmerzen
- Psychosen

Liquorbefund: Lymphozytose

Kardiale Symptomatik

- Herzrhythmusstörungen (Av-Block wechselnden Grades)
- Myokarditis
- Arthralgien

Stadium III (Monate bis Jahre)

- Arthritis (Monarthritis, Oligoarthritis)
- Acrodermatitis chronica atrophicans
- Encephalomyelitis

21.5.

Therapie

Stadium I: Doxycyclin für 2 Wochen (Kinder < 9 Jahre Amoxicillin)

Stadium II/III: Ceftriaxon (2-3 Wochen i.v.), nur 1x Tägl. Nötig, ein Cephalosporin, damit eine ambulante Therapie z.B. Praxis möglich

Epidemiologie der Borreliose

Inzidenz: 0,1 – 0,2 % (!!!)

Jährlich 60-140 Neuerkrankungen

Ixodes ricinus (Zecke)

Larve nur 0,5 mm, Adult männl 2,5mm , weibl 5 mm

Natürlicher Wirt: Nagetiere Waldmaus Rehkitz u.a.

Verbreitung von B. Burgdorferi in Zecken:
Larven < 1 %, Nymphen 10% Adulte 20%

Infektionsrate (Serokonversion)

nach Zeckenstich 10% (abhängig von Dauer d. Blutmahlzeit)
Seroprävalenz in der Bevölkerung 1-2%

Manifestationsrate

(klin. Symptomatik) 1%
nur wenn Klinik besteht gibt's auch Behandlung
Ein Zeckenstich ist keine Indikation für eine Antibiotika-Therapie!

Prävention

Noch kein Impfstoff verfügbar im ggs zur FSME
(ursache: flavivirus
übertragung: ixodes ricinus
klinik: biphasischer verlauf, unspezif. Symptomatik (Fieber, Kopfschmerzen)
prävention: aktive oder passive Schutzimpfung, Zecken entfernen)

Diagnostik

Erregernachweis
Erfolgsrate:
Haut 50%, Liquor 15%, Gelenk 0% (Kultur), 50% PCR

Serologie (ELISA, Immunoblot)

Stadium I: 20-50% pos
Stadium II: 70-90%
Stadium III: 90-100%

Borrelia recurrentis

Rückfallfieber (Vektor: Läuse)
rezidivierendes Fieber (antigene Variation!)
mehrphasischer Fieberverlauf, 6d +, 9d-, 3d+, ... Fieberperioden werden kürzer

Rickettsien

obligat intrazelluläre gram-neg Stäbchen (sonst keine Vermehrung)
Vermehrung in Endothelzellen
Klinik: Vaskulitis, Gefäßwandschädigung, Hautblutungen, ZNS-Blutungen
Bsp *Rickettsia prowazekii*: Epidemisches Fleckfieber, Überträger: Kleiderlaus
Rickettsia rickettsii: Rocky Mountain spotted fever: durch Zeckenart übertragen
Rickettsia tsutsugamushi: Vektor: Milben

Coxiella burnetii

Q-Fieber (Q=Queensland)
in Mitteleuropa endemisch verbreitet
klassische Zoonose: Rinder, Schafe, Ziegen
Übertragung durch Staub nach Ausscheidung durch Kot über Sporen

Therapie aller Rickettsiosen: Tetracyclin

Bartonella henselae

Intrazelluläre Gram-neg Stäbchen
– **Katzenkratzkrankheit**
(lokale Hautpapeln; Vergrößerung der regionären Lymphknoten)

– **Bacilläre Angiomatose**

vaskuläre Proliferation der Haut und innerer Organe (z.B. Peliosis hepatis)

Mycoplasmen

Klasse: Mollicutes

Zellwandlose Bakterien

-> wichtige Antibiotika greifen nicht an, kein Gramanfärbbarkeit, absolut formbar da kein Druck unter Wand

Pleomorph (Kokkoid, verzweigte und unverzweigte Stäbchen, 0,3µm)

früher dachte man das wären Pilze

Vermehrung auf Nähragar in Gegenwart von Cholesterol (das müssen sie zum Aufbau ihrer Zellmembran aus der Umwelt akquirieren)

auf Nährboden: spiegeleiförmige Kolonien, sehr flach

- *Mycoplasma pneumoniae*
Kohlenhydratfermentation
- *Mycoplasma hominis*
Arginin-Hydrolyse
- *Ureaplasma urealyticum*
Urea-Hydrolyse

Mycoplasma pneumoniae

- Kohlenhydratfermentation
- „atypische Pneumonie“: Kopfschmerz, Fieber, trockener nicht produktiver Husten,
- Bindegewebe der Lunge in Mitleidenschaft gezogen
- milde Verlaufsformen (Husten, Schnupfen, kein Fieber)
- inapparente Verlaufsformen (Träger)

DD: Legionellose

Mycoplasmen-Pneumonie

vs

Legionellose

- Tröpfcheninfektion (*immer* Mensch-Mensch)
- 5-15jährige
- Benigner Verlauf

Aerosole (aquat. Systeme, nie M-M)
ältere Patienten, Immunsupprimierte
Maligner Verlauf (10% Letalität)

Mycoplasma hominis

- Arginin-Hydrolyse
- Genitalinfektionen
- „nicht-gonorrhöische Urethritis (NGU)“
- Klinik: Urethritis, Prostatitis, Epididymitis, Zervizitis, Adnexitis
- Asymptomatische Träger häufig!
- Assoziation mit
Bakterieller Vaginose
Frühgeburtlichkeit (vorzeitiger Blasensprung)
Postpartale Komplikationen bei Mutter und Kind

Bakterielle Vaginose

- Fischartig riechender Ausfluss
- pH d. Vaginalsekrets > 4,5
- „clue cells“: Plattenepithelzellen der Vagina, die intra- und extrazellulär haufenweise stäbchenförmige Bakterien aufweisen (*Gardnerella vaginalis*)

Normalflora

Lactobacillen (Döderleinsche Stäbchen)

Erregerspektrum der Vaginalschleimhaut bei der BV

- Mycoplasma hominis
- Ureaplasma urealyticum
- Bacteroides spec
- Prevotella spec
- Gardnerella vaginalis
- Enterobacteriaceae
- Candida

Altes Hausrezept: Joghurt hin über nacht

Infektion des Feten mit urogenitalen Mycoplasmen (M. Hominis, U. Urealyticum)

- Spontanaborte
- kongenitale Pneumonien
- bronchopulmonale Dysplasie
- chron. Lungenerkrankungen
- ZNS Infektionen

Therapie von Mycoplasmen-Infektionen

Erythromycin, Tetracyclin (keine beta-Laktame wegen fehlender Zellwand!!)

Diagnostik

Kultur (Cholesterin-haltige Nährmedien)

Serologie (m. Pneumoniae)

DNA-Amplifikationsverfahren (M. Pneumoniae) (eher selten)

Chlamydien

Chlamydia trachomatis

Chlamydia pneumoniae

Chlamydia psittaci

Erregereigenschaften:

- gram-negative Bakterien
- obligat intrazelluläre Vermehrung (Entwicklungszyklus)
- keine eigene ATP-Synthese

Lebenszyklus:

- **Elementarkörper** (extrazelluläre Dauerform), Endozytose
- Phagosomen-Fusion
- umwandlung Elementarkörper (EK) in **Retikularkörper** (RK)= Initialkörper
- Vermehrung der RK
- Kondensation der RK in EK
- reife Einschlusskörper
- Ausstossung infektiöser EK

Intrazelluläre Persistenz, keine Lyse der Zelle

Faktoren, die die Persistenz beeinflussen:

- metabolische Faktoren (z.B. Aminosäuren, Konkurrenz mit Wirtszelle)
- Interferon-gamma (Induktion von Enzymen des Tryptophan-Metabolismus; Tryptophan-Entzug)
- Antimikrobielle Substanzen (subinhibitorische Konzentrationen v. Beta-Laktamen, Gyrasehemmern)

Chlamydia pneumoniae

- verantwortlich für ca. 10% aller Atemwegsinfektionen
- Seroprävalenz 40-60% bei Erwachsenen
- mehrfache Infektionen

	Akute Infektionen	Chron. Infektionen
C. pneumoniae	Pharyngitis, Sinusitis, Bronchitis, Pneumonie	Asthma ? Atherosklerose? Reaktive Arthritis
C. psittaci	Atypische Pneumonie (Papageienkrankheit)	
C. trachomatis Serovare A,B,C	Konjunktivitis	

24.5.

Parasiten

in Biologie / Medizin: Protozoen, Helminthen (Würmer), Anneliden, Insekten haben Zellbau, der dem unseren entspricht, was es schwierig gestaltet spezifische Therapeutika zu entwickeln (im Ggs zu Bakterien z.B.)

Weltweite Prävalenz von Parasitosen: ca . 3 Milliarden Menschen mit Protozoen, Helminthen infiziert

Vermehrung von Parasiten:

Endwirt: sexuelle Vermehrung des Parasiten

Zwischenwirt(e): asexuelle Vermehrung und Entwicklung

Heteroxene Entwicklung

Monoxene Entwicklung

Folien gibt's als ausdruck er ist zu fast und furious

1.6.

Aspergillus fumigatus

- Ubiquitärer Schimmelpilz mit hoher Umwelttoleranz
- Exogene Infektion durch Inhalation der Konidien
- Primär: Infektion der Atemwege
- Sekundär: disseminierte Infektion möglich

Aufbau: Kondidiophore - vesikel – Sterigmen – Konidien

Pulmonale Aspergillose

- Aspergillom
- Allergische Bronchopulmonale Aspergillose
- Invasive Aspergillose

Andere Aspergillus-Infektionen

- Sinusitis
- Otitis externa

Im Verlauf einer systemischen Infektion:

ZNS Befall

- Knochenbefall
- Endophthalmitis
- Mikro/Makroinfarkte

Aspergillose

Diagnose:

- Erregernachweis
- Antigennachweis
- Radiologie
- klinischer Verdacht

Therapie:

- Amphotericin, Voriconazol, Caspofungin
- chirurgisch

Andere Aspergillusarten

- *A. Niger* – häufig Otitis externa
- *A. nidulans* – meist Kontamination, wie die meisten anderen Aspergillus Arten auch
- *A. terreus*, *flavus* und viele andere mehr
alle sehr selten

Cryptococcus neoformans

- Hefepilz
- Vorkommen ubiquitär, (Vogelkot!)
- Kapsel
- Melaninsynthese
- Intrazelluläres Überleben
- Infektion durch Inhalation
- Meningo-Enzephalitis evtl Pneumonie
- v.a. Immunsupprimierte und HIV-Patienten
- oft schleichender Verlauf mit geringer Symptomatik
- Diagnose durch Antigennachweis, Kultur und Mikroskopie (Tuschepräparat – negative Kontrastierung der Kapsel)

Cryptococcose

Diagnose:

- Erregernachweis (Mikroskopie / Kultur)
- Antigennachweis (Latexagglutination)

Therapie:

- immer systemisch
- AmphoB + 5FC oder AmphoB + 5FC + Flu über 6 Wochen, anschließend Erhaltungstherapie mit Flu

Pneumocystis carinii / jiroveci

- Früher als Parasit klassifiziert
- Tachyzoiten adhären an Lungenepithel
- Vermehrung -> interstitielle Pneumonie
- Anzucht ist nicht möglich
- Diagnose: Mikroskopie + PCR
- Therapie: Cotrimoxazol

Pneumocystis-Pneumonie häufigster erster Hinweis auf eine HIV_Infektion

Mucormykosen

- Schimmelpilze aus der Gruppe der *Zygomyceten* (*Absidia* sp., *Mucor* sp. *Rhizopus* sp. u.a.)
- *Unseptierte* Hyphen, Konidien in sogenannten *Sporangien*
- ...

Klinik der Mucormykosen

- Häufig Befall der Nasennebenhöhlen / Orbitalregion
- Sekundär Einbruch in die Schädelhöhle oder hämatogene Aussaat
- Gehäuft bei Diabetikern mit entgleister Stoffwechsellage
- Therapie: Chirurgie + AmphoB
- Risikogruppe v.a. Schwer entgleiste Diabetes

Dermatophyten

- Keratinophile Schimmelpilze
- 3 Gattungen:
 1. Epidermophyton
 2. Microsporum
 3. Trichophyton
- Zoophile, geophile und antrophile Arten
- Wichtigstes Morphologische Merkmal: Makro- und Mikrokonidien

Dermatomykosen

Infektionen der:

- Haut Tinea...
- Haare Tinea capitis
- Nägel Onychomykose

Diagnostik: Klinik, Mikroskopie und Kultur

Therapie der Dermatomykosen

Diagnose

- Mikroskopie und Kultur
- Untersuchungsmaterial: Hautschuppen

Therapie

- Lokal: Terbinafin, Kristallviolett, Azole
- Oral: Terbinafin, Griseofulvin, Azole

Primäre Systemmykosen

Gruppe der dimorphen Pilze:

- *Histoplasma capsulatum*
- *Coccidioides immitis*
- *Paracoccidioides brasiliensis*
- *Blastomyces dermatitidis*

identisches klinisches Bild:

Inhalation von Konidien -> Pneumonie -> Disseminierung

Diagnose:

- Erregernachweis

In der myzelialen Kultur produzieren diese Pilze infektiöse Mikrokonidien. Sie gehören deshalb zu den S3 Organismen

- DNA Nachweis
- Antigennachweis (Serologie)

Therapie: AmphoB

Endemiegebiete dimorpher Pilze: v.a. In Nordamerika