

# **Modul 13**

## **Toleranz, Abwehr und Regulation**

Sattler, Stefan M.

WS 2007/08, Graz

Überarbeitet am 15. Mai 2008

Dieses Skriptum kann frei über meine Homepage <http://www.sattlerstefan.com> bezogen werden. Für die Mitteilung von Fehlern und Anregungen bin ich dankbar:  
[sattler.stefan@gmx.at](mailto:sattler.stefan@gmx.at)

Inhalt des Moduls ist das Wecken des Verständnisses der Reaktionen, die durch belebte Einflüsse (unterschiedliche Mikroorganismen), aber auch durch unbelebte Substanzen (zahlreiche Schadstoffe) induziert werden. Dies geschieht auf dem Boden der physiologischen Beschaffenheit des menschlichen Organismus, um pathologische Prozesse besser erfassen zu können. Die Epidemiologie von Infektionskrankheiten und umweltassoziierten Krankheiten wird als Grundlage der Prävention dargestellt. Die Impfung wird exemplarisch im Hinblick auf die Natur der Erreger und die Vorgänge im Immunsystem beleuchtet. In den praktischen Übungen werden die Grundzüge der mikrobiologischen und serologischen Diagnostik vermittelt.



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Vorwort</b>	<b>vii</b>
<b>2</b>	<b>Einführung</b>	<b>1</b>
2.1	Allgemeine Hygiene . . . . .	1
2.1.1	Geschichte . . . . .	1
2.2	Krankheitserreger . . . . .	3
2.2.1	Koch-Henlesche Postulate . . . . .	3
2.2.2	Wichtige Begriffe . . . . .	3
2.2.3	Grundtypen erregerbedingter Krankheiten . . . . .	4
2.2.4	Epidemiologie . . . . .	4
2.2.5	Eintrittsporten . . . . .	5
2.2.6	Entzündung . . . . .	5
2.2.7	Fieberverlauf . . . . .	5
<b>3</b>	<b>Impfungen</b>	<b>7</b>
3.1	Impfung und Immunität . . . . .	7
3.1.1	Immunologie . . . . .	7
3.1.2	Impfung . . . . .	8
3.2	Impfung und Durchführung . . . . .	11
3.2.1	Lebendimpfstoff . . . . .	12
3.2.2	Totimpfstoffe . . . . .	12
3.2.3	Additive in Impfstoffen . . . . .	14
3.3	SE Impfen . . . . .	14
3.3.1	Warum Impfen . . . . .	14
3.3.2	Impfwesen . . . . .	14
3.3.3	Impfung . . . . .	15
3.3.4	Leistungen des Impfarztes . . . . .	15
3.3.5	Anwendung . . . . .	15
3.4	Impfstoffe gegen humane Papillomaviren . . . . .	16
3.4.1	Was ist HPV . . . . .	16
3.4.2	Krebsarten . . . . .	16
3.4.3	HPV Viren . . . . .	18
3.4.4	Impfstoff . . . . .	21
3.4.5	Erkrankungen . . . . .	25
3.4.6	HPV Impfstoffe 2. Generation: Bedarf und Machbarkeit . . . . .	25
<b>4</b>	<b>Personenschutz</b>	<b>27</b>
4.1	SE Nadelstichverletzungen . . . . .	27
4.1.1	Prävention . . . . .	27
4.1.2	Viren . . . . .	27
4.1.3	Maßnahmen . . . . .	28
<b>5</b>	<b>Infektionen bei Immunsupprimierten Patienten</b>	<b>31</b>
5.1	Abwehrsystem . . . . .	31

5.1.1	Angeborene Störungen der Phagozytose . . . . .	31
5.1.2	PID . . . . .	31
5.1.3	Symptomatische Behandlung von angeborenen Störungen der Infektabwehr . . . . .	32
5.1.4	Kausale Therapie bei angeborenen Störungen der Infektabwehr . . . . .	32
5.2	Sekundäre Immundefizienz . . . . .	32
5.2.1	Chemotherapie . . . . .	33
5.3	Organe des Immunsystems . . . . .	34
5.3.1	Milz . . . . .	34
5.4	Virusinfektionen bei Immunsuppression . . . . .	34
5.4.1	Influenza . . . . .	34
5.4.2	Mundschutz . . . . .	35
<b>6</b>	<b>Sepsis</b> . . . . .	<b>37</b>
6.1	SE Fieber . . . . .	37
6.1.1	Status febrilis . . . . .	37
6.1.2	Ätiologie . . . . .	37
6.1.3	Fiebertypen . . . . .	37
6.1.4	Symptome . . . . .	38
6.1.5	Mechanismus der Fieberentstehung . . . . .	38
6.1.6	Wann soll Fieber gesenkt werden . . . . .	38
6.1.7	Warum Fieber nicht senken . . . . .	38
6.1.8	Fieber unklarer Genese FUO . . . . .	39
6.2	Sepsis . . . . .	42
<b>7</b>	<b>Virologie</b> . . . . .	<b>43</b>
7.1	Allgemeine Virologie . . . . .	43
7.1.1	Virusstruktur . . . . .	45
7.1.2	Zelluläre Virusrezeptoren . . . . .	47
7.1.3	Pathogenese . . . . .	47
7.1.4	Poliomyelitis . . . . .	49
7.2	Hepatitis . . . . .	50
7.2.1	Ätiologie . . . . .	50
7.2.2	Verdacht auf Virale Hepatitis . . . . .	51
7.2.3	Hepatitis A . . . . .	51
7.2.4	Hepatitis E . . . . .	52
7.2.5	Hepatitis B . . . . .	53
7.2.6	Hepatitis D . . . . .	57
7.2.7	Hepatitis C . . . . .	58
7.3	Viren/Retroviren . . . . .	61
7.3.1	Einführung . . . . .	61
7.3.2	Retroviridae . . . . .	62
7.4	AIDS . . . . .	62
7.4.1	Virusaufbau . . . . .	63
7.4.2	AIDS – Geschichte der Entstehung . . . . .	63
<b>8</b>	<b>Bakteriologie</b> . . . . .	<b>65</b>
8.1	Bakterienstruktur, -wachstum, -stoffwechsel und -toxine . . . . .	65
8.2	Erkrankungen durch Streptokokken und Staphylokokken . . . . .	65
8.3	Gram-positive, Gram-negative Krankheitserreger . . . . .	65
8.3.1	Nachweis . . . . .	66
8.3.2	Unterscheidungskriterien . . . . .	66

8.3.3	Einteilung . . . . .	68
8.3.4	Bakteriologische Diagnostik . . . . .	69
8.4	Antibiotika . . . . .	69
8.4.1	$\beta$ Laktame . . . . .	69
8.4.2	Aminoglycoside . . . . .	74
8.4.3	Makrolide . . . . .	74
8.4.4	Chinolone . . . . .	74
8.5	Das Problem der Antibiotikaresistenz . . . . .	76
8.5.1	Einleitung . . . . .	76
8.5.2	Resistenz . . . . .	76
<b>9</b>	<b>Mykologie</b>	<b>81</b>
9.1	Medizinisch relevante Pilze . . . . .	81
9.1.1	Einleitung . . . . .	81
9.1.2	Pilze . . . . .	82
9.1.3	Einteilung in der Medizin . . . . .	83
9.1.4	Allergien . . . . .	86
9.1.5	Therapie . . . . .	86
9.2	Pilzinfektionen . . . . .	87
9.2.1	Einleitung . . . . .	87
9.2.2	Abwehr/natürliche Resistenz . . . . .	87
9.2.3	Therapie . . . . .	88
9.2.4	Infektionen . . . . .	88
<b>10</b>	<b>Parasitologie</b>	<b>91</b>
10.1	Einführung Parasiten . . . . .	91
10.1.1	Einleitung . . . . .	91
10.1.2	Parasitäre Infektionen und Infestationen des Menschen . . . . .	93
10.2	Amöben . . . . .	93
10.2.1	Amöbose . . . . .	93
10.2.2	Fragen . . . . .	95
10.3	Der fiebernde Tropenrückkehrer . . . . .	95
10.3.1	Fieber . . . . .	95
10.3.2	Tropenkrankheiten . . . . .	96
10.3.3	Malaria . . . . .	97
10.4	Intestinale Infestationen mit adulten Nematoden . . . . .	99
10.4.1	Ascaris lumbricoides . . . . .	99
10.4.2	Trichuris trichiura . . . . .	102
10.4.3	Enterobius vermicularis (Oxyuren) (Kinder-)Madenwurm . . . . .	104
10.4.4	Therapie der Fadenwürmer . . . . .	105
10.4.5	Fragen . . . . .	105
<b>11</b>	<b>Infektionen des Herzens</b>	<b>107</b>
<b>12</b>	<b>Haut-, Weichteil- und Knocheninfektionen</b>	<b>109</b>
12.1	VO Haut-, Weichteil- und Knocheninfektionen . . . . .	109
12.2	Infektionen beim diabetischen Fußsyndrom . . . . .	109
12.2.1	Fußinfektion – Pathophysiologie . . . . .	109
12.2.2	Diagnose . . . . .	110
12.2.3	Osteomyelitis . . . . .	110
12.2.4	Therapie . . . . .	111

12.2.5	Fall . . . . .	112
<b>13</b>	<b>Infektionen des Respirationstrakts</b>	<b>113</b>
13.1	Lungenentzündung . . . . .	113
13.1.1	CAP: Epidemiologie . . . . .	113
13.1.2	Klinik . . . . .	114
13.1.3	Therapie . . . . .	115
13.2	DD der Tonsillopharyngitis . . . . .	115
13.2.1	Scharlach . . . . .	115
13.2.2	Gruppe B Streptokokken . . . . .	116
13.2.3	Bekapselte Bakterien . . . . .	116
13.3	SE Differentialdiagnosen der Tonsillopharyngitis . . . . .	116
13.3.1	Akute Angina tonsillaris . . . . .	117
13.3.2	Pharyngitis, Laryngitis, Epiglottitis . . . . .	117
13.4	Infektionen der Atemwege im Kindesalter . . . . .	118
<b>14</b>	<b>Gastrointestinale Infektionen</b>	<b>119</b>
14.1	Erreger . . . . .	119
14.1.1	Virale Gastroenteritis „Darmgrippe“ . . . . .	120
14.1.2	Bakterielle Infektionen . . . . .	121
14.2	Systemische Infektionen . . . . .	123
14.2.1	Enteric fever . . . . .	123
14.2.2	Mesenterielle Lymphadenitis . . . . .	124
14.2.3	Eosinophilie mi Bauchschmerzen u/o Diarrhoe . . . . .	124
14.3	Whipple’s disease . . . . .	125
14.3.1	Bakteriologie . . . . .	125
14.3.2	Epidemiologie . . . . .	125
14.3.3	Klinik . . . . .	125
14.3.4	Therapie . . . . .	126
14.4	SE Durchfallerkrankungen bakterieller und viraler Genese . . . . .	126
14.4.1	Einleitung . . . . .	126
14.4.2	Salmonellen . . . . .	129
<b>15</b>	<b>Perinatale Infektionen/Infektionen in der Schwangerschaft</b>	<b>131</b>
15.1	Infektionen in der Schwangerschaft . . . . .	131
15.1.1	Einleitung . . . . .	131
15.1.2	Systemische Infektionen in der Schwangerschaft . . . . .	132
15.1.3	Faktoren der Mutter-Fetus-Infektion . . . . .	133
15.1.4	Auswirkungen von bestimmten Infektionen auf Schwangerschaft . . . . .	133
15.1.5	Infektionskomplikationen . . . . .	135
15.1.6	Klinische Symptome . . . . .	136
15.1.7	Röteln-Virus . . . . .	136
15.1.8	Toxoplasma gondii . . . . .	139
15.2	SE Infektionen in der Schwangerschaft . . . . .	141
15.2.1	Mutter-Kind Pass . . . . .	142
15.2.2	Herpes-Simplex-Virus (HSV) . . . . .	142
15.2.3	Humanes-Cytomegalie-Virus (HCMV) . . . . .	143
15.2.4	Varizella-zoster-Virus (VZV) . . . . .	145
15.2.5	Paroviren . . . . .	146
15.3	Perinatale Infektionen . . . . .	147
15.3.1	Einleitung . . . . .	147

15.3.2	Infektionen beim Neugeborenen . . . . .	148
15.3.3	Spsis bei Kindern . . . . .	149
15.3.4	Pilzinfektionen . . . . .	151
15.3.5	Neue Therapien . . . . .	151
<b>16</b>	<b>Harnwegsinfekt</b>	<b>153</b>
16.1	Harnwegsinfekt . . . . .	153
16.1.1	Harnwegsinfektion – Abklärung . . . . .	153
16.1.2	Symptome . . . . .	153
16.1.3	Anamnese . . . . .	154
16.2	Harnwegsinfekt bei Kindern . . . . .	154
<b>17</b>	<b>Sexuell übertragbare Infektionen – STI</b>	<b>155</b>
17.1	Einleitung . . . . .	155
17.1.1	Epidemiologie . . . . .	156
17.1.2	Gemeinsame Eigenschaften der Erreger . . . . .	158
17.2	Herpes simplex . . . . .	160
17.2.1	Pathogenese . . . . .	160
17.2.2	Therapie . . . . .	160
17.3	Humane Papillomviren . . . . .	161
17.3.1	Diagnostik . . . . .	161
17.3.2	Therapie . . . . .	162
17.4	Hepatitis als STD/I . . . . .	162
17.4.1	Hepatitis B . . . . .	162
17.5	AIDS – acquired immunodeficiency syndrome . . . . .	163
17.5.1	Biologische Eigenschaften der HIV-Infektion . . . . .	163
17.5.2	HIV - Übertragung . . . . .	164
17.5.3	Diagnostik . . . . .	164
17.5.4	Links . . . . .	166
17.6	Klassische Geschlechtskrankheiten . . . . .	166
17.6.1	Pathologische Grundmuster . . . . .	166
17.6.2	Syphilis (Lues venerea) . . . . .	166
17.6.3	Gonorrhoe („Tripper“) . . . . .	169
17.6.4	Genitale Chlamydieninfektion . . . . .	170
<b>18</b>	<b>Infektionen des ZNS</b>	<b>171</b>
18.1	Prione . . . . .	171
18.1.1	Spongiforme Enzephalopathien . . . . .	171
18.2	Viren . . . . .	173
18.2.1	Tollwut – Rabies-Virus . . . . .	174
18.3	Bakterien . . . . .	176
18.3.1	Meningokokken-Erkrankung . . . . .	176
18.4	FSME Früh-Sommer Meningo Encephalitis . . . . .	180
18.4.1	Virus . . . . .	180
18.4.2	Epidemiologie . . . . .	182
18.4.3	Krankheit . . . . .	183
18.4.4	Impfung . . . . .	184
18.5	Lyme Borreliose . . . . .	185
18.5.1	Pathogenese . . . . .	185
18.5.2	Krankheitsverlauf und Stadieneinteilung . . . . .	185

<b>19 Umweltmedizin</b>	<b>189</b>
19.1 Umwelttoxikologie . . . . .	189
19.1.1 Luftschadstoffe . . . . .	190
19.1.2 Umweltschadstoffbelastung . . . . .	190
19.1.3 Luftschadstoffe und Gesundheit . . . . .	191
19.1.4 UMWELTTOXIKOLOGIE . . . . .	194
19.2 Abfall, Umwelt, Bioaerosole . . . . .	196
19.2.1 Einteilung der Abfälle . . . . .	196
19.2.2 Abfallwirtschaft im Medizinischen Bereich . . . . .	197
19.2.3 Bioaerosole in der Abfallwirtschaft . . . . .	197
19.3 Trink- und Abwasser . . . . .	198
19.3.1 Gesetze, Verordnungen . . . . .	198
19.3.2 Abwasser . . . . .	200
19.4 Klinische Umweltmedizin: Lärm . . . . .	200
19.5 Lunge und Umwelt . . . . .	200
19.6 Durch Wasser übertragbare Krankheiten . . . . .	200
<b>20 Krankenhaushygiene</b>	<b>203</b>
20.1 Nosokomiale Infektionen . . . . .	203
20.1.1 Konzept . . . . .	203
20.1.2 Definition . . . . .	203
20.1.3 Pathogenese . . . . .	204
20.1.4 Hauptinfektionen . . . . .	204
20.1.5 Haupterreger . . . . .	205
20.1.6 Spezielle Infektionen . . . . .	205
20.1.7 Problemkeime . . . . .	208
20.2 Desinfektion und Sterilisation . . . . .	208
20.3 Nosokomiale Infektionen: MRSA . . . . .	208
<b>21 Reisemedizin</b>	<b>209</b>
21.1 Malariaphorhylaxe . . . . .	209
21.1.1 Malaria: Erreger . . . . .	209
21.1.2 Klinik . . . . .	210
21.1.3 Medikamente . . . . .	210
21.1.4 Chemo-Prophylaxe und Therapie . . . . .	211
21.1.5 Expositionsprophylaxe . . . . .	211
21.1.6 Fragen . . . . .	212
<b>22 Prüfung</b>	<b>213</b>
22.1 Fragen . . . . .	213
22.1.1 MRSA . . . . .	213
22.1.2 lunge und umweltmedizin . . . . .	213
22.1.3 Allgein . . . . .	213



# 1 Vorwort

Dieses Skriptum ist als Vorlesungsmitschrift entstanden. Ich habe die Abbildungen aus den jeweiligen Folien aus dem VMC <http://vmc.meduni-graz.at> entnommen. Teilweise ist auch der Text aus diesen Folien herauskopiert. Zitiert wurde nicht, es findet sich alles auf den VMC Folien.

Ich habe versucht möglichst alles vollständig in dieses Skriptum aufzunehmen. Teile sind sicherlich etwas oberflächlich – das fällt aber fast immer auf oder ist vermerkt.

Wenn ihr Fehler findet – Tipp- und Rechtschreibfehler gibt es sicherlich genug – vor allem aber inhaltliche Fehler schickt mir bitte ein Email, damit ich sie ausbessern kann an <mailto:sattler.stefan@gmx.at> oder an <mailto:stefan.sattler@stud.meduni-graz.at>

## Vollständigkeit

Diese Version stammt vom 15. Mai 2008. Alle von mir nicht besuchten Vorlesung und Seminare sind mit dem Vermerk „siehe Folien“ gekennzeichnet.

## Änderungen

- Erstellen der Datei: 17. Dez. 2007
- Änderung „Virulenz“: 15. Mai 2008



# 2 Einführung

## Inhalt

---

<b>2.1 Allgemeine Hygiene</b> . . . . .	<b>1</b>
2.1.1 Geschichte . . . . .	1
<b>2.2 Krankheitserreger</b> . . . . .	<b>3</b>
2.2.1 Koch-Henlesche Postulate . . . . .	3
2.2.2 Wichtige Begriffe . . . . .	3
2.2.3 Grundtypen erregerbedingter Krankheiten . . . . .	4
2.2.4 Epidemiologie . . . . .	4
2.2.5 Eintrittspforten . . . . .	5
2.2.6 Entzündung . . . . .	5
2.2.7 Fieberverlauf . . . . .	5

---

## 2.1 Allgemeine Hygiene

17. Dez. 2007 Er rechtfertigt sich für sein Fach, also ist es sicher fad. Bücher: Medizinische Mikrobiologie, Duale Reihe: Thieme. Es gibt auch Medizinische Mikrobiologie im Ullstein-Verlag.

Die Hygiene sucht aufgrund einer genauen Kenntnis des menschlichen Organismus und der in dessen Umgebung sich abspielenden, ihn beeinflussenden Vorgänge, die Gesundheit des Menschen zu erhalten und zu kräftigen.

### 2.1.1 Geschichte

#### Das Altertum: Bäder

Die Hygiene der Griechen und Römer diente der Reinigung des Körpers, aber auch der Erfüllung von Sinnenfreuden. Die Römer schenken der Körperpflege sehr viel Aufmerksamkeit und sie verbrachten daher viel Zeit mit dem Baden in Gemeinschaftsthermen. All dies geschah unter den wohlwollenden Auspizien der Göttin Hygieia, Schutzgöttin der Gesundheit, der wir das moderne Wort „Hygiene“ verdanken.

#### Mittelalter

Der eigene Körper muss sauber sein, aber der Schmutz gehört auf die Straße

1292 gab es in Paris 25 Bäder für jeweils 250 000 Bewohner und überall in Europa erlebten die Badesitten und die Latrinen, Relikte aus der Römerzeit, ihre Blütezeit. Auf der Straße war die Hygiene weniger sichtbar: In diesem Zeitalter wurde buchstäblich „alles auf die Straße“ geworfen! Exkremamente schwammen im Abwasser in den in der Mitte der Straße verlaufenden Abflussrinnen...

Die Römer setzten diese Erkenntnis konkret um und versorgten ihre Wohngebiete mit Frischwasser- und Abwasserkanälen. Auch rieten sie den Bauern nicht in der Nähe von Sümpfen zu siedeln.

Es tauchten äußerst bedrohliche Krankheiten auf, wie die Syphilis, die sich ausbreiteten, ohne dass die Wissenschaftler die richtige Erklärung dafür gefunden hätten. Man glaubte damals, dass Wasser durch die Poren der Haut dringen und so die Krankheit übertragen würde. Im Westen wütete die Pest in ungeheuerlichem Ausmaß.

## 18. Jahrhundert

Es tauchten die ersten Gemeinschaftslatrinen in den Häusern auf und es wurde ein Verbot erlassen, seine Exkremete durch das Fenster auf die Straße zu kippen, was eine gängige Praxis war! Des weiteren wurden die Stadtbewohner angehalten, ihren Abfall in dafür vorgesehene Karren zu werfen. Parallel dazu machte die Chemie Fortschritte: 1774 entdeckte der schwedische Chemiker Carl Wilhelm Scheele das Chlor. Später setzten andere Wissenschaftler diese Substanz mit Wasser vermischt als Bleichmittel ein (Claude Berthollet) und, mit einer Natronlösung gemischt, als Desinfizierungsmittel (Antoine Labarraque). So wurde das Eau de Javel geboren!

## 19. Jahrhundert

Die Stadtentwicklung und die Wissenschaften sind auf dem Vormarsch In dem Maße, wie man immer mehr Bakterien sowie ihre Schlüsselrolle bei der Entstehung bekannter Infektionen entdeckte, verstand man besser, dass es möglich war, sich vor ihnen zu schützen. Die ersten Hygienemaßnahmen kamen auf, nämlich Händewaschen und die tägliche Körperpflege mit Wasser und Seife. Sie wurden auf internationaler Ebene von Ärzten und Politikern jener Zeit auf Kongressen thematisiert. Ihr wichtigstes Ziel war die Bekämpfung von ansteckenden Krankheiten wie Pest, Cholera, Typhus und Gelbfieber. Es war das Zeitalter der Quarantänen. Es waren auch die Ärzte, damals einflussreiche Persönlichkeiten, die die Verhaltensweisen und die Infrastrukturen (Märkte, Schlachthöfe, usw.) beobachteten und Vorschläge zur Verbesserung der Hygienesituation machten. 1847 stellte Ignaz Semmelweis fest, dass bestimmte Hygienemaßnahmen die durch Kindbettfieber verursachte Sterblichkeitsrate reduzierten und der Schotte Joseph Lister, inspiriert durch die Arbeiten Pasteurs, führte die Antisepsis in die Chirurgie ein. Die Hygiene als Synonym für Vorbeugung begann ihren Feldzug. Körperpflege und Impfung wurden zu Schlüsselwörtern.

### Die Geschichte der modernen Hygiene

beginnt 1846 mit *Ignaz Semmelweis* (1818 - 1865). Während seiner Tätigkeit als Assistent im ersten Gebärhaus in Wien wies er nach, dass das Kindbettfieber (Wochenbettfieber) eine Schmutzinfektion ist, die über die Hände von Geburtshelfern und Pflegenden übertragbar ist. Als Maßnahme führte er das Waschen der Hände mit einer Chlorklösung ein. Dadurch gelang es ihm, die Übertragung des Kindbettfiebers und damit die hohe Sterberate bei Wöchnerinnen drastisch zu reduzieren.

*Robert Koch* (1843 - 1910), ein deutscher Arzt züchtete erstmals mit Hilfe von Nährböden Bakterien und wies durch Weiterentwicklung bekannter Färbemethoden die Bakterien gezielt nach. Ende des 19. Jahrhunderts konnte er in rascher Folge die Erreger z.B. der Gonorrhoe, Tuberkulose, Cholera, Meningitis, Pest und Syphilis identifizieren.

Die Entdeckung der antibiotischen Wirkung des Penizillins durch *Sir Alexander Fleming* (1881 - 1955) brachte große Fortschritte in der Medizin, gleichzeitig aber auch einen Rückschritt in der Hygiene: Die Gewißheit, ein Erreger bekämpfendes Mittel zur Verfügung, ließ das Bewusstsein für hygienisches Arbeiten sinken. Zudem wurden die Erreger schnell anpassungsfähig, d.h. sie entwickelten sehr schnell eine Widerstandsfähigkeit (Resistenz) gegen die verabreichten Antibiotika.

„Es wäre an der Zeit das Buch der Infektionskrankheiten zu schließen.“

### Infektionskrankheiten im Wandel der Zeit

- In den letzten Jahren sind zahlreiche neuartige Infektionskrankheiten klinisch erkannt worden (entstanden? oder entdeckt?)
- Vor allem virale Erreger können sich ständig genetisch verändern und dadurch eine erhöhte Relevanz für die Klinik erreichen.

## 2.2 Krankheitserreger

- *Prione*: Sind keine lebensfähigen Erreger; nur ein missgefaltetes Protein
- *Viren*: Immer auf Zielzelle angewiesen, haben selbst keinen Stoffwechsel. „Organisierte Moleküle“
- *Chlamydien* und *Rickettsien*: Gehören zu den Bakterien, vermehren sich aber wie die Viren intrazellulär
- *Bakterien*: Prokaryonten: Keime, die noch keinen Zellkern besitzen: Haben DNA und RNA und einen Stoffwechsel (katabol/anabol)
- *Mykoplasmen* und *Pilze*
- *Protozoen*: Einzeller
- *Würmer*

### 2.2.1 Koch-Henlesche Postulate

- Mikroorganismus der Krankheit muss nachweisbar sein (*optischer Nachweis*)
- Mikroorganismus muss auf Nährmedien für mehrere Generationen anzüchtbar sein (*kultureller Nachweis*)
- Nach Reinfektion gleiche Symptome beim Tier hervorrufen (*Pathogenitätsnachweis*)

Diese 3 Kriterien müssen ständig vorliegen.

### 2.2.2 Wichtige Begriffe

#### Infektion

**Prüfung** Unter Infektion versteht man das *Eindringen*, die *Ansiedlung*, das *Wachstum* und die *Vermehrung* von Mikroorganismen (bis daher **Kolonisation**) in einem Makroorganismus mit nachfolgender Abwehr- und/oder geweblichen *Schädigungsreaktionen*.

#### Pathogenität

Die Fähigkeit einer Spezies von Mikroorganismen, in einem Makroorganismus Krankheit zu erzeugen, heißt **Pathogenität**

- obligat pathogene Keime: führen immer zu einer Erkrankung
- fakultativ pathogene Keime: nur unter bestimmten Umständen zu Krankheiten

#### Virulenz

Virulenz = Ausprägungsgrad der krankheitserzeugenden Eigenschaften bei einem gegebenen Stamm einer pathogenen Spezies.

#### Parameter der Virulenz

- Avirulent : kein Toxin gebildet
- Wenig virulent: wenig und
- Hoch virulent: viel Toxin produziert

**Definition:** Grad der Aggressivität von Mikroorganismen im Makroorganismus als quantitative Eigenschaft im Ggs. zu Pathogenität.

## Infektion

- asymptomatisch – symptomatisch
- primär – sekundär (Bakterielle Superinfektion)
- Infektiöse Einheit: **Prüfung**: Jene Anzahl von Keimen, die notwendig ist, um eine Infektion zu setzen. (Von 1 bis  $10^9$  Erreger)
- Kontagiosität
- Infektiösität
- Kolonisation
- Kontamination

## Allgemeine Begriffe

- *Infektiöse Einheit*: Anzahl der Keime, die notwendig ist um Erkrankung auszulösen
- *Inkubationszeit*: Zeit zwischen Eindringen des Mikro- in den Makroorganismus und dem ersten Auftreten klinisch erfassbarer Zeichen. Bei Bakterien sehr kurz (Stunden bis Tage), bei Viren ca. 14 Tage.

## 2.2.3 Grundtypen erregerbedingter Krankheiten

- *Lokalinfection*
- *Sepsis*: Trias: Herd, Streuung, Immunologische Prozesse (Muss immer vorhanden sein)
- Zyklische *Allgemeininfektion*: Malaria (Fieberanfall, Rückgang, Fieberanstieg...)
- Infektion mit *postinfektiöser Immunreaktion*: V.a. Hepatitis B und C.
- *Intoxikation*:
  - Durch das Ausschütten von Toxinen (Bakterien): *Exotoxine* = wird produziert und ausgeschieden, *Endotoxine* = Teil der Bakterienmembran, wird durch Zerstörung frei
  - Viren können direkt zytotoxisch sein.
- *Allergie*

## 2.2.4 Epidemiologie

### Prüfung

- *Mortalität*: Sterberate (alters- und ursachenspezifisch), bezogen auf Gesamtbevölkerung
- *Letalität*: Anteil der an einer bestimmten Krankheit Verstorbenen an der Gesamtzahl der Erkrankten
- *Prävalenz*: Umfang mit dem diese Krankheit in der Population vorkommt
- *Inzidenz*: Neuerkrankungsrate (Zahl in einem definierten Zeitraum an Neuerkrankungen)
- *Endemie* – örtlich begrenzt, zeitlich unbegrenzt: FSME
- *Epidemie* – örtlich begrenzt, zeitlich begrenzt: Influenza
- *Pandemie* – örtlich unbegrenzt, zeitlich begrenzt: AIDS

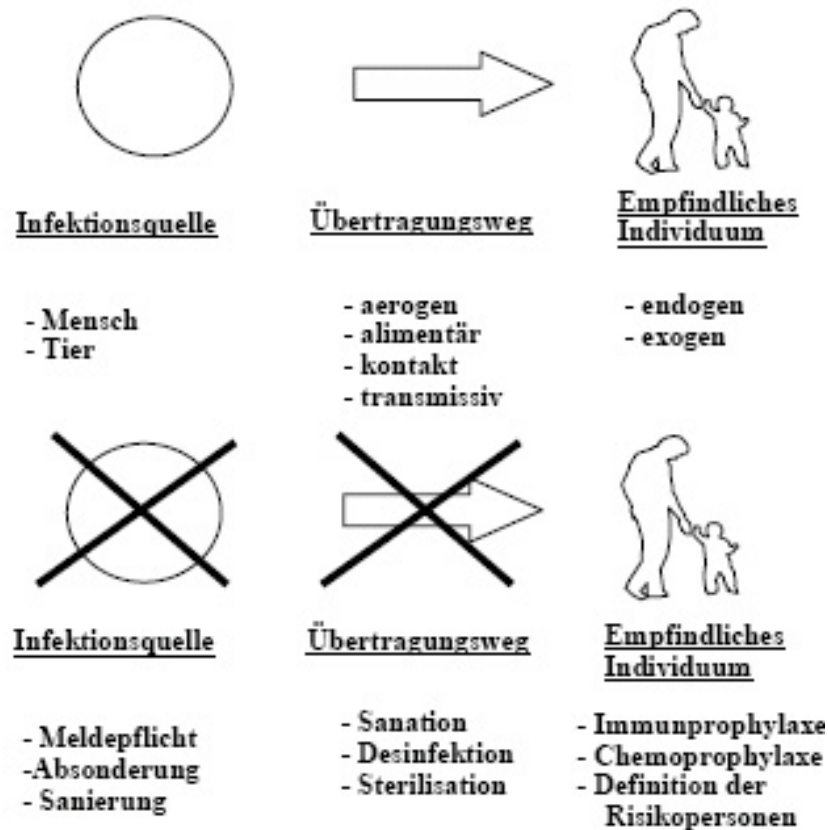


Abbildung 2.1: Infektionskette, *endogen*: Keime lange in sich herumtragen, plötzlich führen diese zu einer Infektion, *exogen* Prozess nach Keimaufnahme

### 2.2.5 Eintrittspforten

- Haut
- Atemwege
- Verdauungstrakt
- Urogenitalsystem

### 2.2.6 Entzündung

- Calor (Wärme)
- Rubor (Rötung)
- Tumor (Schwellung)
- Dolor (Schmerz)
- Functio laesa (eingeschränkte Funktion)

### 2.2.7 Fieberverlauf

- Intermittierendes Fieber

- Periodisch intermittierendes Fieber
- Biphasisches Fieber (Bei viralen Infekten)

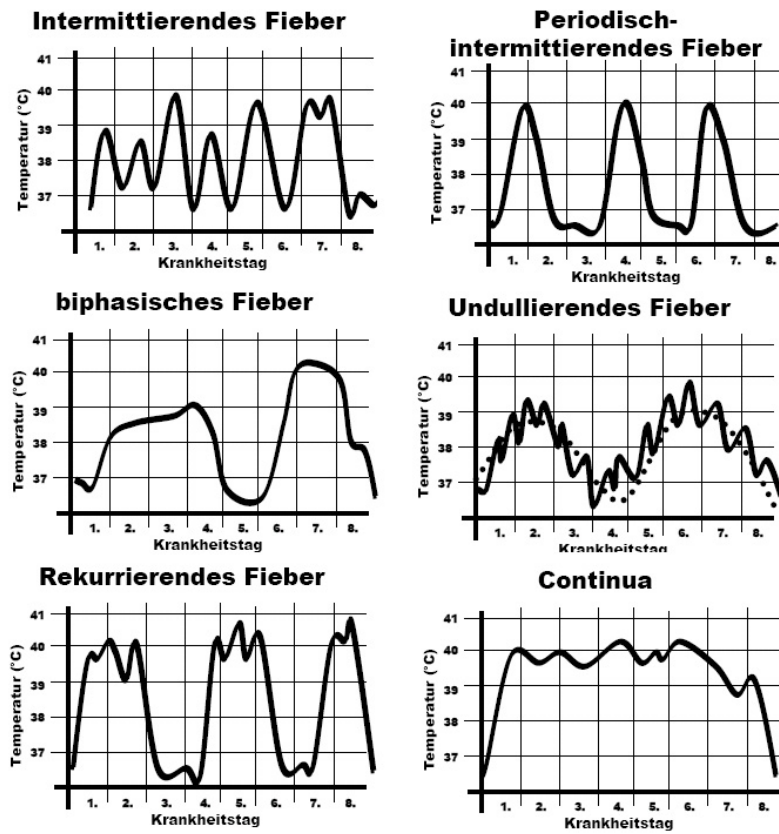


Abbildung 2.2: Fieberverlauf



# 3 Impfungen

## Inhalt

---

<b>3.1 Impfung und Immunität</b>	<b>7</b>
3.1.1 Immunologie	7
3.1.2 Impfung	8
<b>3.2 Impfung und Durchführung</b>	<b>11</b>
3.2.1 Lebendimpfstoff	12
3.2.2 Totimpfstoffe	12
3.2.3 Additive in Impfstoffen	14
<b>3.3 SE Impfen</b>	<b>14</b>
3.3.1 Warum Impfen	14
3.3.2 Impfwesen	14
3.3.3 Impfung	15
3.3.4 Leistungen des Impfarztes	15
3.3.5 Anwendung	15
<b>3.4 Impfstoffe gegen humane Papillomaviren</b>	<b>16</b>
3.4.1 Was ist HPV	16
3.4.2 Krebsarten	16
3.4.3 HPV Viren	18
3.4.4 Impfstoff	21
3.4.5 Erkrankungen	25
3.4.6 HPV Impfstoffe 2. Generation: Bedarf und Machbarkeit	25

---

## 3.1 Impfung und Immunität

17. Dez. 2007

### 3.1.1 Immunologie

- Immunologie ist das Studium der Komponenten, Funktionen und Interaktionen des Immunsystems.
- Immunität ist der Status oder der Prozeß bei der ein Organismus unempfindlich für eine Krankheit wird.

Beim Viralen Infekt: Zunahme der Lymphozyten, beim bakteriellen Infekt: Zunahme der Granulozyten.

#### Mikroorganismen

- Viren: dagegen gibt es kaum Chemotherapeutika
- Bakterien: gram pos. und gram neg.
- Pilze: Gibt es noch kaum Impfstoffe (Erste Versuche)
- Protozoen

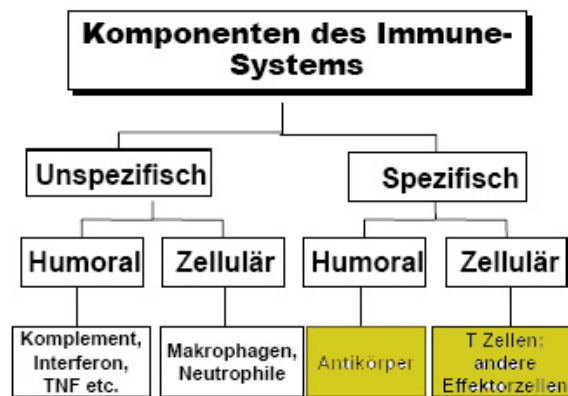
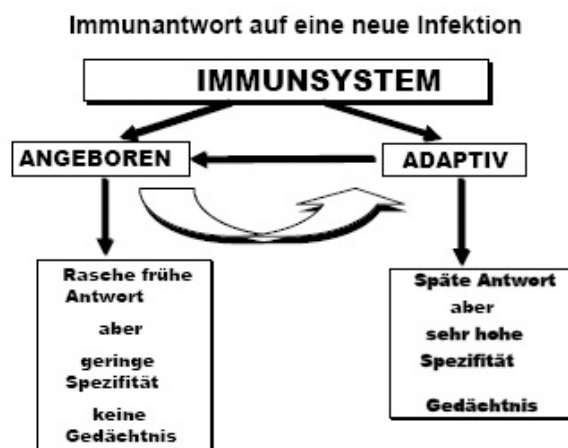


Abbildung 3.1: Immunsystem

### Impfen

Zuerst spricht das *Innate Immunity* an. Versagt diese Schranke kommt es zur Erkrankung bzw. es wird das *adaptive Immunsystem* ausgebildet. Bei der Impfung (lebendimpfstoff) wird eine lokale, kleine Infektion gesetzt, aber ich möchte verhindern, dass es zu einer Erkrankung kommt. Ich baue ein immunologisches Gedächtnis auf. Es kommt bei einer reinfektion zu keiner Erkrankung.

### Antwort des Immunsystems



### 3.1.2 Impfung

- Aktive Immunisierung
- Passive Immunisierung Passiver Schutz: Immunglobuline

#### Passive Immunität

- Natürlich
  - transplazentarer Transfer des IgG („Nestschutz“ bis etwa 6 Monate nach der Geburt)

- Transfer des IgA per Colostrum (= 1. Muttermilch).
- Artifizuell
  - Antikörper oder Immunglobuline
  - Immunzellen (eher noch im Experimentstadium)

Erkrankung	Antikörp. Quelle	Indikation
Diphtherie, Tetanus	human, Pferd	Prophylaxe, Therapie
Varicella zoster	human	Immunomangel
Gas Gangräne, Botulismus, Schlangenbiss, Skorpion Stich	Pferd	post- expositionell
Rabies,	human	post- expositionell
Hypogamma- globulin.	human	Prophylaxe

Abbildung 3.2: Passive Immunisierung (Tabelle)

Normalerweise antwortet der Körper mit IgM (akute Phase). IgM weist immer eine akute Infektion nach (Monate bis Jahre). IgG steigt kurze Zeit später an und bleibt Zeit lebens erhalten (Schutz).

Der Totimpfstoff ist sicherlich schlechter. Wir brauchen *Auffrischungsimpfungen*. „Booster Effekt“.

### Aktive Immunisierung

- Natürlich: Kein-Exposition
- Artifizuell
  - *Lebendimpfstoffe*: attenuiert (Abgeschwächte Wirkung, sehen aus wie Virus, aber nicht mehr die Virulenz des Virus). Es kann Impferkrankungen geben
  - *Totimpfstoffe* (nur Humorale Immunsystem, zelluläres bleibt im Hintergrund).
    - \* Proteine/Peptide
    - \* Toxoide
    - \* Subunit
    - \* Split
    - \* Ganzkörperkeime
    - \* Konjugierte Ps-I
    - \* Rekombinante DNA Vektor
    - \* Nackte DNA



Abbildung 3.3: Chaos

### Antikörper

- **IgG**: Neutralisation (Ak bindet Rezeptor), Opsonisierung (Markieren der Keime), Aktivierung des Komplementsystems (Beginnt immer mit einer Ak Bindung an Ag...)
- **IgM**: Nachweis der Akutphase
- **IgA**: Wichtig für alle Schleimhäute (Darm, Atemwege): Von submukösen Plasmazellen gebildet. Absorption und Kolonisation von Viren und Bakterien wird verhindert (=sekretorische Komponente).

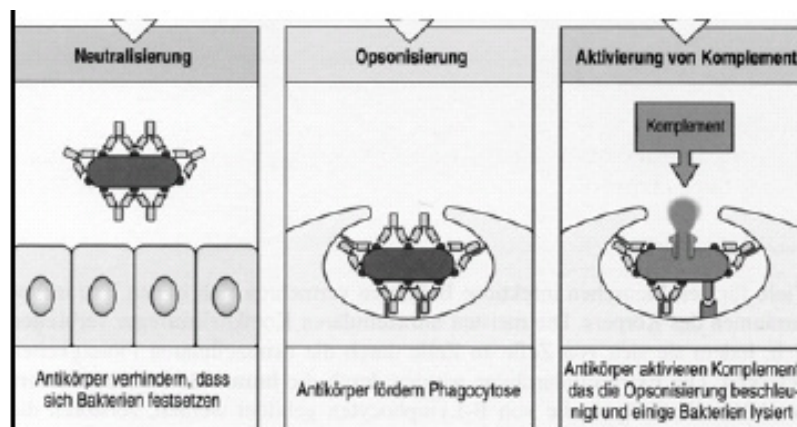


Abbildung 3.4: Ak Funktion

- Core-Ag: Neutralisation spielt keine Rolle, wird aber auf der Zielzelle exprimiert (Zelluläres Immunsystem) (CMI)
- Capsid-Proteine (Neutralisation)

Keim	Antigenziel	Immunmechanismus
Viren	Capsid-Proteine Core-Antigen	Neutralisation CMI
Bakterien	Toxine Kapselpolysaccharide Oberflächen-Proteine	Neutralisation Bakteriocidie Opsonisierung Übertragungs Hemmung
Pilze	Kapselpolysaccharide Oberflächen-Proteine	Opsonisierung unbekannt
Protozoen	Oberflächen-Proteine	CMI

Abbildung 3.5: Mikrobielle Antigene. Wichtig für das Verständnis

- Toxine: Neutralisation
- Oberflächenproteine (Opsonisierung; Übertragungshemmung)
- Kapselpolysaccharide (Bakteriocidie)
- Kapselpolysaccharide (Opsonisierung)
- Oberflächen-Proteine (unbekannt)

#### **Einflussfaktoren der Antikörperproduktion**

Altersbedingte Veränderungen des Immunsystems: Hängt mit dem Thymus zusammen. Der alte Thymus ist fast nur mehr Fettgewebe. Im Alter muss man häufiger impfen.

## **3.2 Impfung und Durchführung**

18. Dez. 2007

- *Diphtherie*
- *Frühsummermeningoenzephalitis (FSME)*
- *Haemophilus influenzae B* (gekapseltes Bakterien, es gibt nur 3 gekapselte: H. influenzae B, Meningokokken (gram. neg.) Streptococcus pneumoniae; sie führen zu einer eitrigen Meningitis)
- *Hepatitis A*
- *Hepatitis B*
- *Influenza* (Infektionskrankheiten verlaufen in Wellen von 4 bis 5 Jahren, heuer gibt es einen neuen Stamm)
- *Masern*
- *Mumps*
- *Pertussis*
- *Pneumokokken*

Typ	Technologie	Beispiel
Klassische STrategien	Virale Attenuierung in der Zell Kultur	Poliovirus, HAV (jetzt Totimpfstoff), Masern, Mumps, Rubella, VZV
	Varianten von anderen Spezies Reassortierte Genome Temperatur-selektierte Mutanten	Smallpox, Rotavirus Rotavirus, Influenza Virus Influenza Virus, RSV
Rekombinante Strategien	Viral modifizierte Mutanten Carrier-fremder Polypeptide	HSV, Poliovirus, Influenza Virus Smallpox, Adenovirus, VZV, HSV, „Antitumorimpfung“

Tabelle 3.1: Lebendimpfstoffe: Erste Zeile muss gekannt werden

- *Poliomyelitis*
- *Röteln* (Impfung ist ganz wichtig, vor allem Frauen im gebärfähigen Alter: Röteln kann auf Fötus übergehen (**Gregsche Trias**: Innohrschwerigkeit, Katarakt, Herzfehler))
- *Tetanus* gegen Tetanus Toxin.
- *Tollwut*
- *Windpocken*
- *Meningokokken* (VZV)

Lebendimpfstoffe sind besser: Natürliches Mimikri.

### 3.2.1 Lebendimpfstoff

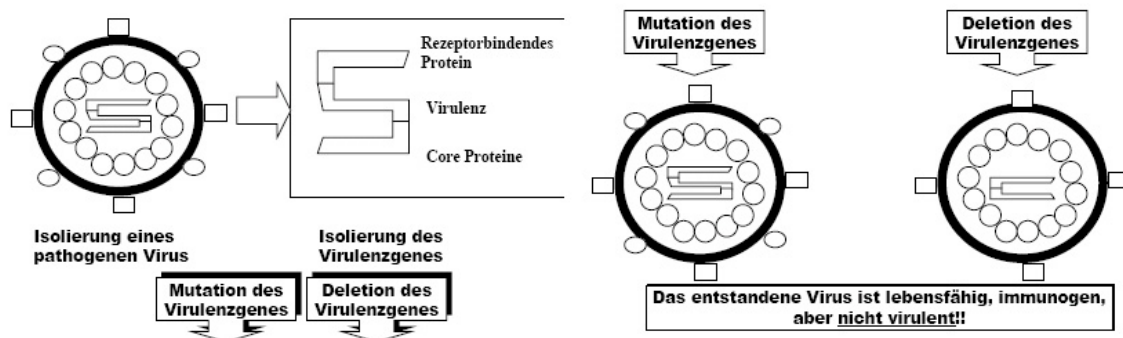


Abbildung 3.6: Attenuierung

Subkutane Verabreichung. In der Schwangerschaft kontraindiziert.

### 3.2.2 Totimpfstoffe

Intramuskuläre Verabreichung.

1. Ganzvirus

Typ	Technologie	Beispiel
Ganzkörper Vakzine	Inaktiviertes Bakterium Inaktiviertes Virus (inaktivierte NS)	Pertussis, Cholera Poliovirus, Influenza Virus, Rabies Virus (Tollwut), JBE (Japan B Enzephalitis, ähnlich BSE, wichtige Reiseimpfung), HAV, TBE (FSME)
Protein Vakzine	Natürlich ( <b>Prüfung</b> ) Chemisch Inaktiviert ( <b>Prüfung</b> ) = Toxoid Impfstoff, Inaktivierung mit Formaldehyd Genetisch Inaktiviert Rekombinante Polypeptide ( <b>Prüfung</b> )	HBV, Pertussis, HSV Diphtheria, Tetanus, Pertussis  Pertussis, Diphtherie Diphtheria, <b>HBV</b> (NS wird in einer Hefezelle eingepflanzt und produziert das Protein), HIV, HSV
Polysaccharid Vakzine	Natürlich (schwache Immunsystem Reaktion) Konjugiert (mit einem Protein v.a. Tetanustoxoid und Diphtheritoxoid konjugiert, erhöht Immunreaktion)	HIB, Meningokokken, Pneumokokken  HIB, Meningokokken, Pneumokokken, Gruppe B Streptokokken

Tabelle 3.2: Totimpfstoffe

2. Spaltvirus Impfstoff (Viren Bruchstücke)
3. Subunit Impfstoff (Antigene)
4. Virosomen Technologien (Virus-ähnliches Gebilde)

### T12-Antigene

B-Lymphozyt hat an der Oberfläche den B-Zellrezeptor. Ein Polysaccharide (Repetitive Epitope) legen sich über den B Lymphozyten. Über diesen Rezeptor wird IgM und IgG2 ausgeschüttet (Ak). Es gibt Voraussetzungen

- B-Lymphozyt muss bereits die Richtigen Strukturen tragen (noch nicht im Säuglingsalter, daher sind Polysaccharidimpfstoffe Kontraindiziert)
- Die Thymusunabhängigen Lymphozyten führen zu keinem Gedächtnis

Es kommt zu keiner Prozessierung (wir wollen IgG1)

### TD (Thymus dependent) Antigene

Das entstehende Konjugat wird phagozytiert und es entstehen Antikörper und Gedächtniszelle). Dieser Impfstoff ist im Kindesalter indiziert (Cut-off 5 Jahre).

In absehbarer Zeit werden die Polysaccharidimpfstoffe vom Markt genommen werden.

Es gibt Unterschiede zwischen Jung und alt.

### 3.2.3 Additive in Impfstoffen

- **Perservative:** Verhindern einen Bakteriellen Infekt (Thimerosal war früher enthalten, heute sind die Impfstoffe so rein, dass man diese Perservative nicht mehr braucht)
- **Adjuvantien:** Substanzen, die das Immunsystem modellieren, dass es die Immunantwort gegen die Immunkomponente erhöht wird (=Immunmodulator)
- **Additive:** Huanes Serum Albumin, Zucker. Brauchen wir damit die Impfkomponeute in der entsprechenden Lösung gehalten wird.
- **Spuren vom Herstellungsprozess:** Hühnereiproteine (FSME Impfung, früher Maushirnbasis). Es besteht die Gefahr von allergischen Reaktionen, Antibiotika

Es sollen die B und T Zellen stimuliert werden. Bei HIV versucht man mit bestimmten Adjuvantien das Immunsystem dahingehend zu modulieren.

## 3.3 SE Impfen

18. Dez. 2007 Impfungen gibt es im

- Kindesalter
- Erwachsenenalter

### 3.3.1 Warum Impfen

- WHO-Report 2002: Infektionskrankheiten mit 25% Platz 2 der Todesursachenstatistik
- Schutz vor Krankheiten statt Therapie (Vorsicht ist besser denn Nachsicht)
- Herdimmunität (herd immunity): verhindern von Epidemien
- Impfrate für Kollektivschutz von Krankheit abhängig (Diphtherie 80%, Masern 95%)
- Kosten-Nutzen-Index: Kosten für Impfung / Kosten für Behandlung
- GKV-Ausgaben für Impfstoffe etwa 1 Prozent der Gesamtausgaben

### 3.3.2 Impfwesen

- weltweites Netzwerk der WHO
- Verbesserung der Impfstoffe (Förderung der Forschung)
- aktive Surveillance (Zusammenarbeit mit verschiedenen Organisationen)
- dazu werden immer wieder bestimmte Ziele gesetzt
- Schwierigkeiten auf nationaler Ebene (unzureichende Surveillance oder Nicht-Erreichen bestimmter Ziele, ...)
- alle müssen an einem Strang ziehen (was nicht immer geschieht und so eine vernünftige Impfpolitik erheblich behindert) ständige Aktualisierung der Impfpläne, um Entwicklungen zu berücksichtigen (Beispiel Polio)
- staatliche Zulassung, Überwachung von Impfstoffen und Erfassung von Nebenwirkungen durch den OSR
- Arbeitgeber sind verpflichtet bei beruflich erhöhtem Risiko Impfungen anzubieten
- Impfungen werden durchgeführt vom Öffentlichen Gesundheitsdienst, seit 1999 aber auch von fortgebildeten Vertragsärzten (mittlerweile zu etwa 90%) – dazu wird eine umfassende Aufklärung des zu impfenden „Patienten“ vorausgesetzt



### 3.3.3 Impfung

- aktive Immunisierung
  - Verabreichung abgetöteter bzw. stark geschwächter Antigene zur körpereigenen Immunreaktion mit Bildung spezifischer Antikörper
  - lange Wirkung
- passive Immunisierung
  - Verabreichung fremder Antikörper (autolog = Mensch)
  - meist nur einige Woche, dafür aber sofort wirksam
- Simultanimpfung
  - Kombination aus aktiver und passiver Immunisierung
  - besonders bei Neugeborenen infizierter Mütter zum sofortigen und andauernden Schutz
- Auffrischungen in bestimmten Zeitabständen nötig

### 3.3.4 Leistungen des Impfarztes

- Anamnese (Impfanamnese und Anamnese zu **Kontraindikationen** = Makumar ist KI für alle IM Impfungen, Schwangerschaft)
- Information über die zu verhütende Krankheit und Nutzen der Impfung
- Aufklärung über Beginn und Dauer der Schutzwirkung (Kein 100%-iger Schutz, FSME = 98% (die beste, die wir haben...))
- Hinweise zu Auffrischungen
- Ausschluss akuter Erkrankungen
- Hinweise auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Fieber innerhalb der ersten 48 Stunden: Impfstoffassoziiert, nach 48h nicht mehr vom Impfstoff)
- Empfehlungen zum Verhalten nach der Impfung: Patienten 5 Minuten lang beobachten: Anaphylaktischen Schock.
- Dokumentation der Impfung

#### Dokumentation

- Datum der Impfung
- Bezeichnung und Charge des Impfstoffes
- Name der Krankheit, gegen die geimpft wurde
- Name und Anschrift des impfenden Arztes
- Unterschrift und Stempel des impfenden Arztes

### 3.3.5 Anwendung

- **Vorbereitungen:** Impfstoff immer erst unmittelbar vor Impfung aufziehen
- **Injektionsort:** Desinfizieren mit alkoholfeuchtem sterilen Tupfer. Es sollte immer nur in eine Richtung abgerieben werden. Desinfiziers 1 Minute einwirken lassen. Luft nicht aus der Spritze herauslasen, da die Nadel mit Impfstoff benetzt wird.

- Verabreichung: Je nach Anweisung des Herstellers werden Impfstoffe oral, subkutan, interkutan oder intermuskulär verabreicht. [Regel: Totimpfstoffe werden i.m., Lebendimpfstoffe s.c. verabreicht] Im ersten Lebensjahr i.m. Impfungen in M.vastus lateralis, sonst immer M.deltoideus des nicht dominanten Armes.

CAVE: keinesfalls in Fettgewebe impfen, Folge sterile Abszesse und geringer bis kein Impferfolg  
Hineinstechung und aspirieren, wenn Blut dann ein Stückchen zurück und nochmal aspirieren und dann impfen

- **Impfdosen, Impfabstände**

- Aufbau und Erhalt einer Basisimmunität erfordern, je nach Impfstoff und immunologischer Reaktionsfähigkeit des Impflings, unterschiedliche Impfdosen und Impfabstände.
- Ziel ist frühzeitig einen Impfschutz aufzubauen. Totimpfstoffe können ab vollendetem 8.Lebenswoche und Lebendimpfstoffe ab vollendetem 10.Lebensmonat verabreicht werden
- Lebendimpfstoffe erfordern ein längeres Intervall und weniger Dosen, während die Applikation der Totimpfstoffe häufiger in geringerem Intervall erfolgen.
- Lebendimpfstoffe können gleichzeitig, am sichersten kontrolateral, gegeben werden, sonst muss ein Mindestabstand von 4 Wochen eingehalten werden. Totimpfstoffe können simultan oder mit beliebigem Abstand geimpft werden.

- **Antikörperbestimmung:** Fehlende Angaben lassen sich auch durch Bestimmung der Antikörper nachvollziehen. Grundsätzlich sollte aber geimpft werden und nur in seltenen Fällen ist eine Ak-Bestimmung notwendig. Sie ersetzt auf keinem Fall eine Impfdokumentation.

Akku leer; ab hier siehe Folien

## 3.4 Impfstoffe gegen humane Papillomaviren

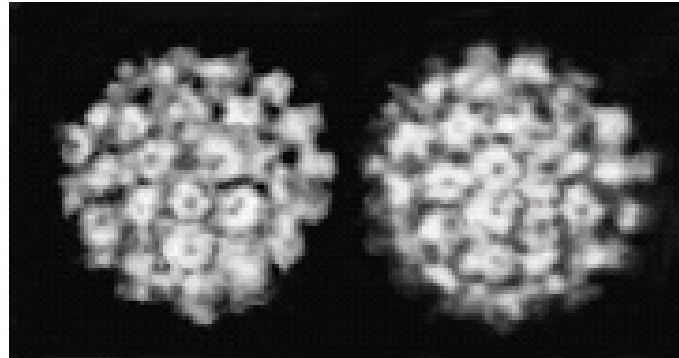
21. Jan. 2008

### 3.4.1 Was ist HPV

- Papillomaviren sind klein, ungefähr 52-55nm im Durchmesser.
- Sie sind nicht behüllt, haben Icosaheder Struktur. Die Oberfläche besteht aus 12 pentameren und 60 hexameren Capsomeren.
- Das Capsid besteht aus 2 Proteinen, einem Hauptprotein (L1) und einem Nebenprotein (L2).
- Sie sind DNA-Viren.
- HPV ist ein Teil einer Familie, die als Papovaviren bezeichnet werden, die sich aus 3 Mitgliedern zusammensetzt: PApillomavirus, POlyomavirus, und Simian Vacuolating Agent. Man kann sie bei vielen Vertebraten nachweisen, und sie zeigen eine hohe Spezies Spezifität.
- Diese Familie besteht aus 2 Genera von oncogenen Viren, Papilloma und Polyoma Viren.

### 3.4.2 Krebsarten

- Epstein Barr Virus (EBV): Lymphome, Rachenkrebs
- Hepatitis B Virus (HBV)
- Hepatitis C Virus (HCV): Leberkrebs
- Papillomaviren (HPV): Gebärmutterhalskrebs
- T Zell Leukämie Virus (HTLV-I): Leukämie bei Erwachsenen



EM Aufnahme vom HPV und ein Computer Modell zeigen die Struktur des Virus.

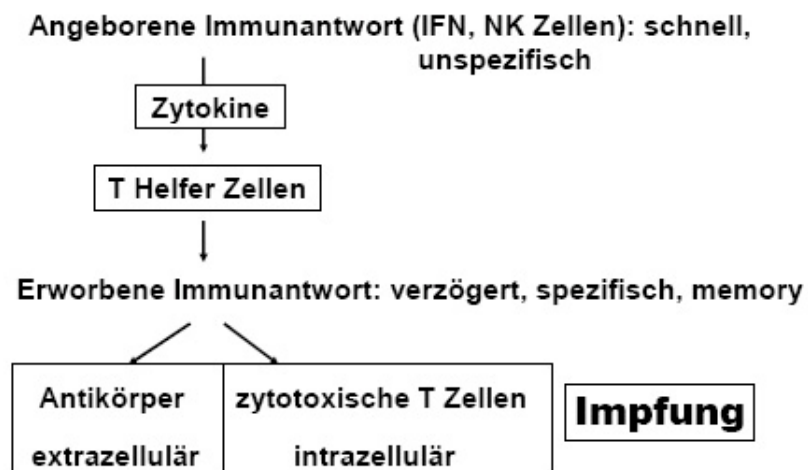


Abbildung 3.7: Immunantwort

### Wie Viren Krebs verursachen

- Viren vermehren sich in den befallenen Zellen, die dabei absterben.
- Manche Viren können für lange Zeit in den Zellen verbleiben (persistieren), die dabei überleben: Voraussetzung für Entartung der infizierten Zelle

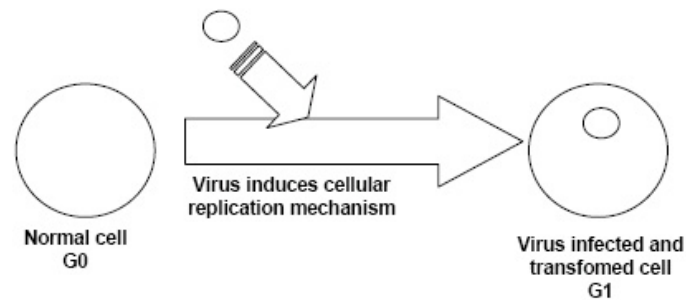


Abbildung 3.8: Entartung

### 3.4.3 HPV Viren

- Bis zu 100 verschiedene Subtypen
- DNA Virus mit kleiner doppelsträngigem Zirkulargenom
- Subtypen besitzen unterschiedliche Grade von hohem bis niedrigem Risiko

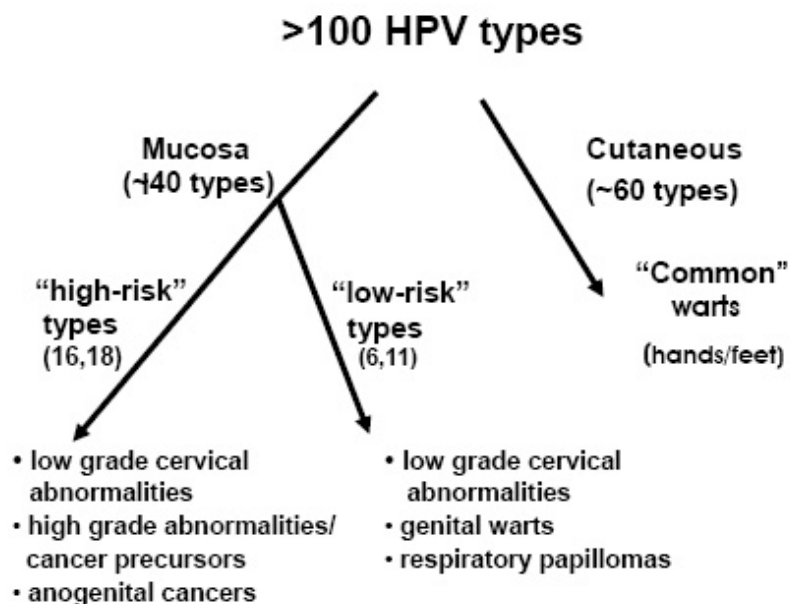


Abbildung 3.9: HPV Viren

Für die Transformation ist E6 und E7 wichtig.

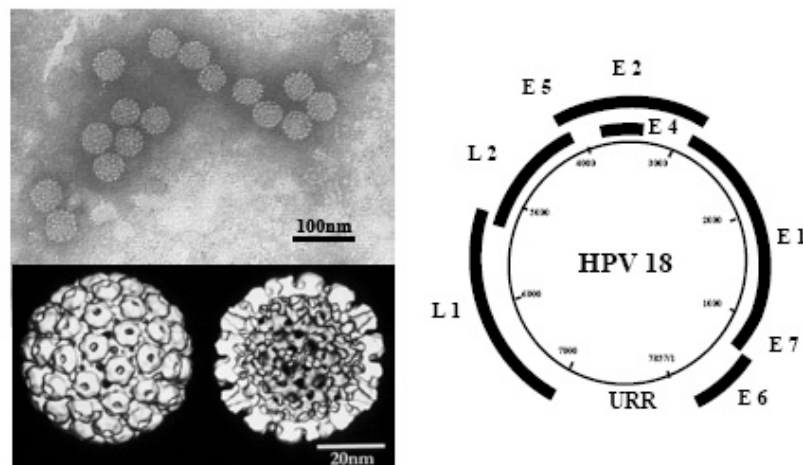


Abbildung 3.10: Impfrelevante Proteine

- HPV bedingte gutartige Tumoren (Warzen, Papillome) und Krebserkrankungen
- Hautwarzen HPV 1- 4, 26, 27 etc.
- Genitalwarzen HPV [6, 11], 42
- Larynxpapillome HPV [6, 11]
- Krebs HPV („high-risk Typen“) [16, 18], 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68

Kann es sein, dass die anderen Typen, die nicht in der Injektion enthalten sind, stärker zunehmen. Auch bei der Pneumokokken und der Meningokokken-Impfung wurde diese Frage gestellt. Es gibt aber Kreuzreaktionen zwischen diesen Impfstoffen und nachfolgenden. Bei Nonnen tritt kein Cervix-Karzinom auf; daher sollte man die Knaben impfen, da sie die Überträger von HPV sind.

Event	Risk (ratio)
Risk of HPV-infection	1 in 2
CIN 1	1 in 6
CIN 2/3	1 in 25
Cervical cancer without PAP testing	1 in 31
with PAP testing	1 in 123
Risk of genital warts	1 in 8

Abbildung 3.11: Risiko

### HPV und Zervixkarzinom

Zervixkarzinome entstehen als späte (> 10 Jahre) und seltene (1%) Konsequenz von persistierenden Infektionen durch high-risk HPVs (HPV 16, 18, 31, 45...) über prä-maligne Läsionen (CIN).

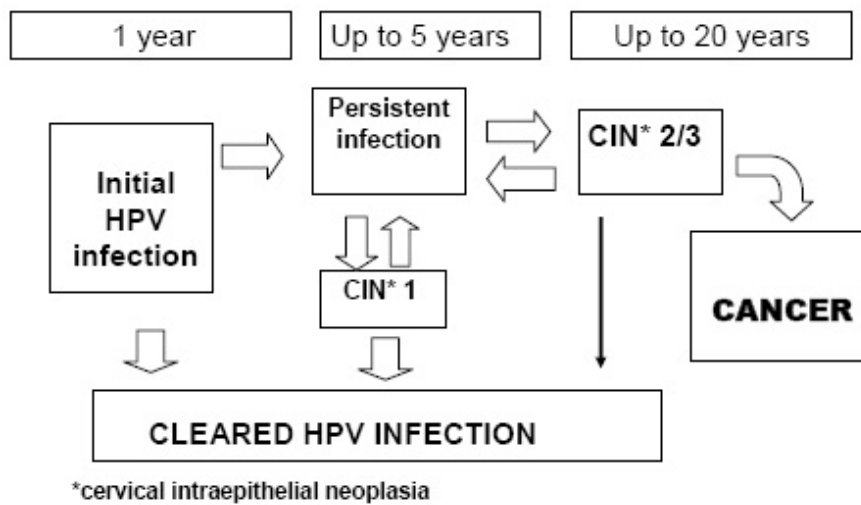


Abbildung 3.12: Natural History of HPV Infection and Cervical Cancer

Kofaktoren? Transformation der Zellen ist bedingt durch und ist abhängig von der konstanten Expression der Proteine E6 und E7.

- unregelmäßige Zellproliferation
- Verhinderung der Apoptose
- genetische Instabilität

### Epidemiologie

- Weltweit ca. 660 Mio Menschen mit HPV infiziert
- 500.000 neue Fälle von Gebärmutterhalskrebs weltweit – Europa 33.500 jährlich
- 239.000 Tote pro Jahr, 80% davon in Entwicklungsländern – Europa 15.000
- Durch Routineuntersuchung / Screening beim Gynäkologen (PAP-Abstrich) in Industrieländern weniger Todesfälle als in Entwicklungsländern
- Täglich versterben in Europa 40 Frauen an Gebärmutterhalskrebs
- Meisten HPV – Neuinfektionen treten bei Jugendlichen << 25 Jahren auf
- 1 von 100 Personen, die mit Hochrisikosubtyp 16 oder 18 infiziert ist, entwickelt innerhalb von 20 Jahren Krebs

Seit 1995 gibt es kaum eine Absenkung der Neuerkrankungsrate. Pro Jahr sterben etwa 150 Frauen am Cervix-Carcinom

### Wer trägt das Risiko

- Frauen, die sich keiner gynäkologischen Untersuchung unterziehen
- Frauen mit immunologischen Problemen
  - Steroid Medikation
  - Nach Organtransplantation

- Chemotherapie
- HIV
- Frauen, die rauchen

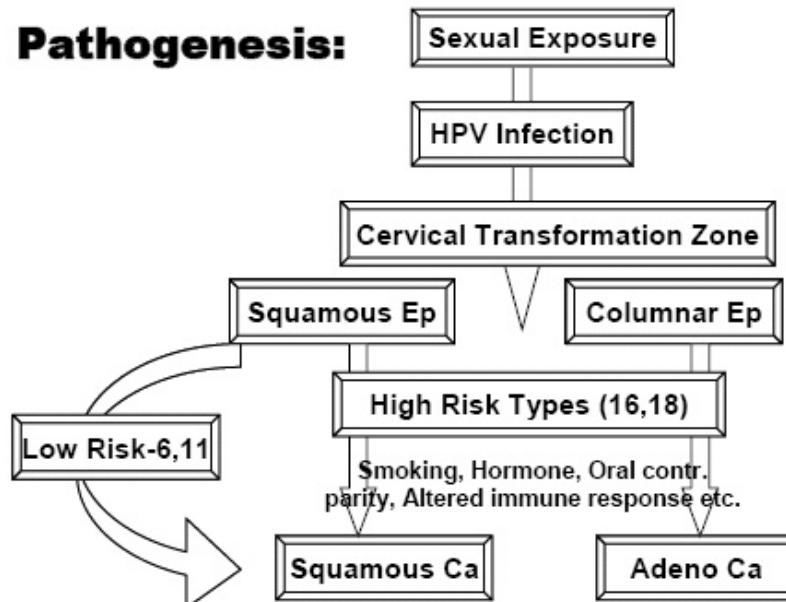


Abbildung 3.13: Pathogenese. Es sind nur Basalzellen betroffen. Das Virus vermehrt sich in den Basalzellen und wird nach oben geschoben.

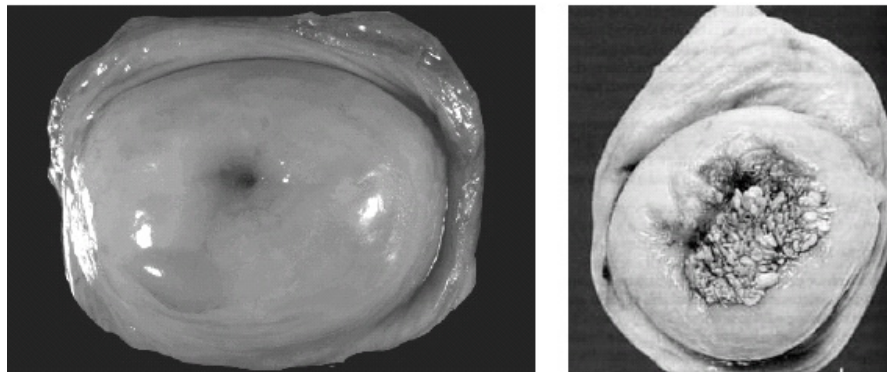


Abbildung 3.14: (li) Normale Cervix, (re) Condyloma Cx.

#### 3.4.4 Impfstoff

Durch den Impfstoff werden IgG AK injiziert; gebraucht werden aber IgA.

##### Papillomavirus VLPs as vaccine immunogens

- L1 protein in in-vivo conformation

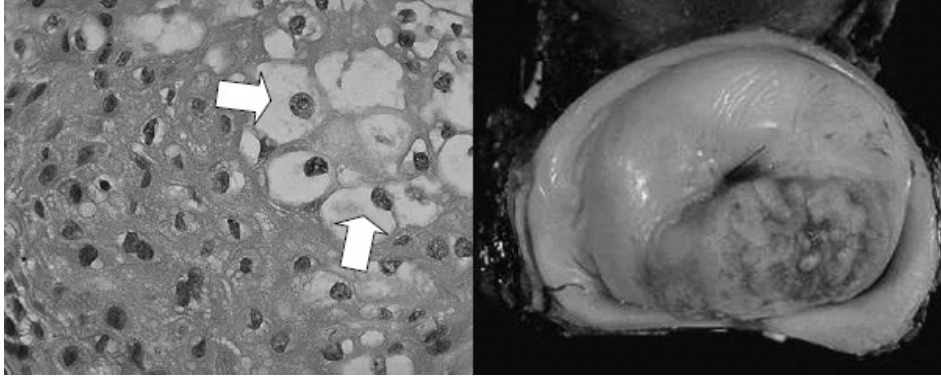


Abbildung 3.15: HPV infizierte Zellen und Cerivx Ca.

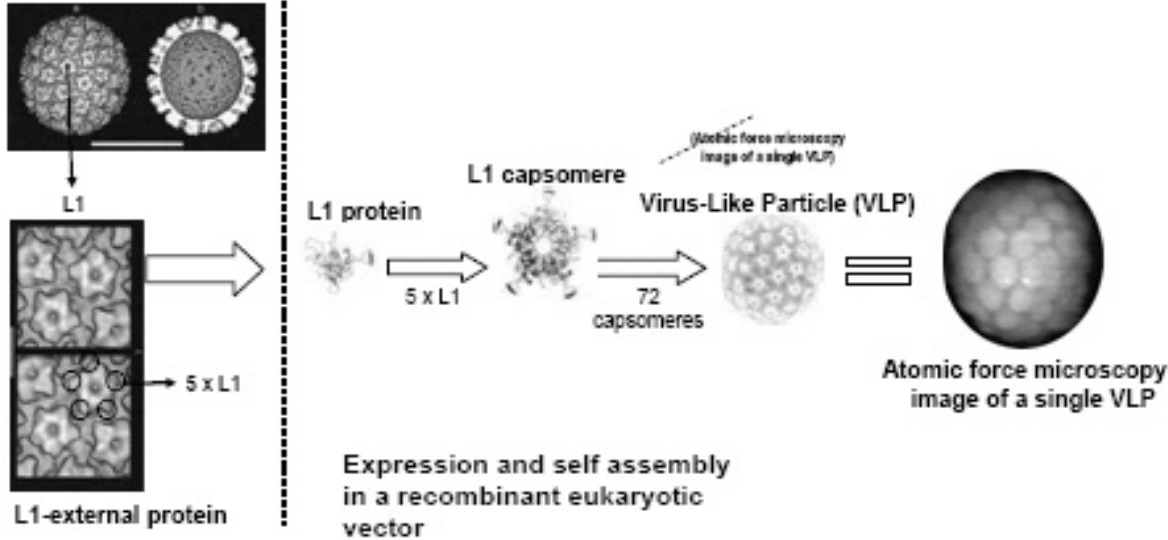


Abbildung 3.16: Impfstoff



- high potency antigen for induction of neutralising antibodies
- also induces CD4 cell memory
- produce high Ab responses with or without adjuvants
- VLPs of multiple genotypes can be combined as multivalent vaccines

**Prophylaxe:** Antikörper gegen L1

**Therapie:** CTLs gegen E7

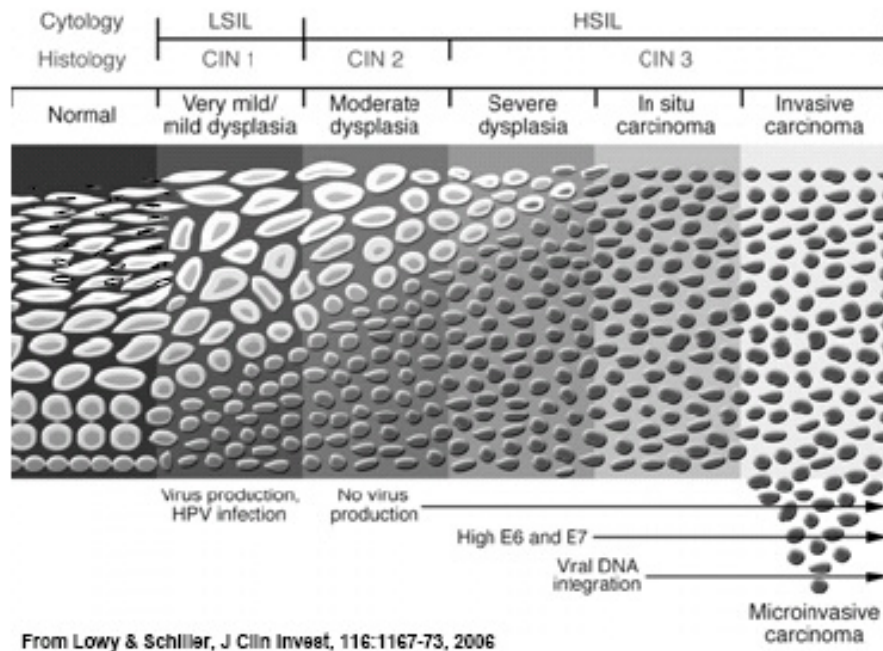


Abbildung 3.17: Precursor lesions for cervical cancer (CIN: Basalmembran nicht durchbrochen); HPV infiziert die Basalzellen

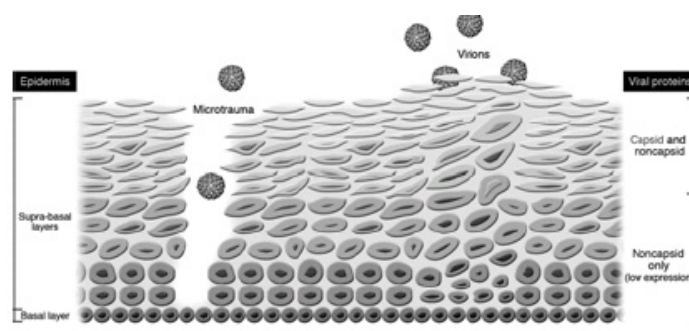


Abbildung 3.18: Infektionsweg

Durch einem Impfstoff der L1 spezifisch ist, wurde eine Heilung bei Kaninchen induziert. Durch diese Mikrorisse kommt es zu einer Hyperämisierung an der submukösen Schleimhaut. Es kommt zu einer Transsudation von AK. AK Spiegel ist fast 1:1 mit dem Cervix Sekret.

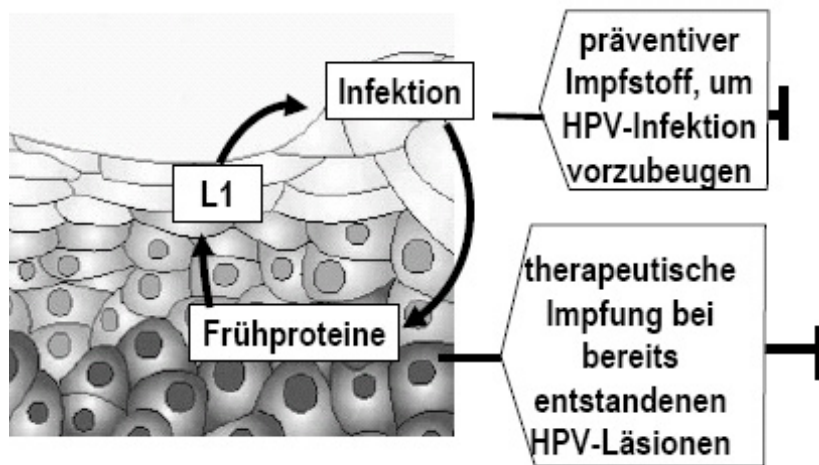


Abbildung 3.19: Impfstoffe. Das Virus, das L1 ausgebildet hat, kann angegriffen werden

### Verfügbare Impfstoffe

- Commonwealth Serum Laboratories (CSL)
- MediGene
- MedImmune (GlaxoSmithKline)\* (Nur High-Risk, keine auf Low-Risk)
- Merck & Co\*
- NIH\*
- Stressgen
- Universität Leiden
- Xenova (Cantab Pharmaceuticals)
- Zycos
- 3M Innovation

### Bad News

- Das Zervix Carcinom ist weltweit die zweithäufigste Todesursache der Krebssterblichkeit der Frau.
- Eine zuverlässige Testung beim Manne muss erst entwickelt werden.
- Etwa 75% aller Frauen in Europa infizieren sich während ihres Lebens einmal mit dem HPV.

### Good News

- 70% der mit dem HPV infizierten Frauen überwinden die Infektion innerhalb von zwei Jahren auf natürliche Art und Weise.
- Die Latenzzeit, von der HPV-Infektion bis zur Entstehung eines Carcinoms, beträgt 10 bis 15 Jahre.
- Es gibt derzeit Impfstoffe gegen die beiden häufigsten „high risk“ Viren (HPV16 und HPV18).

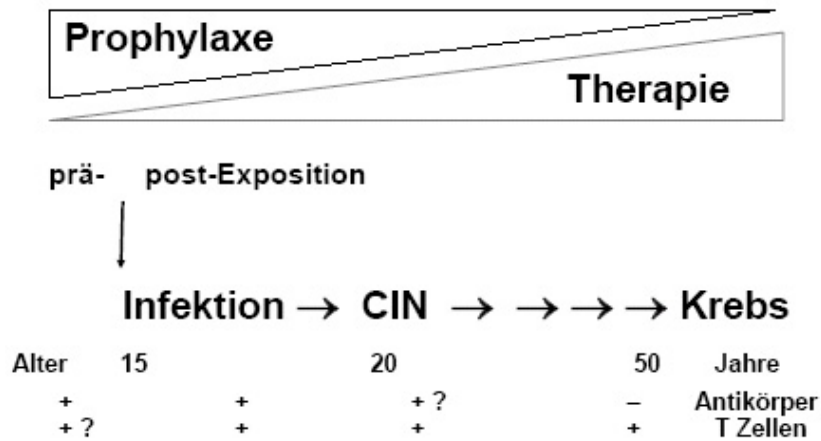


Abbildung 3.20: HPV Spezifische CxCa Impfstoffe

60% aller CxCa sind durch HPV 16 hervorgerufen, 12% werden durch den HPV 18 hervorgerufen. Der HPV-AK Spiegel ist nach Impfung viel höher, als nach Infektion. Der Impfschutz hält vermutlich 5 Jahre an.

### 3.4.5 Erkrankungen

1. Kehlkopfkrebs
2. Peniskrebs
3. Analkrebs
4. Tumore im Halsund Rachenraum (vor allem Gaumenmandelkrebs)

#### Kehlkopfpolyphen (Papillome)

- 7 Kinder von 1000 erkrankten,, wenn die Mutter mit HPV infiziert ist (Silverberg et al. 2003)
- Subtypen: 6 & 11
- Infektion meistens während der Geburt

### 3.4.6 HPV Impfstoffe 2. Generation: Bedarf und Machbarkeit

- multiplex (kreuzschützende) Vakzine
- Impfstoffe gegen low-risk HPV Typen oder nicht-genitale, HPVassozierte Tumoren
- DNA Impfstoffe
- Impfstoffe für Länder der 3. Welt: kostengünstige Produktion, stabil, nicht-invasive Immunisierung

Wissen was Early und Late AG sind.



# 4 Personalschutz

## Inhalt

---

4.1 SE Nadelstichverletzungen . . . . .	27
4.1.1 Prävention . . . . .	27
4.1.2 Viren . . . . .	27
4.1.3 Maßnahmen . . . . .	28

---

## 4.1 SE Nadelstichverletzungen

- Ärztinnen
- Reinigungspersonal
- Pflegepersonal
- Hebammen
- Medizinstudenten
- MTA

### 4.1.1 Prävention

- für Blutabnahmen geschlossene System verwenden, Kein Recapping von Nadeln
- Bei möglichem Kontakt mit Blut und körpersekreten Handschuhe tragen
- Jeden Patienten als potentiell infektiös einstufen.
- Korrekte Entsorgung verletzungsrelevanter Gegenstände: Gebrauchte Nadeln, Lanzetten, Glasbruch etc. **an Ort und Stelle** in durchstichsichere Behälter bringen

### 4.1.2 Viren

- **HIV**

Ein RNA-Virus, übertragbar durch Blut, Blutprodukte, Körpersekrete (Sexualkontakte), „vertikal“

Lipidhaltige Hülle, daher sehr empfindlich gegen Lipidlösungsmittel. Sind behälte Viren (leicht mit Desinfektionsmittel zu inaktivieren)

Außerhalb des Organismus verliert es durch Austrocknen innerhalb weniger Stunden 90-99% seiner Infektiosität

Bei -70°C praktisch unbegrenzt haltbar In zellfreien Kulturflüssigkeiten bei Raumtemperatur bis zu 14 Tagen

Bei 60°C und Anwesenheit von Proteinen Inaktivierung in wenigen Minuten (Waschmaschine, z.B.)

Bei 120°C Inaktivierung in wenigen Sekunden

- **HBV**: kleine Dosis, aber Impfung

Behülltes DNA-Virus, übertragbar durch Blut, Körpersekrete, Sexualkontakte, perinatale Infektion

Sehr kleine infektiöse Dosis

Recht hitzestabil (einstündige Behandlung bei 60°C)

Eingetrocknete Blutproben noch mehr als eine Woche infektiös

Desinfektionsmassnahmen: das Virus ist relativ stabil gegen Alkohol- und Ätherbehandlung (hydrophile Hülle), dennoch kann bei korrekt durchgeführter Händedesinfektion mit alkoholischen Präparaten mit einer ausreichenden Inaktivierung gerechnet werden

- **HCV**: infektiöse Dosis nicht bekannt
  - Behülltes RNA-Virus, sicher übertragbar durch Blut / Blutprodukte
  - Übertragung bei Sexualkontakt sehr selten
  - Vertikale Übertragung selten (häufiger bei gleichzeitiger HIV-Infektion)
  - Durchseuchung unter dem medizinischen Personal nicht häufiger als in der Normalbevölkerung.
  - 40% der Übertragungswege bleiben unbekannt
  - Infektiöse Dosis unbekannt

### 4.1.3 Maßnahmen

- Sofortmassnahmen:
  - Blutung induzieren
    - \* Tiefe Nadelstichverletzungen bluten meist schlecht
    - \* Zentrifugales Auspressen, Wunde nicht künstlich erweitern
    - \* Je mehr Blut fließt, desto besser
    - \* Daher: Schnittwunden sind weniger bedenklich als Stichwunden
  - Mit Hände- (Haut-)desinfektionsmittel ausschwemmen
  - Schleimhaut (Augen, Mund): reichlich Wasser, dann Schleimhautdesinfektionsmittel
  - Melden, dokumentieren
  - Ist-Zustand – Serologie: Untersuchung auf: HBsAK, Anti-HCV, Anti-HIV
  - Blutabnahme beim Patienten, falls er bekannt ist, und Untersuchung auf: HBsAg, Anti-HCV, Anti-HIV (Einwilligung nötig)

Kontamination des Auges: Ausspülen des Auges mit reichlich 5% wäßriger PVP-Lösung. Wenn nicht vorhanden: Bataisodona, 1:1 verdünnt mit Aqua dest oder auch Leitungswasser Wenn auch nicht vorhanden: mit reichlich Leitungswasser spülen

Kontamination der Mundhöhle:

- Das aufgenommene Material sofort möglichst vollständig ausspeien
- Danach mehrfaches kurzes Spülen der Mundhöhle mit 80% unvergälltem Ethanol
- Wenn kein Antiseptikum vorhanden, mit reichlich Wasser mehrmals spülen

**Risiko einer HIV-Übertragung**

- 0,3% bei perkutaner Exposition mit Nadeln oder Skalpellen, die mit gesichert HIV-positivem Blut kontaminiert sind
- 0,03 nach Blutexposition von Schleimhäuten

Immer abhängig von der inokulierten Blutmenge, Viruslast, Tiefe der Verletzung etc.





# 5 Infektionen bei Immunsupprimierten Patienten

## Inhalt

---

<b>5.1 Abwehrsystem</b> . . . . .	<b>31</b>
5.1.1 Angeborene Störungen der Phagozytose . . . . .	31
5.1.2 PID . . . . .	31
5.1.3 Symptomatische Behandlung von angeborenen Störungen der Infektabwehr . . . . .	32
5.1.4 Kausale Therapie bei angeborenen Störungen der Infektabwehr . . . . .	32
<b>5.2 Sekundäre Immundefizienz</b> . . . . .	<b>32</b>
5.2.1 Chemotherapie . . . . .	33
<b>5.3 Organe des Immunsystems</b> . . . . .	<b>34</b>
5.3.1 Milz . . . . .	34
<b>5.4 Virusinfektionen bei Immunsuppression</b> . . . . .	<b>34</b>
5.4.1 Influenza . . . . .	34
5.4.2 Mundschutz . . . . .	35

---

## 5.1 Abwehrsystem

7. Jan. 2008

- Mucosa, Haut
- Makrophagen APZ, Granulozyten
- Komplementsystem
- T-Lymphozyten, B-Lymphozyten (IgM, IgG, IgA)

Alle Zellen stammen von einer *pluripotenten Stammzelle* ab. Phagozytosedefekt wenn die CFU-GM ausfällt. PID entsteht beim Ausfall der Lymphozyten.

### 5.1.1 Angeborene Störungen der Phagozytose

Symptome: rezidivierende bakterielle und Pilz-Infektionen (Haut- und Organabszesse, Mund-, Windelsoor) mit Auftreten im frühen Säuglingsalter.

### 5.1.2 PID

Selektiver IgA Mangel: häufigste PID (humoral). Unter SCID versteht man die Kombination zellulär + humoral. B Zellen ohne T Zellen (CD4+) sind sehr schwach.

### CVID (common variable immunodeficiency)

Verzögert einsetzende variable Hypogammaglobulinämie



Abbildung 5.1: PID

### PID Epidemiologie

- Fast 100 Immundefektsyndrome bekannt
- Österreich: ca. 36.000 Betroffene
- IgA-Mangel am häufigsten (1 / 500)

### PID Hinweise

- $\geq 2$  schwere Infektionen (z. B. Pneumonien) / Jahr
- $> 7$  Otitiden pro Jahr
- Rezidivierende Haut- oder Organabszesse
- Insgesamt  $\geq 2$  Monate Antibiotikatherapie / Jahr ohne Erfolg
- Wiederholt erforderliche parenterale (i.v., i.m.) **Antibiotikatherapie**
- Persistierende **Pilzinfektionen** (Mund-SH, Haut) nach dem 1. Lj.
- Gedeihstörung (mangelhafte KG-Zunahme, Längenwachstum)
- PID in der **Familienanamnese**
- Cave **späte Diagnose** irreversible Folgen (Bronchiektasien, Fibrosen)

### 5.1.3 Symptomatische Behandlung von angeborenen Störungen der Infektabwehr

- **PID**: 7S-Immunglobulin-Substitution, (IVIg 1x/Monat, SCIG 1x/Woche), PEG-ADA
- **Phagozytosedefekte**: Wachstumsfaktoren, z.B. G-CSF, Gamma-Interferon (CGD)
- **Generell**: vorbeugende Antibiotikagabe, Hygiene, ausgewogene Ernährung

### 5.1.4 Kausale Therapie bei angeborenen Störungen der Infektabwehr

#### Wichtig

- Allogene Stammzelltransplantation
- Gentherapie (ante portas)

## 5.2 Sekundäre Immundefizienz

- Maligne Erkrankungen mit Beteiligung von Knochenmark bzw. lymphatischem System
- Hochdosierte Zytostatikatherapie (+Stammzelltransplantation)
- Bestrahlungstherapie

- Immunsuppressiva (Steroide, CyA, FK506, MMF...)
- Mangelernährung
- Verbrennungen
- Infektionen (z. B. HIV, Masern, bakt. Sepsis, system. Pilzinfektionen)

#### **Opportunistische Infektionen bei HIV+**

- Pneumocystis jirovecii-Pneumonie (PcP) (früher Leit-Infektion für Diagnose AIDS)
- CMV-Retinitis, JC-Virus (PML)
- MAC, TBC
- Kryptokokken-Meningitis, invasive Candida- und Aspergillusinfektionen
- (ZNS-) Toxoplasmose, Cryptosporidiose

HAART führt zur Problematik Abnahme.

### **5.2.1 Chemotherapie**

3/4 aller Kinder mit malignen Erkrankungen können langfristig geheilt werden.

- Leukopenie
  - Neutrophile
  - Monozyten/Makrophagen
  - Lymphozyten
- Haut-/SH-Schädigung: Dermatopathie, Mucositis
- immunsuppressive Therapie: Steroide, Cyclosporin A, ...

Infektionen sind die häufigste Todesursache bei diesen Patienten (nicht Grunderkrankung)

#### **Mucositis**

Translokationen von Darmbakterien in die Blutbahn.

- Mundhygiene
- lokale Antibiotikaphylaxe

#### **Neutrophile Granulozyten**

- Lokalisierung von bakteriellen und Pilzinfektionen
- Hauptursache der klassischen Entzündungsreaktion

**Wichtig:** Keime, die eine Rolle spielen und Vorbeugende Maßnahmen.

#### **Risiko einer Bakteriämie bei fiebernden Kindern**

- mit typischen viralen Symptomen: 0
- ohne sonstige Symptome (3 Mo – 3 J.): 3 – 15%
- mit Neutropenie  $< 500/\mu\text{l}$ : 60 – 80%

Sofortige kausale Therapie: Breitspektrum Antibiotika. Das unbehandelte Outcome liegt bei  $> 90\%$ , bei früher AB-Gabe  $< 10\%$ .

Bei der supportiven Therapie (Neutropenie) kann G-CSF, Granulozytenkonzentrate und **AB Prophylaxe** (**Cotrimoxazol**; Bakterien, aber nicht Pilze) betrieben werden.

## 5.3 Organe des Immunsystems

### 5.3.1 Milz

Schutz vor Bakterien mit Polysaccharidkapseln. Darauf wirken nur B-Zellen. Milz ist erst ab 2. LJ funktionsfähig, ab dem 5. LJ ist sie funktionstüchtig.

#### Hyposplenismus

Z. n. Splenektomie, kongenitale Asplenie Sichelzellanämie („Autosplenektomie“) Funktionelle Asplenie (chron. GVHD nach allo SZTx) fehlende (T-Zell unabhängige) Immunantwort auf Polysaccharid-Kapselantigene

Gehäuftes Auftreten schwerer Infektionen mit kapselbildenden Bakterien

#### Kapselbildende Bakterien

Kapsel-Polysaccharide

- bilden ein hydrophiles Gel an der Zelloberfläche
- immunologische Variabilität (90 Serotypen bei Pneumokokken)
- sind (schwach) antigen wirksam,
- T-Zell-unabhängig, daher kein „memory“-Effekt, kein „booster“-Effekt

Immunantwort verstärkt auf Protein-konjugierte Polysaccharid-Impfstoffe.

## 5.4 Virusinfektionen bei Immunsuppression

- Erstinfektion bzw.
- Reaktivierung einer *latent* Virusinfektion mit
  - Herpesviren
  - Adenoviren
  - Parvoviren
  - Polyomaviren (JC-, BK-Virus)

### 5.4.1 Influenza

Risikofaktoren:

- > 65 Jahre
- Alter < 5 Jahre
- Immunsuppression
- Chronische Erkrankungen
- Schwangerschaft

Influenza-Impfung empfohlen!

### 5.4.2 Mundschutz

- Effizienteste Maßnahme
- bei Atemwegsinfektionen (Besucher + Personal)
- Immer bei Leukopenie  $< 1000/\mu\text{l}$
- Bei Gefahr von Verspritzen von potentiell infektiösem Material
- Wechsel bei Verschmutzung / Durchfeuchtung



# 6 Sepsis

## Inhalt

---

<b>6.1 SE Fieber</b> . . . . .	<b>37</b>
6.1.1 Status febrilis . . . . .	37
6.1.2 Ätiologie . . . . .	37
6.1.3 Fiebertypen . . . . .	37
6.1.4 Symptome . . . . .	38
6.1.5 Mechanismus der Fieberentstehung . . . . .	38
6.1.6 Wann soll Fieber gesenkt werden . . . . .	38
6.1.7 Warum Fieber nicht senken . . . . .	38
6.1.8 Fieber unklarer Genese FUO . . . . .	39
<b>6.2 Sepsis</b> . . . . .	<b>42</b>

---

## 6.1 SE Fieber

20. Dez. 2007

### 6.1.1 Status febrilis

- Subfebrile Temp unter 38

### 6.1.2 Ätiologie

- Infektionen durch Viren, Bakterien, Parasiten
- Medikamente
- Erhöhung des Stoffwechsels (Hyperthyreose)
- Hitzschlag/Sport
- Exsikkose
- Post operative Fieber
- Bösartige Tumore
- Autoimmunerkrankungen
- Nach dem Eisprung

### 6.1.3 Fiebertypen

- *Kontinuierlich*: mehrere Tage über 38°C, es gibt Schwankungen
- *Remittierend*: hoch/tief Schwankungen
- *Intermittierend*: Fieberzacke, 1 Tag fieberfrei, nächster Tag Fieber (z.B. Malaria Tertiana, auch M. tropica kann so einen Verlauf machen), Schwankungen >0,3 <1,4

- *Rekurrierend* Über Tage fieberfreie Intervalle 2-15 Tage: Malaria, Cholangitis, Borreliose
- *Undulierend*: Anfebern über Tage und dann Abfall
- Biphasisch
- Septisch (=Blödsinn)

Aus den Fiebertypen kann man nichts herauslesen; nur bei Intermittierenden Verläufen kann man Malaria herauslesen.

### 6.1.4 Symptome

- Müdigkeit, Schwäche, Benommenheit
- Glieder- und Gelenkschmerzen
- Appetitlosigkeit
- Frösteln und Schüttelfrost, wenn Fieber zunahme
- Schwitzen, mit Flüssigkeitsverlust, wenn Fieber abnahme
- Warme, gerötete Haut, trocken Lippen Mundschleimhaut
- Herzrasen ( $tc = 100 \text{ min}^{-1}$ ). Wenn Patienten mit Fieber ( $40^\circ\text{C}$ ) eine Frequenz von 80 hat, heißt sie *relative Bradykardie*.
- Schnelle, flache Atmung (tachypnoe)

### 6.1.5 Mechanismus der Fieberentstehung

- Infektion
- Bestandteile der Bakterienmembran
- Zirkulation
- Abwehrzellen
- Aktivierung des Thermoregulationszentrum durch Zytokine (Bildung von  $\text{PGE}_2$ ; Gabe von Paracetamol)
- Acute Physe Response:

### 6.1.6 Wann soll Fieber gesenkt werden

- Alter Patient (65 a) mit kardiopulmonaler Grunderkrankung
- Risiken des Hyperkatabolismus
- Kind mit Fieberkrämpfen
- Pat. mit Enzephalopathien: „verwirrt-komatös“
- Komfort des Patienten

### 6.1.7 Warum Fieber nicht senken

- Wirtsabwehrmechanismus: Temperatureffekt (Antibiotika, Erreger, biologische Faktoren, Immunsystem)
- Klinisches Zeichen
- Nebenwirkungen (GI, Reye (Leberzerfall mit Paracetamol), mit Fiebermittel länger krank)
- Soziale Vorteile (ist krank und bleibt im Bett, keine „Keimschleuder“)



### 6.1.8 Fieber unklarer Genese FUO

Persistierende Körpertemperatur  $>38^{\circ}\text{C}$  für mind 3 Wochen ohne Diagnose nach **Untersuchung/Abklärung über 1 Woche**.

- Klassisches FUO
- Nosocomiales FUO: Fieber tritt 24h nach KH Aufnahme auf
- Neutropenisches FUO: FUO bei Pat. Mit Neutropenie
- FUO bei HIV Patienten

#### Ursachen

- **Infektionen**
  - Lokalisierte eitrige Infektionen
    - \* Appendizitis
    - \* Katzenkratzkrankheit
    - \* Cholangitis
    - \* Zahnabszeß
    - \* Divertikulitis/Abszeß
    - \* Abszeß der Bursa omentalis
    - \* Leberabszeß
    - \* Mesenteriale Lymphadenitis
    - \* Osteomyelitis
    - \* Pankreasabszeß
    - \* Perinephritischer Abszeß Intrarenaler Abszeß
    - \* Subphrenischer Abszeß
    - \* Prostataabszeß
    - \* Sinusitis
    - \* Eitrige Thrombophlebitis
    - \* Tuboovarieller Abszeß
  - Intravaskuläre Infektionen
    - \* Bakterielle Aortitis
    - \* *Bakterielle Endokarditis*
    - \* Durch Katheter hervorgerufene Gefäßinfektionen
  - Systemische bakterielle Infektionen
    - \* Brucellose
    - \* Campylobacter Infektionen
    - \* Gonokokken Infektionen
    - \* Legionärskrankheit
    - \* Leptospirose
    - \* Listeriose
    - \* Lyme Borreliose

- \* Melioidose
- \* Rattenbißfieber
- \* Rückfallfieber
- \* Salmonellen Infektionen
- \* Syphilis
- \* Tularämie
- \* Typhus
- \* Vibriose
- \* Yersiniose
- Mykobakterielle Infektionen
  - \* Tuberkulose
  - \* Mykobacterium avium/intracellulare (MAI)
  - \* Andere atypische Mykobakterien Infektionen (MOTT)
- Rickettsien Infektionen
  - \* Rickettsien-Typhus
  - \* Q-Fieber
  - \* Rickettsien-Pocken
  - \* Rocky Mountain Fleckfieber
- Andere bakterielle Infektionen
  - \* Aktinomykose
  - \* Nokardiose
  - \* Morbus Whipple (*Tropheryma whipplei*)
  - \* Mykoplasmen Infektionen
  - \* Chlamydia trachomatis Infektionen
  - \* Chlamydia pneumoniae Infektionen
  - \* Psittakose (*Chlamydie psittaci*)
  - \* Ehrlichiose (*Ehrlichia chaffensis*)
  - \* Anaplasrose (*Anaplasma phagocytophilum*)
- Viren
- Parasiten: Amöben, Malaria
- **Kollagenosen** (Ausschlussdiagnosen)
  - Morbus Still
  - Morbus Behcet
  - Erythema nodosum
  - Riesenzell-Arteriitis
  - Polymyalgia rheumatica
  - Hypersensitivitätspneumonie
  - Takayashu-Arteriitis
  - Hypersensitivitätsvaskulitis

- Mixed connective tissue disease
- Rheumatisches Fieber
- Systemischer Lupus erythematoses
- Polyarteriitis nodosa
- Chronisch rezidivierende Polychondritis
- Weber Christian Krankheit
- Wegener Granulomatos
- **Malignome**
  - Kolonkarzinom
  - Leberzellkarzinom
  - Hodgkin und Non Hodgkin Lymphom
  - Immunoblastom
  - Sarkom
  - Phäochromozytom
  - Renales Angiomyolipom
  - Leukämien
  - Lymphoide Granulomatose
  - Maligne Histiocytose
  - Hypernephrom
  - Pankreaskarzinom
  - Vorhofmyxom
- **Verschiedenartige Erkrankungen**
  - Morbus Crohn
  - Idiopathische granulomatöse Hepatitis
  - Mittelliniengranulom
  - Sarkoidose
  - Aortendissektion
  - Medikamentenfieber
  - Gicht
  - Hämatome
  - Hämolytische Erkrankungen
  - Hämoglobi-nopathien
  - Typ V Hypertriglyceridämie
  - Hirntumoren
  - Zerebrovaskuläre Ereignisse
  - Alkoholische Leberzirrhose
  - Postmyokardinfarkt Syndrom
  - Rezidivierende Lungenembolien
  - Subakute Thyreoiditis

- Gewebeeinfarkt/Nekrose
  - Nebenniereninsuffizienz
  - Zyklische Neutropenie
  - Morbus Fabry
  - Familiäres Mittelmeerfieber
  - Hyperimmunglobulinämie D
  - periodisches Fieber
  - Hypothalamische Dysfunktion
  - Hyperthyreoidismus
  - *Factitia Fieber* Pat. erzeugen Selbst Fieber, Münchhausen Syndrom
  - Habituelle Hyperthermie
- Undiagnostiziertes FUO: Fieber bleibt, ohne dass eine Ätiologie gefunden werden konnte

### Diagnostik

- Verifizierung des Fiebers
- Anamnese (Reise, Tiere, Arbeit, Kontakt, Familie, Hobby)
- Physikalischer Status (Signs and Symptoms)
- Labor: Blutbild, CRP, BSG, ANA, AK gg. dsDNS, RF, AK gg. CMV, HIV, Mendel Mantoux Test, Routinelabor, weitere Tests je nach Anamnese, Klinik und Status
- CT (Thorax, Abdomen, Becken)
- Radionuklidscan (Leukozytenszintigraphie)
- Weitere Tests, Untersuchungen, Eingriffe je nach Anamnese, Klinik und Status

## 6.2 Sepsis

9. Jan. 2008, nicht anwesend

siehe Folien

# 7 Virologie

## Inhalt

---

<b>7.1 Allgemeine Virologie</b> . . . . .	<b>43</b>
7.1.1 Virusstruktur . . . . .	45
7.1.2 Zelluläre Virusrezeptoren . . . . .	47
7.1.3 Pathogenese . . . . .	47
7.1.4 Poliomyelitis . . . . .	49
<b>7.2 Hepatitis</b> . . . . .	<b>50</b>
7.2.1 Ätiologie . . . . .	50
7.2.2 Verdacht auf Virale Hepatitis . . . . .	51
7.2.3 Hepatitis A . . . . .	51
7.2.4 Hepatitis E . . . . .	52
7.2.5 Hepatitis B . . . . .	53
7.2.6 Hepatitis D . . . . .	57
7.2.7 Hepatitis C . . . . .	58
<b>7.3 Viren/Retroviren</b> . . . . .	<b>61</b>
7.3.1 Einführung . . . . .	61
7.3.2 Retroviridae . . . . .	62
<b>7.4 AIDS</b> . . . . .	<b>62</b>
7.4.1 Virusaufbau . . . . .	63
7.4.2 AIDS – Geschichte der Entstehung . . . . .	63

---

## 7.1 Allgemeine Virologie

17. Dez. 2007

- Das Virus (lateinisch = das Gift)
- Biologisches Teilchen mit *definierter Struktur* und nur einer Art von Nucleinsäure (RNA x-oder DNA), obligater intrazellulärer Parasitismus, verhält sich wie ein Bestandteil der Zelle
- Virusgenom wird nur in der Wirtszelle repliziert
- Sie besitzen ein Rezeptor-Protein um an die Zielzellen anzudocken

Das *Kapsid* ist die Summe aus den *Kapsomeren*. Hülle besteht aus Membran der Zielzelle. Die Spikes sind virusspezifisch.

- **Nakte Viren** bestehen nur aus Kapsid und Nucleinsäure – sind direkt zytotoxisch. Die
- **behüllten Viren** sind nicht direkt zytotoxisch.

	Nährboden	Teilung	RNA & DNA	Ribosomen	Einbau ins Zellgenom	Enzyme des Energiemetabolismus	Antibiotika	Interferon
Bakterien	+	+	+	+	n.b.	+	+	-
Mykoplasmen	+	+	+	+	n.b.	+	+	-
Rickettsien	-	+	+	+	n.b.	+	+	-
Chlamydien	-	+	+	+	n.b.	+	+	+
Viren	-	-	-	-	+	-	-	+

Abbildung 7.1: Unterschiede zu anderen Mikroorganismen

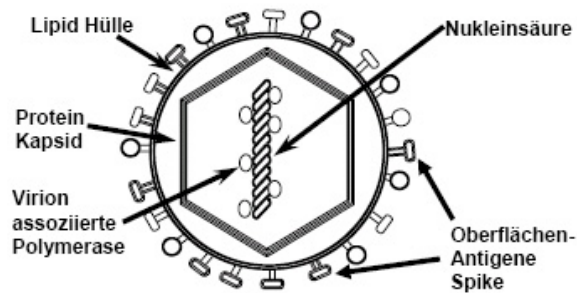


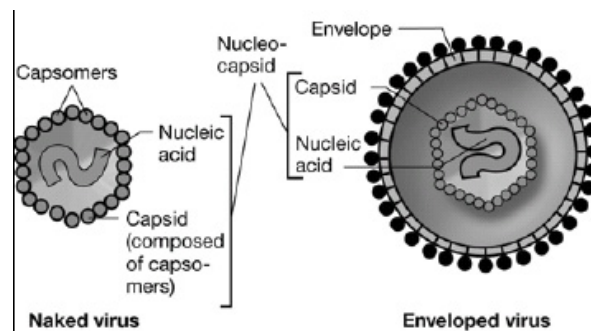
Abbildung 7.2: Virale Struktur

### 7.1.1 Virusstruktur

- Viruspartikel
  - Grösse, Form
  - Präsenz/ Absenz einer Hülle
  - Symmetrie und Struktur der Kapsomeren
- Virusgenom (5 DNA Viren)

#### Grösse und Form

- 20 bis 250 nm
- Einfacher Aufbau: Nukleinsäure, Protein (Fett, Zucker)
- Icosahedral
- Helikal
- Komplex



#### Eigenschaften des Virusgenoms

- DNA oder RNA
- Einzelstrang oder Doppelstrang
- Linear oder zirkulär
- Polarität (positiv, negativ, ambisense)
- Anzahl Segmente
- Nukleinsäuresequenz

#### Tropismus

- Wirtsspezifität
- Gewebsspezifität
- Beeinflusst durch: Virusrezeptoren, Zelluläre Faktoren, Eintrittspforte

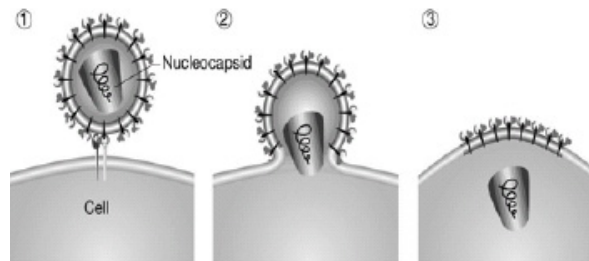


Abbildung 7.3: Fusion zwischen Zielzelle und Virushülle

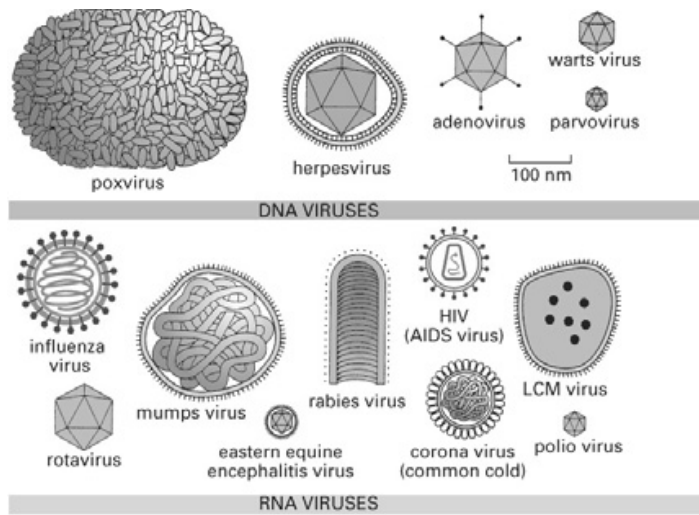


Abbildung 7.4: Viren Übersicht



## 7.1.2 Zelluläre Virusrezeptoren

### Prüfung

- *HIV* (M-Trop, T-trop): gp120 (Viraler Gegenrezeptor), CD4 (Zelluläre Rezeptoren)
- *Masernvirus*: Hämagglutinin (Viraler Gegenrezeptor)
- *Influenza*: Hämagglutinin (Viraler Gegenrezeptor), Sialinsäure (Zelluläre Rezipitor)

## 7.1.3 Pathogenese

- **Inkubationszeit**: Aufnahme des Virus bis zum Auftreten erster Symptome.
- **Infektiösität**: Tage vor bis Tage nach dem Auftreten klinischer Symptome.

Es gibt 3 Möglichkeiten

- kurz: 1-3 Tage (Erkältungskrankungen)
- mittel: 14 Tage (Masern, Poliomyelitis, Röteln, Mumps, Varicellen)
- lange: Hep. A (3-5 Wochen); Hep. B 10-12, Mononucleose 4-6 Monate, Tollwut 4-7 Monate (bis 50 Monate).

### Definition

- Wege der Übertragung
- Eintrittspforte und lokales Infektionsgeschehen
- Weiterverbreitung des Virus im infizierten Organismus
- Arten der Virus-Wirt-Interaktion; krankmachende Vorgänge
- Ausscheidung der Viren
- Immunantwort

### Weiterverbreitung

Zum Erreichen der eigentlichen Zielorgane, wo weitere Vermehrungszyklen stattfinden, breiten sich die Viren von der Eintrittspforte her aus, wobei folgende zwei Möglichkeiten gelten:

- lokale Infektion: die Virusverbreitung bleibt lokal begrenzt, z.B. Respirationstrakt, Darmtrakt, Hautbezirke.
- generalisierte Infektion: Verbreitung im ganzen Organismus zu Zielorganen, z.B. lymphoretikuläre Organe, Leber, Nieren, Hirn, Plazenta, via
  - Lymphbahnen (lymphogen)
  - Blutbahn (Virämie)
  - Nervenbahnen (neuronal)

Übertragungsweg	Virus	Übertragungsweg	Virus
Kuß	EBV, HSV-1, CMV	Schwimmbäder	Polio, HPV's
Sexualverkehr	HIV1/2, HBV, CMV, HSV-2, HPV's	Tonometer, Endoskope	Adeno, HBV, HIV-1/2, HCV
Tröpfchen, Speichel	Influenza, Masern, EBV, HSV-1, Röteln, Rhino, CMV	Berührung, Hände	Rhino, Papilloma-Viren
Schmierinf.	Picorna, Rota, HAV, HEV	Organe, Blutproben	HIV1/2, HBV, CMV, HCV, HDV, EBV
Lebensmittel, Trinkwasser	Polio, Rota, Norwalk-Agens		

Übertragungsweg	Virus
Kanülen,	HBV, HIV-1/2, HCV, HDV
Vektoren	Gelbfieber, VHF, FSME
Perinatal	HBV, HSV, Coxsackie-V., VZV
Biß	Tollwut
Intrauterin	CMV, Röteln, Toxoplasmose, Parvo, VZV, HIV-1/2, HSV-2

Abbildung 7.5: Übertragungsweg

### Virus-Wirt-Interaktion

- **inapparente Infektion** – Vermehrung im Wirt ohne Krankheitserscheinungen
- **klinisch manifeste Infektion** – perakut, akut, subakut, chronisch
- **persistierende Infektion/ latente Infektion** – Virus bleibt lebenslänglich im Wirt; ständige oder periodische Virusvermehrung
- **Immunpathologische Folgekrankheiten**
- „**slow virus infections**“ – sehr lange Inkubationszeit, chronischprogredienter. Krankheitsverlauf. Masern nach 10 Jahren: subakuter Verlauf,

Hier fehlt ein Teil aus der VO

### minus-strand RNA virus

Aus dem Minus-Strang muss ein Plus-Strang gemacht werden, damit die entsprechenden Proteine gebildet werden können. Sie tragen ihre Polymerase mit sich.

### Retroviren

Sind RNA Viren und verhalten sich wie DNA Viren. Die doppelsträngige RNA wird in DNA umgeschrieben (*Reverse Transkriptase = RNA abhängige DNA-Polymerase*). Wird durch die *Integrase* in das Genom der Zielzelle eingebaut.

## DNA Viren

DNA wird in die DNA der Zielzelle integriert. Hier spielt sich alles im Zellkern ab. Es kommt zu einer Ausknospung im Zellkern (Kernmembran). Die Translation und Bildung der Proteine findet im Zytoplasma statt.

### 7.1.4 Poliomyelitis

#### Geschichte

- 1580 - 1350 v.Chr.: Durch ägyptische Funde vermutet man, dass Polio bereits über tausende von Jahren endemisch vorlag.
- 1789 Dr.M.Underwood, ein britischer Arzt hat erstmals die Erkrankung beschrieben, als Schwäche der unteren Extremitäten
- 1840 Jakob Heine sprach die Vermutung aus, dass es sich dabei um eine ansteckende Erkrankung handeln musste.
- 1908 Karl Landsteiner und Erwin Popper äußerten die Hypothese, dass Polio durch ein Virus ausgelöst wird.
- 1948 Thomas Weller und Federick Robbins gelang die Anzuchtung des Virus in Zellen, was die Voraussetzung für die Entwicklung des Impfstoffes war. Sie erhielten 1954 den Nobelpreis.
- 1954 entwickelte Dr. Jonas Salk den inaktivierten Impfstoff und
- 1960 Dr.Albin Sabin den Lebendimpfstoff

#### Poliovirus

Werden im Stuhl ausgeschieden.

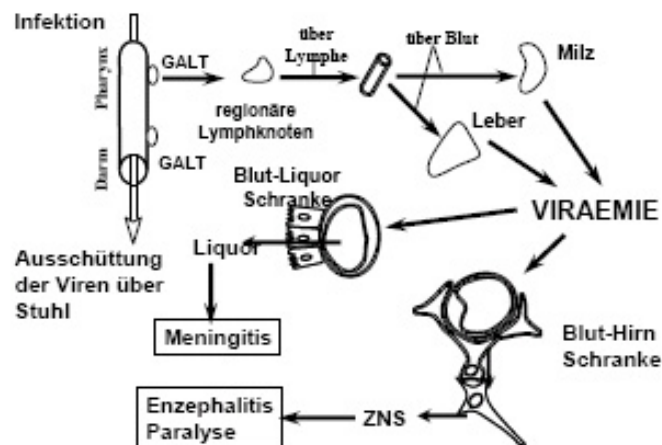


Abbildung 7.6: Pathogenese. Virus wird im Pharynx bzw. Darm (GALT) aufgenommen. Von dort geht es ins Blut und in die Leber über. In 90% der Fälle ist es damit erledigt. In 1% der Fälle geht es in Liquor bzw. ZNS über: Meningitis (Liquor) oder Enzephalitis Paralyse (Major Form). Es kommt zu Lähmungserscheinungen, da die Vorderhornzellen zerstört werden → Schlanfe Lähmung

Möglicher Verlauf

1. Inapparenter Verlauf
2. Uncharakteristischer Krankheitsverlauf ohne Lähmungen
3. Typisches Bild der Poliomyelitis anterior acuta mit Lähmungen

und Phasen

1. Phase: Uncharakteristische Symptome
2. Phase: Sog. Präparalytische Phase, meningeale Symptome, Reflexabschwächung, Muskelschwäche, Liquordruckerhöhung, Zellvermehrung im Liquor
3. Phase: Paralyse

### Schluckimpfung

- 1954, wurde ein inaktivierter Impfstoff von Dr. Jonas Salk entwickelt.
- 1960 hat Dr. Albert Sabin einen Lebendimpfstoff zur Verfügung gestellt.

## 7.2 Hepatitis

19. Dez. 2007

### 7.2.1 Ätiologie

- Toxic: **Alcohol** / Drugs / Medication
- Viral: Hepatitis viruses (A / B / **C** / D / E), Concomitant hepatitis (EBV, CMV, HSV)
- Metabolic: Hyperlipidemia / Hemochromatosis / Mb. Wilson
- Autoimmune: Type 1-4
- Hereditary: prim. biliary Cirrhosis / prim. sclerosing cholangitis

### HEPATITISVIREN

- HAV, HBV (+HDV), HCV, HEV, HGV (?), ?
- Potentielle Symptome: Juckreiz, Durchfall, Ikterus
- Was haben Hepatitisviren gemeinsam? Tropismus in Richtung Hepatozyten
- Was ist unterschiedlich? Übertragung
  - HAV peroral (kontam. Wasser od. Lebensmittel)
  - HBV sexuell, parenteral (Blut / Körperflüssigkeiten) und vertikal
  - HCV parenteral (Blut / Körperflüssigkeiten) und vertikal
  - HDV parenteral (Blut / Körperflüssigkeiten; nur mit HBV), sexuell und vertikal
  - HEV peroral (kontam. Wasser)
  - HGV parenteral (Blut)

### 7.2.2 Verdacht auf Virale Hepatitis

- Klinik, Anamnese (akut – chronisch (ab 6 Monaten))
- Biochemische Marker:
  - **ALT** (bei akuten starker Anstieg z.B. Hep. A), AST, LDH: Membranschädigungsparameter
  - GGT, AP, Bilirubin: Exkretions-/Sekretionsparameter (Alkohol)
- Virale Marker (Beweis)

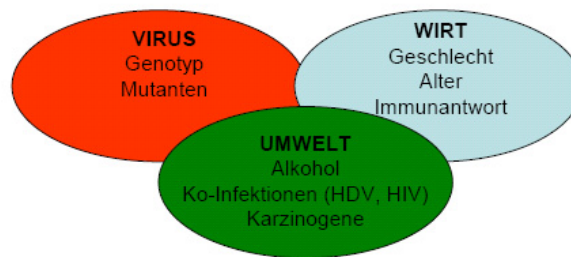


Abbildung 7.7: Einflussfaktoren auf den Verlauf viraler Hepatitiden

### 7.2.3 Hepatitis A

- **Prävalenz:** Sehr hohe Prävalenz in Ländern mit geringem sozioökonomischen Status
- **Inzidenz:** Weltweit ca. 1.4 Mio. gemeldete Fälle pro Jahr, Tatsächliche Inzidenz 3 bis 10 Mal höher
- Akute, selbstlimitierende Infektionskrankheit
- Inkubationszeit 2 - 6 Wochen
- Plötzlicher Beginn
- Krankheitsdauer 3 Wochen bis 2 Monate
- Schwere der Erkrankung sehr variabel: Schwere der Erkrankung altersabhängig (Im höheren Alter sind schwerere Verläufe zu erwarten als in der Jugend), Nur sehr wenige schwere Verläufe (fulminante Verlaufsform)
- Keine Chronifizierung
- Keine Virusträger
- Keine Zirrhose
- Kein Leberzellkarzinom

#### Diagnostik

- Symptomatik bei typischer Anamnese
- Biochemische Laborparameter
  - Membranschädigungsparameter (ALT, AST, LDH) ...
  - Exkretion- / Sekretionsparameter (GGT, AP, Bilirubin) .

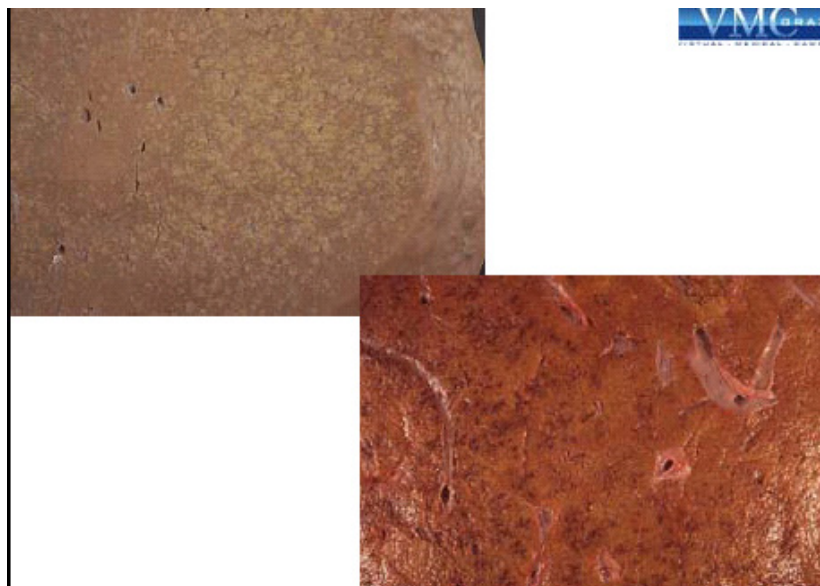


Abbildung 7.8: Leberzellnekrosen (Hep. A)

- Spezifische Diagnostik
  - Direkt (Viruskultur, Antigennachweis, Nukleinsäurenachweis)
  - Indirekt (Antikörpernachweis)

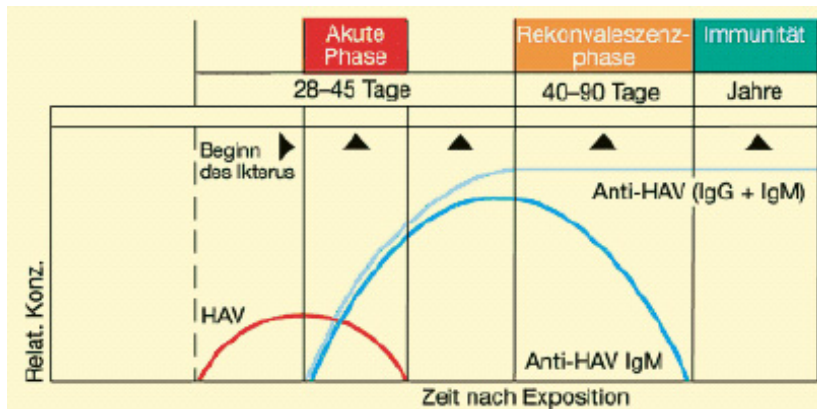


Abbildung 7.9: Verlauf Hepatitis A

Patienten kommen in der akuten Phase (IgM). IgG bleibt lebenslänglich erhalten. Virus ist sehr klein (RNA), überlebt sehr gut. Alle Viren, die durch den Magen durchkommen sind sehr widerstandsfähig. Hep. A überlebt wochenlang in der Umwelt.

Bereits in der späten Inkubationsphase: Stuhl HAV positiv, es kommt zu einem IgM Anstieg. Nach dem Ablauf oder einer Impfung: IgG

## 7.2.4 Hepatitis E

### VORKOMMEN, ERKRANKUNG, DIAGNOSTIK

- Endemisches Auftreten v.a. in Indien, SE-Asien
- Akute, selbstlimitierende Infektionskrankheit
- Inkubationszeit 2 - 8 Wochen
- Plötzlicher Beginn (Hauptsymptom: Ikterus)
- Krankheitsverlauf schwerer im Vergleich zur Hepatitis A
  - In 5 - 10% fulminanter Verlauf mit meist letalem Ausgang
  - Besonders schwerer Verlauf bei Schwangeren im 3. Trimenon: Bis 20% Letalität!
- Keine Chronifizierung, jedoch Reinfektionen beobachtet
- Diagnostik der Hepatitis A-Diagnostik ähnlich

Möglicherweise werden auch Schweine befallen, weiß man nicht genau.

### 7.2.5 Hepatitis B

- Ca. 350 Mio. Virusträger weltweit
- Ca. 1 Mio. Tote / Jahr
- Asien-Pazifik: 75% aller Infizierten
- Multiple Sexualpartner
- Transfusions- u. Transplantatempfänger
- Beschäftigte im Gesundheitssystem
- Neugeborene von Virusträgerinnen (!) vertikale Übertragung, spielt weltweit die häufigste Rolle, nicht aber bei uns; ist verhinderbar: Kind nach der Geburt impfen (aktiv/passiv).
- Intravenös Drogenabhängige
- Inhaftierte und andere Institutionalisierte
- **IMPFPROPHYLAXE**, Eradikationsprogramme der WHO (Kessler ist pessimistisch Eingestellt)

#### Symptome

- **Akute Hepatitis B**
  - Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen im rechten Oberbauch, Diarrhoe
  - Müdigkeit, Mattigkeit, Abgeschlagenheit
  - (bei 10 - 20% der Patienten:) Fieber, Exantheme, Influenza-ähnliche Symptome, Ikterus
- **Chronische Hepatitis B (CHB)**
- Symptome wie bei akuter Hepatitis B
- Myalgien, rheumatoide Gelenkbeschwerden
- Zunehmende Schwäche
- Symptome der Zirrhose
- Symptome des hepatozellulären Karzinoms

B hat schwierigeren Krankheitsverlauf als Hep. C.

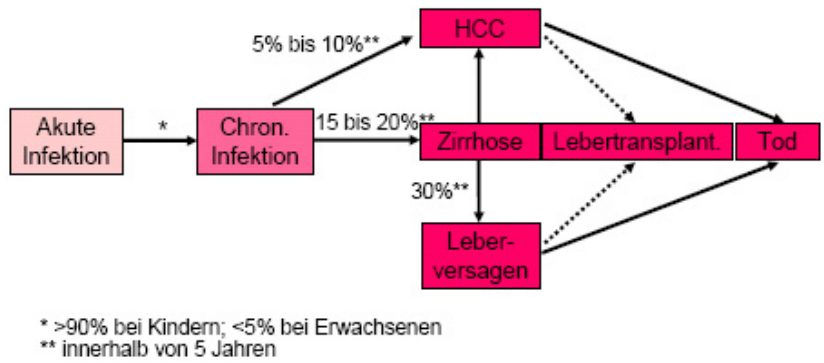


Abbildung 7.10: HBV-Infektion: Verlauf, Kinder häufiger betroffen = **Prüfung**

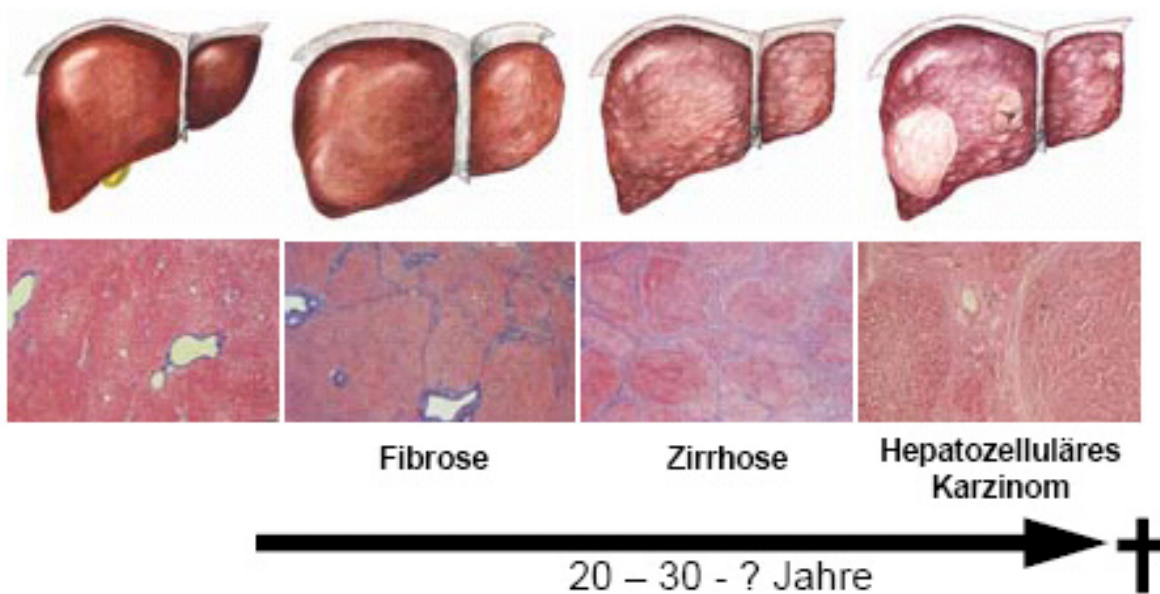


Abbildung 7.11: Verlauf Hep. B, **Zirrhose**, keine Zentralvenen, große fibröse Brücken, knotige Zirrhose (makro > 3mm)



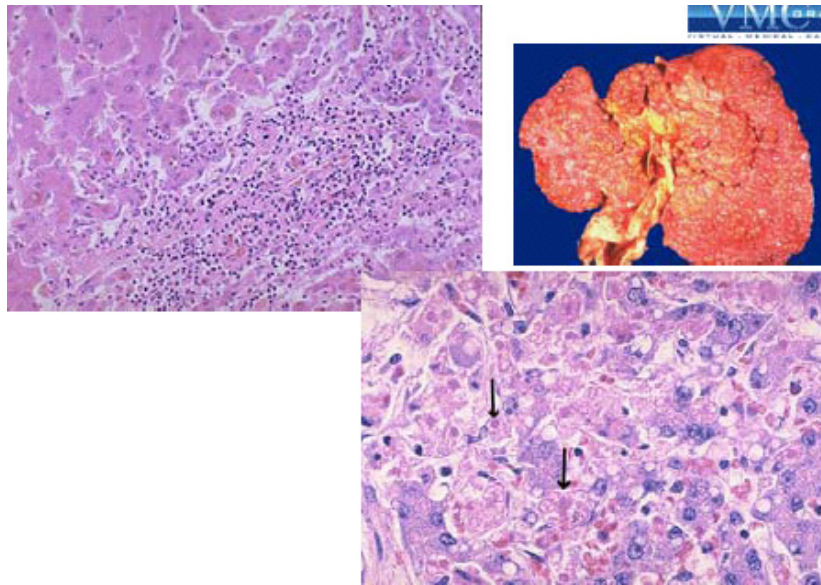


Abbildung 7.12: Vermehrte Lymphozyten, Hep. B, mit ballonförmiger Degeneration

### Diagnostik

- Klinik / Anamnese (akut – chronisch)
- Biochemische Marker (unspezifisch): ALT, AST, LDH, GGT, AP, Bilirubin
- Virale Marker (spezifisch), Direkt (Antigennachweis, Nukleinsäurenachweis) und Indirekt (Antikörpernachweis)

Hep. B. ist DNA Virus, teilweise doppelsträngig, Hat nur 4 große open reading frames, die sich überlappen (große Rolle bei Mutationen).

### Aufbau

- Außen: **HBsAG** (Surface)
- Innen: **HBcAG** (Core)

Nachgewiesen kann HBsAG werden. In der Replikation wird ein Pre-sAG gebildet = HBeAG<sup>1</sup> und zeigt eine hochgradige Replikation an (ersetzt cAG nachweis). **Primär diagnostik**

Marker	Definition
HBsAg / Anti-HBs	Oberflächenprotein (=Hüllprotein) / Ak gegen HBsAg
Anti-HBc / Anti-HBc-IgM	Ak gegen HBcAg / IgM-Ak gegen HBcAg
HBeAg / Anti-HBe	Kapsidprotein (spezielle Form) / Ak gegen HBeAg

Abbildung 7.13: Antigen/Antikörper, HBc-IgM zeigt immer eine akute Infektion

<sup>1</sup>e heißt gar nichts: early, envelope, alles blödsinn, e ist gefährlich

- Serodiagnostisches Fenster: 45 Tage
- Molekulardiagnostisches Fenster: 20 Tage

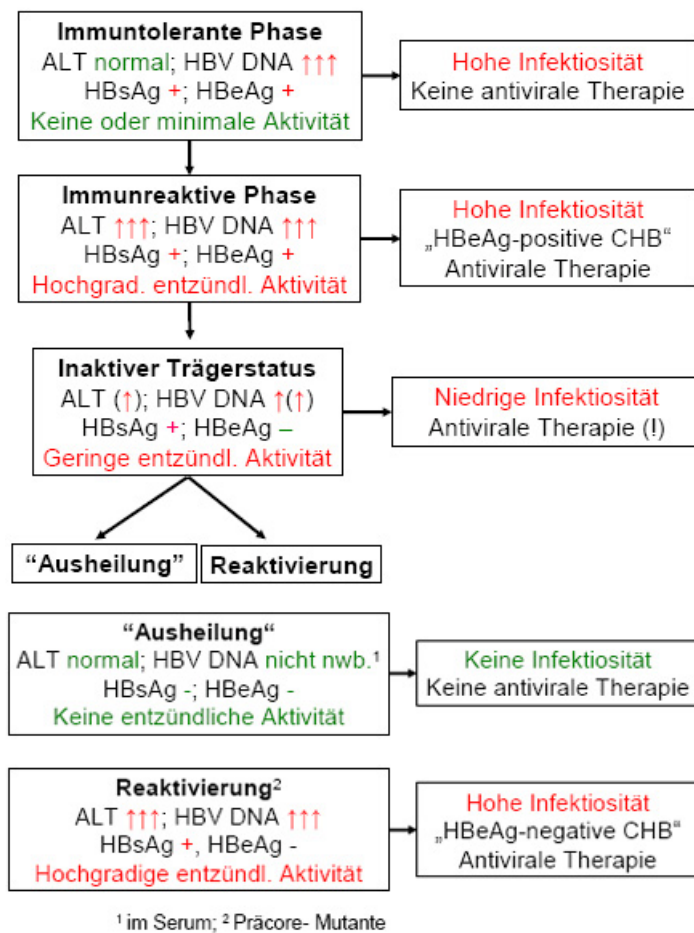


Abbildung 7.14: Verlauf der HBV Infektion

In der *Immuntoleranten Phase* keine Immunantwort, dadurch keine Schädigung trotz starker Replikation. Nach Jahren geht es in die *Immunreaktive Phase* über: hochgradige Entzündliche Aktivität. Dieser Zustand heißt **HBeAG-positive chronische Hepatitis B (CHB)** ganz wichtig ist hier die Antivirale Therapie. Hat man Glück (spontan/therapie) kommt man in den *inaktiven Trägerstatus*. Es kommt zu einer e-Serokonversion <sup>2</sup>. Die Replikation fällt um 10<sup>3</sup> ab. Hier wird trotzdem behandelt! Der Entpunkt ist die s-Serokonversion, nicht wie früher e-Serokonversion (Die Hygieniker wussten das natürlich schon früher). (Abbildung 7.14

Bei der Reaktivierung liegt eine e-Mutation vor, die nicht detektiert werden kann: müssen therapiert werden.

Die cccDNA bleibt im Hepatozyten drinnen. Bei schwerer Immunsuppression kann die geheilte Hep. B wieder reaktiviert werden. Umsowichtiger ist die Impfung.

### **HBeAg-NEGATIVE CHB**

<sup>2</sup>Reihenfolge: c (sind immer da), e (etwas sichere Seite), s

- Selektion von HBV-Präcore- und/oder -Core-Promotor- Mutanten („e-minus Mutanten“)
- HBeAg negativ, anti-HBeAg positiv
- Serum-HBV-DNA ↑ ↑ ↑ (fluktuierend!)
- Transaminasen ↑ ↑ ↑ (fluktuierend!)
- Hochgradige entzündl. Aktivität (→ Zirrhose → HCC)
- Spontanremission selten, daher antivirale Therapie

### Therapie CHB

- HBeAg/anti-HBeAg-Serokonversion
- HBsAg/anti-HBsAg-Serokonversion
- Signifikanter Abfall der Serum HBV DNA
- ALT-Normalisierung
- Verbesserung der Leberhistologie
- PEG-Interferon-alpha\* (PEG verleiht Retard-Wirkung)
- Nucleos(t)idanaloga\*: **Lamivudine, Adefovir-Dipivoxil, Entecavir, Telbivudine, Tenofovir, (Emtricitabine), (Clevudine)** Kombination bringt nichts

Bei **Lamivudin** gibt es nach 5 Jahren 67% Resistenzen. Folgen der Resistenz:

- Verlust des initialen virologischen, biochemischen und histologischen Ansprechens
- Virologischer und biochemischer „breakthrough“
- Hepatitis-schübe, hepatische Dekompensation, Tod
- Erhöhtes Risiko der HBV-Reaktivierung nach Lebertransplantation
- Eingeschränkte zukünftige Therapiealternativen
- Übertragung auf unbehandelte Personen → öffentliches Gesundheitsproblem

Bilden sich in den 4 ORF Überlappungen durch Mutationen in HBsAG (HBV könnte eine veränderte Hülle aufweisen)

- LAM-resistentes HBV (rtV173L+rtL180M+rtM204V) weist eine signifikant reduzierte anti-HBs-Bindung in Folge gravierender Veränderungen des überlappenden HBs-Ag (sE164D+sI195M) auf
- Mutationen im „a“-Abschnitt des pol-Gens treten bei Vaccine Escape Varianten auf; eine Resistenz auf Nucleosidanaloga (LAM!) könnte zufälliger Weise auch eine *Vaccine Escape Variante* darstellen

Verhinderung dieser Mutationen durch exakte Dosierung und Einnahme der Medikamente. Verschiedene HBV-Genotypen haben unterschiedliches Ansprechen.

### 7.2.6 Hepatitis D

- Benötigt die Hülle (HBsAg) des HBV (Helfer-Virus) zu seiner Replikation → tritt daher nur als **Simultaninfektion** (mit HBV) oder als **Superinfektion** (bei bestehender HBV-Infektion) auf
- Akute Hepatitis D
  - Inkubationszeit 2 – 6 Monate
  - Übergang in chronische Hepatitis D:

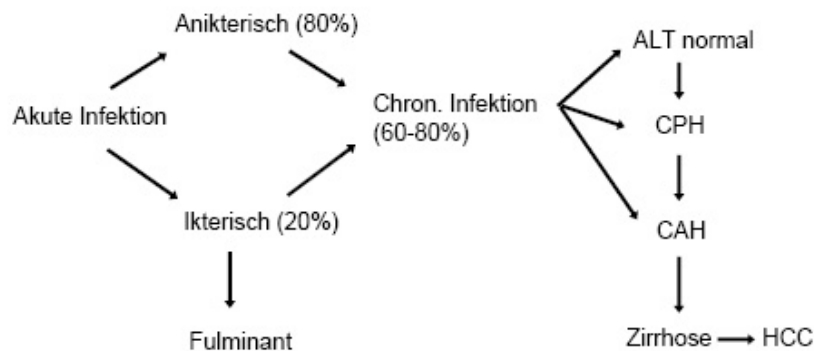


Abbildung 7.15: Verlauf

- \* bei Simultaninfektion in 5 – 10%
- \* bei Superinfektion in 70 – 90%

- Chronische Hepatitis D: Fulminanter Verlauf relativ häufig
- Symptome ähnlich denen bei Hepatitis B
- Prophylaxe der D ist die B Impfung
- Vorhandensein von HBsAg und HBV-DNA obligatorisch
- Virale Marker
  - Direkt (Antigennachweis, Nukleinsäurenachweis): HDV-Ag, HDV-RNA
  - Indirekt (Antikörpernachweis): Anti-HDV-IgM, Anti-HDV-IgG
- HBV-Prophylaxe

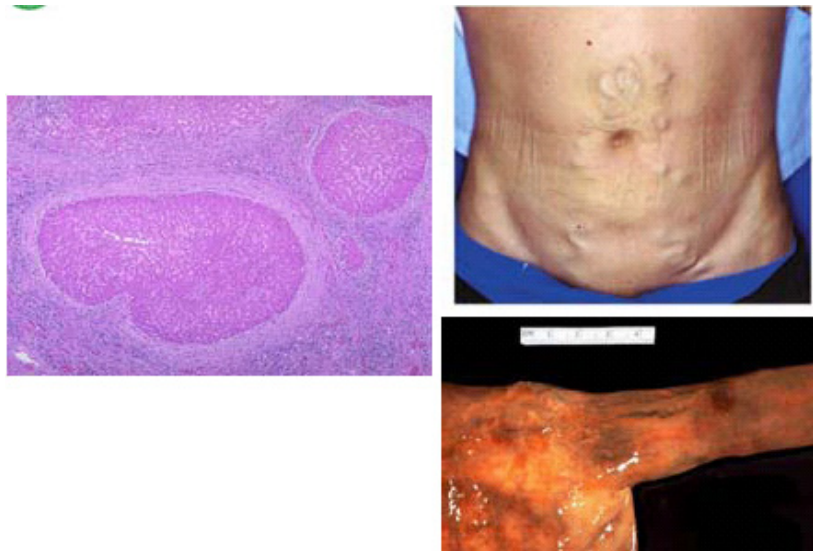
## 7.2.7 Hepatitis C

### Verlauf

- Faktoren für erhöhtes Zirrhose- / HCC-Risiko
  - Transfusion / Hämophilie
  - Alter >40 bei Infektionszeitpunkt
- Häufigkeit der Entwicklung einer Zirrhose maximal 8 – 10% innerhalb von 25 Jahren. Die Zirrhose ist bei HBV höher.

### Chronische Hepatitis C

- Definition
  - Anti-HCV positiv (Antikörper sagen nichts aus, da das Virus immer mutiert)
  - Serum HCV RNA positiv
  - Serum ALT normal oder erhöht
  - Bestehen >6 Monate
- Tendenz zur Chronizität infolge hoher Mutationsrate (Polymerase ohne proofreading): Quasispezies: Virus entkommt der Immunantwort des Wirtes



### Prävalenz

- unbekannt 50%
- Transfusion 25%
- Drogen 25%

### Inzidenz

- In den 80ern: Inzidenz von 2 – 4% in Skandinavien und 6 – 18% in Mittelmeerländern
- 1990 – 1999: Inzidenz weit unter 1%

### Übertragung

- Parenterale Übertragung
  - Testung aller Plasma-Pools auf HCV RNA seit 1. Juli 1999 innerhalb der EU obligatorisch
  - Detektionsgrenze des molekularen Testsystems mindestens 100 IU/mL
  - Intravenöser Drogenabusus: Prävalenz: Wien 79%; Vorarlberg 77%; Inzidenz: 4-6% (häufigste Form der Infektion!!)
- Nosokomiale Übertragung
  - Kontaminierte Instrumente (Hämodialyse; Kolonoskopie; Plasmapherese)
  - Nicht sichere Injektionspraxis (Hämatologie / Onkologie; Ozon-Eigenbluttherapie)
  - Übertragung von med. Personal auf Patienten
- Sonstige Übertragung
  - Mangelhafte hygienische Zustände (Tätowier- und Piercingstudios; Mani- und Pediküre; Frisör [Rasierklingen!]; Akupunkturbehandlungen; blutige Zahnbehandlungen)
  - Sexuelle Übertragung selten

## Diagnostik

- Klinik / Anamnese (akut – chronisch)
- Biochemische Marker (unspezifisch, nicht immer) ALT, AST, LDH, GGT, AP, Bilirubin
- Virale Marker (spezifisch)
  - Indirekt: Anti-HCV-Antikörper
  - Direkt: HCV RNA (molekulare Methoden)

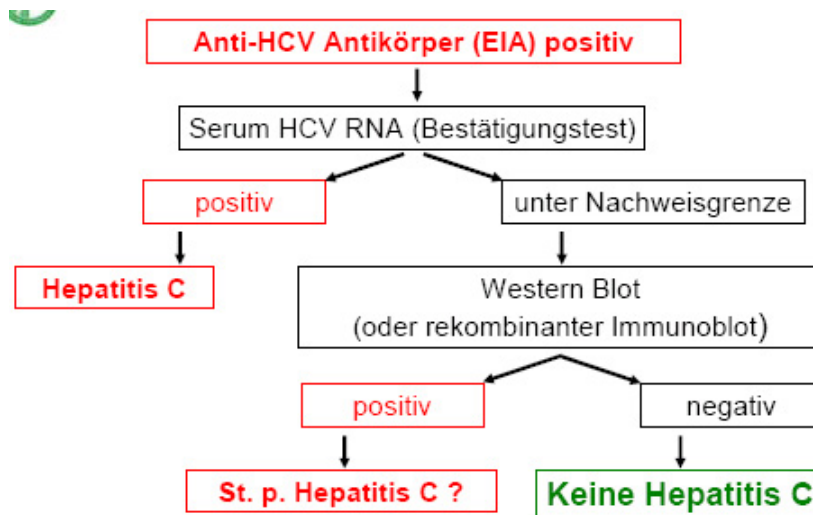


Abbildung 7.16: Diagnostik **Prüfung**. Serum HCV-RNA hat hohe Sensitivität. Unter der Nachweisgrenze der pcr dann Western-Plot. Ist der positiv weiß man nicht so recht ob St. post oder aktiv oder nichts... Wenn negativ dann keine Hepatitis C. Anti-HCV war aufgrund einer *Kreuzreaktion* positiv

Es kommt zu einem späten Anti-HCV anstieg: Serodiagnostisches Fenster: 70 Tag, molekulardiagnostisches Fenster 7 Tage.

### Genotypen HCV

- HCV-Genotyp 1 weltweit dominierend: Europa, Asien:  $1b > 1a$ , USA:  $1a > 1b$
- Naher Osten, Ägypten: Genotyp 4
- Goldstandard: Amplifikation und Sequenzierung einer phylogenetisch informativen Genomregion und Vergleich mit Konsensussequenzen bekannter Genotypen
- **Therapiedauer** (*GT 1 und 4 vs. GT 2 und 3*) Genotypbestimmung obligatorisch
- Epidemiologische Fragestellungen
- Pathogenität
- Impfstoffentwicklung

### Therapie

- Therapieziele
  - Dauerhafte Negativierung der Serum-HCV-RNA

- Normalisierung der ALT
- Normalisierung der Leberhistologie / Reduktion der entzündlichen Aktivität
- Verhinderung von Zirrhose und HCC
- Kombinationstherapie mit **PEG-IFN $\alpha$**  und **Ribavirin**
- Therapiedauer\* (wichtig)
  - Genotypen 1 und 4: 48 Wochen (72 Wochen?)
  - Genotypen 2 und 3: 24 Wochen
- Impfung gegen Hepatitis A und Hepatitis B
- Neue Therapie

Es gibt zahlreiche Mutationen gegen die Medikamente. Man muss die Wirksamen Abschnitte vor Therapie nachweisen, weil bereits mutierte Stämme vorliegen.

## 7.3 Viren/Retroviren

19. Dez. 2007

### 7.3.1 Einführung

#### Human Cancer Viruses

- Contributing factor in at least 15% of human cancers worldwide
- Major cause of liver & cervical cancer

#### Taxonomie der Tumoviren

- DNA viruses:
  - papovaviruses (HPV, SV-40, BK, JC)
  - hepadnaviruses
  - herpesviruses (KSHV Karposi Sarkoma Herpes Virus, EBV)
  - adenoviruses
  - poxviruses
- RNA viruses:
  - retroviruses HTLV 1-2 (HIV Vorgänger)
  - flaviviruses (Hepatitis C Virus)

#### Human Viruses and Associated Malignancies

- **HPV 16, 18, 31, 33, 45:** Cervical Carcinoma
- Hepatitis B & C viruses Hepatocellular Carcinoma
- HTLV1 Adult T cell Leukemia
- Epstein-Barr virus (HHV-4): **Burkitt's Lymphoma, Hodgkin's Disease**, PTLN (post-transplant lymphoproliferative disorders), **Nasopharyngeal Carcinoma**, Gastric Carcinoma?
- Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV, HHV-8): Kaposi's Sarcoma

Virus → Zelle → Integration → Transformation.

Biologisches Dogma: Genetische Information immer von DNA zur RNA und zum Protein. Etwas anderes wurde nie beobachtet, bis man das erste Retrovirus (*Rouse-Virus*) fand = Nobelpreis.

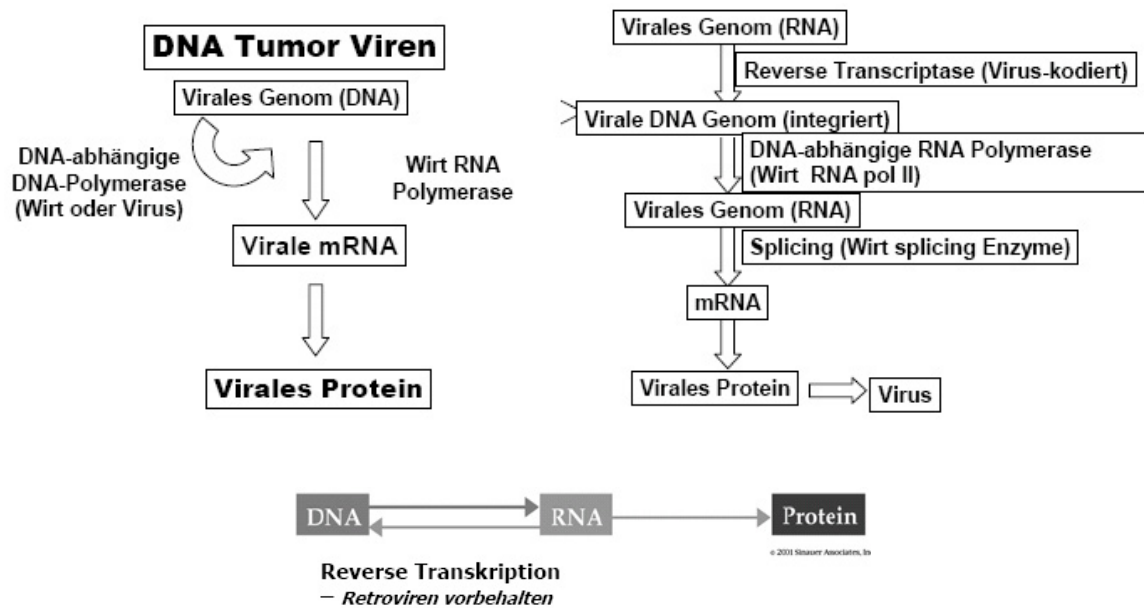


Abbildung 7.17: RNA abhängige DNA Polymerase

### 7.3.2 Retroviridae

- Onkoviren: führer primär zu einem Malignom: HTLV1, HTLV2
- Lentiviren (langsam, lange pathogenese): HIV
- Spumaviren: nur bei Tieren.

#### Virales Genom

LTR verhindert dass die NS entfaltet wird (sie kann nicht abgelesen werden). Das GAG stellt das Nucleokapsid dar. Die POL ist die RT. ENV kodiert das Oberflächenantigen.

### 7.4 AIDS

19. Dez. 2007 Die HIV-Infektion ist die Infektion mit dem HIV, einem Retrovirus, welches durch seine Vermehrung THelper-Zellen zerstört.

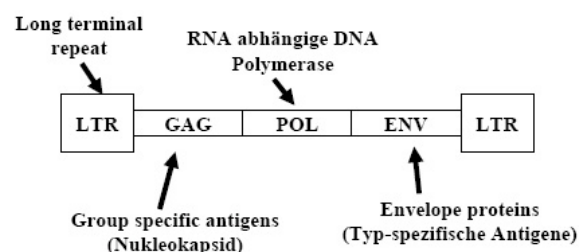


Abbildung 7.18: Virales Genom



Die ersten Fälle hatten alle Pilzinfektionen, P. carinii Pneumonie (1981). Erst 1983 wurde das Virus entdeckt (HTLV3) und wurde dann, da es zu den Lentiviren gehört in HIV umbenannt.

### 7.4.1 Virusaufbau

HIV ist ein Retrovirus: RNA + Reverse Transkriptase. Die NS ist vom Nucleokapsid umgeben **p18**, **p21** (Core Antigen). HIV ist ein behülltes Virus (Doppelte Lipidschicht). In der Hülle gibt es die Oberflächenproteine: **gp120** (=glucoprotein 120 kD). Dieses ist mit **gp41** assoziiert. In der Hülle stecken viele Komplementfaktoren der Zielzelle (Escapefaktoren). gp120 ist das Rezeptorprotein. Über dieses Protein findet das Virus seine Zielzelle: Alle CD4 positiven Zellen (nicht nur T-Helfer-Zelle).

Zum Andocken braucht man den CD4 Rezeptor und einen Co-Rezeptor (verschiedenste Chemokinrezeptoren).

Zur viralen RNA wird der komplementäre DNA Strang synthetisiert und in das Genom der Zelle eingebaut. Dort ist es sehr lange und es passiert nichts. Viren werden erst dann synthetisiert wenn diese Zellen aktiviert werden. Wenn das eine T-Helfer-Zelle ist und sie wird durch einen Keim aktiviert (z.B. Influenza) und dann startet der ganze Prozess. Die Provirus DNA ist durch LTR geschützt und es werden dann nur mehr Viren produziert. Daher muss der HIV Infekt vor banalen Infekten geschützt werden, da jede Aktivierung mehr Viren produziert, die dann wieder neue Zellen befallen.

In einer latenten Infektion (bis zu 20 Jahre) passiert gar nichts. Die DNA ist zwar im Genom eingebaut aber es passiert nichts. Werden diese Zellen aber auf den Empfänger übertragen können sie dort infizieren. Viren werden bei einer latenten Infektion auch auf Speicher gelegt (in Makrophagen).

### 7.4.2 AIDS – Geschichte der Entstehung

- Wie und wann ist das HI-Virus entstanden?
- Ursprüngliche Verbreitung
- Erste Beschreibungen der Krankheit
- Erstnachweis des Virus
- Ursprünglicher Verlauf und Epidemie
- Erste Screening Tests

#### Entstehung

Ursprung im afrikanischen Schimpansen. Es wurde Affenblut von Medizinmännern Männern verabreicht. Damit das Virus überleben konnte gab es nur eine Möglichkeit. In Afrika zogen die Infizierten in Hafenstädte und infizierten amerikanische Seeleute. In den 70er Jahren wanderten viele Afrikaner aus.

Es gibt 2 Viren:

- HIV 1
- HIV 2

In Afrika ist das HIV Verhältnis 1:1. Im Laufe der Infektion nimmt die Zahl der CD8 positiven Zellen ab. In Afrika gibt es sehr viele Begleiterkrankungen im Genitalbereich. Das beschleunigt diesen Prozess. Es treten **opportunistische Infektionen** auf, wenn die CD4 Zahl sinkt.

#### Übertragungswege von HIV

- Blut und Blutprodukte i.v. Drogenabusus, Stich- und Schnittverletzungen
- Sexualverkehr: Homosexuelle, Heterosexuelle (wichtigster Übertragungsweg)
- Keine Übertragung durch: Insekten, Tränen, Speichel

### Epidemiologie

Karposi Sarkom betrifft Haut und Schleimhäute (Malignom durch Herpesvirus). Wir können HIV nicht heilen, wir behandeln nur Symptome.

Vom Beginn der Diagnose bis zum Tod vergingen früher 5 Jahre. Heute haben die Menschen eine bessere Lebensqualität.

Afrika und Asien sind am häufigsten betroffen.

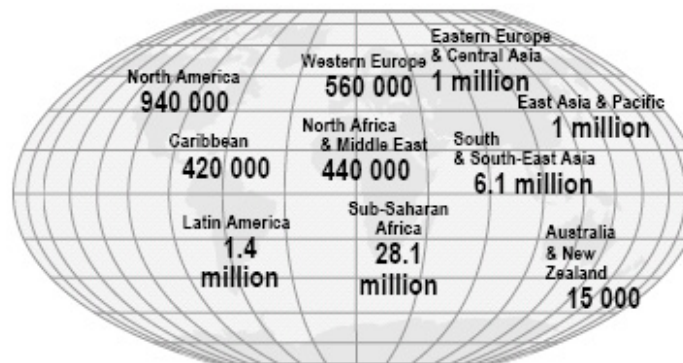


Abbildung 7.19: Epidemiologie

In Österreich ist nur AIDS und nicht HIV pos. meldepflichtig. Die AIDS Erkrankungen nahmen ab, die HIV Erkrankungen nehmen zu.

Seminare fehlen

# 8 Bakteriologie

## Inhalt

---

<b>8.1</b>	<b>Bakterienstruktur, -wachstum, -stoffwechsel und -toxine . . . . .</b>	<b>65</b>
<b>8.2</b>	<b>Erkrankungen durch Streptokokken und Staphylokokken . . . . .</b>	<b>65</b>
<b>8.3</b>	<b>Gram-positive, Gram-negative Krankheitserreger . . . . .</b>	<b>65</b>
8.3.1	Nachweis . . . . .	66
8.3.2	Unterscheidungskriterien . . . . .	66
8.3.3	Einteilung . . . . .	68
8.3.4	Bakteriologische Diagnostik . . . . .	69
<b>8.4</b>	<b>Antibiotika . . . . .</b>	<b>69</b>
8.4.1	$\beta$ Laktame . . . . .	69
8.4.2	Aminoglycoside . . . . .	74
8.4.3	Makrolide . . . . .	74
8.4.4	Chinolone . . . . .	74
<b>8.5</b>	<b>Das Problem der Antibiotikaresistenz . . . . .</b>	<b>76</b>
8.5.1	Einleitung . . . . .	76
8.5.2	Resistenz . . . . .	76

---

## 8.1 Bakterienstruktur, -wachstum, -stoffwechsel und -toxine

20. Dez. 2007  
siehe Folien

## 8.2 Erkrankungen durch Streptokokken und Staphylokokken

20. Dez. 2007  
siehe Folien

## 8.3 Gram-positive, Gram-negative Krankheitserreger

7. Jan. 2008

- **Medizinische Mikrobiologie** Lehre von den Mikroorganismen als Erreger von Infektionskrankheiten
- **Mikrobiologische Diagnostik**
  - Erregernachweis
  - Bestimmung der Antibiotikaempfindlichkeit
  - Epidemiologie

### 8.3.1 Nachweis

- Direkter Nachweis = Erregernachweis
  - Mikroskopisch: **Nativ** (nur bei Cholera), **Färbungen** (Gram-Färbung, Nielson-Färbung)
  - Kultur: **Anzucht des Erregers** auf Nährmedien. Wichtig für weitere Untersuchungen und Resistenz-Testung.
  - AG-Nachweis: **immunologische Verfahren** (Bed side tests)
  - Nachweis bakterieller Nukleinsäuren: **PCR**
  - Tierversuch: **Toxinnachweis** (Eigentlich indirekter Nachweis) Früher *Meerschweinchen-tuberkulose*test.
- Indirekter Nachweis = immunologische Reaktion
  - AK-Nachweis: ELISA, Agglutination, ...
  - Allergienachweis (Tuberkulin-Test)

### 8.3.2 Unterscheidungskriterien

- Anfärbbarkeit
- Form
- Sauerstoffverhalten
- Sporenbildung
- (Beweglichkeit)

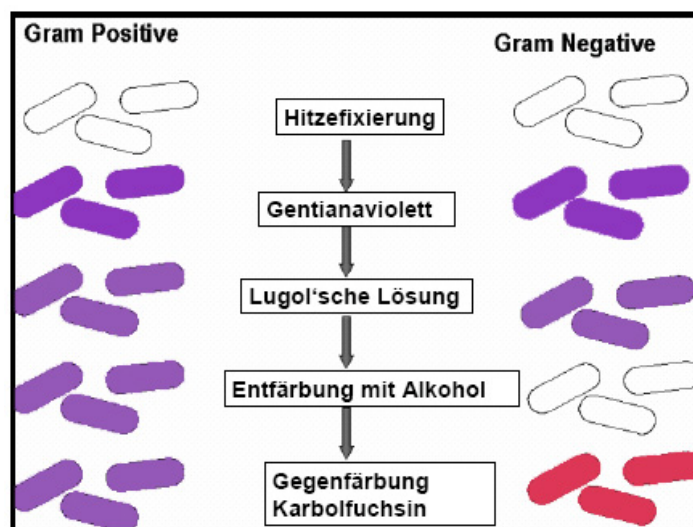


Abbildung 8.1: Gram-Färbung

### Gram-Färbung

#### Prüfung

- einfach durchzuführen, kostengünstig

### 8.3. Gram-positive, Gram-negative Krankheitserreger

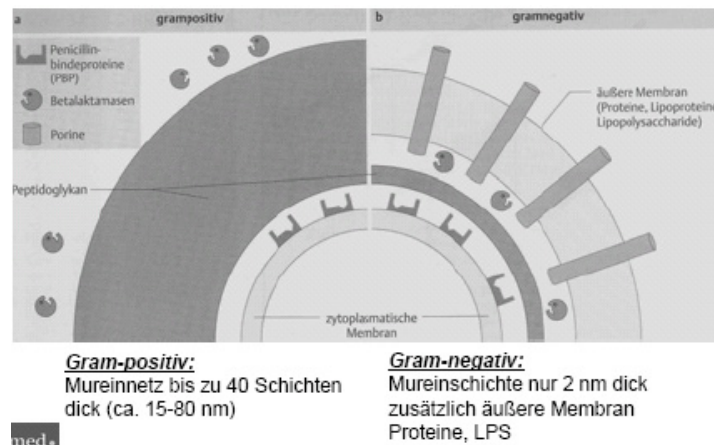


Abbildung 8.2: Zellwandaufbau

- Dauer: etwa 20 Minuten
- Einteilung der Bakterien in
  - Gramverhalten
  - Morphologie
- keine Unterscheidungsmöglichkeit zwischen lebenden und toten Zellen
- Bakterien erst ab einer Konzentration von  $10^5$  darstellbar

#### Form

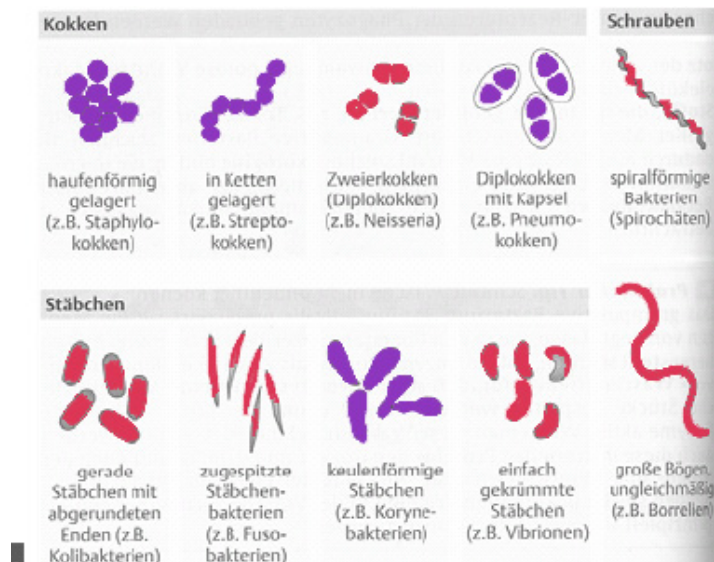


Abbildung 8.3: Formen von Bakterien.

### Sauerstoffverhalten

- **aerob:** Bakterien brauchen zum Leben unbedingt Sauerstoff
- **anaerob:** Bakterien können nur unter Sauerstoffabschluss leben
- **fakultativ anaerob:** Bakterien können sich bei An- und Abwesenheit von Sauerstoff vermehren

### Sporen

Nur innerhalb der Gram-positiven Stäbchen gibt es einige, die Sporen bilden. Überlebenswichtiger Teil der Bakterienzelle wird von einer Membran umgeben, der Rest stirbt ab. Diese Sporen sind enorm resistent.

- Dauerformen
- enorm hohe Resistenz gegenüber Umwelteinflüssen (Hitze, Desinfektionsmittel, Austrocknung,...)

## 8.3.3 Einteilung

### Kugelförmige Bakterien (= Kokken)

- **Grampositive Kokken:**
  - Staphylokokken: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*
  - Streptokokken: vergrünende Streptokokken, Enterokokken, Pneumokokken (*S.pneumoniae*), *S. pyogenes*
- **Gramnegative Kokken:**
  - Neisserien: apathogene N. der Rachenflora, pathogen: *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*

### Stäbchenförmige Bakterien

- **Gramnegative aerobe Stäbchen:** Pseudomonaden: *P.aeruginosa*
- **Gramnegative fakultativ anaerobe Stäbchen:** Enterobakterien: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Salmonella Enteritidis*
- **Gramnegative anaerobe Stäbchen:**
  - Bacteroides: *B.fragilis*
  - Fusobakterien: *F.nucleatum*
- **Grampositive Stäbchen:**
  - Corynebakterien: *C.diphtheriae*
  - Lactobazillen: *L.acidophilus*
  - Listerien: *L.monocytogenes*
- **Grampositive, sporenbildende Stäbchen:**
  - Aerob wachsend: Bazillen: *B.anthraxis*
  - Anaerob wachsend: Clostridien: *Clostridium tetani*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium difficile*

### 8.3.4 Bakteriologische Diagnostik

- Materialgewinnung vor Beginn einer Antibiotikatherapie
- Rascher Transport der Proben
- Angabe klinischer Daten
- Geeignete Transportmedien verwenden
- Genaue Angabe gewünschter Untersuchungen

## 8.4 Antibiotika

8. Jan. 2008; Nicht alles in der VO besprochen; siehe Folien

- $\beta$  – Laktamantibiotika
  - Penicilline
  - $\beta$  – Lakt. Inhibitoren
  - Cephalosporine
  - Peneme
- Aminoglykoside
- Makrolide, Ketolide
- Tetrazykline, Glycylcycline
- Sulfonamide / Trimethoprim
- Chloramphenicol
- Chinolone
- Fosfomycin
- Clindamycin
- Fusidinsäure
- Glykopeptide
- Rifamycine
- Streptogramine
- Oxazolidinone
- Nitroimidazole

### 8.4.1 $\beta$ Laktame

- Penicilline
- $\beta$ -Laktamase Inhibitoren
- Cephalosporine
- Monobactame
- Peneme

### Penicilline u. $\beta$ -Laktamase Inhibitoren

- Benzylpenicilline (Penicillin G u. V)
- Phenoxypenicilline (Penicillin V)
- Aminopenicilline (Ampicillin, Amoxicillin)
- Isoxazolylpenicilline (Oxacillin)
- Carboxypenicilline (Carbenicillin, Ticarcillin)
- Acylaminopenicilline (Pipera, Azlo, Mezlo)
- $\beta$ -Laktamasehemmer
  - Clavulansäure
  - Sulbactam
  - Tazobactam

### Benzylpenicillin (Pen G)

- **Spektrum:** G+ Kokken, G- Kokken, G+ Bazillen (inklusive Corynebakterien u. Clostridien)
- **Resistenz:** Staphylokokken, Enterobakterien, Enteroc. faecium...
- **PK** Serum-Maximum 75E/ml nach 1Mio E i.v., HWZ 40min, Liquorpenetration gering (besser bei Meningitis), Gewebepen. unterschiedlich, renale Elimination
- **Indikationen**
  - Infektionen durch Streptococcus pyogenes (Erysipel, Tonsillopharyngitis)
  - Infektionen durch Streptococcus viridans (Endocarditis)
  - Infektionen durch S. pneumoniae (für initiale Therapie ist Penicillin G nicht geeignet, weil auch andere Erreger vorkommen können)
  - Leptospirose (Kontakt zu Erdboden, Nagetierausscheidungen, Hepatitis), Borreliose, Aktinomykose, Clostridium perfringens, Clostridium tetani (Kiefersperre), Peptostreptococcus

Lyell-Syndrom: Es kommt zur Ablösung der Haut bei Penicillingabe.

### Phenoxypenicillin (Pen V)

- **Orales Penicillin**
- **PK:** Serum-Maximum 10E/ml nach 1Mio E po, HWZ 30min
- **Indikationen:** Leichte Infektionen durch Pen empf. Keime (Angina, Erysipel, dentogene Infektionen)
- **Dosierung:** 3x 1,5Mio E po

### Isoxazolpenizilline (Oxa-, Flucloxacillin)

Meticillin als Vorläufer von Flucloxacillin.

- **Spektrum:** Penicillinasebildende Staph., gg. Strepto, Pneumo- Meningokokken 1/10 so stark wie PenG
- **Resistenz:** MRSA (alle anderen  $\beta$ -Laktam sind unwirksam), MRSE (Meticillin resistente staphylococcus epidermis = Koagulase neg. Staphylococcen), sonst wie PenG
- **PK:** Serummax-spiegel nach 1h 16mg/l bei 500mg Fluclox. iv, HWZ 45min, renale Elimination



- **Indikation:** Staph. aureus-Infektionen (Haut/Weichteil/Skelettsystem/Endocarditis)
- **Dosierung:** Fluclox. bis 6x2g iv, 3x1g po
- **NW:** Allergien, Cholestase, Phlebitis

#### **Ampicillin (Aminopenicillin)**

- **Spektrum:** Wie PenG, zusätzl. *Enterokokken*, *Listerien*, Häm. Influenzae
- **Resistenz:** Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Pseudomonas, Proteus vulgaris (Prot. Mirabilis, E. coli)
- **PK:** HWZ 1h, gute Gewebepenetration, Liquorpenetration bei Meningitis besser, Elimination renal (gering auch biliär)
- **Indikation:** Enterokokkenendokarditis, Listeriose (Menigitis)
- **Dosierung:** Bis 20g iv, aufgeteilt auf 3-4 Dosen
- **NW:** Allergie, GI-Störungen, Cl. diff. Colitis

#### **Amoxicillin (Ampicillinderivat)**

- Wie Ampicillin, oral verabreichbar
- **PK:** Fast vollständige Resorption
- **Indikation:** Unkompl. HWI, Helicobacter Inf., leichte Lungenentzündung
- **Dosierung:** 2-3x1g po

#### **Acylaminopenicillin (Piperacillin)**

- **Spektrum:** Enterobakterien, Pseudomonas, Enterokokken, Staphylokokken (PenG empfindlich, nur 30%), Anaerobier inkl. Bact. fragilis
- **Resistenz:**  $\beta$ -Laktamasebildner, ESBL, Pseudomonas...
- **PK:** Nach 2g iv 40mg/l (1h), HWZ 1h, überwiegend renale Elimination
- **Indikation:** Enterobakterien-Infektionen (Appendicitis, Peritonitis,...), Pseudomonas- Infektionen (Lungenentzündung, Weichteilinfektionen, Sepsis)
- **Dosierung:** Bis16g, aufgeteilt auf 3-4 Dosen
- **NW:** Wie PenG, Exantheme, Leberfermenterhöhungen, Neutropenien, GI Störungen

#### **$\beta$ -Laktam/ $\beta$ -Laktamaseinhibitor**

- $\beta$ -Laktamaseinhibitoren
  - Clavulansäure
  - Sulbactam
  - Tazobactam
- Kombinationen
  - Amoxicillin/Clavulansäure (*Augmentin<sup>R</sup>*)
  - Ampicillin/Sulbactam
  - Piperacillin/Tazobactam

### Amoxicillin/Clavulansäure

- **Clavulansäure:** selbst schwach antibakteriell, ähnliche Pharmakokinetik wie Amoxicillin
- **Spektrum:**  $\beta$ -Laktamasbildende Staphs (nicht MRSA; kein einziges  $\beta$ -Laktam AB ist wirksam), Häm. influ., E. coli, Proteus, Klebsiella pneumoniae
- **Resistenz:** „-bacter“, Pseudomonaden, E. coli, Klebsiella pneumoniae, Serratia...
- **Indikation:** Atemwegs-, Haut/Weichteil-, Harnwegsinfektionen durch empfindliche Keime
- NW: GI Trakt (v.a. Durchfall), Cholestase/Hepatitis

### Piperacillin/Tazobactam

- **Spektrum:**  $\beta$ -Laktamasebildende Keime, Staphs, Enterobakterien, Pseudomonas sp.
- **Resistenz:** MRSA, MRSE, Pseudomonaden, ESBL u. AmpC-Produzenten
- PK: Wie Piperacillin, überwiegend renale, Elimination
- **Indikation:** Schwere Infektionen (Abdomen, Haut/Weichteile, Harnwege, Atemwege)
- Dosierung: 3x4,5g (und mehr)

### Cephalosporine

- Einteilung in Generationen (1-4)
  - 1: Gram pos.
  - 2: Gram pos. ein bisschen im Gram neg.
  - 3: Gram neg.
  - 4: Gram neg. und im Gram pos.
- Einteilung in Wirkung/Eigenschaften
  - Cefazolin (Basis)
  - Cefuroxim (Intermediär)
  - Cefoxitin (Cephamicine)
  - Cefotaxim (Breitspektrum Cef.)
  - Ceftazidim (Pseudomonas Cef.)
  - Cefalexin (Bais-Oral-Cef.)
  - Cefixim (Oral-Cef. Mit erweitertem Spektrum)

Kein Cephalosporin wirkt auf Enterokokken.

### Cefazolin I

- **Spektrum:** Staphylokokken, Streptokokken, E. coli, Klebsiella pn, Proteus mirabilis...
- **Resistenz:** Pseudomonas, Prot. vulgaris, „-bacter“, MRSA, Enterokokken
- **PK:** Nach 1g iv Serummaximalsspiegel 52mg/l, HWZ 90min, gute Gewebediffusion, überwiegend renale Elimination
- **Indikation:** *Staphylokokkeninfektionen*, OP-Prophylaxe,
- **Dosierung:** 3x2g iv
- **NW:** Allergische Reaktionen, in 5% Kreuzallergie mit Penicillinen, Neutropenie, Leberfermenterhöhungen,

**Cefuroxim II**

- Wie Cefazolin
- Stärker wirksam auf Gram negative Keime
- (Schwächer wirksam auf Gram positive Kokken)

**Cefotaxim III**

- Spektrum: Gram negative Keime
- Resistenz: Enterokokken, Listerien, Campylobacter, MRSA, Pseudomonas,
- PK: Nach 1g iv 12 mg/l (1h), HWZ 1h, gute Gewebegängigkeit, bei Meningitis ausreichende Liquorgängigkeit
- Indikation: Empirische und gezielte Therapie schwerer Infektionen
- Dosierung: 3x2g iv
- NW: Wie Cefazolin (Leber, GI Trakt, Allergien)

**Ceftriaxon III**

- Wie Cefotaxim
- Längere HWZ
- Ausscheidung überwiegend biliär
- Dosierung: 1x 2-4g iv

**Ceftazidim III**

- Wie Cefotaxim
- Bessere *Pseudomonas* Aktivität
- Schwächere Staphylokokken Aktivität

Wird für Pseudomonasinfektionen eingesetzt.

**Cefepim, Cefpirom IV**

- Wie Ceftazidim
- Bessere Wirkung im Gram positiven Bereich

**Peneme (Imi-, Mero-, Ertapenem)**

- **Spektrum:** Fast alles inkl. Anaerobier
- Resistenz
  - Imi-, Meropenem: MRSA, MRSE, Enterococc. faecium, Coryneb. jk, Burkholderia, Stenotrophomonas, Clostr. diff, Mycoplasmen, Chlamydien, Legionellen
  - Ertapenem: zusätzlich Acinetobacter, Pseudomonas

### 8.4.2 Aminoglycoside

- Gentamicin
- Netilmicin
- Amikacin
- Tobramycin

Sind sehr giftig, zerstören das Innenohr, früher sehr häufig verwendet.

#### Gentamicin

- Spektrum: Gram negative (inkl. Pseud.) und Gram positive
- Resistenz: A-Streptokokken, Meningokokken, Pneumokokken, Listerien, Enterokokken, Pseudomonas
- PK: HWZ 2h, schlechte Gewebspenetration
- Indikation: Kombinationstherapien, Infektionen bei Neutropenie, Endocarditis
- Dosierung: Tabelle
- NW: Ohr, Niere, Allergie

### 8.4.3 Makrolide

- Erythromycin
- Clarithromycin
- Roxithromycin
- Azithromycin
- Telithromycin

#### Clarithromycin

- Spektrum: „atypische Bakterien“ (Legionellen, Chlamydien, Mycoplasmen), Helicobacter, Streptokokken (sehr oft eingesetzt, weil sie als Halsweherreger vermutet werden), Bordetella, Campylobacter...
- Resistenz: Streptokokken (20%), Staphylokokken, Enterokokken, Hämophilus influenzae
- PK: po 50% Resorption, HWZ 5h
- Indikation: Atemwegsinfektionen inkl. Legionellen, Pertussis, Campylobacterenteritis, H.p. Infektion, nichtgonorrhoeische Urethritis, Nicht: Angina
- Dosierung: Bis 2x1g
- NW: GI Störungen, Leberenzymerrhöhung/Cholestase

### 8.4.4 Chinolone

- Ciprofloxacin: G negative > Gram positive
- Levofloxacin: G negative > Gram positive
- Moxifloxacin: G negative = Gram positive

Gehören zu den toxischten Substanzen

**Ciprofloxacin**

- Spektrum: Fast alles
- Resistenz: Pneumokokken (MHK 4mg/dl), ev. Pseudomonas, ev. Enterokokken, ev. E. coli, Klebsiellen, Staphylokokken
- PK: 70-80% Resorption nach oraler Aufnahme, Nach 200mg iv 3,4mg/l (30min), HWZ 3-5h, Liquorgängigkeit 20% bei Meningitis
- NW
  - ZNS: Unruhe, Agitiertheit, Kopfschmerzen, Krampfanfälle, Schlaflosigkeit...
  - GI Trakt: Leberfermenterhöhungen, Bili -anstieg, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Magenschmerzen)
  - Kreislauf: Blutdruckabfall, Tachykardie
  - Andere: Gelenksbeschwerden, Achillessehnenruptur
- Indikation: Infektionen der Harnwege, Gallenwege, des Darmtrakts, Spezielle Indikationen wie Typhus, Gonorrhoe (nicht aus Thailand), Prostatitis u.a (Infektionen unterhalb des Zwerchfells)
- Falsche Indikationen: CAP (Zuhause erworbene Pneumonie ist absolute KI), andere Streptokokkeninfektionen, Staphylokokkeninfektionen, Meningitis, Endocarditis, Sepsis als Monosubstanz
- Dosis: Oral 500-750mg 1/-/1, iv bis 3x 400mg

**Levofloxacin**

- Spektrum: Fast alles, Legionellen
- Resistenz: Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas, Anaerobier, MRSA, MRSE
- PK/PD: Fast vollständige Resorption nach oraler Gabe, Nach 500mg iv 6mg/l, HWZ 8h
- NW: Wie Ciprofloxacin
- Indikationen: CAP, COPD infektexacerbiert, Legionellen (Legionellen Antigentest aus dem Harn), HW Infektion, Haut-Weichteilinfektion inkl. Osteomyelitis, Gonorrhoe, Chlamydien- und Mycoplasmeninfektionen, Salmonelleninfektionen
- Falsche Indikation: Wie Ciprofloxacin (Endocarditis, Meningitis, Sepsis als Monotherapie)
- Dosis: Po 1-2x500mg, iv 1-2x500mg

**Moxifloxacin**

- Spektrum: Fast alles
- Resistenz: MRSA, Enterokokken, Coryneb. Jk, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* sp., *Serratia*
- PK/PD: Nach 400mg iv 4,4mg/l, HWZ 12h, 40% Plasmaeiweißbindung
- NW
  - GI Störungen (Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Geschmacksstörungen)
  - ZNS (Benommenheit, Schwindel, Verwirrtheit, Depression)
  - QT-Zeitverlängerung)
  - Ähnlich wie Ciprofloxacin
- Indikationen: Atemwegsinfektionen, Haut-Weichteilinfektionen, Gynäkologische Infektionen, Chlamydien- u. Mycoplasmeninfektionen.
- Dosis: 400mg iv 1x1 iv oder oral

## 8.5 Das Problem der Antibiotikaresistenz

8. Jan. 2008

### 8.5.1 Einleitung

#### Natürliche (primäre) Resistenz

Genetisch bedingte Unempfindlichkeit einer Bakterienart gegen ein bestimmtes Antibiotikum, die von Natur aus (primär) vorhanden ist.

- z.B.: Unwirksamkeit von Aminopenicillin und Cephalosporinen der 1. und 2. Gen. bei *Pseudomonas aeruginosa*
- z.B.: Resistenz von Enterokokken gegen Cephalosporine

Sie ist eine Eigenheit der Bakterienart. Sie ist kontrollierbar und kalkulierbar (in Büchern nachschlagen).

#### Erworbene (sekundäre) Resistenz

Das ist das eigene Problem. Es gibt folgende Möglichkeiten:

1. Durch **Mutation** der chromosomalen DNA  
Ciprofloxacin-Resistenz bei *Campylobacter*, **Häufigkeit**: eher selten, **Übertragung**: *vertikal*.
2. Durch **Erwerb neuer** chromosomaler oder extrachromosomaler DNA-Abschnitte  
*E.coli*: BSBL-Bildner, **Häufigkeit**: häufig, **Übertragung**: *vertikal* und *horizontal* (innerhalb der eigenen Art bzw. über Artgrenzen hinüber hinaus weitergegeben werden)

### 8.5.2 Resistenz

#### Beispiele für den Austausch von genetischem Material zwischen Bakterien

- Ampicillin-Resistenz von *H.influenzae*: *E.coli* → *H.parainfluenzae* → *H.influenzae*
- Penicillin-Resistenz von *Str.pneumoniae*: *Str.mitis* → *Str.pneumoniae*

Vor allem im Darm.

#### Resistenz-Mechanismen

Siehe Abbildung 8.6. Für die Beurteilung der Resistenz sind die Prinzipien der Abwehr wichtig.

- Veränderung der Permeabilität (AB Erreicht sein Ziel in der Zelle nicht)
- Veränderung des Targets (PBP) (Bindungsstelle für AB nicht mehr vorhanden)
- Bildung von  $\beta$ -Lactamasen (Zwischen innerer und äußerer Membran; Beta-Laktamasen spalten das AB und es wird unwirksam)
- Aktiver Efflux (Bakterienzellen erkennen schädliche Substanzen und transportiert sie nach außen)

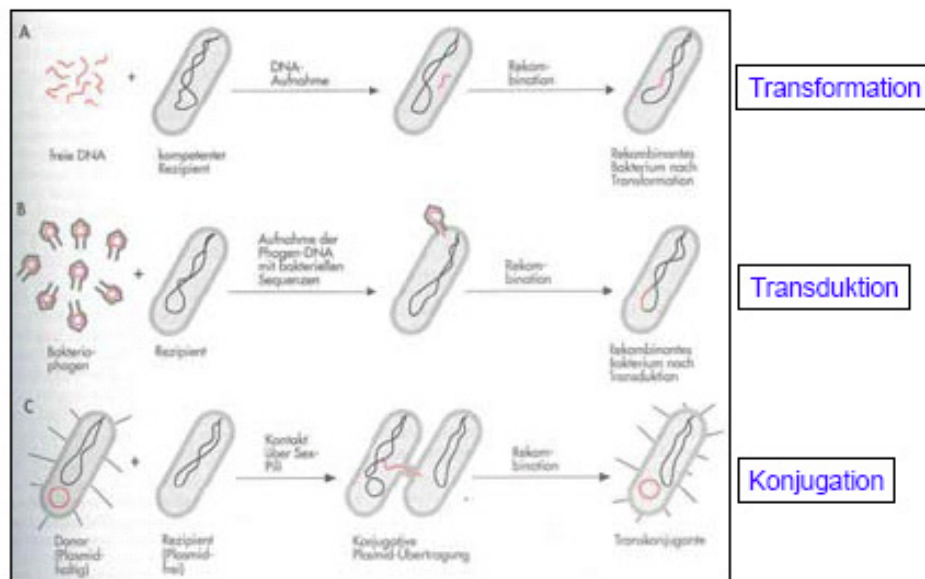
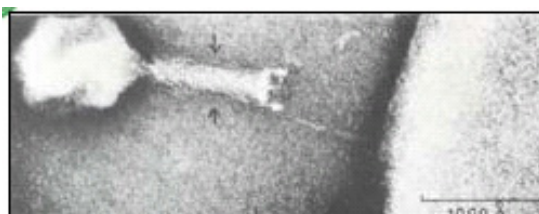
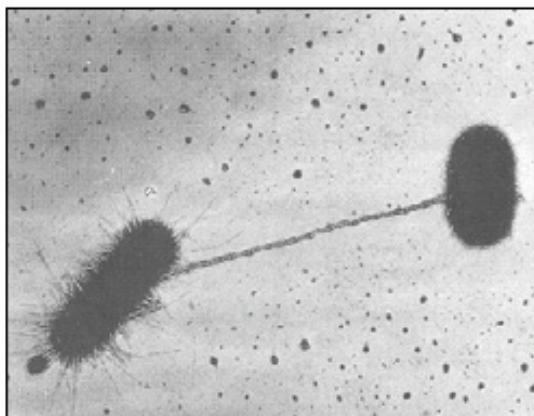


Abbildung 8.4: *Möglichkeiten des Gentransfers bei Bakterien.* **Transformation** Bakterien nehmen brauchbare herumschwimmende DNA-Stücke auf. **Transduktion:** Bakteriophagen: Viren mit Bakterien als Zielzellen, **Konjugation:** Häufigste Art: über Plasmide übertragen (AB-Resistenz-Gene)



Transduktion

Übertragung von DNA durch Bakteriophagen



Konjugation

Übertragung von Plasmid-DNA durch „Verschmelzung“ von Bakterienzellen

Plasmide sind ringförmige, extrachromosomale DNA-Moleküle, die sich selbst replizieren können.

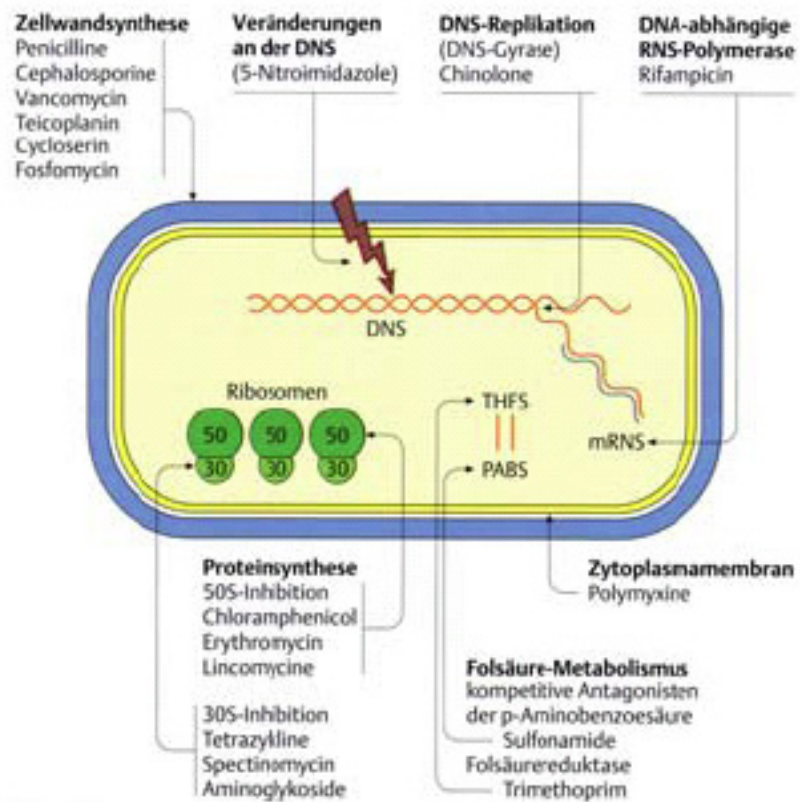


Abbildung 8.5: Antibiotikaangriffspunkte

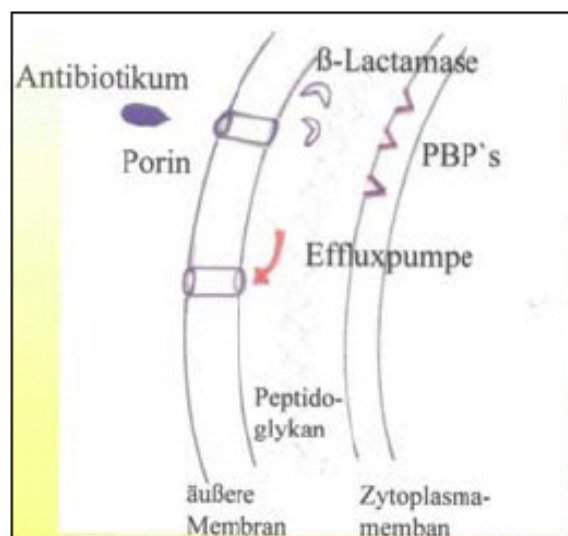


Abbildung 8.6: Resistenz-Mechanismen.



### **Einflussfaktoren der Resistenzentwicklung**

- Antibiotikaverbrauch (im Human- und Veterinärbereich): Human:AB = 1:1. In der Veterinärmedizin werden AB als Leistungsförderer eingesetzt.

Vor den AB gab es keine sekundären Resistenzen. *Sir Alexander Flemming* züchtete Staphylokokken. Als er kurz Urlaub war und wiederkam, stellte er fest, dass ein Pilz in seinen Kulturen seine Bakterien getötet hatte. Der Pilz war *penicillium noctatum*. Diese Stoffe wurden als Antibiotika bezeichnet.

Bei der Herstellung von Anilin bemerkte man, dass bestimmte Stoffe auch antibiotisch wirken. Diese wurden als Chemotherapeutika bezeichnet.

- Dosierung und Zeitdauer der Verabreichung: Es ist günstig hoch zu dosieren und kurz zu therapieren. Es gibt Regeln. Schlimm sind lange Gabe und niedrige Dosis (Resistenzentwicklung).
- Compliance des Patienten: Vor allem Kinder. 10 Tage Therapiedauer. Man muss den Eltern sagen, wie wichtig die Therapie ist. Oder Therapiewechsel.
- Verfügbarkeit verschiedener Substanzen: In Österreich haben wir alles. In Ländern wo es nur wenige Präparate gibt, ist die Resistenzentwicklung erhöht.
- Rezeptpflichtigkeit: In Österreich ja. In anderen Ländern, z.B. Spanien, gibt es keine Rezeptpflicht. In Skandinavischen Ländern werden AB nur von Ärzten verschreiben und bestimmte AB dürfen nur von Ärzten mit Zusatzausbildungen verschrieben werden.
- Geographie (Nord-Süd-Gefälle)? Neben der unterschiedlichen Ausbildung kommt auch das Klima zum tragen (noch nicht bewiesen; je höher die Außentemperatur, desto höher die Mutationsrate).
- Tourismus, internationaler Warenaustausch: Erfragen eines Auslandsaufenthalts. Eine österreichische Gonococccen-Infektion ist leichter zu therapieren, eine thailändische ist sehr schwer zu behandeln.
- Mikrobiologische Versorgung: Es gibt einen „Resistenzbericht“ der z.B. vom Hygieneinstitut herausgegeben wird.
- Verfügbarkeit eines Impfstoffes: Prävention durch Impfstoffe beugt auch einer Resistenzentwicklung vor.

### **Unterschied niedergelassener – stationärer Bereich**

Multiresistente Tuberkuloseerreger  
 Multiresistente Durchfallerreger  
 Penicillin-resistente Gonokokken  
 Makrolidresistenz bei Strepto A und B  
 Penicillin-resistente Pneumokokken  
 MRSA VISA / GISA VRE  
 ESBL MR Gram-Negative



# 9 Mykologie

## Inhalt

---

<b>9.1 Medizinisch relevante Pilze</b> . . . . .	<b>81</b>
9.1.1 Einleitung . . . . .	81
9.1.2 Pilze . . . . .	82
9.1.3 Einteilung in der Medizin . . . . .	83
9.1.4 Allergien . . . . .	86
9.1.5 Therapie . . . . .	86
<b>9.2 Pilzinfektionen</b> . . . . .	<b>87</b>
9.2.1 Einleitung . . . . .	87
9.2.2 Abwehr/natürliche Resistenz . . . . .	87
9.2.3 Therapie . . . . .	88
9.2.4 Infektionen . . . . .	88

---

## 9.1 Medizinisch relevante Pilze

7. Jan. 2008

### 9.1.1 Einleitung

1835: Robert Remak entdeckt die Übertragbarkeit des Favus

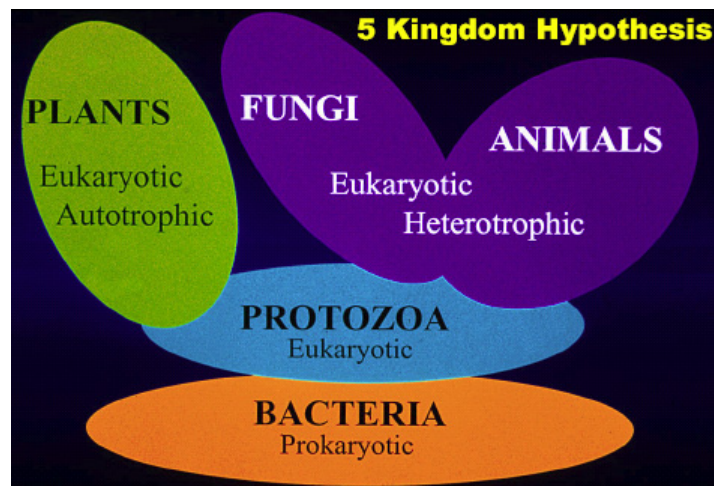


Abbildung 9.1: 5 Reiche

Pilze	Bakterien
Eukaryoten Zellkern Mehr als 1 Chromosom Steroide in Plasmamembrane	Prokaryoten Kein Zellkern (Kernäquivalent) nur 1 (Pseudo-) Chromosom Keine Steroide

	Pilze	Tiere	Pflanzen
Zellwand	Chitin, Glucan	—	Zellulose
Steroide	Ergosterol	Cholesterin	Stigmasterol
Energie	Glycogen	Glycogen	Stärke
Ernährung	Heterotroph	Heterotroph	Autotroph

### Begriffe:

Der Begriff **Mykologie** oder Pilzkunde leitet sich vom griechischen Wort **mykes** (Pilz, Schwamm) ab.

Das Wort **Pilz** stammt vom lateinischen Wort **boletus** ab, das ursprünglich nur für den hoch geschätzten Kaiserling (*Amanita caesarea*) verwendet wurde.

Der Ausdruck **Schwamm** wird heute meist nur mehr in Zusammensetzungen (Eierschwammerl, Hausschwamm) verwendet und stammt vom griechischen **somphos** (locker, schwammig) ab (steckt auch im Wort Sumpf, swamp).

Neben dem griechischen Stamm Myko- wird in vielen Zusammenhängen auch das lateinischstämmige **Fung-** (**fungus**, Pilz), vor allem in zusammengesetzten Wörtern

### 9.1.2 Pilze

**Heterotrophe, aerobe** (selten anaerobe), niedere **Eukaryonten**.

**Ernährung** durch Ausscheidung von Enzymen und Aufnahme gelöster Substanzen.

Heterogene, **uneinheitliche Gruppe** mit gemeinsamer Organisationsform, die mehrfach in der Stammesgeschichte entwickelt wurde.

**Wachstum** als:

- **Fadenpilze** (Hyphen, Myzel) = mehrzellig
- **Sprosspilzen** (Hefen) = einzellig

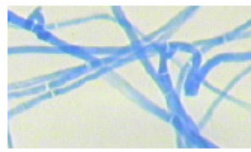
### Gesundheitliche Schäden

- **Giftpilze** (Vergiftung = *Myzetismus*)
- **Mykotoxine** in Nahrung oder Futtermittel (*Mykotoxikose*)
- **Opportunisten u. Pathogene** können unter gewissen Voraussetzungen (Immunschwäche, Trauma, ...) den Menschen schädigen
- **Auslöser von Immunantworten** Allergien, Asthma, chronische Sinusitis
- **Auslöser von Mykophobien**

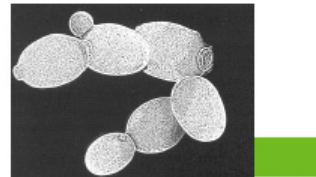
### Giftpilze

**Pilzvergiftung:** (engl. mushroom poisoning); **Myzetismus**; Sammelbez. für Vergiftungserscheinungen nach Verzehr roher od. verdorbener Speisepilze, infolge Allergie gegen Speisepilze, aufgrund von

**Hyphen- od. Fadenpilze** (= Schimmelpilze und Dermatophyten) besitzen Hyphen



**Sprosspilze od. Hefen** besitzen Sprosszellen (Blastosporen)



Alkoholunverträglichkeit nach Genuss gekochter Tintlinge u. nach Verzehr von **Giftpilzen**. **Symptome:** Brechdurchfall, Gastroenteritis, Schock, Delirium, akute gelbe Leberatrophie, hämolytischer Ikterus, Koma.

Schwere Vergiftung hauptsächlich durch Knollenblätterpilz (*Amanita phalloides*), weniger durch Orangefuchsigiger Rauhkopf (*Cortinarius orellanus*), Frühjahrslorchel (*Gyromitra esculenta*), spitzkegeliger Kahlkopf, (*Psilocybe semilanceata*), Pantherpilz (*Amanita pantherina*).

### Was macht einen Pilz zum Pathogen?

#### Wachstum bei 37°C

- Die meisten Pilze haben ihr Temperaturoptimum unter 30°C
- Manche haben je nach Temperatur verschiedene Lebensformen

#### Fähigkeit lebendes Material zu zersetzen

- Der Großteil der Pilze ist als Saprophyt nur in der Lage totes oxydiertes Substrat zu verarbeiten
- Hautpilze leben nur an der Oberfläche (totes Material)

#### Anpassung an Immunsystem

- z.B. Schleimkapsel bei *Cryptococcus*
- Ausnutzen von Immunschwächen!
- Benötigen Eintrittspforte (z.B. Dorn)

### 9.1.3 Einteilung in der Medizin

Bei Botanikern unbeliebt, aber bewährt hat sich im deutschsprachigen Raum die Einteilung der medizinisch relevanten Pilze nach dem DHS-System (nach Hans Rieth):

- Dermatophyten (Hautpilze)
- Hefepilze (Sprosspilze)
- Schimmelpilze und sonstige

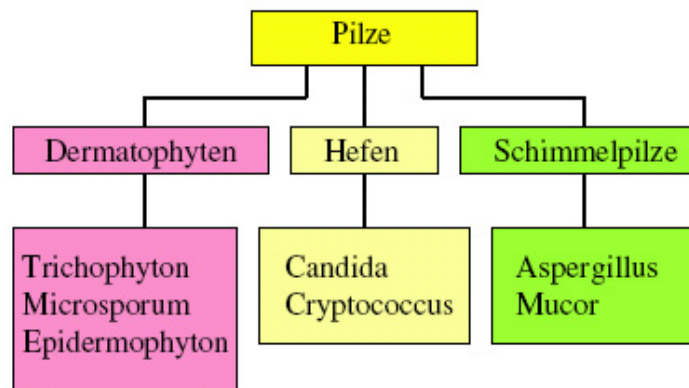


Abbildung 9.2: DHS System

### Dermatophyten

Dermatophyten sind durch ihre Ausstattung mit **keratinolytischen Enzymen** in der Lage, keratinhaltiges Material zu zersetzen (Haut, Haare, Nägel, Horn, ...). Dementsprechend findet man Dermatophyten-bedingte Erkrankungen überall dort, wo sich **Haut und ihre Adnexe** (Hautanhangsgebilde) befinden.

**Nomenklatur** der Erkrankungen durch Dermatophyten: Allgemein **Dermatomykose**, speziell **Tinea** (lat. Motte) und **Erkrankungsort** (T. capitis, T. barbae, T. unguium, T. cruris etc.)

**Nagelmykosen** werden neben T. unguium auch Onychomykosen genannt.

Je nach ihrem Vorkommen und ihrer Übertragung unterscheidet man folgende Gruppen:

- **anthropophile** (Mensch – Mensch)
- **zoophile** (Tier – Mensch)
- **geophile** (Erde – Mensch)

*Trichophyton rubrum*: 62,8% der Dermatophytenverteilung im Raum Graz.

### Hefe

Keine verwandtschaftliche sondern nur eine formale Gruppierung Etymologie: Deutsch: Hefe (der, die) Hebende Germ gähren

Infektionen durch Hefepilze (**ISHAM**-Nomenklatur):

- Allgemein: Levurosen (alle Hefen)
- **Candida**: Candidose (Kandidose)
- Cryptococcus: Cryptococcose (Kryptokokkose)

### Candidose

Der mit Abstand häufigste Erreger von Mykosen ist *Candida albicans* (candidatus = in weiss gekleidet, albidus = weisslich).

Die klinische Erscheinung reicht von akut, subakut, chronisch bis episodisch.

Befallen werden können der Mund, Rachen, Haut, Haare, Vagina, Finger, Nägel, Gastrointestinaltrakt, Bronchien, Lunge etc.

Candidosen können sich auch systemisch manifestieren als z.B. Sepsis, Endocarditis oder Meningitis.

Neben *C. albicans* (80-95%) haben medizinische Bedeutung: *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*.

Pathogenese und Klinik: *Candida*-Arten siedeln sich zumeist im Mund, auf der Haut und im Darm des Menschen an, ohne Krankheitserscheinungen hervorzurufen.

Bei Änderungen der lokalen oder allgemeinen Abwehrlage des Körpers kann aus der Besiedelung jedoch eine Infektion entstehen.

Da *Candida*-Infektionen meist auf diesem Wege entstehen, sind es überwiegend endogene Infektionen. Exogene Infektionen sind allerdings ebenfalls möglich, auch nosokomiale (im Krankenhaus erworbene) Infektionen sind beschrieben.

Entstehung von Infektionen:

- meist endogen (aus der körpereigenen Flora)
- bei hormoneller Umstellung (Schwangerschaft, Pille)
- Erkrankungen wie Diabetes, Leukämie u.ä.
- unter versch. Therapien (wie Chemotherapien oder Cortison)
- IMMER WENN DIE ABWEHR GESCHWÄCHT IST!

#### **Andere Hefepilze: *Cryptococcus neoformans***

Eintrittspforte ist die **Lunge** dieses global vorkommenden Pilzes (**Taubenmist!**), meist symptomlos. Bei **Immunschwäche** (AIDS) kann es zum Ausbruch von Erkrankungen der Lunge oder des **ZNS** (Meningitis) kommen, auch andere Regionen (Haut, Knochen) können betroffen sein.

***Malassezia* spp.**

- Schuppen
- *Pytiritiasis versicolor*

#### ***Aspergillus***

Vertreter der Gattung *Aspergillus* (> 150 Arten) kommen weltweit vor.

Einige Arten können in prädisponierten Patienten die unterschiedlichsten Erkrankungen auslösen. Die wichtigsten Arten sind:

- ***A. fumigatus***
- *A. terreus*
- *A. flavus*
- *A. niger*
- **Invasive Aspergillose:** Immunsupprimierte Patienten (Transplantationen, Immunschwäche, ...) *A. fumigatus*, *A. terreus*, ... Lunge, Herz, Niere, ...
- **Aspergillom:** Pilzwachstum in präformierten Lungenhöhlen *A. fumigatus*
- **Invasive Lungenmykose** Invasive Infektion der Lunge mit Pilzhypen in immunsupprimierten Patienten *Aspergillus fumigatus*, *A. terreus* (Aspergillose), andere Schimmel
- **Kieferhöhlenmykosen:** Pilzwachstum in Nasennebenhöhle (meist Kieferhöhle) *A. fumigatus*, ...
- **Otomykosen:** Pilzwachstum im äußeren Gehörgang *A. flavus*, *A. niger*

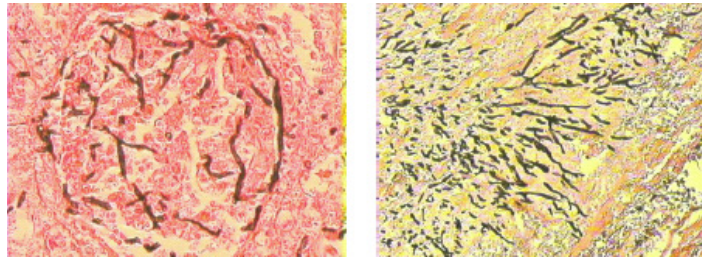


Abbildung 9.3: Invasive Aspergillose

### Schimmelpilze

Mucorales: Mucor, Rhizopus, Absidia,...

Können in immunsupprimierten Patienten schwere invasive Mucormykosen auslösen. Ausgehend von Nase od. NNH wachsen die Pilze innerhalb von Tagen in Augenhöhle und Gehirn.

Höchstgabe von **Amphotericin B** und Radikaloperationen.

### Dimorphe Pilze

Pilze die in Europa nicht vorkommen, daher auch nicht im DHS System. Hauptsächlich in Amerika und Afrika.

- Histoplasma capsulatum
- Blastomyces dermatitidis
- Coccidioides immitis
- Paracoccidioides brasiliensis
- Sporothrix schenckii

Vorkommen in der Neuen Welt (selten Afrika). Pilze wachsen bei 37°C als **Hefen**, bei 25°C als **Hyphomyzeten** (Dimorphismus).

Obligate Pathogene, können auch Immunkompetente befallen.

### 9.1.4 Allergien

Neben ihrer direkten pathogenen Wirkung auf den Menschen können eine Reihe von Pilzen indirekt — über das Immunsystem — zu einer Erkrankung führen.

Das können sowohl IgE-vermittelte Allergien als auch durch eosinophile Granulozyten ausgelöste Reaktionen sein.

Beispiele: Pilzsporenallergie, Asthma bronchiale, allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA), Eosinophilic Fungal Rhinosinusitis (EFRS),...

### 9.1.5 Therapie

Antimykotika sind auch für uns „Tiere“ schädlich.

#### Ziele für Antimykotika

- DNA, RNA Synthese: 5-Flucytosin
- (Membraneigenschaften): Polyene (**Amphotericin B**, **Nystatin**, **Natamycin**)



- Zellwandsynthese (Chitin, Glucane): Polyoxine, zyklische Hexapeptide (**Caspofungin, Anidulafungin**)
- Ergosterolsynthese: Azole, Allylamine

## 9.2 Pilzinfektionen

10. Jan. 2008

### 9.2.1 Einleitung

Epidemiologie: Weltweit verbreitet, Erreger der primären Mykosen auf Regionen beschränkt

#### Infektionsweg

- Endogen
- Exogen
  - Einatmung von Erregern
  - Tierkontakt
  - Menschenkontakt
  - Erdbodenkontakt/Schmutz

### 9.2.2 Abwehr/natürliche Resistenz

- Säurefilm der Haut
- Schleimhäute
- Flimmerepithelien
- Makrophagen/Granulozyten
- Spezifische Immunität

#### Risikofaktoren

- Transplantation (KM und Organe)
- Hämatologische Malignome
- Chemotherapie (Neutropenie  $\geq 10$  Tage)
- Steroidtherapie u.a. Immunsuppressiva (Steroide bei COPD; Pat. bekommen oft Soor-Infektionen (*Candida albicans*))
- HIV (Soor im Mund und Speiseröhre)
- Verbrennungen
- Bestrahlung
- Diabetes mellitus
- etc.

## 9.2.3 Therapie

### Antimykotika

- Polyene:
  - **Amphotericin** (Candida, viele andere Pilze, sehr toxisch)
  - **Nystatin** (Kann nur geschluckt werden und wird überhaupt nicht resorbiert: Soor-Infektionen, Pilze im Darm abtöten (früher bei Chemotherapie))
- Azole:
  - **Clotrimazol** (Candida vaginitis)
  - **Ketakonazol** (Candida und Aspergillus)
  - **Itrakonazol** (Candida und Aspergillus)
  - **Fluconazol** (*Diflucan<sup>R</sup>*) (Ausschließlich Candida)
  - **Voriconazol** (*Vfend<sup>R</sup>*)
  - **Posaconazol** (*Noxafil<sup>R</sup>*) (ganz neu, seit Anfang 2007, Candida und Aspergillus)
- Echinocandine: Caspofungin (*Cancidas<sup>R</sup>*), Anidulafungin (*Eoaite<sup>R</sup>*), Mioafungin (*Mycamine<sup>R</sup>*)
- Andere: Terbinafin, Flucytosin

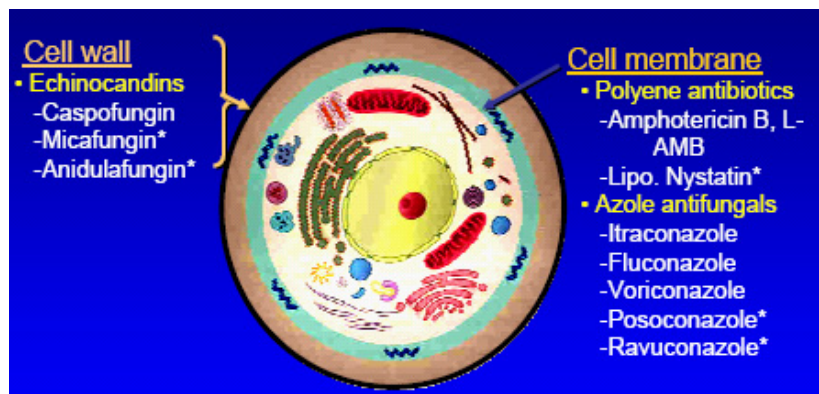


Abbildung 9.4: Angriffspunkte für Antimykotika

### Outcome

Überlebensrate eines immunsupprimierten Patienten mit Leukopenie mit Aspergillose: 33%

## 9.2.4 Infektionen

- Opportunistische Systemmykosen (Abgeschwächte Abwehr)
- Primäre Systemmykosen

**Dermatophyten**

- Fadenpilze
- Infizieren keratinreiches Gewebe (Haut, Haare, Nägel): Trichophyton, Microsporum, Epidermophyton floccosum
- Weltweites Vorkommen
- Therapie: lokal: Nystatin, (ggf. systemisch)

Beim Nagelpilz muss eine systemische Therapie über 1 halbes Jahr einnehmen (Fluconazol).

**Subkutane Mykosen**

Sporotrichose (*Sporothrix shenckii*)

- Weltweites Vorkommen
- Infektionen jedoch meist in Peru
- Lokale Hautinfektionen plus Lymphadenitis
- Organmanifestationen (Knochen, Auge, ZNS, etc.)
- Th: Amphotericin, Itrakonazol

Es gibt auch noch die *Chromomykose/Chromoblastomykose* (pigmentierte Schimmelpilze)

**(Opportunistische) Fakultativ pathogene Hefepilze**

- Candida
- Cryptococcus neoformans
- Exophiala werneckii
- Malassezia furfur
- Rhodotorula
- Saccharomyces
- Pichia (Hansenula)
- Trichosporon

**Opportunistische Pilzinfektionen**

Candida, Kommensale auf Haut u Schleimhaut,

- Endogene Infektion
  - Candida Infektionen der Haut u. Schleimhaut – Perleche, Onychomykose, Intertrigo, Soor
  - Candida Infektionen des GI Traktes – Ösophagitis
  - Candida Infektionen der Urogenitaltrakts – Vaginitis, Balanitis, Urethritis, Cystitis
  - Candida Infektionen des Respirationstrakts – Laryngitis, Tracheitis, Bronchitis, Pneumonie (meist sekundär, wenn Candida im Blutstrom ist)

Th: Fluconazol, Voriconazol, Caspofungin, Amphotericin B

### **Kryptokokkose (*Cryptococcus neoformans*)**

- Bekapselte Hefezellen
- In Erde und Vogelmist
- Aerogene Infektion
- Lungenbefall, sekundär andere Organe (ZNS)
- Th: Amphotericin B, Voriconazol

### **Fakultativ pathogene Schimmelpilze**

- Phäohyphomyzeten (Schwärzepilze)
  - Aspergillus
  - Curvularia
  - Bipolaris
  - Alternaria
  - *Piedraia hortae*
  - *Madurella*
- Zygomyceten
  - Mucor
  - Rhizomucor
  - *Rhizopus Absidia*
  - *Cunninghamella*
  - *Saksenaea*
  - *Basidiobolus*
  - *Conidiobolus*

Ubiquitär vorhanden, Organinfektionen, meist Lunge. Bei Immunsupprimierten: Chemotherapie, Bestrahlung, Stammzelltransplantation.

Therapie: Voriconazol, Itrakonazol, Caspofungin, Amphotericin B

### **Erreger der primären Mykosen**

- *Histoplasma capsulatum*
- *Coccidioides immitis*
- *Blastomyces dermatitidis*
- *Paracoccidioides brasiliensis*
- *Sporothrix schenckii* (subkutane Mykose)

# 10 Parasitologie

## Inhalt

---

<b>10.1 Einführung Parasiten</b> . . . . .	<b>91</b>
10.1.1 Einleitung . . . . .	91
10.1.2 Parasitäre Infektionen und Infestationen des Menschen . . . . .	93
<b>10.2 Amöben</b> . . . . .	<b>93</b>
10.2.1 Amöbose . . . . .	93
10.2.2 Fragen . . . . .	95
<b>10.3 Der fiebernde Tropenrückkehrer</b> . . . . .	<b>95</b>
10.3.1 Fieber . . . . .	95
10.3.2 Tropenkrankheiten . . . . .	96
10.3.3 Malaria . . . . .	97
<b>10.4 Intestinale Infestationen mit adulten Nematoden</b> . . . . .	<b>99</b>
10.4.1 <i>Ascaris lumbricoides</i> . . . . .	99
10.4.2 <i>Trichuris trichiura</i> . . . . .	102
10.4.3 <i>Enterobius vermicularis</i> (Oxyuren) (Kinder-)Madenwurm . . . . .	104
10.4.4 Therapie der Fadenwürmer . . . . .	105
10.4.5 Fragen . . . . .	105

---

## 10.1 Einführung Parasiten

10. Jan. 2008

### 10.1.1 Einleitung

**Parasitismus** = Leben – oder zumindest Vermehrung – durch Energieraub in oder an einem anderen lebenden Organismus (=Wirt)

**Parasiten** = alle Erreger von Infektionen und Infestationen, die nicht zu den Viren, Bakterien oder Pilzen gehören

#### Infektion

##### Prüfungsfrage

- Eindringen (Invasion) und
- Vermehrung des Erregers
- Immunreaktion des Wirts (daraus ev. Infektionskrankheit)

#### Infestation

Mindestens eines der oben genannten Kriterien trifft *nicht* zu.

### Wirte von Parasiten

- **Endwirt:** in ihm wird Parasit geschlechtsreif (Einer profitiert, der Wirt nimmt keinen Schaden)
- **Zwischenwirt:** in ihm setzt Parasit Entwicklung fort (Vermehrung oder Reifung), ohne geschlechtsreif zu werden. (Fuchsbandwurm: Letalität 95%)
- **Fehlwirt:** aus ihm kann sich ein Parasit u.U. nicht mehr befreien oder sich nicht weiter entwickeln (In der Regel harmlos)

### Parasitologische Termini

- *monoxene Parasiten:* für Zyklus ist nur ein Wirt erforderlich (zB. Ascaris, Spulwurm)
- *heteroxene Parasiten:* ein- oder mehrfacher Wirtswechsel
  - diheteroxen (zB. Plasmodium)
  - triheteroxen (zB. Diphyllbothrium)

**Präpatenz:** Zeit zwischen der Infektion eines Wirts und dem ersten Auftreten von nachweisbaren Stadien bzw. dem Ausscheiden von Eiern (Prüfung)

**Patenz:** Zeitraum vom Beginn der Ausscheidung oder des Auftretens von Larven bis zum letzten Ausscheidungstermin. (Prüfung)

### Endoparasiten

- Protozoen: Amöben, Flagellaten, Ciliaten, Sporozoen
- Archaeozoen: Microspora (Pilze?)
- Helminthen: Trematoda (Saugwürmer), Cestoda (Bandwürmer), Nematoda (Fadenwürmer)

### Ektoparasiten

Arthropoden (Gliederfüßler)

- Acarina (Milben, Zecken)
- Insecta (Läuse, Wanzen, Mücken, Flöhe)

### Übertragung

- *Unmittelbare Übertragung* von Mensch zu Mensch (Trichomonas)
- *Direkte Übertragung* (ohne ZW) von Mensch zu Mensch durch Dauerstadien (Entamoeba)
- über *Zwischenwirte* (Plasmodium)
- Über *Dauerstadien* und *Zwischenwirte* (Schistosoma)

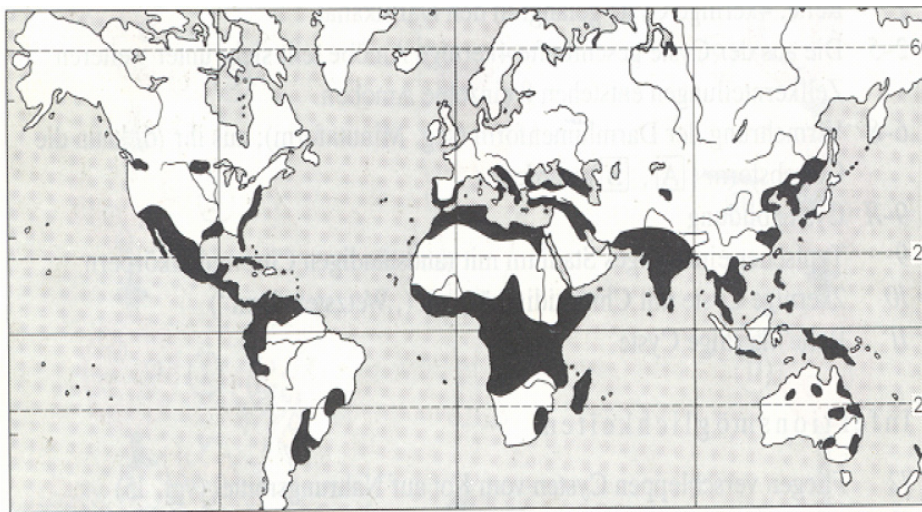
### Erreger von Infektionen und Infestationen des Menschen

- Prionen: Proteine ohne DNS oder RNS
- (Viroide: „nackte Nukleinsäuren“)
- Viren: DNS oder RNS+ Proteine
- Bakterien (incl. Chlamydien, Mykoplasmen, Rickettsien): Prokaryonten mit Zellwand
- Pilze: Eukaryonten mit Zellwand
- Eukaryonte Parasiten s.str.: Archezoen, Protozoen, Helminthen, Arthropoden

### 10.1.2 Parasitäre Infektionen und Infestationen des Menschen

- Durch *PROTOZOEN* und *ARCHEZOEN* (ca. 70 medizinisch relevante Species: zB.: Schlafkrankheit, Amöbose, Malaria, Toxoplasmose (= Häufigste Infektionskrankheit 50%, Endwirt ist die Katze; Infektiös ist der alte Katzenkod und rohes Fleisch))
- durch *HELMINTHEN* (ca. 350 med. rel. Species: zB.: Bilharziose, Zystizerkose, Askaridose, Onchozerkose)
- durch *ARTHROPODEN* (einige 100 med. rel. Species: zB.: Skabies, Myiasis) große Bedeutung als Vektoren pathogener Mikroorganismen

## 10.2 Amöben



Verbreitungsgebiet der Amöbenruhr

### 10.2.1 Amöbose

**Amöbose:** *Entamoeba histolytica/dispar*

- Trophozoiten (bewegliche Form) (=vegetative Stadien): 10-60  $\mu\text{m}$ ;
- Zysten (wenn Bedingungen nicht passen, dann verpackt er sich): 10-16  $\mu\text{m}$ ; widerstandsfähige Hülle, Tenazität (Überlebensmöglichkeit): 28-34°C = 8 Tage; 10°C = 1

Infektiös ist nur das Zystenstadium. Ein akut Erkrankter ist gar nicht infektiös.

#### Entwicklung und Pathogenese

Symptome nach 2-4 Wochen nach Infektion oder nach monate- jahrelanger Latenzzeit

- **Intestinale Form:** perorale Aufnahme von reifen Zysten und Freiwerden der Amoeben im Dünn- oder Dickdarm: *Symptomatisch oder Asymptomatisch*
  - Symptomatische intestinale Amöbose Trophozoitenaktivitäten:
    - \* Anheftung an Darmzellen durch Vermittlung von Oberflächenlektinen

- \* Abtötung von Zellen durch porenbildende Peptide (Amoebapor der Typen A-C)
  - \* Auflösung der extrazellulären Matrix durch Cystein- Proteasen
- Trophozoiten können dadurch in Darmwand eindringen: Schwellung, Nekrosen, Geschwüre (Kolon, Zäkum, Rektum) Akute Krankheit: Diarrhoe; oft rezidivierende, chronische Kolitis (Monate bis Jahre)
- Asymptomatische intestinale Amöbose
    - \* Wird meist durch *E. dispar* verursacht
    - \* Ähnliche Adhäsionsfähigkeiten wie *E. histolytica*
    - \* Produziert nur geringe Mengen von Amoebapor A und B und kein C
  - **Extraintestinale Form:** hämatogene Streuung von *E. histolytica* in andere Organe
    - Leberabszess (> 20%)
    - Selten: Lunge, Gehirn, Haut
    - kleine Nekroseherde (Abszesse) durch Zerstörung von Leberparenchymzellen
    - Im Zerfallsherd: gelbbraune, eiterähnliche Flüssigkeit
    - Fieber, Oberbauchbeschwerden. Lebervergrößerung
    - Nur 10% Amöbenkolitis
    - Abszesse können in Pleurahöhle oder Lunge durchbrechen (selten Milz, Gehirn ua)



Abbildung 10.1: Intestinale Form

### Therapie

- Asymptomatische Zystenausscheider, Nachbehandlung der symptomatischen intestinalen Form:
  - Diloxanidfuroat (Furamid)
  - Paromomycin (Humatin)
- Extraintestinale und symptomatische Form: Nitroimidazole:
  - **Metronidazol** (Flagyl, Clont ua) (WICHTIG)
  - Ornidazol (Tiberal)
  - Tinidazol (Fasigyn)



Kommt ein Patient aus dem Ausland und es werden Amöben nachgewiesen, dann wird mit dem Labor besprochen, ob Metronidazol gegeben wird oder nicht.

### 10.2.2 Fragen

- Welche 2 Entwicklungsstadien kommen bei Amöben vor (Vegetative Form und Zysten)
- Welche Krankheitsbilder werden durch eine Amöbenruhr hervorgerufen (Symptomatisch/Asymptomatisch Intestinale und Extraintestinale: Leberabszess)

## 10.3 Der fiebernde Tropenrückkehrer

11. Jan. 2008

### 10.3.1 Fieber

Unter Fieber versteht man eine Erhöhung der Körpertemperatur. Die Zentrale Schaltstelle ist der Hypothalamus (Zytokine, die durch Entzündungszellen freigesetzt werden), der Hypothalamus produziert PG2. Dadurch wird der Sollwert verstellt.

#### Fiebertypen

- *Intermittierend*: Schwankungen  $>0.3$  und  $<1.4^{\circ}\text{C}$ , einmal in 24h normal (Abszess, Antipyretika, TBC, Pyelonephritis, Bakteriämie, Malaria), 2 gipfeliges Fieber GonokokkenEC, 3/4 Tagefieber (Malaria tertiana/quartana)
- *rekurrierend*: Perioden mit/ohne Fieber: Lymphom, Rattenbissfieber, Borreliose, Dengue
- *Remittierend*: kleinere Schwankungen, nie normal: virale Atemwegsinfektion, Mykoplasmenpneumonie, P.falciparum malaria
- *septisches Fieber* schwankt  $>1.4^{\circ}\text{C}$  pro Tag
- *kontinuierlich*: Pneumonie, Brucellose, Typhus, Tularämie, Psittacose, Rickettsiosen, Koma bei ZNS Affektion
- *Undulierend*
- *Septisch*

#### Symptome

- Schmerzen (Extremitäten, Muskeln)
- Herzrasen
- Müdigkeit, Schwäche, Benommenheit
- Appetitlosigkeit

#### Warum Fieber nicht gesenkt werden soll

- Wirtsabwehrmechanismus:
  - Effekt der Temperatur auf Erreger
  - Effekt der Temperatur auf Antibiotika und biologischer Faktoren (z.B. Eisen)
  - Effekt der Temperatur auf das Immunsystem (Erkennen, Präsentieren, Effektormechanismen)

- klinisches Zeichen
- Nebenwirkungen (GI, Reye, mit Fiebermittel länger krank)
- Soziale Vorteile (ist krank und bleibt im Bett keine „Keimschleuder“)

#### Warum Fieber gesenkt werden soll

- Alter Patient (>65a) mit kardiopulmonaler Grunderkrankung
- Risiken des Hyperkatabolismus
- Kind mit Fieberkrämpfen
- Pat. mit Enzephalopathien „verwirrt-komatös“
- Komfort des Pat.

### 10.3.2 Tropenkrankheiten

#### Traveler's Health

<http://www.cdc.gov>

#### Inzidenz und Bedeutung des Fiebers bei TropenrückkehrerInnen

- Bedeutung: Unbedeutende selbstlimitierende Erkrankung-progressive lebensbedrohliche Infektion, erste Befunde können das nicht unterscheiden
- Schweiz: 38% nach Reise krank, 11% davon mit Fieber Impact of Travel-Related Health Impairments. Bruni M; Steffen R J Travel Med 1997 Jun 1;4(2):61-64.
- Australien: 53% innerhalb einer Woche nach Rückkehr erkrankt, **27% Malaria**, 24% Atemwegsinfektion, 14% Gastroenteritis, 8% Denguefieber Fever in returned travelers: review of hospital admissions for a 3- year period. O'Brien D; Tobin S; Brown GV; Torresi J Clin Infect Dis 2001 Sep 1;33(5):603-9

100 Millionen Menschen fahren irgendwohin wo sie nichts zu suchen haben.

#### Grundsätzliche Fragen

- Welche Infektionen sind möglich in Bezug auf Reiseland und Expositionszeit?
- Welche dieser Infektionen sind wahrscheinlich in Bezug auf klinische Befunde und Exposition?
- Welche dieser Infektionen sind behandelbar und/oder kontagiös?
- Wo war der Patient unterwegs?
- Wie waren die Leute unterwegs (Auto, zu Fuß, Esel)?
- Aktivitäten (Sex, Tiere) und Expositionen während der Reise?
- Nadeln und Blutkontakte, Essen und Trinken, Wasser-Kontakt
- Alter und Geschlecht
- Medizin
- Vorgeschichte

### Häufige Sachen

- Malaria
- Infektionen des Resp. Traktes
- Diarrhoe
- Hepatitis
- Harnwegsinfektion
- Dengue Fieber (Thailand)

### Reise und Sex

Syphilis ist stark im kommen. Gonorrhoe, HIV,

### Physikalischern Status

- Gelsenstiche/Kratzwunden
- Augen (Ikterus)
- Verletzungen
- Lymphadenopathie
- Milz
- Leber
- Neurologische Befunde (Reflexeinschränkungen)
- Lungeninfiltrate
- Eosinophilie
- Thrombozytopenie
- Labor: BB, Kultur, Gerinnung, Klinische Chemie
- Harnanalyse

### 10.3.3 Malaria

53 Millionen Tote pro Jahr (1997). Todesursachen: Infektionen (17 Millionen), Herz-Kreislauf (15 Millionen), Neoplasien (6 Millionen), Malaria (2,7 Millionen)

Der Erreger (Plasmodium) macht Menschen krank.

- Pl. falciparum (Malaria tropica) ist der Schlimmste
- Pl. vivax/ovale (Malaria tertiana/quotitiana)
- Pl. malariae (Malaria quartana)

Durch den Stich der Anopheles-Mücken werden die Plasmodien übertragen. (Diaplazentar, Bluttransfusion, Spritzen, Nadeln). Anopheles Mücken brauchen Wasser; das Blut brauchen sie für ihre Eier. Sie sind nachtaktiv (Schutz!).

### Gegenmaßnahmen

- Chemisch (Brutplatzsanierung)
- Expositionsprophylaxe (Zelt, geschlossene Kleidung,

### Zyklus der Infektion

In der Gelse machen die Erreger einen Zyklus durch im Menschen auch, dann muss die Gelse die Plasmodien wieder aufnehmen. Diese Plasmodien kommen in den Körper und gehen zur Leberzelle. Dort beginnen sie sich zu teilen und werden immer mehr bis die Leberzelle aufplatzt. Jeder für sich sucht sich seinen eigenen Erythrozyten teilt sich dort bis auch dieser platzt.

In der Leberzelle (vivax/ovale) können diese beiden eine Schlummerform einnehmen und die Krankheit kann nach Wochen oder Monaten wieder auftreten. Daher müssen diese Patienten **Primaquin** bekommen, um diese *Leberformen* zu töten.

Nach ein paar Zyklen ist das ganze Synchronisiert, daher kommt es zum alternierenden Fieber (immer wenn die Erythrozyten platzen). Es entwickeln sich dann ein paar Gametozyten. Diese müssen nach 24 - 48 Stunden in die Gelse kommen.

### Folgen der Infektion

- Sequestration („knobs“)
- Stase
- Ringblutungen (DIC)
- capillary leakage
- Gerinnungsaktivierung
- ineffektive Erythro- u. Thrombopoese
- Hypoglykämie (Plasmodien leben von Zucker in den Erythrozyten)
- Cytokinfreisetzung

Im Labor: Ery (red), Thrombozyten (erh), Leberenzyme (erh).

### Klinik der unkompl. Malaria (Pl. v/o/m)

- Grippe-ähnlich (Kopf/Muskelschmerzen)
- MMA, Anorexie
- Bauchschmerzen, Diarrhoe od. Obstipation
- Tachypnoe, ev. Husten
- Fieber (tertiana, quartana, unregelmäßig)

### Klinik der schweren Malaria (WHO-Def.)

- Cerebrale Malaria (Koma)
- Schwere Anämie (HKT<15%, Hb<5g/dl)
- Nierenversagen (Krea>3mg/dl)
- Lungenödem od. ARDS
- Hypoglykämie (<40mg/dl)
- Hypotonie (<70mmHg)
- Spontane Blutungen od. DIC
- Generalisierte Anfälle
- Azidose (pH<7,25)
- Bewußtseinsstörung

- Schwäche
- Hyperparasitämie (>2%)
- Ikterus (Bili>3mg/dl)
- Fieber >40°C

Die Diagnose wird *mikroskopisch durchgeführt*.

#### **Therapie der unkomplizierten**

- Chloroquin
- Mefloquin

#### **Malaria Tertiana**

Leberformen: Primaquin zusätzlich

#### **Lebensbedrohlich**

Chinin

## **10.4 Intestinale Infestationen mit adulten Nematoden**

17. Jan. 2008

- *Ascaris lumbricoides* (Spulwurm)
- *Trichuris trichiura* (Peitschenwurm)
- *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus* (Hakenwürmer)
- *Enterobius vermicularis* (Kindermadenwurm)
- *Strongyloides stercoralis* (Zwergfadenwurm)
- *Trichostrongylus* sp., *Ternidens diminutus*, *Ösophagostum* sp., *Capillaria philippinensis*

Die „heimischen“ Fadenwürmer

- *Ascaris lumbricoides* (Spulwurm)
- *Trichuris trichiura* (Peitschenwurm)
- *Enterobius vermicularis* (Kindermadenwurm; Oxyuren)

### **10.4.1 *Ascaris lumbricoides***

#### **Verbreitung**

- weltweit
- ein Viertel der Weltbevölkerung ist infiziert
- in Industrieländern liegt die Durchseuchung unter 1%
- Zahl der jährlichen Todesfälle durch Ascariasis etwa 20 000
- Mensch ist der einzige Wirt

### Form

- adulter Wurm: 20-30cm; gelblich-rosa
- Eier: 60 $\mu$ m; plump-oval, dicke Schale mit bräunlicher Färbung und welliger Oberflächenstruktur

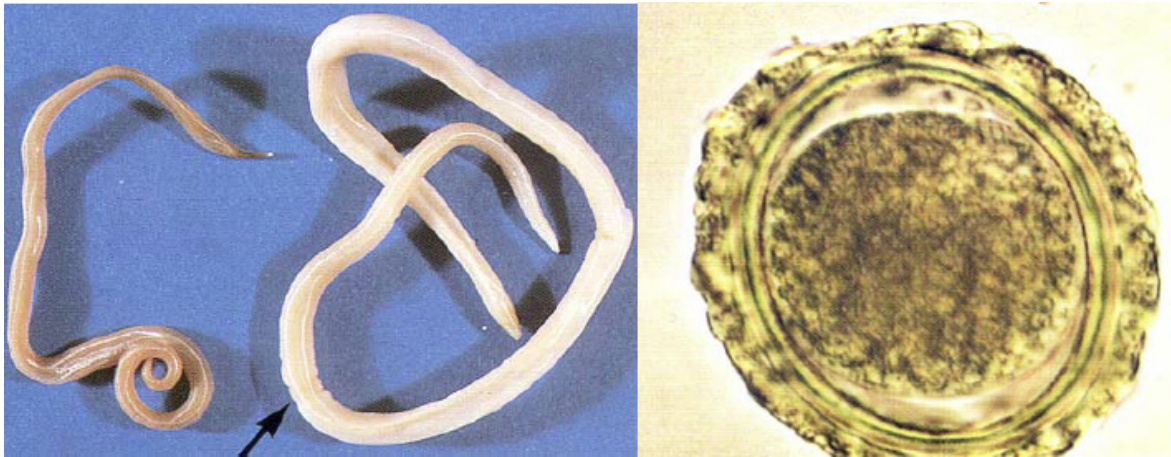


Abbildung 10.2: Ascaris lumbricoides: adulter Wurm und Ei

### Übertragung

- erfolgt vorwiegend durch roh genossenes, verunreinigtes Gemüse
- verunreinigtes Trinkwasser
- eihaltige Erde oder Staub
- Eier nicht sofort infektiös! (einige Tage)

### Nachweis

- Makroskopisch (adulte Würmer)
- Mikroskopisch (Eier) - Stuhl
- Serologie (AK)
- (röntgenologische Usg. - Kontrastmittel)

### Klinik

- **Lunge:** Husten (oft mit blutigem Auswurf), Fieber
- **Darm:** Abdominalschmerzen, Erbrechen
- **Organbefall** (Pankreas, Gallengang, Leber, Appendix, Bronchien)
- hohe **Bluteosinophilie!**
- **Kinder:** Unterernährung & Wachstumsstörungen

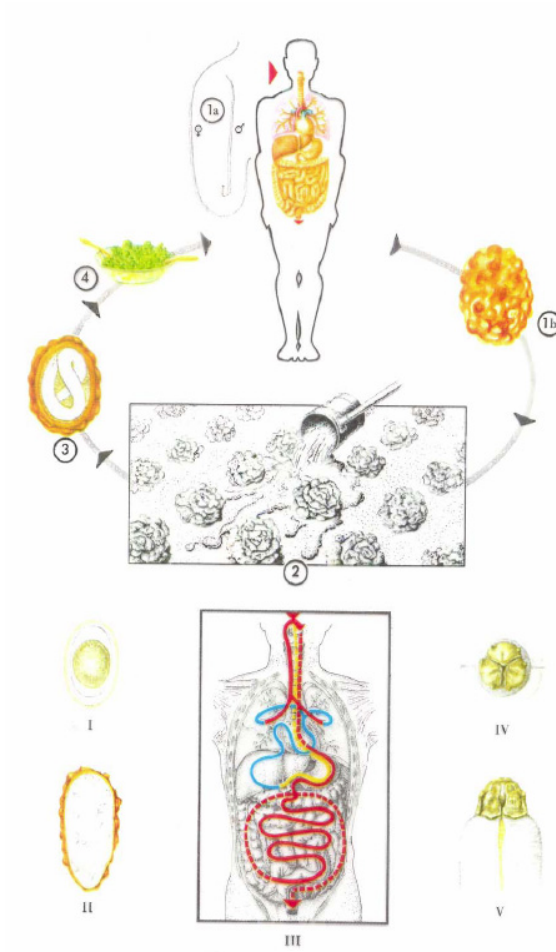


Abbildung 10.3: Entwicklungszyklus *Ascaris lumbricoides*



Abbildung 10.4: Jujunumbefall

### Allgemeine Angaben

- adulte Würmer überleben 1,5-2 Jahre
- Eiausscheidung 9-12 Monate, wobei sie täglich bis zu 240 000 Eier ablegen können = 50-60 Mill. Eier

### 10.4.2 Trichuris trichiura

#### Verbreitung

- weltweit
- in manchen tropischen Gebieten liegt die Infektionsrate über 90%
- etwa 500 Millionen Menschen sind Trichuris-Träger

#### Form

- adulter Wurm: 3-5cm; peitschenförmige Gestalt
- Eier: 50-60 $\mu$ m; helle, pfropfartige Eipole hell-dunkelbraune Färbung



Abbildung 10.5: Trichuris trichiura: adulter Wurm, Ei

#### Übertragung

- erfolgt vorwiegend durch roh genossenes, verunreinigtes Gemüse
- eihaltige Erde oder Staub
- Eier nicht sofort infektiös (1-2 Wo)

#### Nachweis

- Makroskopisch (adulte Würmer)
- Mikroskopisch (Eier) – Stuhl



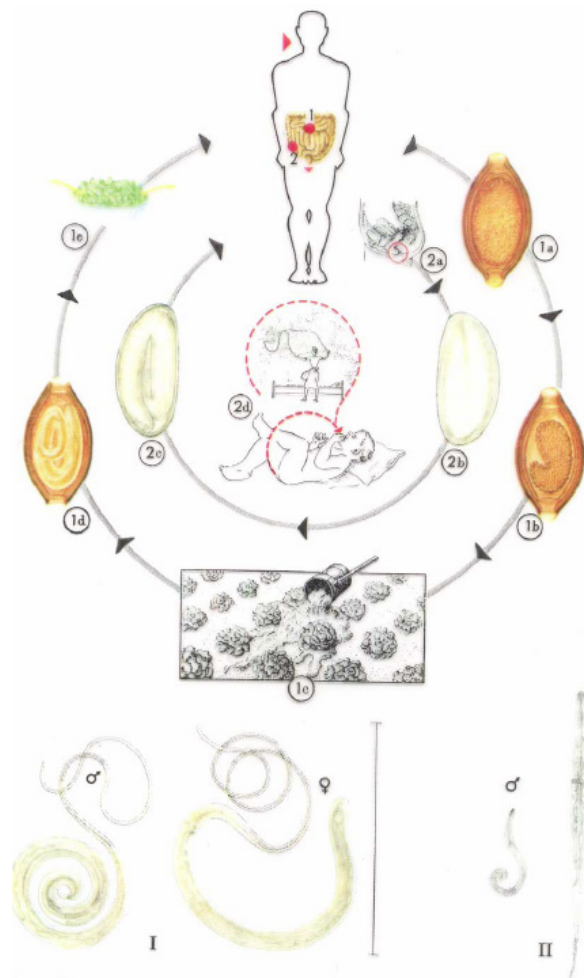


Abbildung 10.6: Entwicklungsweg *Tricuris trichiura*

### Klinik

- Abdominalschmerzen
- Durchfall mit Blutbeimengung
- erhöhte Bluteosinophilie



Abbildung 10.7: Colonbefall

### 10.4.3 Enterobius vermicularis (Oxyuren) (Kinder-)Madenwurm

#### Verbreitung

- weltweit
- zählt zu den häufigsten Wurmparasiten des Menschen
- entwickelt sich nur im Menschen
- häufig Gruppeninfektionen
- Durchseuchung der Bevölkerung etwa 10%; Kinder 15-30%;

#### Form

- adulter Wurm: männl. 2-6mm weibl. 8-12mm dünner, spitzer Schwanz = *Pfriemenschwanz*
- Eier: 50 $\mu$ m; leicht asymmetrisch, längsoval & dünnchalig (*Uhrglasförmig*)

#### Übertragung

- Selbstinfektion
- Kontaktinfektion
- aerobe Infektion
- Eier nach wenigen Stunden infektiös! (Prophylaxe bzw. Hygiene einhalten!!!)



Abbildung 10.8: Enterobius vermicularis: adulter Wurm, Ei

#### Nachweis

- Makroskopisch (adulte Würmer)
- Mikroskopisch (Eier) - Analabklatsch (Analabstrich)

#### Klinik

- Pruritus ani
- Vulvovaginitis
- Appendicitis
- Gewichtsabnahme; nervöse Störungen
- Kinder: Entwicklungsstörungen

#### 10.4.4 Therapie der Fadenwürmer

- **Ascariasis & Trichuriasis:** Pantelmin (Mebendazol), Zentel (Albendazol)
- **Oxyuriasis:** Combantrin (bis 2 Jahre), Pantelmin (ab 2 Jahre)

#### 10.4.5 Fragen

1. Nennen Sie einigen Würmer.
2. Wie werden Würmer nachgewiesen (Analabklatsch)

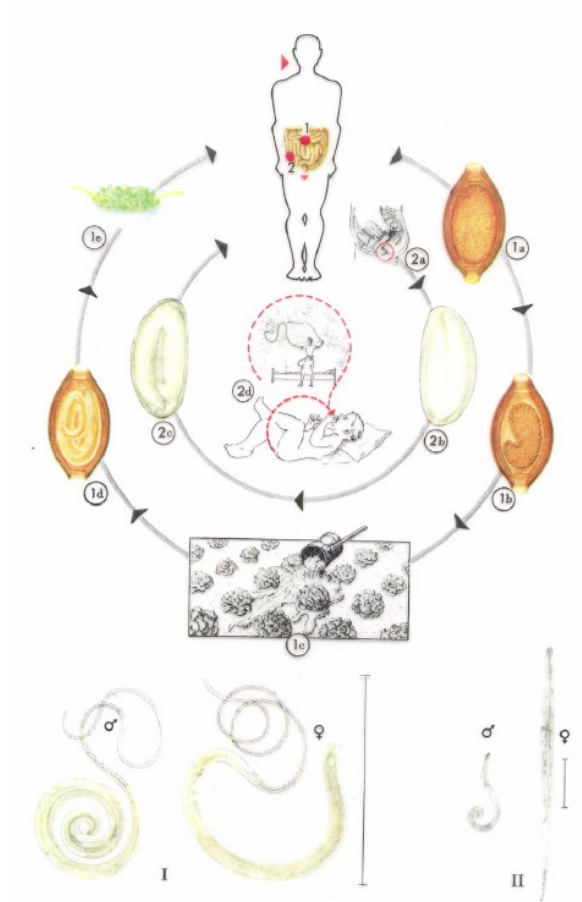


Abbildung 10.9: Entwicklungszyklus *Enterobius vermicularis*

# 11 Infektionen des Herzens

14. Jan. 2008

Siehe Folien



# 12 Haut-, Weichteil- und Knocheninfektionen

## Inhalt

---

<b>12.1 VO Haut-, Weichteil- und Knocheninfektionen . . . . .</b>	<b>109</b>
<b>12.2 Infektionen beim diabetischen Fußsyndrom . . . . .</b>	<b>109</b>
12.2.1 Fußinfektion – Pathophysiologie . . . . .	109
12.2.2 Diagnose . . . . .	110
12.2.3 Osteomyelitis . . . . .	110
12.2.4 Therapie . . . . .	111
12.2.5 Fall . . . . .	112

---

## 12.1 VO Haut-, Weichteil- und Knocheninfektionen

9. Jan. 2008, nicht anwesend siehe Folien

## 12.2 Infektionen beim diabetischen Fußsyndrom

9. Jan. 2008

- Komplikation des DM
- Morbidität
- Amputation
- Mortalität
- Kosten

Es gibt eine Schweregradeinteilung. Die ist sehr wichtig. Danach richtet sich die kalkulierte AB-Therapie aus.

### 12.2.1 Fußinfektion – Pathophysiologie

- Neuropathie des Fußes
- Durchblutungsstörung (oft PAVK)
- Pilzinfektion: Im Bereich der Zehenzwischenräume wird die Hautintegrität gestört.
- neutrophile Granulocyten: Aktivität ist vermindert bei Diabetikern, Chemotaxis, Phagozytose und Killing sind vermindert.
- schlechte Wundheilung: Wenn Laesionen da sind, heilen diese schlechter und langsamer.
- nasale Kolonisation?

Diese Faktoren werden durch das Alter ebenfalls verstärkt.

Feature	Mild infection	Severe infection
Presentation	Slowly progressive	Acute or rapidly progressive
Ulceration	Only skin	Penetrates to subcutaneous tissue
Tissues Involved	Epidermis, dermis	Fascia, muscle, joint, bone
Cellulitis	Minimal (<2cm)	Extensive, or distant from ulceration
Local signs	Limited inflammation	Severe inflammation, necrosis or gangrene
Systemic signs	None or minimal	Fever, chills, hypotension, confusion, volume depletion, leukocytosis
Metabolic control	Mild hyperglycemia	Severe hyperglycemia, acidosis, azotemia, electrolyte abnormalities
Foot vasculature	Minimally impaired	Absent pulses, reduced ankle or toe blood pressure
Complicating feat.		Foreign body, puncture wound, abscess

Abbildung 12.1: Infektionsgrad

### Erreger

- **G. pos.:** *Staph. aureus* (auch Koagulase negative Staphs / *Staph. epidermidis* sind vielleicht beteiligt sind nur bei Knocheninfektionen beteiligt)
- **G. neg.** Enterobakterien, (Pseudomonaden)
- **Anaerobier:** Pepto(streto)kokken, *Bact. fragilis*. Spielen vor allem bei gestörter Durchblutung eine Rolle.
- KEINE Infektion bewirken
  - Enterokokken
  - Koag. neg. Staphylokokken (?)
  - *Stenothrophomonas*
  - *Candida*
  - *Pseudomonas*

### 12.2.2 Diagnose

- Klinik (Rötung, Schwellung, Ödem, Ulcus, Eiter,...)
- meist CRP Erhöhung
- BZ
- Fieber (kann vorhanden sein)
- Leukozytose

### 12.2.3 Osteomyelitis

- Meist fortgeleitete Weichteilinfektion
- 50-60% aller schweren Fußinfektionen
- 10-20% aller milden Fußinfektionen





Abbildung 12.2: Betroffener Fuß

- Diagnose?
  - Probing to bone (Knochen wird mit steriler Sonde getastet)
  - Biopsie (Kultur und Histologie)
  - Bildgebung (konventionelles Röntgen, CT, Szintigraphie (Tc, Ga), MR (beste))

Polymikrobiell: Staph. aureus (40%), Staph. epidermidis (25%), Streptokokken (30%), Enterobacteriaceae (40%)

#### Mikrobiologische Infektiologische Diagnostik

- Abstrich
- Kurretage
- Nadelaspiration
- Knochenbiopsie
- probing to bone (Osteomyelitis nachweisen)

#### 12.2.4 Therapie

siehe Caputo, NEJM 1994

##### Non-limb-threatening

- Neuropathisches Ulkus = ?
- Neuropathisch + ischämisch = AB
  - oral **Cephalexin**, i.v. **Cefazolin**
  - oral / i.v. **Clindamycin**
  - oral **Dicloxacillin**, i.v. **Oxacillin**
  - oral / i.v. **AmoxiClav**

### Limb-threatening

- Debridement
- oral / i.v. Chinolon + **Clindamycin** (*Dalacin<sup>R</sup>*)
- i.v. AmoxiClav
- i.v. Cephalosporine 2, 3

### 12.2.5 Fall

- 66a weibl
- Seit 3 Mo Ulkus 2. Zehe li, seit 2 Wo zunehmende Schmerzen u. Rötung
- Kein Fieber
- DM 2, Art. Hypertonie, PAVK IIa, St.p. mehrmalige Ulcera 2. Zehe li



Abbildung 12.3: Schwere Fußinfektion

- Vorgehen: Abstrich, Abtragen, Eiter, probe to bone, MR, Szintigraphie.
- Therapie: Beginn vor Antibiogramm. Richtige Therapie wenn Schwellung, Rötung, BB besser werden.

# 13 Infektionen des Respirationstrakts

## Inhalt

---

<b>13.1 Lungenentzündung</b>	<b>113</b>
13.1.1 CAP: Epidemiologie	113
13.1.2 Klinik	114
13.1.3 Therapie	115
<b>13.2 DD der Tonsillopharyngitis</b>	<b>115</b>
13.2.1 Scharlach	115
13.2.2 Gruppe B Streptokokken	116
13.2.3 Bekapselte Bakterien	116
<b>13.3 SE Differentialdiagnosen der Tonsillopharyngitis</b>	<b>116</b>
13.3.1 Akute Angina tonsillaris	117
13.3.2 Pharyngitis, Laryngitis, Epiglottitis	117
<b>13.4 Infektionen der Atemwege im Kindesalter</b>	<b>118</b>

---

1. Teil fehlt

## 13.1 Lungenentzündung

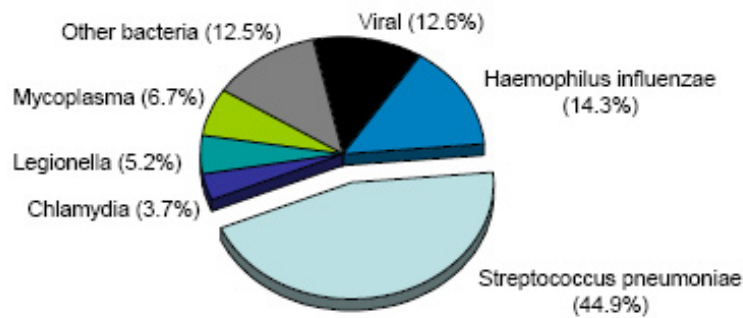
16. Jan. 2008, Fortsetzung

- CAP: Zuhause erworbene Lungenentzündung
- NAP: Nosokomial aquirierte Lungenentzündung
- HCAP: Health care associated pneumonia
- VAP: Ventilator assoziierte Lungenentzündung

### 13.1.1 CAP: Epidemiologie

- Letalität 11%
- Letalität 1% ambulant
- Letalität 20% im KH
- 4. häufigste Todesursache
- 20% aller Patienten mit CAP werden stationär aufgenommen, Mortalität 2-20%
- Österreich 25-30.000 stationäre Pneumonien/Jahr
- 1-2% aller stationären Aufnahmen
- 33-46/1000 Einwohner

Man findet immer wieder neue Erreger (Mimivirus (schaut aus wie ein Bakterium), H5N1, SARS, Metapneumovirus).



Analysis of 16 studies of >3300 hospitalized patients (1960–1987)

Abbildung 13.1: Erreger der Pneumonien

### 13.1.2 Klinik

- Allgemeines Krankheitsgefühl
- Myalgien, Cephalgien (Kopfschmerzen), Arthralgien
- Fieber, Hypothermie
- Husten
- Ev. Auswurf (hängt vom Keim ab)
- Dyspnoe
- Thoraxschmerzen (Begleitpleuritis)

Diese Symptome sind nicht spezifisch: COPD, Influenza, Bronchitis...

#### Klinischer Status

- Anamnese
- ThoRö, BGA, Routinelabor, Ergusspunktion
- Mikrobiologie: Sputum, 3 x Blutkultur, HIV, Legionellen, Pneumokokken Schnelltest im Harn
- Bei HW aus Anamnese/Klinik: Pertussis, Chlamydien, Psittacose, Mykoplasmen, Legionellen, Pneumocystis, Influenza, SARS, Leptospiren, Hantaan, Coxiella, Brucella, Mykobakterien, Melioidose, Candida, Aspergillus, Histoplasma, Coccidioidomycose, Adenoviren, CMV, EBV, HSV, Tularämie, Anthrax, Ascaris, Paragonimus, etc
- Inspektion: Dyspnoe, Tachypnoe
- Palpation: Tachycardie
- Perkussion: Dämpfung
- Auskultation: Feinblasige klingende RG's, Bronchialatmen

Der Status ist unzuverlässig bei *alten Menschen* und Mykoplasmen, Chlamydien,...

Wichtig ist eine **mikrobiologische Untersuchung**, da nur sie eine Korrelation zwischen Erreger und Klinik, Labor und Th-Rö herstellen kann. Die Radiologen glaubten früher sie können den Erreger am Th-Rö sehen. Das geht aber nicht.

### 13.1.3 Therapie

Es gibt einen Risikoscore (CRB<sup>1</sup>-65). Bei

- Confusion
- Urea
- Respiratory rate
- Blood pressure
- Alter > 65

...Aufnahme ins Krankenhaus.

#### CAP Therapie

- **ohne Risikofaktoren:** Amoxicillin p.o., Makrolide p.o., Doxycyclin p.o.
- **mit Risikofaktoren**
  - AB Vortherapie
  - KH Voraufenthalt
  - hohes Alter
  - chronische Krankheit

BL/BLI p.o., neue Chinolone (kein Ciprofloxacin, nur Levofloxacin und Moxifloxacin) p.o., Cephalosporine (II und III) p.o.

## 13.2 DD der Tonsillopharyngitis

### 13.2.1 Scharlach

- **Klinik:** Inkubationszeit 2 – 5 Tage
- **Fieber, Kopf- und Halsschmerzen**, Erbrechen, Pharyngotonsillitis, gleckigen Exanthem am weichen Gaumen, belegte Zunge. Druckdolente Halslymphknotenschwellung
- *Exanthem*, evtl. um Tage verzögert: Beginn meist in der Leistunbeuge, dem Schenkeldreieck, den Beugeseiten der Arme. Meist Generalisation, Gesicht häufig frei.
- Charakteristisch: Periorale frei Zone, Papeln (Miliaria scarlatinose), Himbeerzunge (am 3. Tag)

#### Therapie

- Penicillin: Möglichst frühzeitig, Gabe mindestens 10 Tagen.
- Bei Penicillin Allergie: Erythromycin
- Alternativ: Cephalosporine
- 48 Stunden nach Therapiebeginn sind die Kinder nicht mehr infektiös.

<sup>1</sup>confusion, respiration rate, bloodpressure und 65 = Lebensalter > 65

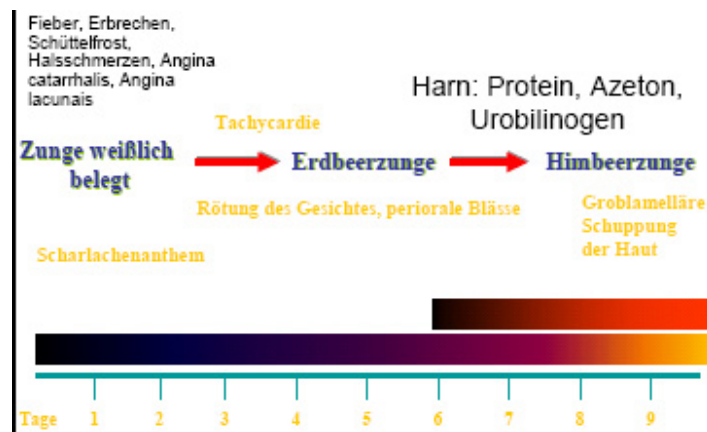


Abbildung 13.2: Scharlach

### Komplikationen

- Beginn
  - Eitrige Komplikationen: Otitis media, Sinusitis, peritonsill. Abszess, Sepsis
  - Toxische Komplikationen: interst. Frühnephr., Frühmyocarditis, Frühreumatoid
- Nach 3 Wochen
  - Eitrige Komplikationen: Otitis media, Sinusitis, peritonsill. Abszess, Sepsis
  - Allerg. hypererg. Kompl.: Akutes rheum. Fieber, Endocarditis rheum., Myocarditis rheum., Chorea minor
  - Akute Glomerulonephritis

### 13.2.2 Gruppe B Streptokokken

- neonatale Meningitis
- Septikaemie
- Transmission: vaginale Flora

### 13.2.3 Bekapselte Bakterien

- Haemophilus influenzae b
- Streptococcus pneumoniae
- Neisseria meningitidis

Kinder bis 2a können sich nicht gegen bekapselte Bakterien wehren.

## 13.3 SE Differentialdiagnosen der Tonsillopharyngitis

14. Jan. 2008

- Angina tonsillaris, Tonsillitis akute Entzündung der Gaumenmandeln  
Angina= Enge, beklemmendes Gefühl der Enge im stark angeschwollenen Hals

- Angina tonsillaris chronica chronische Mandelentzündung (Mandeln durch Narbengewebe ersetzt, Krypten)
- Akute Laryngitis akute Entzündung des Kehlkopfes
- Akute Pharyngitis akute Rachenentzündung
- Akute Rhinitis „Schnupfen“
- Tracheitis/ Bronchitis Entzündung der Luftröhre bzw. Bronchien

### 13.3.1 Akute Angina tonsillaris

- Entzündung der Gaumenmandeln
- Bei Kindern sehr häufig (besonders zw. 5. und 11. Lj)
- Meist Teilerscheinung eines Infektes des gesamten lymphatischen Rachenringes
- Ursachen: sowohl bakteriell, wie auch viral (auch kann der Virusinfekt Wegbereiter für einen bakteriellen Infekt sein)

#### Symptome

- plötzlicher Beginn
- hohes Fieber
- deutlich gestörtes Allgemeinbefinden mit Schluckbeschwerden
- Tonsillen geschwollen, gerötet bis hochrot, +weiße bis gelbliche, streifenartige Auflagerungen, +schmierige Beläge
- Lymphknoten im Kieferwinkel geschwollen, ausstrahlende Schmerzen

#### DD Bakteriell/ Viral

Eigenschaften und Faktoren, die in erster Linie für das Vorliegen einer bakteriellen Infektion (bes. GABS) sprechen

- Plötzlicher Krankheitsbeginn, hohes Fieber Starke Schluckbeschwerden Markante Rötung der Mandeln, kleine Eiterstippchen Vergrößerte Lymphknoten hinter dem Ohr und am Hals geschwollen, druckschmerzhaft Begleitsymptome: Kopfschmerzen, Bauchschmerzen

Eigenschaften und Faktoren von erhöhter Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer viralen Tonsillopharyngitis

- Krankheitszeichen bei viralen Infektionen sind meist schwächer ausgeprägt Fieber kann niedriger sein Mandeln kaum vergrößert, Mandeln und Rachenbereich stark gerötet Begleitsymptome: Husten, Konjunktivitis, Sinusitis, Otitis

### 13.3.2 Pharyngitis, Laryngitis, Epiglottitis

Bakterien

- *Corynebacterium diphtheriae*
- *Haemophilus influenzae*
- *Legionella pneumophila*

- Neisseria gonorrhoe
- Neisseria meningitidis
- Streptokokken (Gruppe A, B, C und G)
- Treponema pallidum
- Yersinia enterocolitica

## 13.4 Infektionen der Atemwege im Kindesalter

14. Jan. 2008

Siehe Folien



# 14 Gastrointestinale Infektionen

## Inhalt

---

<b>14.1 Erreger</b> . . . . .	<b>119</b>
14.1.1 Virale Gastroenteritis „Darmgrippe“ . . . . .	120
14.1.2 Bakterielle Infektionen . . . . .	121
<b>14.2 Systemische Infektionen</b> . . . . .	<b>123</b>
14.2.1 Enteric fever . . . . .	123
14.2.2 Mesenterielle Lymphadenitis . . . . .	124
14.2.3 Eosinophilie mi Bauchschmerzen u/o Diarrhoe . . . . .	124
<b>14.3 Whipple's disease</b> . . . . .	<b>125</b>
14.3.1 Bakteriologie . . . . .	125
14.3.2 Epidemiologie . . . . .	125
14.3.3 Klinik . . . . .	125
14.3.4 Therapie . . . . .	126
<b>14.4 SE Durchfallerkrankungen bakterieller und viraler Genese</b> . . . . .	<b>126</b>
14.4.1 Einleitung . . . . .	126
14.4.2 Salmonellen . . . . .	129

---

- 2. häufigste Todesursache weltweit
- Häufigste Todesursache bei Kindern: 6 Mio Kinder sterben pro Jahr, 12600 Kinder sterben pro Tag

## 14.1 Erreger

16. Jan. 2008

- Wechselwirkung zw. Wirt und Erreger
- Wirtsfaktoren
  - Alter
  - Hygieneverhältnisse
  - Magen pH und Schleimhautbarrieren
  - Intestinale Motilität
  - Normale Intestinalflora
  - Intestinale Immunität
  - Protektive Faktoren der Muttermilch
- Mikrobielle Faktoren
  - Toxine
    - \* Neurotoxine

- \* Enterotoxine
- \* Cytotoxine
- Adhäsion
- Invasivität
- Andere Virulenzfaktoren

### 14.1.1 Virale Gastroenteritis „Darmgrippe“

- Norwalk virus
- Norwalk like virus = *Norovirus* für Erwachsene
- Andere Caliciviren
- Astroviren
- *Rotaviren* für Kinder
- Enteroviren
- Enterische Adenoviren
- Andere „small round virus“

#### Norwalk like Virus (NLV)

Ist ein RNA Virus. Früher „small round structured viruses (SRSVs)“

#### Caliciviridae

- NLV = Norovirus: Virale Gastroenteritis (G1 und G2, G3 bei Kühen und Schweinen), 5 (G1) und 10 (G2) genetische Cluster
- Sapporo like virus: Virale Gastroenteritis
- Lagovirus: Nicht menschenpathogen
- Vesivirus: Nicht menschenpathogen
- Epidemiologie: Unbekannt
- Schätzungen: 50% aller durch Lebensmittel ausgelöste Gastroenteritiden
- Übertragung: Fäko-oral, Aerosole, Virusausscheidung bis zu 2 Wochen (auch asymptomatische Patienten)

#### Norovirus: Klinik

- Inkubationszeit 12-24h
- Krankheitsdauer 12-60h
- Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen
- Muskelschmerzen, Kopfschmerzen, Fieber, Schüttelfrost
- Dehydratation

#### Norovirus: Diagnose

- Direkt, aus Stuhl, Vomit, (Nahrungsmitteln), Elektronenmikroskopie, RT PCR
- Indirekt: AK Tests

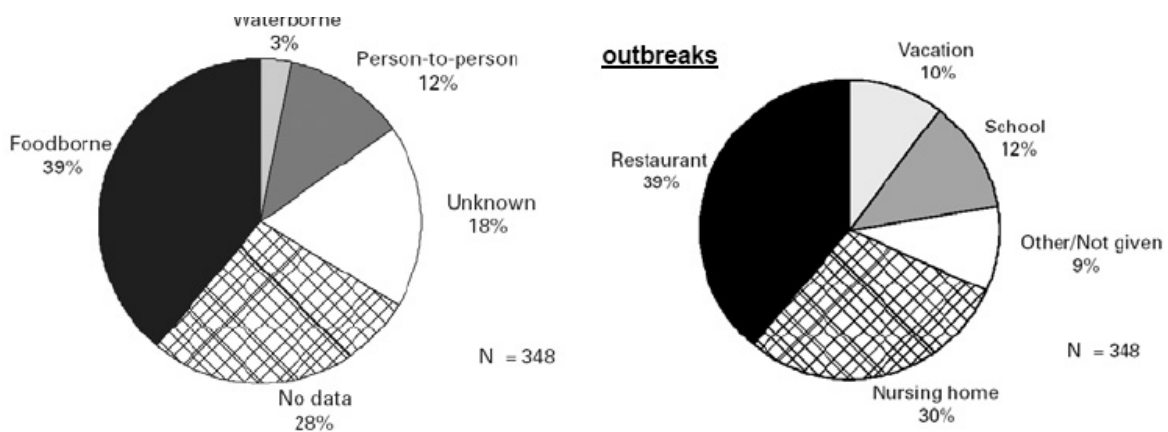


Abbildung 14.1: Norovirus

### Norovirus: Therapie

- Keine spezifische Therapie
- Symptomatische Therapie
- Rehydrierung (oral, iv)
- Elektrolytausgleich (Normolyt, Normhydral): V.a. Kaliumverlust ist besonders gefährlich.

### Norovirus: Prävention

- Verhinderung der Initialinfektion: Nahrungsmittelhygiene, Wasserhygiene
- Verhinderung der Ausbreitung: Persönliche Hygiene
  - Händewaschen
  - Mundmaske bei hohem Risiko (Stuhl, Erbrochenes)
  - Oberflächenreinigung/-desinfektion

## 14.1.2 Bakterielle Infektionen

### Akute Dysenterie / Enterokolitis

- Durchfall
- Blut u/o Schleim u/o Eiter
- Bauchschmerzen
- Entzündung der Schleimhaut
  - Bakterien (*Shigella* sp., *Salmonella* sp., *Yersinia* sp., *Campylobacter* sp., *E. coli*, *Vibrio* sp., *Entamoeba histolytica* (Zusätzlich Stuhl an das Parasitologische Labor), *Balantidium coli*)
  - Bakterielle Toxine
  - Parasiten (Amöben)

### Shigella sp.

- Gram negative Stäbchen
- Shigella Toxin tötet Zellen ab
- Shigella dysenteriae, -sonnei, -flexneri
- **Epidemiologie:** weltweit, v.a. bei Kindern und Jugendlichen
- **Pathogenese:** Invasion + Shiga Toxin
- **Infektionsweg:** Person zu Person, kontaminierte Nahrungsmittel
- **Diagnose:** Kultur
- **Therapie:** Flüssigkeits und Elytzufuhr, Chinolone, Azithromycin, Cotrimoxazol

### Salmonella sp. 1

- *S. typhi*, *-paratyphi* (Gram negative Stäbchen)
- **Epidemiologie:** weltweit, Mensch ist Reservoir, ca 10 Fälle pro Jahr in Ö
- **Infektionsweg:** fäko-oral
- **Pathogenese:** Invasion, Überleben in Makrophagen, Vi-Antigen (hemmt Phagozytose)
- **Diagnose:** Kultur (Stuhl, Blut, Harn), Serologie
- **Therapie:** Chinolone, Ceftriaxon, Cefotaxim

### Salmonella sp. 2

- *S. enteritidis* (Gram negative Stäbchen)
- **Epidemiologie:** weltweit, Mensch u. Tier als Reservoir, ca 10000 Fälle in Ö
- **Infektionsweg:** fäko-oral, Nahrungsmittel (Geflügel, Eier..)
- **Pathogenese:** Invasion, Enterotoxin
- **Diagnose:** Kultur (Stuhl)
- **Therapie:** symptomatisch, AB-Therapie bei schwerem Verlauf (Chinolone, Azithromycin, Ceftriaxon, Cefotaxim)

### Yersinien sp.

- *Y. enterocolitica*, *Y. pseudotuberculosis* (Gram negative Stäbchen)
- **Epidemiologie:** weltweit, Tiere als Reservoir (Schweine u.a.), selten
- **Infektionsweg:** fäko-oral, Nahrungsmittel (Schweinefleisch...)
- **Pathogenese:** Invasion
- **Diagnose:** Kultur (Stuhl, Blut, Gelenke...), Serologie
- **Therapie:** symptomatisch, AB-Therapie bei schwerem Verlauf od. extraintestinaler Infektion (Doxycyclin, Chinolone)

**Campylobacter sp.**

- *C. jejuni*, *C. fetus*, *C. coli* (Gram negative Stäbchen)
- **Epidemiologie:** weltweit, Tiere als Reservoir (Schweine, Hühner, Hunde, Möwen u.a.), in der STMK häufigster Durchfallserreger
- **Infektionsweg:** fäko-oral, Nahrungsmittel, Wasser
- **Pathogenese:** Invasion
- **Diagnose:** Kultur (Stuhl, Blut,...), Serologie
- **Therapie:** symptomatisch, AB-Therapie bei schwerem Verlauf od. extraintestinaler Infektion (Makrolide, Chinolone (Viele Resistenzen, V.a. Steiermark), Imipenem bei *C. fetus*)

**E. coli**

- Gram negative Stäbchen
- EAggEC: enteroaggregativer E. coli
- EPEC: enteropathogener E. coli
- ETEC: enterotoxischer E. coli
- EHEC: enterohämorrhagischer E. coli
- EIEC: enteroinvasiver E. coli
- **Epidemiologie:** weltweit, Tiere u. Mensch als Reservoir, ETEC häufigster Reisediarrhoeerreger
- **Infektionsweg:** fäko-oral, Nahrungsmittel, Wasser
- **Pathogenese:** Adhäsion, Toxine, Invasion
- **Diagnose:** Kultur (Stuhl, Blut), Serologie
- **Therapie:** symptomatisch, **kein** AB bei EHEC (E. coli 0157 u.a.) AB-Therapie bei schwerem u. extraintestinalem Verlauf (Chinolone, Ceftriaxon, ...)

## 14.2 Systemische Infektionen

16. Jan. 2008

- „Enteric fever“ zB Typhus (typhoid fever)
- Mesenteriale Lymphadenitis
- Eosinophilie mit Bauchschmerzen u Diarrhoe

### 14.2.1 Enteric fever

**Erreger**

- Salmonella typhi und paratyphi A, B (schottmuelleri) und C (hirschfeldii) und choleraesuis
- Orale Aufnahme
- über Peyer'sche Plaques systemische Ausbreitung
- Vermehrung im RES (LK, Leber, Milz, KM)

### **Klinik**

- Fieber
- Kopfschmerzen
- Diarrhoe
- Obstipation
- Husten
- Konjunktivitis
- Exanthem (Roseolen)

### **Labor**

- Labor
- Leukopenie
- CRP ↑
- Eosinopenie
- Leberenzyme ↑

### **14.2.2 Mesenterielle Lymphadenitis**

- Imitiert akute Appendicitis
- *Yersinia enterocolitica*
- *Yersinia pseudotuberculosis*
- Selten andere Bakterien

### **Klinik**

- Fieber
- Bauchschmerzen re UB
- Erbrechen
- Diarrhoe
- Therapie: Chinolon, Ceftriaxon, Doxycyclin, Cotrimoxazol

### **14.2.3 Eosinophilie mi Bauchschmerzen u/o Diarrhoe**

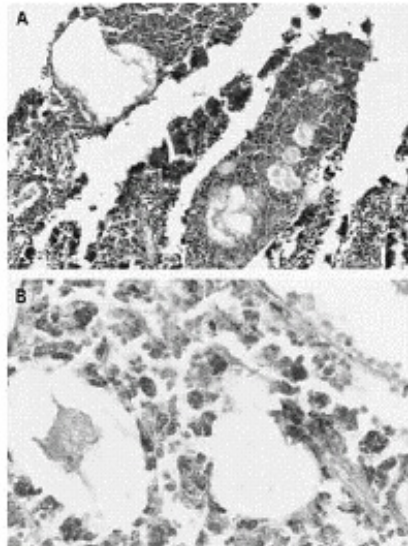
- Helminthen: Nematoden, Trematoden, Cestoden
- Protozoen: *Isospora belli* (bei HIV Patienten), *Dientamoeba fragilis*
- Chronisch entzündliche Darmerkrankung
- Lymphome
- Solide Tumoren
- Dermatitis herpetiformis
- Polyarteritis nodosa

Therapie: Erregerspezifisch.

## 14.3 Whipple's disease

16. Jan. 2008 Dazu kommt nichts zur Prüfung!!!

- 1907: Whipple; Beschreibung der Krankheit, Mikroorganismen?
- 1960: Bakterien (Elektronenmikroskopie)
- 2000: Kultur der Bakterien, Antikörper Test, Immunhistochemie



### Immunhistochemie

Originalmaterial des von George Whipple 1907 erstbeschriebenen 36a Patienten mit *M. whipplei*.

Dumler JS, Raoult D. NEJM 2003;348:1411-2

Abbildung 14.2: Whipple Bakterien (IHC)

### 14.3.1 Bakteriologie

- Gram positiv
- langsames Wachstum (Verdoppelungszeit 17 Tage)
- in vitro Wachstum nur in Zellkulturen
- Reservoir unklar (Menschen?, Trinkwasser?)
- lange Persistenz in infizierten Organen

### 14.3.2 Epidemiologie

- Europa, Nordamerika, selten Asien und Afrika
- Patienten meist von ländlichen Gebieten (Landwirte)
- M > F (8:1)
- mittleres Erkrankungsalter 50a

### 14.3.3 Klinik

- Arthropathie
  - meist am Beginn der Erkrankung (63%)

- chronisch, wandernd, nicht destruktiv
- 33% sakroiliakal
- 20% radiologische Zeichen
- zusätzlich Myalgien
- Gewichtsverlust: bis 20% des Ausgangsgewichts
- Diarrhoe: wässrig, Steatorrhoe
- kolikartige Bauchschmerzen
- 20-30% Haemocult + Schwäche
- Fieber
- Nachtschweiß
- Lymphadenopathie peripher u. abdominell
- Hyperpigmentierung
- Husten (Pneumonie)
- Thoraxschmerz/Fieber (Pleuritis)
- Polyserositis
- Ascites
- Hypotension
- Kardiovaskuläre Manifestationen: Herzgeräusche, AINS, MINS, „blood culture negative“ Endokarditis
- Manifestationen im ZNS (Gedächtnisstörung, , Persönlichkeitsveränderung , Demenz , Ophthalmoplegie , Nystagmus , Myoklonien , Schlafstörungen , Ataxie , Krämpfe , Liquorabflussstörung (Hydrozephalus))

#### 14.3.4 Therapie

Unbehandelt tödlich, daher AB Gabe.

### 14.4 SE Durchfallerkrankungen bakterieller und viraler Genese

16. Jan. 2008

Wir werden nicht alles besprechen, was in den Unterlagen steht. Wir werden uns auf Salmonellen konzentrieren.

#### 14.4.1 Einleitung

Durchfallserkrankungen sind sehr wichtig für den niedergelassenen Bereich. Sie führen oft zum Tod in schlecht versorgten Gebieten. Laut Schätzung der WHO sind weltweit im Jahr 2001 rund 15 Millionen Menschen an Infektionskrankheiten verstorben, davon 2 Millionen Menschen an Durchfall.



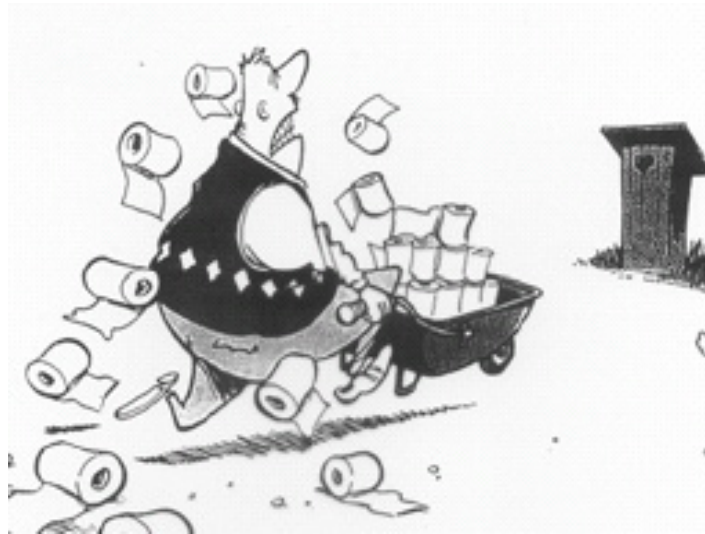


Abbildung 14.3: Lustiges Bild über Durchfallerkrankungen

### Diarrhoe (Durchfall): Definition

Anormale fäkale Ausscheidung, charakterisiert durch häufigen u/o flüssigen Stuhl; resultiert üblicherweise aus einer Erkrankung des Dünndarms und beinhaltet einen gesteigerten Flüssigkeits- und Elektrolytverlust. (Mims et al, Med.Mikrobiologie, 1996, p.300)

Passage of three or more unformed stools in 24 hours combined with one (or more) additional sign or symptom of enteric infection, such as abdominal pain or cramps, fever, abdominalrelated complaints, nausea, vomiting, tenesmus, fecal urgency and passage of bloody stools. (H.DuPont, R.Steffen in einer WHO-Broschüre)

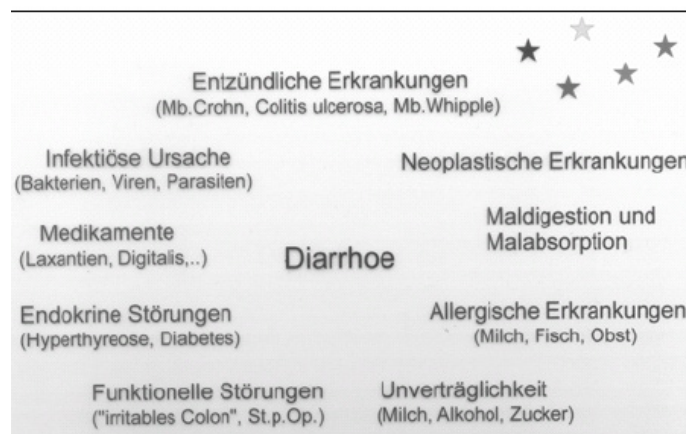


Abbildung 14.4: Ursachen der Diarrhoe

Etwa 10% der eingesendeten Stuhlproben testen positiv auf Bakterien. Reiserückkehrer haben zu 30% einen Erreger.

### Unterscheidung Lebensmittelvergiftung und Lebensmittelassoziierte Infektion

**Lebensmittelvergiftung:** tritt kurz nach Aufnahme von Lebensmittel, die Toxine enthalten, auf (z.B. Chemikalien, Toxine von Bakterien, wie *S.aureus*, *B.cereus*, *C.botulinum*). Geht mit Übelkeit und Erbrechen einher = *Intoxikation*, V.a. durch Enterotoxine, die auch durch Kochen nicht zerstört werden. Dieses Ereignis ist meist kurzfristig, den meisten geht es danach wieder besser.

**Mit Nahrungsmittel assoziierte Infektion:** Das Nahrungsmittel kann einerseits als Vehikel für den Erreger dienen (z.B. *Campylobacter*: Vermehrt sich nicht im Lebensmittel, allerdings reichen wenige Keime aus) oder andererseits Bedingungen schaffen, unter denen sich Krankheitserreger vermehren können, so dass Mengen entstehen, die für eine Infektion ausreichen (z.B. Salmonellen: Keimzahl von mind.  $10^5$ ).

### Abklärung der Diarrhoe

Als Untersuchungsmaterial dient:

- Stuhlprobe (sehr schnell einsenden, da manche Erreger nach wenigen Tagen absterben).
- Rektalabstrich (kein Routinematerial, allerdings bei Kinder die schon völlig dehydriert sind und keinen Stuhl mehr produzieren)
- evt. Lebensmittelprobe (Relevant, wenn man eine Intoxikation abklären will)
- evt. Erbrochenes
- evt. Mageninhalt
- Blutkultur (Wenn Zeichen einer systemischen Infektion vorliegen (Salmonellen, *Campylobacter*); ist eher die Ausnahme und eher für den klinischen Bereich gedacht)

Am besten geeignet ist eine frisch gewonnene Stuhlprobe, die möglichst rasch ins mikrobiologische Labor gebracht werden sollte.

### Gesetzliche Grundlagen

**Epidemiegesetz (1950):** Verdacht, Erkrankung und Todesfall an bakterieller Lebensmittelvergiftung ist innerhalb von 24 Stunden durch den zugezogenen Arzt an die zuständige Gesundheitsbehörde zu melden. Präzisierung des Begriffs „bakterielle Lebensmittelvergiftung“<sup>1</sup> (13.5.1996)

- *Salmonellosen* (Enteritis-Salmonellose)
- *Shigellosen* (Erreger der bakteriellen Ruhr, werden hauptsächlich aus dem Ausland eingeschleppt; vorwiegend sind Kinder im Kindergartenalter betroffen)
- *Campylobacteriose* (ist der häufigste Erreger, häufiger als Salmonellen)
- *Yersiniose*
- *EHEC* (enterohämorrhagische *E.coli*) (Erreger mit höchster Ausbreitungstendenz; Erreger der *Hamburger disease*, in 10% der Fälle kommt es zur Schädigung der Niere bis zum hämolytisch urämisches Syndrom führen, in Österreich noch relativ selten. In Österreich ist 1 Todesfall bekannt)
- *Staphylococcus aureus* (Intoxikation)
- Botulismus (Intoxikation, macht keinen Durchfall, führt zu einer systemischen Reaktion (=Neurotoxin))
- durch andere übertragbare Krankheitserreger hervorgerufene Lebensmittelvergiftungen. (Auch Noro- und Rotaviren sind Meldepflichtig, wenn sie mit Lebensmitteln assoziiert auftauchen)

---

<sup>1</sup>falscher Terminus

1992 gab es 11.000 (x10 bis x15) gemeldete Salmonelleninfektionen. Es gibt einen Rückgang an Salmonelleninfektionen und eine Zunahme von Campylobacter.

### 14.4.2 Salmonellen

Sie sind Gram negative Stäbchen. Es gibt einige Arten und Subspezies, die in der Humanmedizin niemanden interessieren.

#### Serovare

Kein Mensch benutzt das. In der Humanmedizin gibt es eine Unterteilung in **Serovare**: durch die Bestimmung der Körper- (O) bzw. Geißelantigene (H) nach dem Kauffmann-White-Schema.

Bisher sind über 2.300 Serovare bekannt, die nach klinisch epidemiologischen Kriterien in 2 Gruppen eingeteilt werden:

- Typhöse Serovare: S.Typhi, S.Paratyphi A, B, C
- Enteritische Serovare: die meisten anderen (Assoziiert mit Durchfallerkrankungen)

Diese Serovare sind meist mit Eigennamen belegt und beginnen mit einem Großbuchstaben. die häufigsten Serovare im Humanbereich:

- *S.Enteritidis* 70% - 80 % (besonders assoziiert zum Huhn). Es gibt noch eine weitere Typisierung in Phagen. Der zu untersuchende Salmonellenstamm wird auf einen Nährboden aufgetragen und das Lysemuster wird untersucht. Anhand dieses Musters kann die Typisierung vorgenommen werden. Das ist für den Kliniker allerdings wuascht.
- *S.Typhimurium* 10% (assoziiert zum Schwein und Rind)
- *S.Hadar*

#### Enteritische Salmonellen

- **Erreger:** *S. Enteritidis*, *S.Typhimurium*, *S.Hadar*, usw. (ca. 2.300 verschiedene Serovare)
- **Keimreservoir:** verschiedene Nutz-, Haus- und Wildtiere
- **Infektiöse Dosis:**  $10^5$
- **Infektionsweg:** orale Aufnahme über kontaminierte Nahrungsmittel, faekal-orale Übertragung von Mensch zu Mensch extrem selten
- **Inkubationszeit:** 12-36 Stunden (6-72h)

Vorwiegend im Alter und in jungen Jahren ist die Infektionswahrscheinlichkeit am höchsten.

Es gibt auch noch andere Infektionswege: Schwarzer Pfeffer: Ausbruch 1982 in Norwegen: 121 Erkrankungen mit S.Oranienburg, Paprikapulver: ca.1000 Erkrankungen in Deutschland 1993, Kokosraspel: mehrere Erkrankungsfälle in Österreich im Jänner 1997.

S. Enteritidis kann auch ins Ei gelangen und somit die Eier noch bevor sie eine Schale haben kontaminieren. Man kann Salmonellen auch einfrieren und es macht ihnen nichts aus. Durch einfrieren bleibt die Ausgangskeimzahl konstant. Sie sterben erst bei Temperaturen ab 75°C ab. Es muss garantiert werden, dass auch im inneren diese Temperatur erreicht wird.

Wichtig ist eine Küchenhygiene, alle rohen Speisen können potentiell Salmonellen enthalten. V.a. Tiramisu. Im Krankenhaus ist die Zubereitung mit rohen Eiern untersagt.

#### Klinische Symptomatik

Nach der Inkubationszeit: Übelkeit, Erbrechen (Manchmal), Bauchschmerzen, Kopfweg. Erst am nächsten Tag kommt es zum Durchfall (schleimig, blutig). Das wichtigste ist genügend Flüssigkeits- und Elektrolytzufuhr. Alles andere kann man vergessen.



# 15 Perinatale Infektionen/Infektionen in der Schwangerschaft

## Inhalt

---

<b>15.1 Infektionen in der Schwangerschaft</b> . . . . .	<b>131</b>
15.1.1 Einleitung . . . . .	131
15.1.2 Systemische Infektionen in der Schwangerschaft . . . . .	132
15.1.3 Faktoren der Mutter-Fetus-Infektion . . . . .	133
15.1.4 Auswirkungen von bestimmten Infektionen auf Schwangerschaft . . . . .	133
15.1.5 Infektionskomplikationen . . . . .	135
15.1.6 Klinische Symptome . . . . .	136
15.1.7 Röteln-Virus . . . . .	136
15.1.8 Toxoplasma gondii . . . . .	139
<b>15.2 SE Infektionen in der Schwangerschaft</b> . . . . .	<b>141</b>
15.2.1 Mutter-Kind Pass . . . . .	142
15.2.2 Herpes-Simplex-Virus (HSV) . . . . .	142
15.2.3 Humanes-Cytomegalie-Virus (HCMV) . . . . .	143
15.2.4 Varizella-zoster-Virus (VZV) . . . . .	145
15.2.5 Paroviren . . . . .	146
<b>15.3 Perinatale Infektionen</b> . . . . .	<b>147</b>
15.3.1 Einleitung . . . . .	147
15.3.2 Infektionen beim Neugeborenen . . . . .	148
15.3.3 Sepsis bei Kindern . . . . .	149
15.3.4 Pilzinfektionen . . . . .	151
15.3.5 Neue Therapien . . . . .	151

---

## 15.1 Infektionen in der Schwangerschaft

18. Jan. 2008

Infektionen während dieser Zeit sind besonders gefürchtet, da bei dieser Infektion **Mutter und Kind** gefährdet sind. Manche Infektionen verlaufen in dieser Zeit schwerer oder treten überhaupt nur in der Schwangerschaft oder während oder nach der Geburt auf.

Eine Influenza Infektion kann für eine Schwangere auch den Tod bedeuten. Daher sollen die Schwangeren entsprechend geschützt werden.

### 15.1.1 Einleitung

#### Immunität des Fetus und Neugeborenen

- Die aktive immunologische Kapazität ist eingeschränkt
- Die fetale Antwort auf einen Infekt ist beschränkt auf das IgM. Das IgM gilt als Reifezeichen.

- Es besteht ein „Nestschutz“ durch das IgG der Mutter. Der Schutz beginnt **ab der 16 SSW**. **Leihantikörper**: Ein Immunglobulin (nur IgG) kann die Plazentaschranke überwinden und den Fetus schützen.
- Eine neonatale Infektion ist schwer zu diagnostizieren, da sie keine klassischen klinischen Bilder entwickelt. Bestimmte Infektionen (VZV, ...) können für das Neugeborene zu einer fatalen Infektion führen, wenn es sich während der Geburt infiziert.

### Systemische Infektionen in der Schwangerschaft

Probleme:

1. Übertragung der Infektion auf das Kind
2. Zusammenhang zwischen intrauteriner Infektion und fetaler Schädigung oft schwer zu beweisen
3. Meldepflicht nach Infektionsschutzgesetz beachten
4. Betreuung in spezialisierten Zentren

### Infektionen in der Schwangerschaft (Komplikationen)

*Fieber* in der Schwangerschaft ist eine ernstzunehmende Situation. Es können sich Urogenitaltrakt-Infektionen dahinter verstecken.

Eine Vaginosis könnte eine wichtige Ursache für eine Frühgeburt sein.

- *Urogenitaltrakt* (4-7% asympt., 25-30% Pyelonephritis)
- *Atemwege* (Pneumonie ist schwere Erkr. der Schwangeren)
- *Gastrointestinaltrakt*
- *Puerperalsepsis*: Entsteht im Wochenbett. Der Uterus ist nach der Geburt aufgeweicht und es besteht die Möglichkeit, dass es hier zu einem Streptokokkeninfekt kommt. Wichtig ist hier die Penicillin-Gabe.
- Wundinfektionen
- *Mastitis*: Durch starkes Saugen, kommt es zu Ragaden, die als Eintrittspforten für Streptokokken dienen können. Wichtig: Hygiene.
- Thrombophlebitis
- Endocarditis
- Meningitis

#### 15.1.2 Systemische Infektionen in der Schwangerschaft

Relevante Infektionserreger:

- **Bakterien** (z.B: Gonokokken, Treponema pallidum, B-Streptokokken; Chlamydien u.a.)
- **Viren** (z.B: Röteln, CMV, VSV, Parvovirus-B-19, HBV, HCV, HIV, HPV)
- **Parasiten** (z.B: Trichomonas vaginalis, Toxoplasma gondii, Phthirus pubis, Sarcoptes scabiei)

### **Virale Erkrankungen**

- **Röteln-Virus**
- *Parvovirus-Virus B19*
- *Cytomegalievirus*: Gehört zu den Herpes-Viren (DNA Virus). Wenn es zu einer akuten Infektion in der Frühschwangerschaft kommt, kommt es zu schweren ZNS Schädigungen.
- *Varicella Zoster-Virus*: Perinatale Infektionen
- *Herpes-Viridae*: Perinatale Infektion → Sektio
- *Hepatitis-Viren*: Hepatitis B
- *HHV6*
- *HIV*: Sehr viele Co-Infizierte (HIV + Hep. C). Bei rechtzeitiger Therapie kann der Fetus vor HIV geschützt werden.
- *Masern-Virus*
- *Enteroviren* (Coxsackie B, Echovirus, Poliovirus)
- *Vaccinia-Virus*
- *Adenoviren*

### **Bakterielle Erkrankungen**

- *Treponema pallidum*
- *Mycobacterium tuberculosis*
- *Neisseria gonorrhoe*
- *Listeria monocytogenes*
- *Campylobacter fetus*
- *Salmonella typhi*
- *Borrelia burgdorferi*
- *Brucella spec.*
- *Coxiella burnetii*

### **Parasitäre Erkrankungen**

- *Toxoplasma gondii*
- *Plasmodium spec.*
- *Trypanosoma cruzi*

### **Wege der Transmission**

#### **15.1.3 Faktoren der Mutter-Fetus-Infektion**

#### **15.1.4 Auswirkungen von bestimmten Infektionen auf Schwangerschaft**

##### **Masern**

- Zunahme d. Mütterl. Mortalität infolge Pneumonie; Risiko der Frühgeburt; Missbildungen (Herzdef., Lippenspalten, cerebrale Leukodystrophie)
- Impfstatus bei Jugendlichen kontrollieren Symptomatisch

Virus	Intrauterin	Perinatal	Postnatal
Rubella	++	-	+
HBV	+/-	++	+
HIV	+/-	++	+
ParvoB19	++	++	-
HSV	+/-	-	-
VZV	+	++	-
CMV	++	++	+
Rubella	++	-	+
HCV	+/-	++	-

Tabelle 15.1: Wege der Transmission

Assoziation	Pathogen
Saisonal	Parvovirus B19 (W,F), Rötelvirus (W,F), Enteroviren (S,H)
Handling/von roher Nahrung (Fleisch)	Toxoplasma gondii
Kinder:	CMV, Parvovirus
Infektionen während der Reise	CMV, Parvovirus
Katzenkot <21 Tagen	Toxo., Tbc, Plasmodien, Borrelien, HBV, Brucellen
Sexpartner, Drogen	Toxoplasma gondii T.pallidum, HSV, HBV, CMV, HSV, HBV, HCV(?)

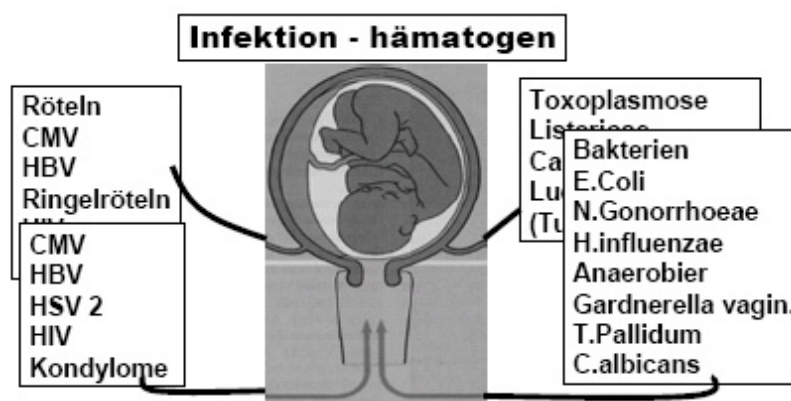


Abbildung 15.1: Infektion - aufsteigend oder während der Geburt



Infektion (Häufigkeit)	I.Trimenon	II.Trimenon	III.Trimenon
<b>Röteln</b> (0.1-0.2%)	-80%		
<b>HIV</b> (0.1-0.5%)		30%	
<b>Prim.CMV</b> (1%)	10%		
<b>Parvov.B19</b>	30%		
<b>HSV2</b> (1-3%)	<1%		

Abbildung 15.2: Virusinfektionen in der Schwangerschaft

**VZV**

- Selten bei Erwachsenen, 20% Risiko für Variz.-Pneumonie Kongenitale Variz.; Hypopl. der Extremitäten, corticale Atrophie, Retardierung, Mikroophthalmie)
- Wenn kein Ak, dann VZV-IgG 125iE/10kgKG bis max. 625 iE i.m. <96h nach Expos.

**Lyme-Erkrankung**

- Erythema migr. bei Mutter derzeit kein beobachtetes Risiko bei Kind
- Übliche Prävention, Gabe von Peni ist möglich

**Influenza**

Erhöhte Letalität der Mutter in der Schwangerschaft. Prävention: Impfung.

**Malaria**

Schwere Erkrankung bei Schwangeren; erhöht Risiko für Hypoglycaemie; SFD, intrauterine Wachstumsstörung; Frühgeburt, Abort. Chemoprophylaxe.

**N.gonorrhoe**

- Ophthalmia neonatorum, Frühgeburt, Puerperal- Infektionen
- Silber-Nitrat oder Tetracyclin

Die Ophthalmia neonatorum führt zum Erblinden.

**15.1.5 Infektionskomplikationen**

- Direkte Schädigung des Kindes durch Infektion in utero (Embryo-, Fetopathie)
- Indirekte Schädigung durch Frühgeburtslichkeit
- Infektion des Kindes bei Geburt
- Exazerbation einer Infektion bei der Mutter

- Reaktivierung einer latenten Infektion bei der Mutter (HSV, CMV, EBV, VZV, Papillomaviren)
- Aszendierende Infektionen bei der Mutter (Endometritis, Sepsis)
- Tod des Kindes
- Tod bei der Mutter

Virusinfektionen sind häufig, auch in der Schwangerschaft. Wenngleich ein theoretisches Risiko durch alle Virusinfektionen besteht, so führen nur wenige Erreger zu einem Risiko für das Kind, das die 1%-Schwelle überschreitet.

### 15.1.6 Klinische Symptome

- *Anämie*: Parovirus B19,
- *Hydrops*: Syphilis, CMV, Toxoplasmose
- Kong. *Herzfehler*: Röteln
- *Cerebrale Verkalkungen*: Toxoplasmose
- Mikrozephalie bis Anenzephalie: Toxoplasmose, Röteln, CMV
- Leberversagen: Echoviren, Toxoplasmose
- Katarakt: Röteln
- Chorioretinitis: Toxoplasmose, Röteln, CMV
- Atrophie des n. opticus: Toxoplasmose, Röteln

### Prävention

- Antenatales Screening
  - Röteln, HBV, HIV, HCV, Syphilis
  - (Parvovirus, VZV, CMV)
- Intervention
  - Behandlung der mütterlichen Infektion
  - Prävention der Transmission
- Diagnose und Reduktion des fetalen Schadens

### 15.1.7 Röteln-Virus

**Erreger** Rötelnvirus (Rubella) – RV Togavirus, nur 1 Serotyp bekannt, RNA-Virus mit Hülle, Hämagglutinin in der Hülle

**Epidemiologie** >90% der der Erwachsenen haben Antikörper

Inkubationszeit 2 (-3) Wochen

**Klinik** 50% inapparent

Exanthem (flüchtig, kleinfleckig), LyKn Schwellung retroauriculär (hinter den Ohren) und am Hals, Arthralgien

- Rubella Virus, RNS-Virus, Toga-Virus
- **Inkubationszeit**: 2 bis 3 Wochen



Abbildung 15.3: Röteln

- **Erkrankung:** Rachenkatarrh Konjunktivitis mit Photophobie Lymphknoten- Schwellung: retroaurikulär/ zervikal
- **Exanthem:** Kleine, rundliche, scharf begrenzte, hellrote Maculae Zunächst: retroaurikulär, dann: Gesicht, Hals, Stamm, Extremitäten
- 1956 Gregg: Australischer Augenarzt

**Wichtig:**

- Infektion nach 20. SSW keine Abortindikation (Gregg'sche Trias: Katarakt, Innenohrschwerhörigkeit, Herzfehler (Offener Ductus art. Botalli oder Septumdefekt)).
- subklinische Infektion ohne Folgen für den Feten
- Infektion bis 10 Tage präkonzeptionell dito
- akzidentelle Impfung keine Abortindikation

**Pathogenese**

- Tröpfcheninfektion
- Inkubation 16 (12-21 Tage)
- Kontagiosität bereits 1 Woche vor Exanthem bis 2 Tage nach Exanthem
- Infektion I. Trimenon häufig Abort sonst Hemmungsmißbildungen

### CRS (kongenitales Rötelsyndrom)

- Herzfehler, Katarakt, Innenohrschwerhörigkeit (GREGG'sche Trias)
- Mikrocephalus, Retardierung
- erweitertes Rötelsyndrom (u.a. Hepatitis, Myokarditis, Panenzephalitis)

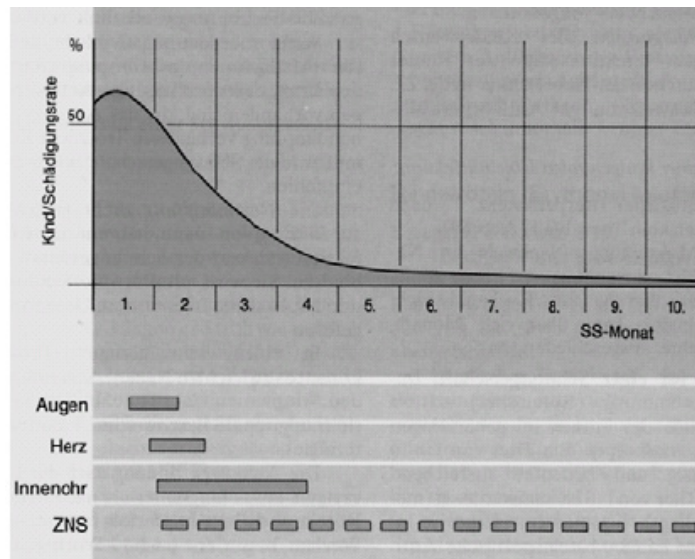


Abbildung 15.4: Rötelninfektion

### Diagnostik (Prüfung)

#### Antikörpernachweis

- Hämagglutinationshemmungstest (HHT). Verdünnungsstufen (1:16, 1:32, ... Cut off ist 1:16). Die Verdünnungsstufe sagt nichts darüber aus, ob es eine akute Infektion ist, oder ein Impfschutz. Man macht den HHT nach 1 Woche noch einmal. Wenn die Titerstufen um 3 erhöht sind, dann handelt es sich um eine akute Infektion (von 1:32 auf 1:256)
- Hämolysen-in-Gel-Test (HIG)
- ELISA: Nachweis von IgG- und IgM-Antikörpern

**Prophylaxe:** Masern-Mumps-Röteln-Lebendimpfstoff (MMR-VAX). 12. bis 15. Lebensmonat. Boosterimpfung bis zum 2. Lebensjahr

Die passive Immunisierung (Hyperimmunglobuline) ist nur indiziert, wenn man sicher sein kann, dass sich die Frau nicht infiziert ist.

#### DD und Therapie

- DD: andere Viruserkrankungen (EBV, Parvovirus)
- Therapie: nur symptomatisch
- Prävention:
  - Immunstatus - Pflichtuntersuchung !

- Immunstatus nach Exposition, präkonzeptionell
- seronegative Pat.: Hyperimmunglobulin i.m. (bis 2. Tag nach Exposition; Cave Zeitpunkt der Infektion!!!!!!)
- Impfung: 15. Lm., 6. und 12. Lj.

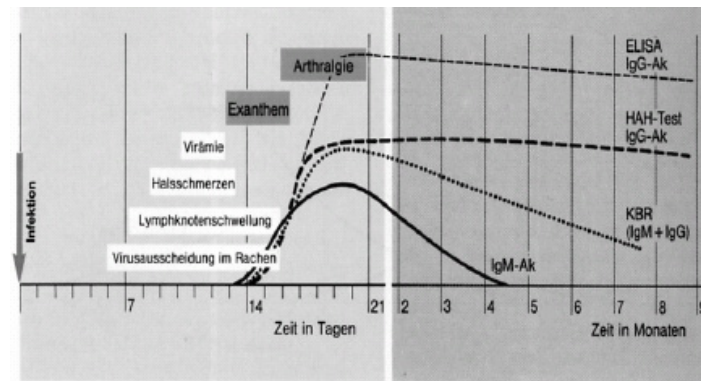


Abbildung 15.5: Röteln-Serologie

Mit der Avidität kann man feststellen, ob es sich um natürliche oder um Impfantikörper handelt.

### 15.1.8 Toxoplasma gondii

- Erreger: Toxoplasma gondii
- Epidemiologie: Hauptwirt Katze und Katzenartige, Durchseuchungsrate bei Schwangeren in Österr. 26-54%
- Klinik: unspezifisch, grippaler Infekt, LKS (Lymphknotenschwellung Rosenkranzartig Nuche et colli)

Die Toxoplasmose spielt in der Spätschwangerschaft eine Rolle. In der Frühschwangerschaft stirbt der Fetus ab und wird abgestoßen.

Die Anwesenheit von Katzen in der Umgebung ist notwendig

- Oozyst Ausscheidung in 1% der Katzen in unterschiedlichen Gegenden
- Keine T. gondii Infektion in Gegenden ohne Katzen

#### Grundformen der klin. Manifestation der T.gondii Infektion

- Postnatale Infektion des Immungesunden
- Postnatale Infektion des Immunsupprimierten
- Pränatale Infektion

#### Infektion in der Gravidität

- I. 1. Trimenon: 15% fetale Erkrankung oder Schädigung
- II. 2. / 3. Trimenon .
- 1. Klassische Trias (1%) – Retinochorioiditis, Hydrocephalus, intracerebrale Verkalkung
- 2. 10 % unklare Krankheitsbilder
- 3. 90 % symptomloser Verlauf, Retinochorioiditis

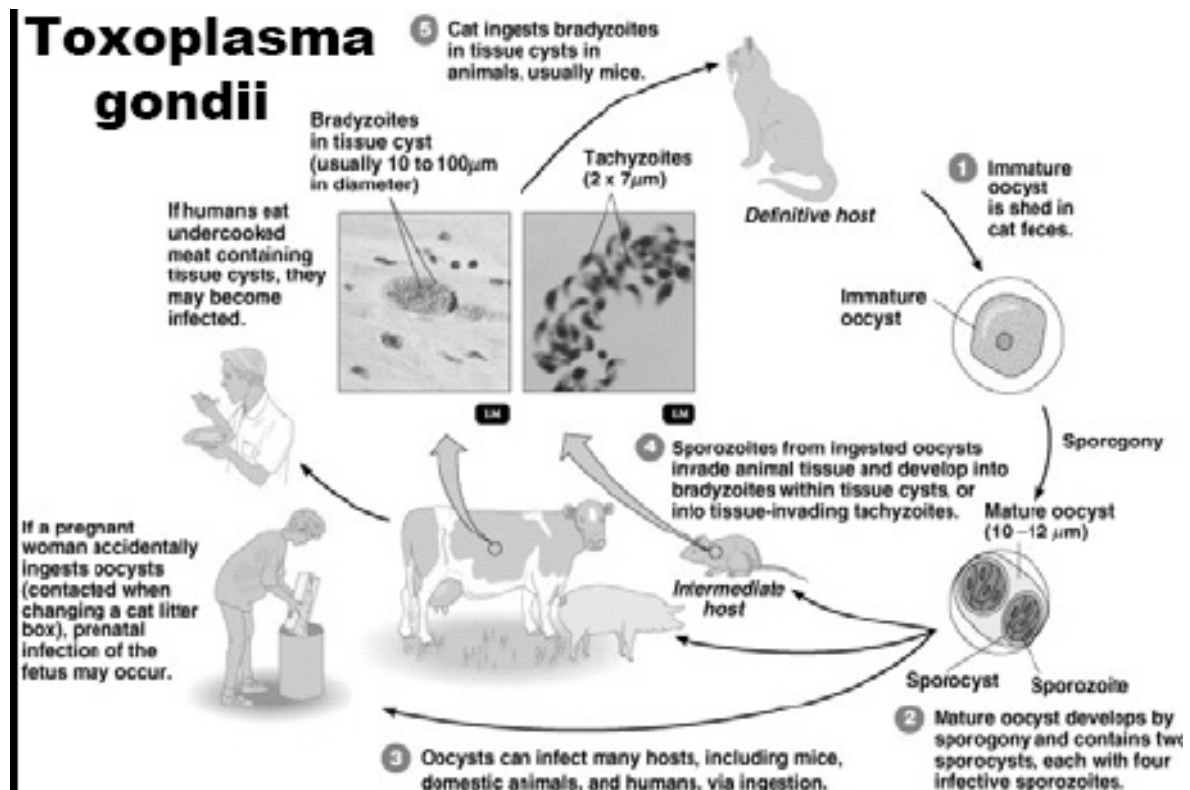
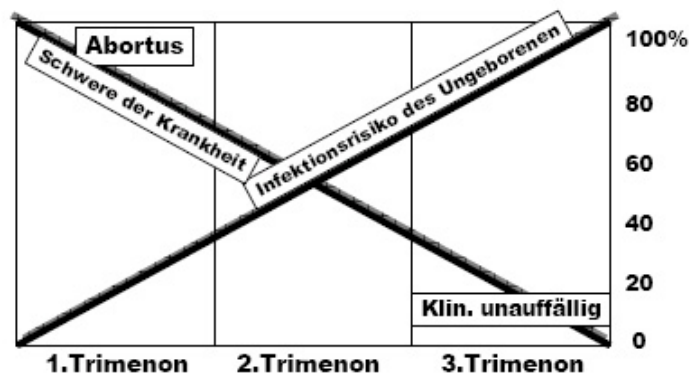


Abbildung 15.6: Toxoplasmose: Zyklus



**Diagnostik**

- 1. Serologie
- 2. IgG- und IgM-AK → Frage Infektionszeitpunkt
  - IgM-Persistenz
  - Vorbefunde ???
  - Referenzlaboratorien

Wichtig: ELISA und Serologie.

1.Trimenon	2.Trimenon	3.Trimenon	
SSW 13 (16)	SSW 17-20	SSW 25-28	SSW 30-34
<b>dz.</b> Toxo	Toxo	Toxo	
<b>besser</b> Toxo		Toxo	Toxo
<b>ideal</b> Toxo	Toxo	Toxo	Toxo

Abbildung 15.7: Untersuchung in der Schwangerschaft

Wenn eine Schwangere neg. ist, muss man sie entsprechend aufklären. Ein Abbruch ist nur bis zur 20 SSW möglich. Nach der 20 SSW kann nur noch Therapeutisch eingegriffen werden:

- bis zur 16. SSW - Spiramycin
- nach 16. SSW - Daraprim / Sulfadiazin / Folinsäure

**Prävention**

- Allgemeines Verhalten
  - a) Fleisch kochen / braten
  - b) Abwaschen von Obst und Gemüse
  - c) Kontakt zu Katzen meiden
- Screening auf Toxoplasmose anbieten
- Verdächtig: Schwangere mit LKS und fragl. grippalem Infekt

**15.2 SE Infektionen in der Schwangerschaft**

### 15.2.1 Mutter-Kind Pass

Der Mutter-Kind-Pass dient der gesundheitlichen Vorsorge für Schwangere und Kleinkinder. Die im Rahmen des Mutter-Kind-Paß-Programms vorgesehenen Untersuchungen stellen eine Gelegenheit zur Früherkennung und rechtzeitigen Behandlung von Krankheiten sowie Kontrolle des Entwicklungsstandes des Kindes dar. Alle Schwangeren und Eltern von Kleinkindern sollten daher die Gelegenheit zur bestmöglichen Vorsorge für Mutter und Kind nützen und diese Untersuchungen durchführen lassen.

Welche Untersuchungen beinhaltet das Mutter-Kind-Pass-Programm für die Schwangere? Das Programm beinhaltet für die Schwangere folgende Untersuchungen:

- 1 gynäkologische Untersuchung bis Ende der 16. SSW einschließlich einer Laboruntersuchung
- 1 gynäkologische Untersuchung in der 17.-20 SSW einschließlich eine interne Untersuchung
- 1 gynäkologische Untersuchung in der 25.-28. SSW einschließlich einer Laboruntersuchung
- 1 gynäkologische Untersuchung in der 30.-34. SSW
- 1 gynäkologische Untersuchung in der 30.-34. SSW

### 15.2.2 Herpes-Simplex-Virus (HSV)

- Primärinfektion: Erstkontakt zu HSV genital
- initiale Infektion: Erstinfektion am Genitale nach vorherigem oralen Kontakt

*Übertragung:* sexuelle Kontakte aber auch präpartal, meist aber postnatal

*Klinik:* Inkubationszeit 2-12 Tage

1. Primärinfektion → schmerzhaftes Papel - Ulcera, LKS, Allgemeinsymptome
2. Rekurrende Infektion blander Verlauf

#### Diagnostik und Therapie

- Klinisches Bild (Geht immer mit Bläschen einher!)
- Virusnachweis im Abstrichmaterial
- Serologie: ELISA (IgG-AK) (rekurrende Infektion nicht zu erfassen !)
- Zytologie obsolet
- PCR

Therapie: **Aciclovir** (*Zovirax*®) 5x200 mg alle 4 h – i.v.! Diese Therapie verhindert bzw. heilt eine Encephalitis (Kausale Therapie).

#### Schwangerschaft

- Möglichk. der Transmission zum Kind
  - häufig Abort oder Frühgeburt (v.a. wenn HSV-1-AK fehlen)
  - peripartale Infektion (Infektionsrate 40-50 %) nur 5 % intrauterine Infektion !)
- kindliche Morbidität bis 40 %, Mortalität 20 %: kindliche Infektion variabel - disseminierter Organbefall mögl (Leber, Lunge, ZNS)



### 15.2.3 Humanes-Cytomegalie-Virus (HCMV)

- Sehr ähnlich dem HSV
- Hat größeres Genom als HSV: 130 nm, 5% länger als HSV wodurch das Volumen um 17% zunimmt
- Besteht aus 7 Proteinen, die dem HSV homolog sind.

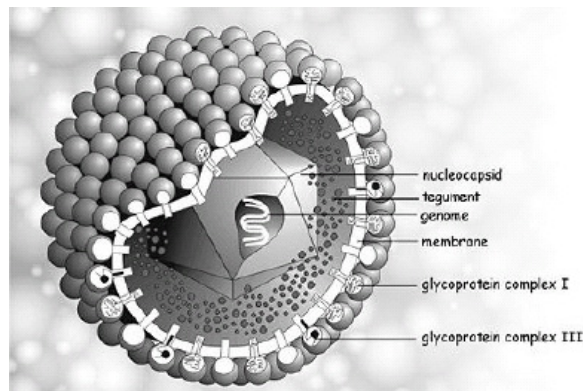


Abbildung 15.8: CMV

#### Epidemiologie

- sozioökonomischer Status bis 90%
- Durchseuchung im gebärfähigen Alter 50%
- Primärinfektion 2,4% – 3,0% in 1. Grav.
- Übertragung durch engen mukosalen Kontakt, Blut, Speichel, Muttermilch, Sperma, Urin, Vaginalsekret ø Haut, Schleimhäute
- ca. 9000 infizierte Kinder pro Jahr!

#### Pathologie Perinatale Infektion

- Gewöhnlich asymptomatisch
- Während der Geburt erworben, durch Konsum infizierter Muttermilch oder durch multiple Bluttransfusionen oder durch Ansteckung in Kindergruppe.
- 50% der Neugeborenen, die von Müttern mit zervikaler Infektion geboren werden, erwerben eine HCMV

#### Infektionen in der Schwangerschaft

- *Hepatosplenomegalie*; *Thrombopenie* mit Petechien; *Hyperbilirubinämie*, hämolytische Anämie; Mikrocephalie; Chorioretinitis; Encephalitis, ev. mit intracerebralen Verkalkungen; Krämpfe; atypische Lymphozytose. Gallengangsatresie.
- Spätschäden: Geistiger und körperlicher Entwicklungsrückstand, Sprach- Hörstörungen, Taubheit

## Immunologie und Klinik

### Immunologie

- Immunologie:
- zelluläre Immunantwort, humorale AK
- Virus persistiert lebenslang (bleibt latent, kann reaktiviert werden)

### Klinik:

- unspezifisch, grippeähnlich
- schwere Primärinfektion, wenn gleichzeitig HIV

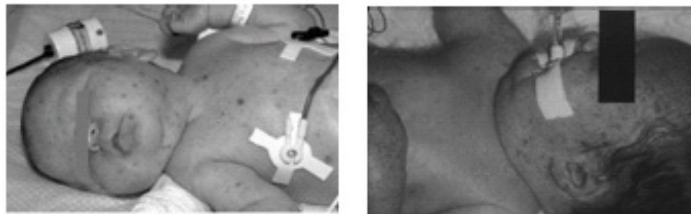


Abbildung 15.9: CMV Infektion

## Diagnostik

1. Antikörperdiagnostik (nur bei Erstinfektion): IgG und IgM-Ak Nachweis
2. Virusnachweis (ansonsten soll die PCR verwendet werden)
  - in Urin, Speichel oder BAL (Bronchiallavage) gelingt 24 h nach „shell vial culture“ von humanen Fibroblasten
  - Bei der akuten sowie reaktivierten CMV finden sich häufig eine an Leukozyten gebundene Virämie; Nachweis von pp65 im Blutaussstrich
3. Molekularbiologie
4. Pränataldiagnostik
  - Als Zeichen einer pränatalen HCMV Infektion scheiden die Neugeborenen massenhaft Viren im Urin aus. Eine erst nach der 1.Lebenswoche auftretende Virurie spricht für peri- bzw. konnatale Infektion.
  - PCR aus Fruchtwasser
5. Histopathologie
6. Elektronenmikroskopie
7. Bestimmung des „early antigen“

**Therapie**

- Virostatika oder
- $\alpha$ -Interferon oder
- Ganciclovir bei Resistenz: Foscarnet, Aciclovir intraperitoneal CMV-IVIG (Fet)

Ganciclovir nicht empfohlen, gute Ergebnisse könnten aber erwartet werden (siehe Toxoplasmose, HIV)

**15.2.4 Varizella-zoster-Virus (VZV)**

DNA Virus, Ruft die Windpocken (Varizellen) hervor. Wird über die Luft verbreitet.

- weltweit verbreitet
- selten in Grav., weil nur 5-7% aller Frauen ohne AK
- 3-5 Fälle Varizellen und 2 Fälle Zoster auf 1000 Schwangerschaften (2400 - 4000 pro Jahr)

Die Varizellen sind das erste Bild (Bläschen). Sie verlaufen nicht synchron. Sie verschwinden in verschiedenen sensiblen Ganglien und können dort sehr lange versteckt bleiben. Es kann wieder zur einem Herpes Zoster (Gürtelrose) kommen. Beim Herpes Zoster sind bestimmte Dermatome betroffen. Es kann zu Bläschen kommen. Symptome

- heftigste Schmerzen (Dermatom)
- Therapie bei Trigemini-Ast (sofort)
- Zoster sine zoster: Herpes Zoster ohne Effloreszenzen.

Ansteckend sind nur die Varizellen (Primärinfekt), nicht der Herpes Zoster.

**Cave**

Infektionszeitpunkt bestimmt fetales Risiko

- kongenitales Varizellenembryopathiesyndrom (CVS)
- gravierend: mütterliche Infektion peripartal → neonatale Varizellen
- Herpes zoster ohne Bedeutung am Geb.-Termin
- nach mütterlichem Varizellenkontakt Bildung von IgA und IgM-AK → Plazenta („Nestschutz“)

Wenn die Mutter sehr starke Varizellen hat, dann soll die Mutter sofort passiv immunisiert werden. Sind sie schwach ausgeprägt, dann nicht.

**Klinik**

- Inkubationszeit 20–21 (28) Tage (wichtig zu wissen, wenn der Zeitraum der Geburt hier hineinfällt, dann wird die Schwangerschaft früher abgebrochen)
- Infektiosität 1–2 Tage vor Effloreszenzen (Alles unterhalb von 5 Tagen ist nicht mehr ansteckend)
- papulo-vesikuläres Exanthem, Fieber
- gravierende Verläufe (Varizellen-Pneumonie: Es kommt zu hämorrhagischen Formen, HIV)
- cave: „fliegende Infektion“

3-4% sind VZV-IgG negativ im Antenatalen Screening. Es kann zur Pneumonie kommen und zum intrauterinen Tod.

Kongenitales Varizellensyndrom

- Hautulcera
- Hypoplasie Extremitäten
- Retardierung
- Muskelparalyse
- Chorioretinitis
- cerebrale Krämpfe
- hohe Letalität

#### Neonatale Varizellen

- Virusübertragung: Geburt - 12. Tag. p.n.
- 8% schwerer Verlauf bei mütterlicher Infektion -5 / + 3 Tage am Geburtstermin
- keine IgG-Leih-AK !

#### Diagnostik

- Typ. Klinik
- Serologie - spez. IgG- und IgM-AK
  - a) typ. Varizellen: IgG und IgM ↑
  - b) typ. Zoster: IgG und IgA ↑, selten IgM
  - c) bei Kindern besser Virus-PCR (Blut, Abstrichmaterial)
- Pränataldiagnostik (VZV-PCR im FW) → bei Zoster immer nach HIV fahnden !!!

#### Therapie

- Aciclovir (Zovirax®) (max. bis 24 h nach ersten Hauteffloreszenzen)
- Neugeborene mit Varizellen streng isolieren (ggf. Aciclovir 30 mg/kg(KG))

bei V.a. floride Varizelleninfektion am GT unbedingt Versuch, *Entbindung zu verzögern* (Tokolyse), VZV-HIG und Aciclovir vorhalten!

#### Prävention

- Isolierung von erkrankten Personen - Abstand !
- aktive Immunisierung Nichtschwangerer (Lebendimpfstoff)
- passive Immunisierung (Kosten sehr hoch) bei nichtimmunen Schwangeren mit Varizellenkontakt am GT, Zeitfenster 72(96) h
  - a) Varizellon® 0,3 mg/kg/KG i.m.
  - b) Varitect® 1 ml/kg/KG i.v.

### 15.2.5 Paroviren

- Parvoviren sind die kleinsten einfachsten Einzelstrang-DNA Viren
- Weite Verbreitung in der Natur: Entdeckt in den 60er Jahren, Zusammenhang mit Krankheiten in den 80er Jahren
- Mehr als 50 Parvoviren mit 6 Genera und 2 Subfamilien

Führen zu den Ringelröteln und greifen die Roten Blutzellen an.

**Tropismus**

- Enger Wirtszellbereich mit einem ausgeprägten Tropismus zu sich teilenden humanen erythroiden Zellen in der späten Phase des Zellzyklus.
- Personen mit dem seltenen p- Phänotyp sind resistent gegenüber B19-Virusinfektionen.

**Nachweis**

Im Speichel und IgG und IgM Antikörper

**Pathogenese**

- Pathogenese: Virus → Respirationstrakt → Knochenmark → Erythrozyten → Hemmung der Erythropoese → Anämie → Hydrops fetalis
- diaplazentare Übertragung zum Feten
- Klinik bei der Schwangeren untypisch – Gesichtserythrem, evtl. Arthritis
- größtes fetales Risiko 13.- 28. SSW

**Ringelröteln – Therapie**

- Schwangere symptomatisch therapieren.
- engmaschige sonografische bzw. dopplersonografische / echokardiografische Kontrollen
- wiederholt intrauterine Transfusion
- fetale Lungenreifeinduktion
- abdominale Schnittentbindung
- Therapie nur stationär am Zentrum

## 15.3 Perinatale Infektionen

21. Jan 2008

Jährlich sterben weltweit 11 Millionen Kinder < 5 Jahren. Bei uns fallen pro Tag 2 Kinder vom Wickeltisch. Die häufigste Todesursache in den Industrieländern sind Unfälle und Infektionen bei Immunsupprimierten.

- Höchste Mortalität im 1. Lebensjahr: „Säuglingsalter“: 6.100.000 / Jahr
- im ersten Lebensmonat: „Neugeborenenperiode“, 2.300.000 / Jahr
- in der 1. Lebenswoche: „Perinatalperiode“, 1.300.000 / Jahr

14 Tage lang wird man als Neugeborenes bezeichnet.

### 15.3.1 Einleitung

**Schutz des Feten vor Infektionen in utero**

1. Physikalische Barriere durch zervikalen Schleimpropf
2. Physikalische Barrieren durch Plazentarmembranen und Plazentarzotten
3. Bakteriostatische Eigenschaften der Amnionflüssigkeit
4. Maternales Immunsystem
5. Transfer von maternalem IgG über die Plazenta

### 15.3.2 Infektionen beim Neugeborenen

- Konnatale Infektionen: intrauterin (transplazentar / hämatogen) erworben, Infektionsquelle: Mutter („vertikale Infektion“)
- Perinatale Infektionen: kurz vor („aufsteigende Infektion“ sub partu) oder nach der Geburt erworben, Infektionsquelle: Mutter oder (nosokomiale) Umgebung

T oxoplasmose

R öteln

O thers \*

L isteriose

C ytomegalie

H erpes simplex Virus I + II

\* Varicella zoster (Windpocken) Virus, Parvovirus B19, HIV

#### Labordiagnostik bei angeborenen Infektionen

Rasche Probengewinnung und simultane serologische Untersuchung von Mutter und Kind. Mütterliches Serum aus der Schwangerschaft sollte mindestens 12 Monate lang aufbewahrt werden !

- Toxoplasmose: Spezifische IgM+A Antikörper im Serum (bei pos. IgG), Gewebekultur, PCR und Kontroll-Serologie
- Röteln: Spezifische IgM Antikörper im Serum (bei pos. IgG), Viruskultur
- CMV: Virusisolierung / PCR aus Rachenspülwasser oder Harn in den ersten 2-3 Lebenswochen. Fehlen von IgG schließt die Diagnose aus.
- HSV: PCR, Antigentest (Immunofluoreszenz) oder ELMI. Viruskultur (und Resistenztestung) bei Verdacht auf perinatale Infektion

#### Vertikale Infektionen

- **Transplazentare Infektionen**

Syphilis Toxoplasmose Others \* Röteln Cytomegalievirus- Herpes simplex Virus I+II \* Varicella zoster Virus Parvovirus B19 HIV Listerien

- **Perinatale Infektionen**

- **Bakterien**

Gruppe B-Streptokokken Enterobakterien Chlamydien (Chlamydia trachomatis) Mykoplasmen (Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum)

- **Pilze** (Candida, Aspergillus spp.)

- **Viren**

Hepatitis B<sup>1</sup>, C, Entero-, Rotaviren, + HIV, HSV, CMV

- **Parasiten**

Plasmodien Trypanosomen Cryptosporidien

#### Mycoplasmen

Infektionen mit genitalen Mycoplasmen (M. hominis, Ureaplasma urealyticum) werden als Ursache für rezidivierende Aborte, Chorioamnionitis, Frühgeburtlichkeit, postpartales Fieber und neonatale Pneumonien diskutiert. Die wirkliche klinische Bedeutung ist jedoch noch nicht geklärt, da für obige Komplikationen auch andere Ursachen in Frage kommen.

---

<sup>1</sup>90% Leberzirrhose beim Kind

### Neonatale Chlamydia trachomatis Infektion

Prävalenz maternaler Erkrankung 1% oft asymptomatisch, gelegentlich Urethritis, Zervicitis, Adnexitis Übertragung sub partu. Ohne lokale Prophylaxe (Betaisodona! – Silbernitrat unwirksam)

- Konjunktivitis bei 50-60% von Neugeborenen infizierter Mütter Therapie lokal + Makrolid p.o., andernfalls
- Pneumonie bei 30% mit oft langwierigem Verlauf

### 15.3.3 Sepsis bei Kindern

9.-häufigste Todesursache bei Kindern < 5 Jahren. Letalität stark abgenommen durch Antibiotika (10–40%, FG bis > 65% !!!)

Jafari HS, McCracken GH. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11:739-748 Carcillo JA, Cunnion RE. *Crit Care Clin* 1997; 13:553-574 Anderson MR, Blumer JL. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44:179-205 Hervas JA et al. *Clin Infect Dis* 1993 May; 16(5):719-724

VLBW: Geburtsgewicht unter 1kg.

#### Klinik

Infektion, Metabol. Erkrankung, Lungenerkrankung, Trauma → *Stereotype Symptomatik*:

- Trinkschwäche
- Lethargie
- Blässe
- Dyspnoe
- Hyper- / Hypothermie
- Ikterus

#### Pathophysiologie

- Aufsteigende Infektion: Amnion-Infektionssyndrom (AIS)
- Risikofaktoren:
  - Vorzeitiger Blasensprung
  - Sectio caesarea
  - Frühgeburtlichkeit

#### Immature Abwehrmechanismen bei Neugeborenen

Qualitative / quantitative Defizite von

- Phagozyten
- T-Zellen
- Zytokinen
- Immunglobulinen
- Komplementfaktoren (Opsonisation)

### Neonatale Sepsis (Labordiagnostik)

- Mikrobiologie: Blut, Liquor, Harn, Trachealsekret (Kultur), Buffy coat, Magenaspirat (Mikroskopie)
- Leukozyten: **I/T-Ratio** (Neutrophile Granulozyten, alle jüngeren Formen: Imature Form; wenn I/T über 0,2: Hinweis für bakterielle Infektion), Enzymaktivität (NTT, LDH, AP)
- Akutphasenproteine (CRP, ...)
- Zytokine (IL-6, IL-8, ...)
- Procalcitonin (PCT)

kein Sepsis-Ausschluß bzw. -Beweis möglich!

### Therapie

#### Prüfung

- **early onset** ( $\leq$  Tag 4): maternale Form (CBS, Enterobakterien, Listerien)  
(Sepsis, Pneumonie), Mortalität 15-50%
- **late onset** ( $\geq$  Tag 5): nosokomiale Flora (KNS, Pseudomonas, Candida)  
(Meningitis), Mortalität 10-20% (neurologische Folgen 50%)

### Streptokokken der Gruppe B

- 20% (5-40%) Kolonisation bei schwangeren Frauen (urogenital und gastrointestinal)
- 50% (30-85%) vertikale Transmission
- 1-2% Infektion bei Neugeborenen
- 15% bei FG, 90% bei FG  $<1000$  g GG !!! (Sepsis, Pneumonie, Meningitis)
- maternale Ampicillin-Prophylaxe (USA 96, BRD 2000)

Die B Streptokokken gehören zu den kapselbildenden Bakterien. Man überlegt die Schwangeren mit einer GBS-Konjugatimpfung zu impfen.

### Respiratory Distress Syndrom RDS

Macht eine interstitielle Pneumonie, führt zum Ausbilden hyaliner Membranen und zum Surfactant-Mangel.

Nach Surfactant-Gabe dauert es 1 Minute, bis das Kind wieder Atmen kann.

### Empirische antibiotische Therapie

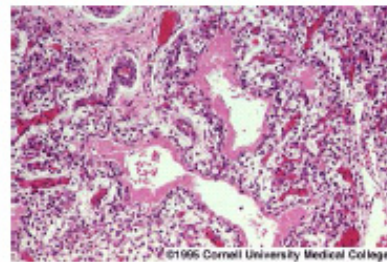
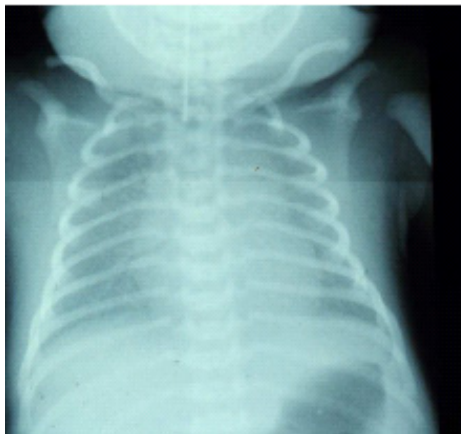
bei neonataler *early onset* Sepsis

- Ampicillin + Cephalosporin
- Ampicillin + Aminoglykosid

### Physiologische Besonderheiten (Ausscheidung) Neugeborene !

- red. hepatische Metabolisierung + Exkretion
- red. renale Clearance (red. GFR, red. tubuläre Sekretion)
- erh. HWZ: niedrigere Antibiotika-Dosen
- längere Dosierungsintervalle: Serumspiegel / Toxizität ! (Aminoglykoside, Vancomycin)





„hyaline Membranen“

Abbildung 15.10: RDS

#### Physiologische Besonderheiten (Ausscheidung) Säuglinge + älter

- erh. hepatische Metabolisierung + Exkretion
- erh.renale Clearance (erh. GFR, erh. tubuläre Sekretion)
- red. HWZ: höhere Antibiotika-Dosen als beim Erwachsenen

#### 15.3.4 Pilzinfektionen

- 2/3 Candida Infektionen
- Wichtig: Sofort mit Therapie starten.

Es gibt auch Aspergillosen.

#### Risikofaktoren für Entstehung einer neonatalen systemischen Candidiasis

Wichtig: Prüfung

- Niedriges GG ( $\leq 1500$  g) < 800 g 26% / 800–1000 g 11% / 1000–1500 g 4%
- Antibiotikatherapie (< 1000 g + >2 AB: 11%)
- Intubation (11%)
- Breitspektrum-Antibiotika
- Totale parenterale Ernährung (TPE) (3%)
- H2-Blocker (2%)
- Zentralvenenkatheter (ZVK)

#### 15.3.5 Neue Therapien

##### ECMO

ExtraCorporeal Membrane Oxygenation remains an option for septic children unresponsive to conventional support with a reported survival rate of 50-80%

**Prüvention**

- Antibiotika: maternale Prophylaxe; frühe, empirische Therapie bei Neugeborenen
- G-CSF
- G-CSF-mobilisierte Granulozyten
- Konjugierte GBS-Impfung (analog zu Hib-, SP-, MenC-Vakzine)
- **Gute hygienische Bedingungen!**

# 16 Harnwegsinfekt

## Inhalt

---

<b>16.1 Harnwegsinfekt</b> . . . . .	<b>153</b>
16.1.1 Harnwegsinfektion – Abklärung . . . . .	153
16.1.2 Symptome . . . . .	153
16.1.3 Anamnese . . . . .	154
<b>16.2 Harnwegsinfekt bei Kindern</b> . . . . .	<b>154</b>

---

## 16.1 Harnwegsinfekt

18. Jan. 2008

Unter dem Begriff werden verschiedene Krankheitsbilder zusammengefasst, wobei eine Einteilung aus klinisch-bakteriologischer Sicht sinnvoll erscheint:

- Oberer HWI (Pyelonephritis)
- Unterer HWI (Zystitis)
- Urethritis

Es gibt: unkompliziert – kompliziert, akut – chronisch, symptomatisch – asymptomatisch, obstruktiv – nicht obstruktiv und ambulant erworben – nosokomial.

### 16.1.1 Harnwegsinfektion – Abklärung

- Anamnese
- Klinische Untersuchung (Temp., RR)
- Makroskopische Beurteilung des Harnes
- Harnstreifentest
- Harnsediment
- Mikrobiologische Untersuchung
- diff. BB, Entzündungsparameter
- Sonographie
- urologisches Fachkonsil

### 16.1.2 Symptome

- Unkomplizierter HWI
  - Dysurie (akut auftretende Schmerzen bei der Miktion)
  - Pollakisurie (häufiger u/o imperativer Harndrang)
  - Schmerzen im Unterbauch

- Komplizierter HWI
  - Fieber
  - Flanken- bzw. Rückenschmerzen
  - Allgemeines Krankheitsgefühl

cave: bei Kindern und geriatrischen Patienten liegen oft unspezifische Beschwerden vor, wie Veränderung des AZ, unklares Fieber, Bauchschmerzen, Kontinenzprobleme oder Nykturie.

### 16.1.3 Anamnese

- Dauer und Stärke der Symptome
- Vorhergehende Harnwegsinfekte
- Komplizierende Faktoren
- Zusammenhang mit Geschlechtsverkehr
- Kontrazeption, Vaginaler Ausfluss

#### Unkomplizierter HWI

- außerhalb des KH erworben
- meist Frauen, z.T. rezidivierend
- oft in Zusammenhang mit GV
- evt. nach Antibiotika-Therapie
- in 80% E.coli

#### Komplizierter HWI

- Kinder, Männer, Schwangere
- Diabetiker
- Neurologisch Erkrankte mit Miktionsstörung
- Anatomisch/funktionelle Anomalie
- Harnsteine
- Dauerkatheter
- Immunsuppression
- Niereninsuffizienz

siehe Folien

## 16.2 Harnwegsinfekt bei Kindern

21. Jan. 2008

# 17 Sexuell übertragbare Infektionen – STI

## Inhalt

---

<b>17.1 Einleitung</b> . . . . .	<b>155</b>
17.1.1 Epidemiologie . . . . .	156
17.1.2 Gemeinsame Eigenschaften der Erreger . . . . .	158
<b>17.2 Herpes simplex</b> . . . . .	<b>160</b>
17.2.1 Pathogenese . . . . .	160
17.2.2 Therapie . . . . .	160
<b>17.3 Humane Papillomviren</b> . . . . .	<b>161</b>
17.3.1 Diagnostik . . . . .	161
17.3.2 Therapie . . . . .	162
<b>17.4 Hepatitis als STD/I</b> . . . . .	<b>162</b>
17.4.1 Hepatitis B . . . . .	162
<b>17.5 AIDS – acquired immunodeficiency syndrome</b> . . . . .	<b>163</b>
17.5.1 Biologische Eigenschaften der HIV-Infektion . . . . .	163
17.5.2 HIV - Übertragung . . . . .	164
17.5.3 Diagnostik . . . . .	164
17.5.4 Links . . . . .	166
<b>17.6 Klassische Geschlechtskrankheiten</b> . . . . .	<b>166</b>
17.6.1 Pathologische Grundmuster . . . . .	166
17.6.2 Syphilis (Lues venerea) . . . . .	166
17.6.3 Gonorrhoe („Tripper“) . . . . .	169
17.6.4 Genitale Chlamydieninfektion . . . . .	170

---

durch Viren bedingte genitale Infektionen: Übertragungswege und Klinik

22. Jan. 2008

## 17.1 Einleitung

Traditionelle Einteilung

- Klassische Geschlechtskrankheiten
- Sexually Transmitted Diseases; STD/STI

Unterteilung laut CDC<sup>1</sup>

- Erkrankungen mit vaginalem Ausfluss
- Erkrankungen mit Urethritis und Cervicitis
- Pelvic inflammatory disease
- *HPV-Infektion*

---

<sup>1</sup>Centrum of disease control

- Erkrankungen mit *genitalen Ulcera*
- *sexuell erworbene Systemerkrankungen* (HBV, HIV)

#### Klassische Geschlechtskrankheiten

- Syphilis
- Gonorrhoe
- Ulcus molle (selten in Ö)
- Lymphogranuloma venereum (selten in Ö)
- (Granuloma inguinale)

#### Sexually Transmitted Diseases - genitale Kontaktinf.

- bakteriell
- *viral*
- Pilze
- Protozoen, Ektoparasiten

#### Sexually Transmitted Diseases - genitale Kontaktinf.

- Bakteriell: Treponema pallidum, Neisseria g., Hämophilus d., Donovanian g., Chlamydien, Mykoplasmen, anaerobe Bakterien, Darmbakterien, ...
- Viral: HIV, HPV, MCV, HBV, HSV, CMV
- Pilze: Sproßpilze
- Protozoen: Trichomonas vaginalis, enteritische Protozoen
- Ektoparasiten: Phthirus pubis, Sarcoptes hominis

#### Wandel des Spektrums

- Klassische Venerea nahmen ab, weil behandelbar und Kontrollmaßnahmen
- STD nehmen zu wegen besserer Diagnostik, größerer sexueller Freiheit, neuer Krankheiten und Erkenntnisse (HPV, Chlamydien, ...)
- interdisziplinäres Fach: Urologie, Gynäkologie, Pädiatrie, Infektiologie, Neurologie, ...

#### 17.1.1 Epidemiologie

- WHO-Schätzung: 250.000.000 STD/a plus Komplikationen
- Italienische Urlauber: 3 von 10 bringen STD aus dem Urlaub heim; im Sommer 11 x so viele „sexuelle Begegnungen“
- in Deutschland werden nur 10-15% der Gonorrhoe und 20% der Syphiliserkrankungsfälle gemeldet
- Österreich: <http://www.bmgf.gv.at/cms/site/inhalte.htm?channel=CH0003&thema=CH0033#thema>

bestimmend sind: Häufigkeit des Partnerwechsels, Möglichkeit und Qualität der medizinischen Versorgung

- Altersprädisposition: frühes Erwachsenenalter
- Geschlechtsprädisposition: Männer : Frauen = 2,1 : 1

- demographische Prädilektion: Großstädte > Land
- soziale Prädilektion: niedere > höhere Schichten
- unterentwickelte Länder: schlechte medizinische Versorgung und Zwang zur Prostitution
- Berufe: Militär, Schiffsbesatzungen, Gastarbeiter, ...
- Menschen mit aktivem Sexualleben
- männliche Homosexuelle

### Inzidenz

- Nachkriegszeiten und gesellschaftliche Wirren
- 70er Jahre: sexuelle Revolution und Reiseverkehr
- seither Abnahme:
  - Angst vor HIV-Infektion
  - bessere Aufklärung über Prophylaxe (Kondom)
  - verbesserte diagnostische Möglichkeiten
  - Zunahme des Gesundheitsbewusstseins
  - verbesserte Behandlungsmöglichkeit, daher bessere Compliance
- zuletzt wieder Zunahme ...

warum fällt die Abnahme nicht deutlicher aus?

- Anstieg des Lebensstandards und damit des Freizeitangebots, das soziale Kontakte erleichtert
- erhöhte Reisetätigkeit
- Abbau sexueller Tabus (Wechsel, Alter, Praktiken)
- Zunahme der oralen Kontrazeption – vermeintlicher Schutz
- politische und soziale Situation (Ostblock!)
- Infektionsketten - neue Erkenntnisse: nicht endemische Reservoirs, sondern ständig ablaufende kleine Epidemien
- Charakterwandel der Venerea: vehemente Verlaufsformen werden seltener, asymptomatische hingegen häufiger

### pathologische Grundmuster

- Ulcera an der Eintrittspforte, lymphogene Ausbreitung
- nicht-aszendierende epitheliale Infektion der urogenitalen Hohlorgane
- aszendierende epitheliale Infektion
- Vulvovaginitis / Vaginose
- lokalisierte Virusläsionen mit Rezidivtendenz
- Ektoparasitosen
- Systemkrankheiten durch (häufig homo-)sex. Übertrag.

### 17.1.2 Gemeinsame Eigenschaften der Erreger

- Spezialisierung auf den Menschen (viele sind nicht im Tier reproduzierbar: HIV, ...)
- Spezialisierung auf die Genitalgegend
- hohe Empfindlichkeit gegenüber physikalischen (und meist auch chemischen) Noxen
- relativ geringe Infektiosität
- Neigung zu Mehrfach- und Mischinfektionen, z.T. unterschiedliche Inkubationszeit

#### Eigenschaften, die erfolgreiche Bekämpfung erschweren

- Viele verursachen nur geringe Beschwerden, und können dennoch übertragen werden. (60 – 70% der Patientinnen die mit Gonorrhoe infiziert sind, wissen es nicht)
- hinterlassen keine protektive Immunität
- keine kausale Behandlung der viralen STD (Herpes, HIV, HBV)
- Verknüpfung mit dem Geschlechtstrieb: Problem rationale Aufklärung, gesetzgeberischer Bemühungen.
- Tabuisierung dient als Hindernis zur Aufdeckung der Infektionsketten.

#### Psychologische Konfliktsituationen

- Partnerkonflikt
- soziale Umgebung und Arbeitsplatz
- Gesetz: in Österreich keine namentliche Meldepflicht
- Zwangssituation: was nicht sein darf... „in meinem Betrieb benützen wir dieselbe Toilette wie die Gastarbeiter“; „ich habe ja nur das Penthouse gelesen“

#### Führung von Patienten mit genitalen Kontaktinfektionen

- Pflicht zur exakten Diagnose:
  - der Patient hat das Recht auf Gewissheit
  - zur Erhebung der Kontaktpersonen unerlässlich
- das Problem der prophylaktischen Behandlung: Änderung der Vorgangsweise!

#### Genitale Kontaktinfektionen bei männlichen Homosexuellen (Ano-Proktitis)

- „gay bowel syndrome“
- nicht-erosive Proktitis: mechanisch, Kontaktallergie, Begleiterscheinung analer Condylomata acuminata, Candida speziez,...; Go (!!!), Chlamydien, ...
- Erosive und ulzeröse Proktitis: Herpes simplex (!!!), Ulcus molle, LGV, Syphilis; DD: M. Crohn
- Proktolitis und Enteritis durch Darmkeime: Ursache sowohl rezeptiver Analverkehr als auch orale Route



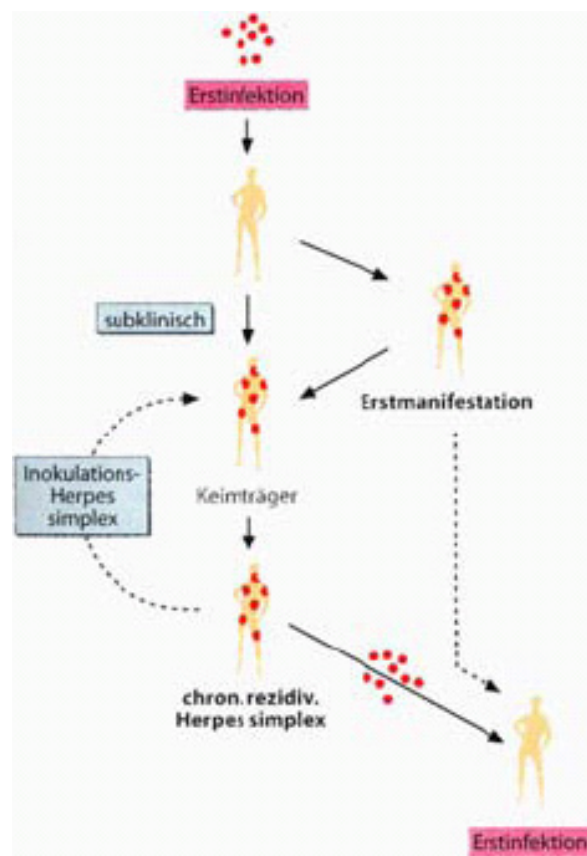


Abbildung 17.1: Herpes Simplex Primärinfektion

## 17.2 Herpes simplex

- Gingivostomatitis
- Vulvovaginitis
- Zervizitis
- Balanoposthitis
- Proktitis
- Keratokonjunktivitis
- Primärinfektion der Körperhaut (bei AD, ...)

### 17.2.1 Pathogenese

- Primärinfekt: Infektion subklinisch oder manifest
- Latenz mit typenspezifischer, aber nur partieller Immunität
- Reaktivierung durch UV, Fieber, Menses, Unfall-, Operationsschock, Infektion, lokales Trauma, psychische Ursachen
- Rezidive einmalig oder chronisch-rezidivierend
- Reinfektion möglich

### Herpesinfektion

- HSV 1 und 2, VZV, CMV, EBV, HHV 6, 7, 8
- Epidermo-, Lympho- und Neurotropie
- Latenz
- Reaktivierung möglich
- Karzinom-Assoziation (meist nur mit Immunsuppression)

### Übertragung

- floride Läsionen
- asymptomatische Virusfreisetzung („shedding“)
- Konsequenzen im Krankenhausbetrieb:
  - Personal mit aktivem oralem Hs: Vorsicht bei besonders infektionsgefährdeten Patienten (Onkologie, Chirurgie)
  - Schleimhäute nur mit Handschuhen berühren
  - Inokulationsherpes: bei Floridität Krankenstand
  - genitaler Herpes s.: keine Gefahr für Patient
  - strikte Befolgung der Standard-Hygiene-Richtlinien

### 17.2.2 Therapie

- richtet sich nach der klinischen Symptomatik
- im Bedarfsfall systemisch (im Schub, prophylaktisch, Dauersuppression)
- Partnermanagement: automatische Mitbehandlung nicht sinnvoll, Aufklärung über Infektiosität, Transmissionsgefahr auf Fötus, asymptomatisches Virusshedding
- Schwangerschaft: schädliche Wirkungen unbekannt

## 17.3 Humane Papillomviren

- kutan
- Schleimhaut: low und high risk

Kutane HPV	
1, 2, 3, 4, 7, 10, 49, 57, 63, 65	Untergruppe: Epidermodysplasia verruciformis 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 47
Schleimhaut HPV	
low risk	high risk
6, 11, 13, 32, 40, 42, 43, 44	16, 18, 26, 30, 31, 33, 39, 45, 52, 56, 58, 66, 68

Abbildung 17.2: Wichtigste HPV-Typen

Warzentyp	HPV-Typ (Haupterreger)
Verrucae planterae	1, 2, 4
Verrucae vulgares	1, 2, 3, 4
Fleischhauerwarzen	7
Verrucae planae juvenilis	3, 10
Epidermodysplasia verruciformis	5, 8 (intermediate risk) + diverse der E. v. Gruppe
Condylomata acuminata, Larynxpapillome	6, 11
Condylomata plana	6, 11 (low risk) 16, 18, 31 (high risk)
Bowenoide Papulose	16
Morbus Heck	13, 32

Abbildung 17.3: Charakteristische Erreger bei HPV Warzen

- Neigung zu Spontanregression
- Neigung zu Viruspersistenz
- Diagnostik: „einfach“
- maligne Transformation nicht vorhersehbar
- Problematik: klinisch inapparente Durchseuchung mit high-risk-HPV in der gesunden Bevölkerung; nicht radikale Therapie, regelmäßige Kontrolle!
- Ko-faktoren noch nicht genau bekannt
- CIN I-III, VIN, VAIN, AIN, PIN

### 17.3.1 Diagnostik

- klinisch
- Essigsäureprobe
- Histologie
- EM
- Immunzytochemie
- PCR: Virusnachweis auch in unauffälligem Gewebe
- in-situ-Hybridisierung: Typendiagnostik

### 17.3.2 Therapie

- Ziel: Entfernung der Warzen, nicht HPV-Elimination
- Spontanheilungen: 20–30%
- Rezidivrate 30–70%
- (Podophyllin)
- Podophyllotoxin
- TCA, Elektrokaustik
- CO<sub>2</sub>-Laser
- aber: s.o.; Narbenbildung, Rezidive,...

#### Partnermanagement

- klinische Kontrolle und nötigenfalls Therapie
- Partnerbehandlung für Patient nicht von Bedeutung
- Screeningtests beim Partner nicht sinnvoll, da wohl infiziert, wohl auch lebenslänglich
- ob subklinische Infektion infektiös ist?

## 17.4 Hepatitis als STD/I

- **Hepatitis A:** sexuelle Transmission untergeordnete Rolle, aber gut möglich; Übertragung meist auf fäko-oralem Weg
- **Hepatitis C:** sexuelle Transmission unbedeutend? Übertragung (nur) durch Blut
- **Hepatitis B:** 50–70% der Infektionen durch Sexualpartner

### 17.4.1 Hepatitis B

- Hohes Risiko für junge Erwachsene, bei häufigem Partnerwechsel, bei Vorgeschichte genitaler Infektionen
- Seroprävalenz bei Wiener STD-Risikogruppen: 33,3%
- negative heterosexuelle Paare: Konversion in 3–12 Monaten
- Neben sexuellen Kontakten: gemeinsames Benützen von Rasierklingen, Zahnbürsten, etc. 90% Neugeborene von HBV-infizierten Müttern

#### Hepatitis B - Klinik

- bei 2/3 asymptomatisch, heilt aus, hinterlässt lebenslange Immunität
- bei 1/3 Prodromi (Exantheme, Urtikaria, Arthralgien)
- Ikterus mit Krankheitsgefühl und Transaminasenanstieg
- 10% chronische Träger (Infektionsquelle)
- etwa 1/3 davon entwickelt chronisch aktive Hepatitis
- letztere kann spontan abheilen oder in Leberzirrhose und Leberkarzinom übergehen
- 5.000 Tote/a in den USA durch Hepatitis B

### Hepatitis B - Prophylaxe

- passive Immunprophylaxe nach Kontakt (14 Tage)
- aktive Immunprophylaxe bei „Risikopersonen“:
  - Drogenabhängige
  - Personen mit promiskuitivem Sexualverhalten, z.B. Prostituierte
  - medizinisches Personal
- „gefährliche Kontakte“ meiden

## 17.5 AIDS – acquired immunodeficiency syndrome

- **Ursache:** chronische Infektion mit dem Retrovirus HIV
- **Übertragung:** Geschlechtsverkehr, Blut-Blutkontakt, vertikal von Mutter auf Kind
- **Folge:** Störung des Immunsystems mit opportunistischen Infektionen, malignen Tumoren, HIV-Auszehrungssyndrom, Enzephalitis
- immer zum Tode führendes Syndrom

### AIDS und Gesundheitssystem

- Kollision zweier hoher Rechtsgüter: Schutz vor Infektion gegen Schutz der Intimsphäre
- Verknüpfung von AIDS mit Sexualsphäre (insbes. Homosexualität) und Drogensucht
- Hohe Kosten von Diagnostik, Therapie und Pflege
- Aufklärung der Öffentlichkeit trotz kultureller und religiöser Kontroversen
- AIDS ist nicht heilbar!
- Soziale Stigmatisierung

### 17.5.1 Biologische Eigenschaften der HIV-Infektion

- Der lebenslange Verbleib des Virus im Wirtsgenom
- Die dadurch gegebene lebenslange Infektiosität
- Die sehr lange Zeit von der Infektion bis zur Manifestation von AIDS
- Der außerordentliche Polymorphismus des Virus, der die Aussichten auf eine Vakzine trübt

### AIDS – Meilensteine

- 1981 USA neues Immundefekt-Syndrom bei Homosexuellen, 1982 bei Drogenbenützern, Transfusionsempfängern, Hämophilen, Säuglingen und Immigranten aus bestimmten Ländern
  - Virus: 1983 Luc Montagnier, 1984 Bob Gallo
  - 1984: Antikörpernachweis, CD4-Molekül als Virusrezeptor
  - 1985 Klonierung und Nukleotidsequenz
  - 1985 bei Makakken AIDS-ähnliche Erkrankung
  - 1985 HIV-Tests zum Screening der Blutspende
  - 1986 HIV-2
  - 1986 antiretrovirale Therapie
  - 1989 Designer-Medikamente
  - Rückschlag: Mutationen der Reversen Transkriptase
  - 1996 Kombinationstherapie
-

- 1959 in gefrorenem Spenderplasma in Zentralafrika
- Seroprävalenz bis Ende der 70-er Jahre in Afrika gering
- Dramatischer Anstieg in den 80-er Jahren
- Parallel erste AIDS-Fälle in Afrika und USA

### 17.5.2 HIV - Übertragung

- Sexualverkehr; abhängig von Expositionsrisiko (Partnerwechsel, Grad der sexuellen Durchmischung der Gesellschaftsschichten) und dem Übertragungsrisiko (Sexualpraktiken, andere STD, Krankheitsstadium, Virussubtyp, Defekt des Viruskorezeptors, Kondomgebrauch, Zirkumzision)
- Blut zu Blut
- Mutter auf Kind:
  - 15-25% der Kinder HIV-positiver Mütter
  - alle Säuglinge HIV-positiver Mütter haben 18–24 Monate mütterliche Antikörper

#### Virologie

HIV-1 der Prototyp eines Lentivirus:

- träge Infektionen
- häufig ZNS betreffend
- lange klinische Latenz
- bei persistierender Virämie nur schwache Immunantwort

### 17.5.3 Diagnostik

- Klinik
- Antikörpernachweis mit ELISA
- Westernblot-Technik
- Marker für die Krankheitsaktivität:
  - klinische Marker
  - virologische Marker
  - immunologische Marker
  - andere (Anämie, Cholesterin, ...)

#### Klassifikation

- Akute „primäre“ HIV-Infektion! Exanthem, Mukokutane Erosionen, Lymphadenopathie, Nicht-eitriges Pharyngitis
- opportunistische Infektionen:
  - wegen Immunschwäche schwer, Erreger-reich und meist disseminiert
  - Reaktivierung vorbestehender Besiedelungen
  - Isolierte Infektionen selten
  - Häufigkeit der Erreger „Länder-typisch“
  - Infektionen innerer Organe mit Pilzen, Parasiten und Viren sind selten heilbar; akute Erkrankung kontrollieren und dann lebenslang unterdrücken

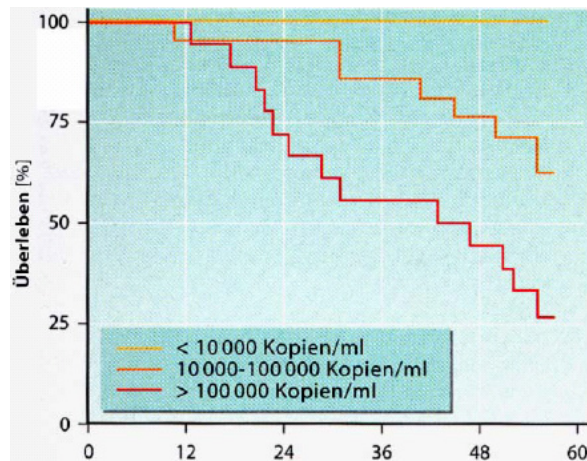


Abbildung 17.4: HIV



Abbildung 17.5: Soorstomatitis: weißliche Beläge, Erosion, Atrophe Form, (orale Haarleukoplakie)

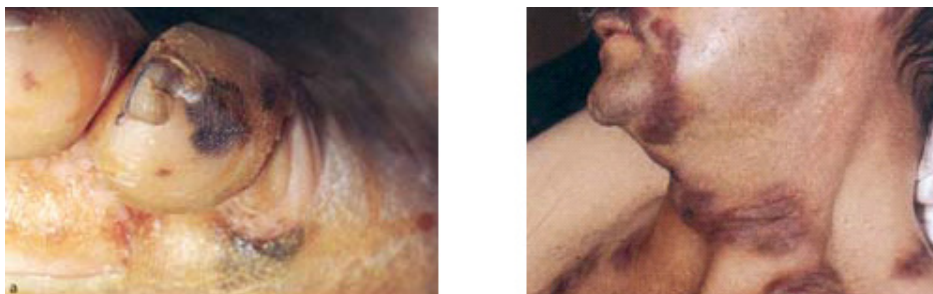


Abbildung 17.6: Kaposisarkom

CD4 Lymphozyten	Klinische Stadien		
	A asymptomatisch Lymphadenopathie	B symptomatisch (früher „ARC“)	C AIDS-definierende Erkrankungen
(1) > 500/µl (> 28%)	A1	B1	C1
(2) 200–499/µl (14–28%)	A2	B2	C2
(3) < 200/µl (< 14%)	A3	B3	C3

Abbildung 17.7: HIV Klassifikation

#### 17.5.4 Links

- [www.mssvd.org.uk](http://www.mssvd.org.uk)
- [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov)

### 17.6 Klassische Geschlechtskrankheiten

Wichtig: für Prüfung.

- Gonorrhoe („Tripper“)
- Syphilis (Lues, harter Schanker)
- Ulcus molle (weicher Schanker); V.a. in Afrika (Auslandsanamnese)
- Lymphogranuloma venereum
- (Granuloma inguinale)
- Meldepflicht besteht

#### Andere sexuell übertragbare Infektionen

- Chlamydien
- Mykoplasmen
- Trichomonaden
- Candida albicans und andere (Hefe)pilze
- HPV
- HSV 1 und 2
- HIV
- Hepatitis B
- Ektoparasiten

#### 17.6.1 Pathologische Grundmuster

- *Ulcera an der Eintrittspforte*: Syphilis, Ulcus molle, Lymphogranuloma venereum, Granuloma inguinale
- *epitheliale Infektionen* (cervicaler und urethraler Fluor): Gonorrhoe, Chlamydien-, Ureaplasmeninfektion, Potenz zur Ascension
- *Fluorerkrankungen* (vaginaler Fluor): Trichomoniasis, Vulvovaginitis candidomycetica, bakterielle Vaginose
- *rezidivierende Virusinfektionen*: Herpes genitalis, Condylomata acuminata

#### 17.6.2 Syphilis (Lues venerea)

Treponema pallidum (Spirochäte)

- korkenzieherartige Struktur – charakteristische Bewegung
- empfindlich gegen Hitze, Kälte, Eintrocknung, Desinfektionsmitteln
- tropische, saprophytische Treponemen



**Infektionsmodus**

- Kontakt mit Läsionen der Frühsyphilis
- diaplazentar
- hämatogen

In den letzten Jahren gab es einen starken Rückgang. Davor einen Anstieg bis 1980.

**Stadien der Syphilis**• **Frühsyphilis**

- Primärstadium: *Ulcus durum*
  - \* derb, braunrot, schüsselförmig, schmerzlos,
  - \* genital, oral, anal, gelegentlich multipel (Abklatsch)
- Sekundärstadium (**Prüfung**)
  - \* generalisierte Lymphknotenschwellung
  - \* Erstlings- und Rezidivexantheme
  - \* lokalisierte Papeln
  - \* diffusesluetisches Effluvium
  - \* Alopecia areolaris specifica
- Frühlatenz

Willkürliche Grenzziehung: 1 Jahr nach Infektion nach CDC-, 2 Jahre nach WHO-Kriterien

• **Spätsyphilis** (ist nicht ansteckend)

- Spätlatenz
- Tertiärstadium (sieht man bei uns nicht mehr!)
  - \* Spätsyphilis der Haut (Syphilide und Gummata)
  - \* Spätsyphilis der Knochen und anderer Organe
  - \* Neurosyphilis: Lues parenchymatosa (Tabes dorsalis (Argyll-Robertson-Phänomen), Progressive Paralyse), meningovaskuläre Neurosyphilis: kardiovaskuläre Spätsyphilis
- Stadium der Neuro- und kardiovaskulären Syphilis

**Lues connata**

- Diaplazentare Übertragung: vor und nach dem 7. Lunarmonat
- Lues acquisita (Inokulationsprimäraffekt)
- Klinik
  - Lues connata praecox (- 2. Lj.)
    - \* Frühgeburten, untergewichtig, großes Abdomen, „altes“ Gesicht, syphilitische Infiltrate an Nabelschnur und Plazenta
    - \* Hautläsionen: Lues II- Morphologie; lokalisierte Papeln, radiäre periorale Narben (Parrot-Furchen), seröshämorrhagische Rhinitis (Coryza neonatorum) . Sattelnase
    - \* Knochenläsionen - Osteochondritis dissecans Wegener (Parrot- Pseudoparalyse), ossifizierende Perichondritis (Säbelscheidentibia)
  - Rezidivperiode (2.-4. Lj.)

- Lues connata tarda (Schul- und Jugendalter)
  - \* Hutchinson-Trias (Keratitis parenchymatosa, Innenohrtaubheit, Hutchinson-Zähne)
  - \* Neurosyphilis

### Diagnose

- *Erregernachweis*: Dunkelfeld oder Phasenkontrast
- *Serologie*: VDRL, IgM Elisa, TPHA, FTA
- *Liquorpunktion*: Liquor-Serologie, Zellzahl, Gesamteiweiß, Liquorelektrophorese
- Thorax-Röntgen (Aortenbreite)

### Syphilis-Serologie

- **VDRL**:
  - unspezifischer Test (Cardiolipin als Antigen)
  - (Screening-Test)
  - Therapiekontrolle → wird nach Therapie innerhalb von Monaten negativ, ohne Therapie innerhalb von Jahren
- **IgM-Elisa**:
  - Nachweis von spezifischen Antikörpern
  - Therapiekontrolle → wird nach Therapie innerhalb von Wochen bis Monaten negativ, ohne Therapie innerhalb von Jahren
- **FTA-ABS**:
  - spezifischer Test (IgM und IgG-Nachweis)
  - für die Verlaufskontrolle nicht geeignet; „Seronarbe“
- **TPHA**:
  - spezifischer Test (IgM und IgG-Nachweis)
  - Screening Test, „Seronarbe“, bleibt nach Infektion lebenslang positiv

### Therapie

- Benzathin-Penicillin 2,4 Mio IE i.m.
  - Frühsyphilis: 1 Injektion (Spirocheten teilen sich sehr langsam; daher Depotpräparate)
  - Spätsyphilis: 3 Injektionen im Abstand von jeweils einer Woche (ab 1-2 Jahren nach Infektion)
- Alternativ: Doxycyclin p.o. oder (Erythromycin p.o.<sup>2</sup>)

---

<sup>2</sup>V.a. in der Schwangerschaft; Nachteil: geht nicht verlässlich in ausreichender Konzentration durch die Plazenta. Das Kind muss nach der Geburt sofort kontrolliert werden

### 17.6.3 Gonorrhoe („Tripper“)

- *Neisseria gonorrhoeae* - gramnegativer Diplokokkus
- 60 Mio Neuerkrankungen pro Jahr
  - Übertragung fast ausschließlich durch GV
  - Nicht-geschlechtlich bei präpubertären Mädchen möglich
  - Infektion des Neugeborenen im Rahmen der Geburt
- Betroffen sind alle **Schleimhäute** / urogenital, anal, pharyngeal, konjunktival: Zylinderepithel
- aufsteigende Infektionen sind möglich und können zur Sterilität führen
- disseminierte Infektionen nach hämatogener Aussaat

#### Krankheitsverlauf und Klinik

- Inkubationszeit 2-4d (1-10d)
- **Leitsymptom:** purulenter Fluor, Dysurie: starke Beschwerden bei Männern, oft unbemerkt bei Frauen (50–70%)
  - **Mann:** Urethra Urethritis anterior → Urethritis posterior, Prostatitis, Epididymitis
  - **Frau:** Urethra, Cervix Urethritis, Cervicitis → Endometritis, Salpingitis, Perihepatitis gonorrhoeica
- **Extragenitale Gonorrhoe**
  - Mann + Frau: oropharyngeale, anorektale Gonorrhoe
  - Mann + Frau: Blepharokonjunktivitis (Gonoblenorrhoe): Ophthalmia neonatorum – Credé-Prophylaxe
- **Systemische Komplikationen:** Disseminierte gonorrhoeische Infektion (Gonokokkensepsis)
  - Fieber, Arthritis, Exantheme
  - Endokarditis, Meningitis

#### Diagnostik

Nachweis von *Neisseria gonorrhoeae* oder genetischen Spuren

- **Färbung:** Methylenblau-Färbung, Gram-Färbung
- **Kultur:** Antibiogramm (Gesetzlich vorgeschrieben, meist nicht notwendig, weil die Stämme die bei uns bekannt sind auf die verwendeten AB ansprechen)
- **Hybridisierungstechniken:** Gen-Probe
- **Amplifizierungstechniken:** PCR, LCR

#### Therapie

Man verabreicht *peroral* **Cefixim**, **Ciprofloxacin**, ..., als Einzeldosis. Nach der Therapie soll ein Kontrollabstrich durchgeführt werden. Es gibt hier viele Resistenzen gegen Penicillin. Die Gonokokken zählen zu den Erregern, wo wir in einigen Jahren in arge Probleme kommen werden. Es werden immer mehr AB unwirksam, da nicht hoch genug dosiert wird.

#### **17.6.4 Genitale Chlamydieninfektion**

- Chlamydia trachomatis (Serotypen D-K)
- Die häufigste bakterielle STD im europäischen Raum
- Übertragung: Geschlechtsverkehr, Im Rahmen der Geburt
- Urogenital- und Konjunktivalepithel
- Aufsteigende Infektion
- Oft milde Entzündungszeichen, asymptomatische Verläufe: Bei Frauen in bis zu 80% asymptomatisch
- Isoliert oder in 30% in Assoziation mit Gonorrhoe: Mann: Postgonorrhoeische (persistierende oder rezidivierende) Urethritis

# 18 Infektionen des ZNS

## Inhalt

---

<b>18.1 Prione</b> . . . . .	<b>171</b>
18.1.1 Spongiforme Enzephalopathien . . . . .	171
<b>18.2 Viren</b> . . . . .	<b>173</b>
18.2.1 Tollwut – Rabies-Virus . . . . .	174
<b>18.3 Bakterien</b> . . . . .	<b>176</b>
18.3.1 Meningokokken-Erkrankung . . . . .	176
<b>18.4 FSME Früh-Sommer Meningo Encephalitis</b> . . . . .	<b>180</b>
18.4.1 Virus . . . . .	180
18.4.2 Epidemiologie . . . . .	182
18.4.3 Krankheit . . . . .	183
18.4.4 Impfung . . . . .	184
<b>18.5 Lyme Borreliose</b> . . . . .	<b>185</b>
18.5.1 Pathogenese . . . . .	185
18.5.2 Krankheitsverlauf und Stadieneinteilung . . . . .	185

---

24. Jan. 2008

- Prionen
- Viren
- Bakterien
- Pilze
- Protozoosen und Helminthen

## 18.1 Prione

**Proteinaceous infectious particle**

Es kommt zu spongiformen Enzephalopathien.

### 18.1.1 Spongiforme Enzephalopathien

- **Kuru**  
Zittern des Kopfes, Ataxie (ist ein wichtiges Symptom), Stimmungsschwankungen (meist zu Beginn der Krankheiten), Demenz; In einer Gruppe von Menschenfressern.
- **Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJD)** = klassische CJD, auch *Präsenile Demenz*, Muskelzucken, Störung der Wortfindung. Es beginnt mit dem 70. LJ.
- **Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom**  
Tritt familiär gehäuft auf, Alter 35-55 a, autosomal dominant
- **Transmissible Mink Encephalopathy (TME)**  
Spongiforme Enzephalopathie der Zuchtnerze, 1947 erstmals beschrieben

- Chronic Wasting Disease (CWD)  
Spongiforme E. bei Maultierhirschen
- **BSE**
- Feline spongiforme Enzephalopathie (FSE)  
Seit 1990 in UK bekannt; bereits >100 Fälle, auch in Zoo's beobachtet
- Fatale Familiäre Insomnie  
Autosomal dominant, Mutation am Prionprotein- Gen, tödlich nach 7-32 Monaten
- **Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkr. (vCJD)** (Muss gewusst werden)  
Verhaltensstörungen, Ängstlichkeit, Depressionen, Apathie, Schlafstörungen, Sensibilitätsstörungen (Tunnelsehen), Muskelzuckungen; Jugendliche Demenz; sie ist sehr fatal, es gibt keine kausale Therapie.  
Wenn es homozygot ist, ist die Latenzzeit sehr kurz. Wenn es heterozygot ist, ist die Latenzzeit bis zu 20 Jahre. In Frankreich gab es die meisten vCJD Fälle.
- **Scrapie**<sup>1</sup>  
TSE (Transmissible SE) der Schafe, seit 200 Jahren bekannt. Diese Schafe reiben sich an jedem Gegenstand den sie finden.

Die Zellen werden durch das Prion-Protein umgebracht. Es ist nicht abbaubar und bleibt in der Zelle gespeichert; so lange bis diese umgebracht ist. Beim Menschen kommt es auch zu einer starken Atrophie.

	Klassische CJD	vCJD
Typisches Alter	55 – 70	19 - 39
Krankheitszeichen	Bewegungsst., Vergesslichkeit, Muskelzittern	Verhaltensst., Gangataxien, Sensibilitätsst.
Verlauf	Sich rasch verschlimmernd, Tod nach wenigen Monaten	Langsam fortschreitend, Tod innerhalb von 6-12 Mon.
EEG	Typisch	atypisch
Codon 129	Mehrheitlich homozygot	100% Met/Met
PrP-Ablagerungen	In Synapsen, Plaquebildung selten	In der grauen Substanz, floride Plaque
PrP-Banden-Muster	Typ 1 und 2	Typ 4

Abbildung 18.1: Varianten **Prüfung:** Alter, Prp-Ablagerungen (in Synapsen und Lymphatischen (Kontaminierte Instrumente können nicht sterilisiert werden) Geweben), Verlauf

Proteasen können diese Protein nicht abbauen. Dieses Protein hält etwa 200°C aus.

Wenn ein Protein gebildet wurde kommt es mit einem physiologischen zusammen und es wird auch umgefaltet... Es entsteht ein heterodimer, dann ein homodimer bis zum amyloid. Das Amyloid bleibt dann in der Zelle. Im physiologischen Protein sind ca. 60%  $\alpha$ -Helices, nur 3% sind  $\beta$ -Faltblätter. Beim pathologischen gibt es nur mehr 30%  $\alpha$ -Helices und 30%  $\beta$ -Faltblätter.

Es gibt zwei Wege, wie das Prion-Protein in den Körper gelangen kann.

<sup>1</sup>sich kratzen

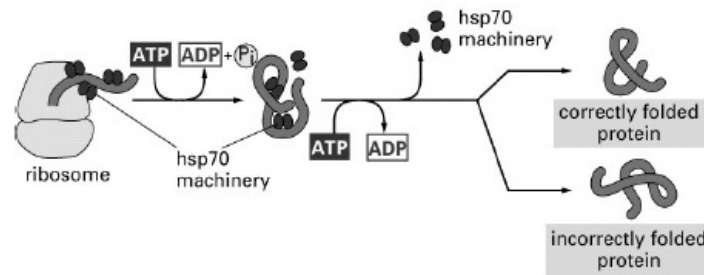


Abbildung 18.2: hsp70 und Faltung: Es gibt ein physiologisches Prion Protein (wir brauchen es zum Lernen). Wird es falsch gefaltet entsteht ein pathologisches Prion Protein

- Es gelangt zu Axonen und wird weitertransportiert von Nervenzelle zu Nervenzelle
- Über das Immunsystem durch immunkompetente Zellen. Daher findet man Prionprotein in lymphatischen Gewebe (z.B. Tonsillen). Das verwendete Instrumentarium muss vernichtet werden.

Es bilden sich Vakuolen aus, da das Prion nicht abgebaut werden kann.

Das Prion-Protein (physiologischen Variante) ist sehr wichtig für uns. Wir kennen die Ursache der Transformation von  $\text{PrP}^c \rightarrow \text{PrP}^{sc}$  nicht.

Gefahren ergeben sich bei Hornhauttransplantationen und Duramater Transplantationen.

## 18.2 Viren

- **Herpes:** Herpes simplex, VZV, EBV, CMV, HHV 6

Sie ist die wichtigste Form der Enzephalitis. V.a. der Herpes labialis der bei Neugeborenen eine Enzephalitis herbeiführen kann. Bereits bei Verdacht mit Acyclovir therapieren.

VZV macht seltener eine Enzephalitis. EBV kaum. CMV spielt V.a. bei Immunsupprimierten Patienten eine Rolle.

- **Adenoviren**

Wenn es zu einer Enzephalitis kommt, dann zu einer schweren

- **Arboviren**

Durch Antropoden übertragen (FSME). Es gibt noch eine ganze Fülle

- **Paramyxoviren:** RS, Masern, Mumps, Newcastle-disease

V.a. das Masern-Virus macht sehr häufig eine Enzephalitis.

- Orthomyxoviren: Influenza

Das sind die schwerwiegenden Folgen der Influenza: Endocarditis und Enzephalitis.

- Arenaviren

Sind in unseren Breitengraden nicht auffindbar

- Rhabdoviren: Tollwut

- Retroviren

Kann auf Haut oder ZNS gehen

- Papovaviren: Progressive multifokale Leukenzephalopathie, JCV

- **Slow-Virus-Erkrankungen**

Sehr gefährlich ist die subakute sklerosierende Panencephalitis SSPE, die bei einer latenten Maserninfektion auftreten kann. Das Masernvirus zieht sich in eine Zelle zurück und beginnt irgendwann zu wuchern (es ist nicht im Blut nachweisbar) und zerstört dadurch die Zelle.

<b>Geographische Verteilung der wichtigsten viralen Enzephalitiden</b>	
<b>Virus</b>	<b>Geographische Verteilung</b>
Japanese B Enzephalitis	Ost Asien, Indien
St.Louis Enzephalitis	US, Karibik
Tick-borne Enzephalitis Komplex	Weltweit
Lymphocytic choriomeningitis	Amerika, Europa, Afrika

Abbildung 18.3: Infektionen des ZNS; 30% der Bevölkerung lebt in Endemiegebieten der Japan B Enzephalitis

### 18.2.1 Tollwut – Rabies-Virus

Das Virus lässt sich züchten und passagieren:

- im Gehirn von Kaninchen und Mäusen (wichtig für Nachweis)
- im bebrüteten Ei
- in der Zellkultur aus Diploid-Zellen (wichtig für Impfstoff)

Tollwut ist eine **absolut letal verlaufende Erkrankung**. In der gesamten Fachliteratur ist ein Fall einer Rettung beschrieben.

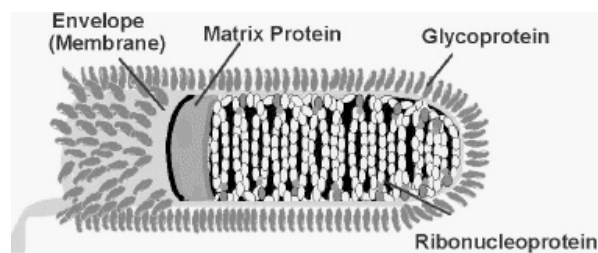


Abbildung 18.4: Rabies Virus; Wichtig ist das G-Protein (Rezeptoren mit denen das Virus an die Zelle andockt)

Es ist ein behülltes Virus. Die Inkubationszeit ist sehr lang (bis zu einem Jahr). Die Vermehrung findet im ZNS statt. Es geht zentripetal ins ZNS. Wenn einmal der Biss erfolgt und das Virus das ZNS erreicht, dann wird der Patient sterben. Pro Jahr versterben zwischen 50.000 und 60.000 Menschen.

Die **Negri-Körperchen** dienen als Nachweis, wenn sie im ZNS gefunden werden.

Es gibt zwei Arten von Viren

- Straßenvirus
- Virus fixe (Laborvirus)



## Übertragung

Man unterscheidet zwischen zwei Infektionsformen.

- *Sylvatische Tollwut*: Füchse, Rotwild, Marder, Dachse  
Nicht betroffen sind Mäuse. Bei uns werden alle Wildtiere geimpft.
- *Urbane Tollwut*: Hunde, Katzen, Rind, Fledermäuse. (Bei uns werden alle Tiere geimpft)  
Raben. Die Tiere zeigen ein *pathologisches Verhalten*: Sie beißen alles was ihnen in den Weg kommt und haben einen starken Speichelfluss. Zum Schluss kommt es zur Gangataxie. Wenn man einen Hund hat, der einen plötzlich beißt, dann ist das ein pathologisches Verhalten.  
In der 3. Welt liegt vorwiegend diese Form vor. V.a. in Algerien laufen viele streunende Hunde herum, die infiziert sind.  
Fledermäuse sind häufige Überträger.

Der Speichel ist hochinfektiös. Hat das Virus die Nervenzelle erreicht, dann kann man nichts mehr machen. Es handelt sich um ein Virus, das behüllt ist. Die erste Maßnahme ist sich die Wunde mit *Seifenwasser* auszuwaschen. Durch die Wirkung der Seifen macht man diese Virus praktisch nicht mehr infektiös.

Eine weitere Möglichkeit der Übertragung ist die Organtransplantation.

Keimreservoir ist das erkrankte Tier; die Infektion erfolgt durch Biss mit virushaltigem Speichel von Tier zu Tier. Das infizierte Tier ist erst kurz vor der klinischen Manifestation kontagiös. Vom Auftreten des Virus im Speichel bis zum Auftreten der klinischen Manifestation vergeht maximal eine Woche.

Tollwut wird nur über den Biss übertragen. Hantieren mit virusbehafteten Material führt nur bei Vorhandensein von Hautläsionen zu einer Infektion.

Tollwut wird nicht über Blut, sondern über Speichel und Talgdrüsen übertragen.

## Pathogenese

- neutrop (böartige Enzephalitis)
- viscerotrop (Speicheldrüsen, Drüsen der Haarfollikel)
- Biss → Vermehrung in Muskelzelle, Makrophagen und Lymphozyten → Nervenendigungen → ZNS → Speicheldrüsen, Pankreas, Haarbalgdrüsen

## Klinik

- *Inkubationszeit*: 1-3 Monate bis 10 Monate
- *Prodromalstadium*: Hyperästhesie an der Bissstelle, lokales Brennen und Jucken; Cephalaea, Appetitlosigkeit
- *Excitationsstadium*: Angstgefühl, Krämpfe der Schluckmuskulatur, Wasserscheue. Ab hier kann man den Patienten in den Tiefschlaf versetzen
- *Paralyse*: Paresen mit fortschreitenden Lähmungen bis zum Tod

## Diagnostik

- Fluoreszenzserologie
- Nachweis der Negri-Körperchen
- Kornealtest
- Hautbiopsien
- Virusisolierung

## Prävention

Vorgehen nach Biss durch ein Tollwut verdächtiges Tier.

- Wunde spülen mit Seifenlösung
- Anti-Tollwut-Hyperimmunglobulin + die vorgeschriebene Dosis des Totimpfstoffes (Embryofibroblasten-Impfstoff)
- Aktive Tetanus-Prophylaxe
- vorbeugende Impfung: je eine Impfdosis (in den Oberarmmuskel) am Tag 0 (doppelte Dosis), 7 und 28 (ev. 21), eine vierte Impfung nach 12 Monaten
- Impfung nach Kontakt (postexpositionelle Tollwutimpfung): Die Impfung wird wie die vorbeugende Impfung durchgeführt, jedoch werden am Tag 0 zwei Impfdosen gleichzeitig gegeben, eventuell kann auch zusätzlich die Gabe von Tollwuthyperimmunglobulin erforderlich sein

## 18.3 Bakterien

- Akute purulente ZNS-Erkrankung: *Meningokok*<sup>2</sup>, Pneumok., Listeriose, HiB, Staph., Enterbakterien, Tbc, Pseudomonaden
- Erkrankungen durch Spirochäten: *Syphilis*, *Leptospiren*, *Borrelien*
- Erkrankungen durch Actinomyces, Nocardia und Tropheryma
- Gram neg. Stäbchen: Neurobrucellose, Tularämie, Pertussis, Legionellose
- Tetanus, Botulismus, Milzbrand
- Salmonellen- und Campylobactermeningitis (Macht häufig eine ZNS Beteiligung)

	Bakteriell	Viral
Liquordruck	200-500 mm H <sub>2</sub> O	250 mm H <sub>2</sub> O
Leuko	10-10, 000 mm <sup>3</sup> (vorwiegend Granulozyten)	50-2000 mm <sup>3</sup> (vorwiegend Lymphozyten)
Glukose Konz.	< 40 mg/dL	> 45 mg/dL
CSF/Serum Glukose Verh.	< 0.31	> 0.6
Protein Konzentration	> 50 mg/dl	< 200 mg/dl

Abbildung 18.5: **Prüfung:** Liquor trüb oder Liquor klar/ Liquor cerebrospinalis Veränderungen bakterielle versus virale Meningitis. Bei einer bakteriellen Infektion ist der Liquor trüb

### 18.3.1 Meningokokken-Erkrankung

- Hervorgerufen durch *Neisseria meningitidis*, einem Gram-negativen Bakterium
- Tritt weltweit auf, stellt aber ein beachtliches Problem im „Meningitis- Gürtel“ dar. Serogruppe A.
- Frühdiagnose ist wesentlich für das Überleben der Erkrankung

---

<sup>2</sup>Prüfungsfragen

Neugeborene	Listeria monocytogenes, B-Streptokokken, E.coli
Säuglinge	H.influenzae b, N.meningitidis, S.pneumoniae
Adulte	N.meningitidis, S.Pneumoniae, Listeria monocytogenes (in der Rinde von Käse)
Immunkompromittierte Patienten	S. pneumoniae

Tabelle 18.1: Bakterielle Meningitiden

Die OMP (Out-membrane protein) sind das Target für einen neuen Impfstoff.

- Kolonisation
- Infektion (**wichtig für die Prüfung**)
  - Meningitis
  - Septikämie

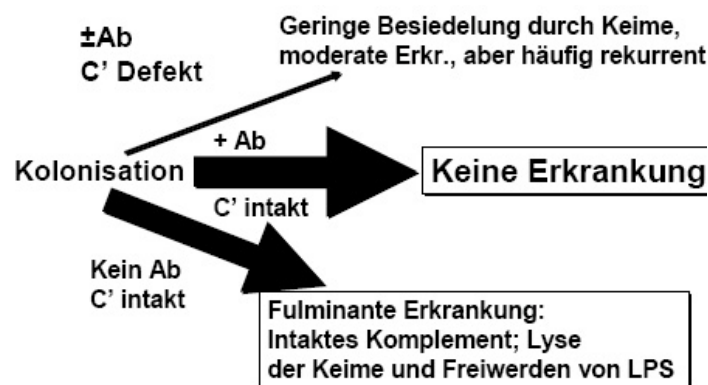


Abbildung 18.6: Spektrum. Gipfel: Kindesalter und hohes Erwachsenenalter

Die *opacity proteine* sind für die Pathogenese des Bakteriums verantwortlich. Es gibt 2 wichtige Kriterien (welche 2 sind Pathogen) (**Prüfung**)

- die bekapselten
- die Bakterien mit den Pili

Es kommt zur *Kolonisation* in der Nasopharyngealmukosa. Meningokokken haften an einigen Zellen ohne Zilien. Es müssen diese Bakterien von dieser Mukosa in das Blut gelangen. Dieser Vorgang heißt **Translokation**. Durch Mikrorisse (lange Aufenthalte in der trockenen Zeit führen zu diesen Rissen) können diese Bakterien auch in das Blut kommen.

Es kommt zur Zunahme des Liquors und zum Hydrocephalus (Zeitlich und örtlich nicht orientiert und somnolent).

### Meningokokken

- *Neisseria meningitidis*

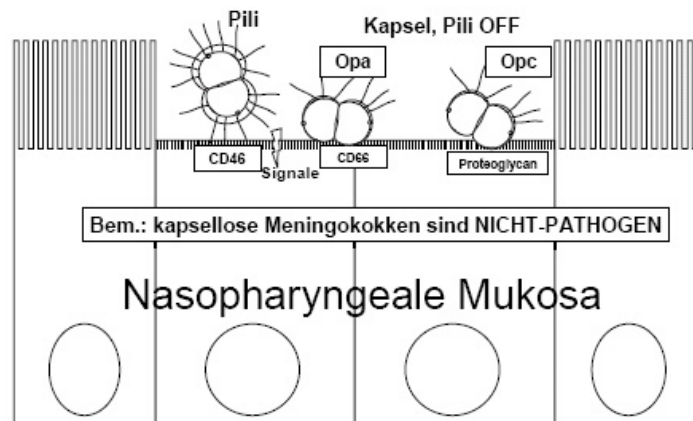


Abbildung 18.7: Kolonisation

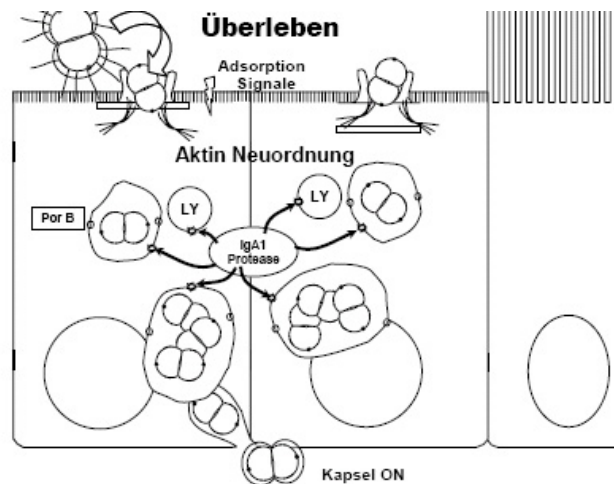


Abbildung 18.8: Invasion der Mukosa-Zelle und das intrazelluläre Überleben

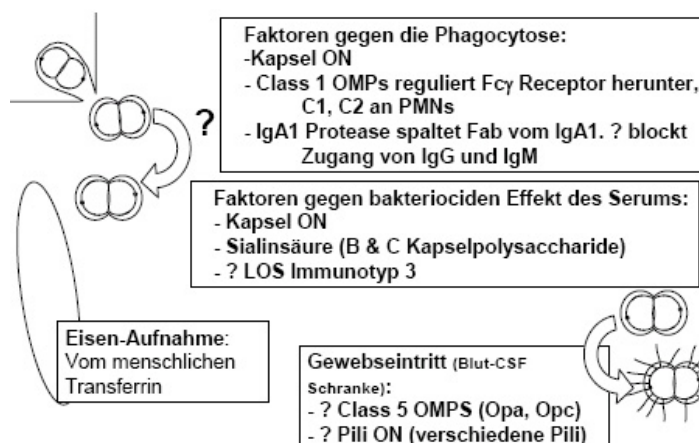


Abbildung 18.9: Überleben in der Blutbahn

- *Antigennachweis*: Latexagglutination, ELISA, Immunelektrophorese, PCR in Liquores und Blutkulturen;
- *Antikörpernachweis*: gegen Kapselpolysaccharide, äußere Membranproteine (OMP's)
- **Serogruppierung**: Kapselpolysaccharide 12 Serogruppen: **A** (Sahel-Zone, USA), **B** (bei uns wichtig), **C** (25% bei uns, 30% im UK), **X, Y, Z, 29E, W135** (Pilgertyp: Mekka und Medina), **H, I, K, L**
- Serotypisierung/-subtypisierung: äußere Membranproteine der Klasse 2 und 3 (Porin B) bestimmen Serotypspezifität (1,2a,2b,4,14,15,21,22), diejenigen der Klasse 1 (Porin A) die Serospezifität (P1.1, P1.2, P1.4-P1.10, P1.12-P1.16)

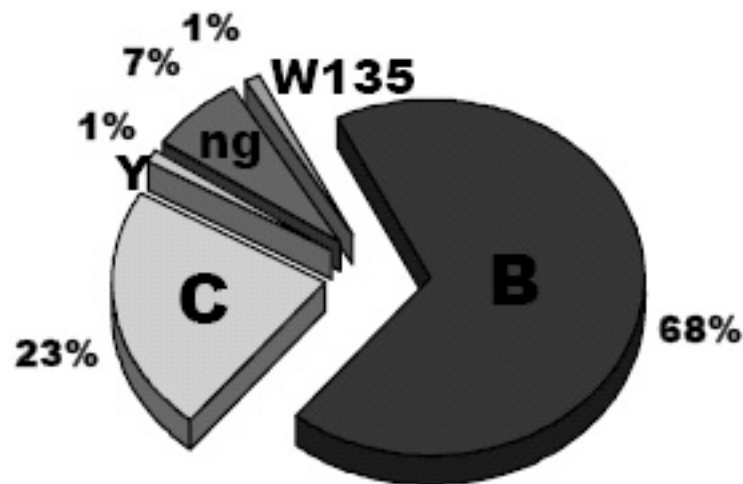


Abbildung 18.10: Epidemiologie in Österreich

Es gibt eine Firma die in Neuseeland einen Impfstoff entwickelt, der sehr gut wirkt.

*N. meningitidis* häufigste Ursache der bakterieller Meningitis bei Kindern und Jugendlichen in den industrial. Ländern. Die Letalität beträgt 13% bei Meningitis und 11.5% bei Sepsis. Bakterien sind Antibiotika-empfindlich.

### Übertragung

- Nur der Mensch ist Träger von *N.meningitidis*
- Bakterien besiedeln Schleimhäute der Nase und des Rachens
- Tröpfcheninfektion
- die meisten Bakterien-Träger entwickeln keine Symptome
- Es ist unklar warum manche keine Symptome entwickeln
- Das humorale Immunsystem ist von Bedeutung

Wenn man im Liquor Menigokokken sucht, muss man intrazellulär suchen. Ohne Therapie sterben 70% der Patienten, mit Therapie versterben 10%.

### Klinik

Meningismus ist die häufigste klinische Manifestation

- (es muss hohes) Fieber, Kopfschmerzen, Nackensteifheit, Vorwölbung der Fontanellen
- trüber Liquor
- antwortet gut auf Antibiotika

Septikämie in 10-20% der Fälle

- Fieber, *petechiale Blutungen* (**Prüfung**, conditia sine qua non; mit einem Wasserglas nicht wegdrückbar) oder Purpura
- Hypotonie
- getrübbtes Sensorium, Koma
- CSF kann trüb aber auch klar sein
- fulminanter Fortschritt der Erkrankung
- 30% sterben und antworten schlecht auf Antibiotika

### Impfstoffe

- Polysaccharidimpfstoff (ab 5 LJ); wird nicht prozessiert
- konjugierte Impfstoff: Protein + Kapselpolysaccharid (bis 5 LJ)

Der vierwertige A,C,Y,W-135 Impfstoff (*Mencevax ACWY* von SmithKline Beecham Biologicals) ist gegenwärtig der in Österreich zur Verfügung stehende Polysaccharid-Impfstoff.

## 18.4 FSME Früh-Sommer Meningo Encephalitis

Übertragung durch Zecken. Sie braucht eine Mahlzeit pro Jahr. Das Blut wird dann gespeichert. Die Weibchen, die für die Brut verantwortlich sind brauchen mehr Energie und saugen daher länger. Männchen saugen nur ganz kurz und verschwinden dann wieder.

Die Zecken suchen sich meist Ort mit geringem Widerstand aus (Kniebeugen,...). Die Zecken gehen sehr tief in die Haut hinein. Sie injizieren eine Flüssigkeit, damit das Blut ungerinnbar wird. Dabei wird das Virus in den Organismus gebracht. Zecken nicht hinten angreifen wenn man sie entfernt; mit Pinzette entfernen, möglichst auch den Rüssel mit entfernen. (Methode nach *Marth*: Vereisen und mit Pinzette entfernen). Die Zecken sitzen meistens auf Gräsern und warten auf ihre Opfer.

Die Zecken riechen das Opfer aufgrund des CO<sub>2</sub> Ausstoßes. Sie gehen dann in Lauerstellung. Siehe auch Web-Page: <http://www.zecken.de>

### 18.4.1 Virus

Gehört zu den Flaviviren und ist behüllt. Sie haben 1 Strukturprotein (**E-Protein** (envelope)) und ssRNA mit ca. 11kb.

Bei uns sind folgende Viren wichtig:

- RSSE: Russian Spring Summer Encephalitis
- CEE: Central European Encephalitis
- TBE: Tick Borne Encephalitis (FSME)

Es gibt im E-Protein verschiedene Domänen: In der Domäne B befinden sich die Antikörper.

Das natürliche Reservoir sind die Kleinsäuger. Es kann auch das Rotwild betroffen werden. Mit der Mauspopulation hängt das Übertragungsrisiko zusammen. Gibt es viele Mäuse, können sich viele Zecken das Virus holen. Im Jahr 2007 gab es nur 35 Fälle (sehr wenig), sonst haben wir um die 100 Fälle. Die Zecke kann in der Rinde überwintern. Es kann also auch in den Wintermonaten durch Heizholz zu Infektionen kommen.

Genus	Mensch	Tier
Flavivirus	Gelbfiebervirus Denguevirus Typ 1-4 West Nile Virus Japanisches Enzephalitisvirus St. Louis Enzephalitisvirus FSME-Virus*	Gelbfiebervirus (Affen) Rio Bravo Virus Jutiapavirus
Pestivirus	Hog-Choleravirus (klass. Schweinepest)	
HCV	Hepatitis C Virus	
unbenannt	Hepatitis G Virus	

\*Frühsommer Meningoenzephalitis

Abbildung 18.11: Flaviviridae

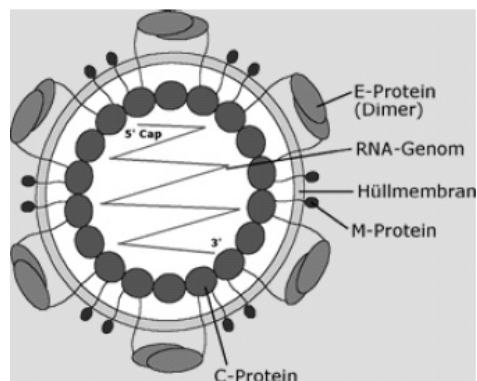


Abbildung 18.12: FSME Virus

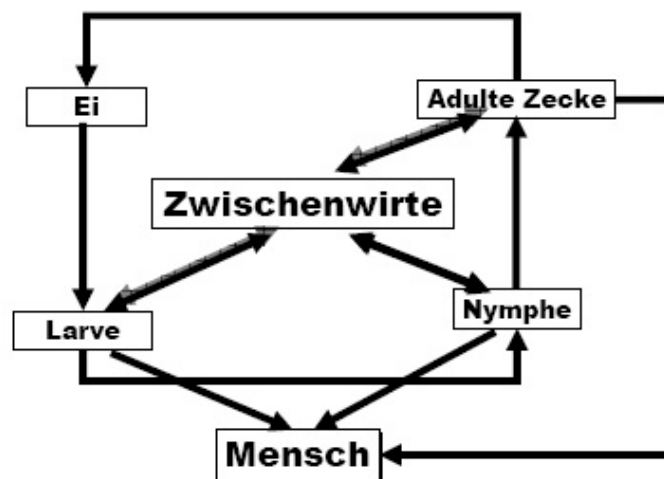


Abbildung 18.13: Übertragungswege. Die Larven und Nymphen entstehen früher (Klimaerwärmung), wenn die Zwischenwirte noch kein Virus haben

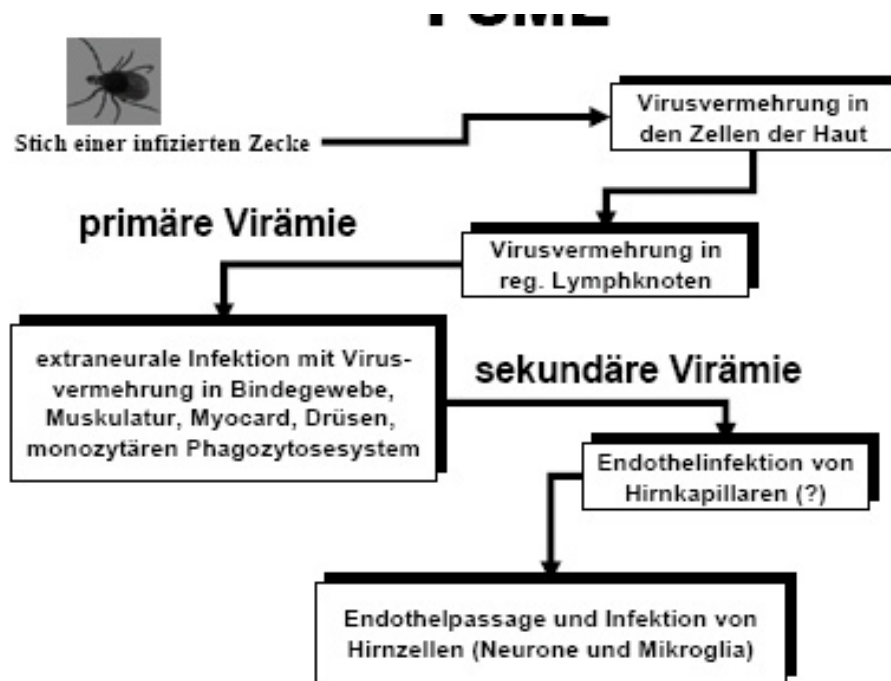


Abbildung 18.14: FSME: **Prüfung**; Erste Vermehrung am Ort der Infektion; 1. Stadium der Virämie (Lymphatisches Gewebe); erst im 2. Stadium kommt es zu den Endothelien

### Diagnostik

Erregernachweis

- Virusisolierung (Blut, Liquor)
- PCR (Blut (nur im Stadium der Virämie im Blut nachweisbar), Liquor)

### Serologie

- ELISA (heute hauptsächlich) IgM + IgG
- HHT (Avidität des AK zu bestimmen; viele sind geimpft aber nicht alle sind regelrecht geimpft; Differenzierung: Wild-AK oder Impf-AK)
- NT

### 18.4.2 Epidemiologie

Methoden zur Definition endemischer Gebiete

- Virusisolierung aus Zecken (jede 2.000ste Zecke ist infiziert)
- Antikörperprävalenzstudien (nicht bei allen wird die Krankheit klinisch manifest; etwa 10% der infizierten Erkrankten, aber häufig)
- Erfassung klinischer Fälle

Das hohe Risiko besteht bis 1700m (Isotherme: 7°C).



### 18.4.3 Krankheit

#### Falldefinition

- FSME-IgM positiv
- klinische Symptome
- Erfassung des Expositionsortes (ca. 60%)
- Erfassung des Wohnortes (ca. 40%)

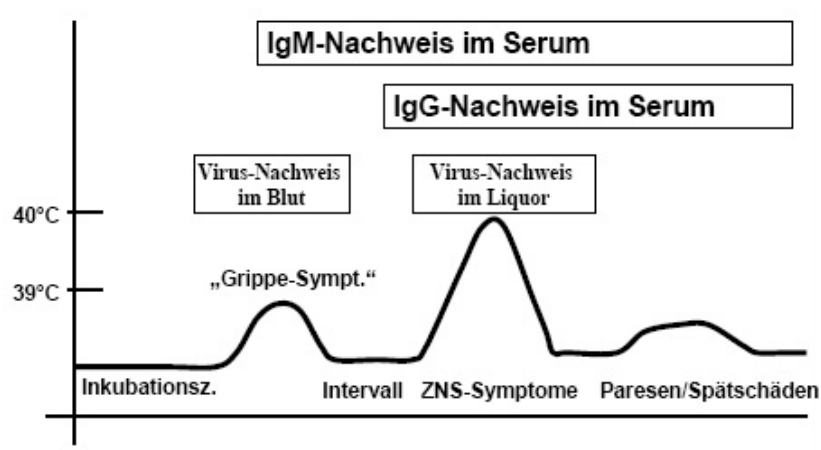


Abbildung 18.15: Krankheitsverlauf. Die Infektion (1. Virämie) löst Grippe Symptome aus. Dann folgt ein 3 Tage fieberfreiem Intervall. Dann kommt es zu den ZNS Symptomen und das Fieber ist hoch (finsterer und ruhiger Raum ist wichtig) dann kommt es zu einem Intervall

#### Symptome

- Hohes Fieber
- Kopfschmerzen
- Nackenschmerzen, Nackensteifigkeit
- Übelkeit (Hirndruck)
- Erbrechen (Hirndruck)
- Schwindel (Hirndruck)
- Licht- und Lärmempfindlichkeit
- Herzrhythmusstörungen (selten)
- Pankreatitis (selten)

#### FSME Differentialdiagnosen

- Bakterielle Meningitis
- HSV-Enzephalitis
- Enterovirusenzephalitis

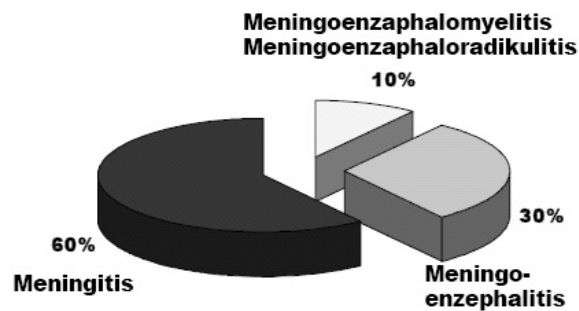


Abbildung 18.16: FSME Verlauf

- Varizellen-Enzephalitis
- Neuroborreliose
- Masernenzephalitis
- Mumpsenzephalitis
- Lymphozytäre Chorimeningitis (LCM)
- Adenovirus-Enzephalitis
- Q-Fieber
- Ehrlichiose (auch Anaplasmen; werden auch über die Zecke übertragen; Bild erinnert an die Zecke)
- (Poliomyelitis)
- Tuberkulose
- Lues

#### 18.4.4 Impfung

- Isolat aus Österreich (Neudörfel)
- Vermehrung in Hühnerembryonen
- Inaktivierung mit Formalin
- Al(OH)<sub>3</sub> als Adjuvans
- Serokonversionsrate 97–98%
- Tag 0, nach 1 Monat, nach 1 Jahr (Grundschemata)
- Auffrischungsimpfung: 1. Nach 3 Jahren, dann alle 5 Jahre und ab dem 50. LJ alle 3 Jahre

#### Indikationen

Wer ein Hirn hat soll es schützen!

- Personen, die während der FSME-Saison (April - Oktober) in Endemiegebiete reisen, dort wandern, campen, Freizeitaktivitäten ausüben
- Personen, die Wochenenden in FSME-Endemiegebieten verbringen
- Personen, die sich dauernd oder vorübergehend in FSME-Endemiegebieten aufhalten
- Personen, die in FSME-Endemiegebieten land- oder forstwirtschaftliche Berufe ausüben

## 18.5 Lyme Borreliose

Sie zählen zu den Spirochäten. Sie sind G. negativ (pink). Man findet sie bei Zecken, Kleinsäugern,

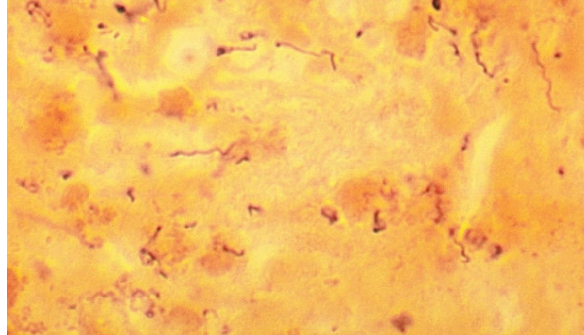


Abbildung 18.17: Borrelien

Rotwild... Es gibt 2 Arten

- **Rückfallfieber**, durch Kleiderläuse übertragen; oft Fieberfreie Intervalle, die immer länger werden.
  - *B.recurrentis* (muss man wissen)
  - *B.duttoni*
  - *B.hermesii*
  - *B.barkeri*
  - *B.turrticatae*
- **Lyme-Borreliose**
  - B.burgdorferi-Komplex (*B. burgdorferi* s.l.)
  - *B.burgdorferi s.s.* (muss man wissen)
  - *B.garinii* (muss man wissen)
  - *B.afzelii* (muss man wissen)
  - *B.japonica*
  - *B.andersonii*
  - *B.valaisiana*
  - Group DN127

Es gibt Oberflächenantigene. Man versuchte einen Impfstoff zu entwickeln. Aber die Borrelien können den OspA-Serotyp abwerfen und der Impfstoff wirkt nicht.

### 18.5.1 Pathogenese

Prüfungsfrage

### 18.5.2 Krankheitsverlauf und Stadieneinteilung

Stadium I

- Dermatorborreliose: ECM, Lymphadenosis cutis benigna
- unspez. Krankheitszeichen: (Myalgien, Arthralgien, Fieber)

Genospecies	OspA-Serotyp	OspC-Serotyp
<b>B.burghd. s.s.</b>	<b>1</b>	<b>1-4</b>
<b>B.afzelii</b>	<b>2</b>	<b>5-8</b>
<b>B.garinii</b>	<b>3-7</b>	<b>8-13</b>

Abbildung 18.18: Oberflächen AG; OspC wird in der Zecke exprimiert (man will den Menschen damit impfen, damit sich die Zecke nicht anstecken kann); OspA wird im Menschen entwickelt

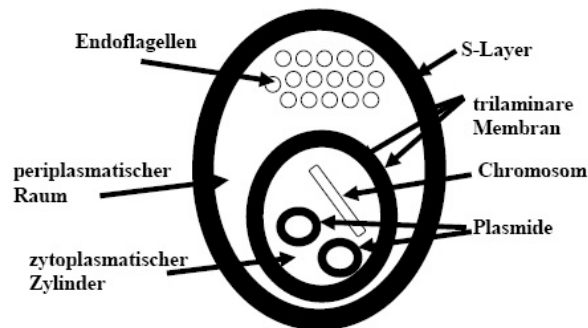


Abbildung 18.19: Borrelien: Aufbau im Querschnitt

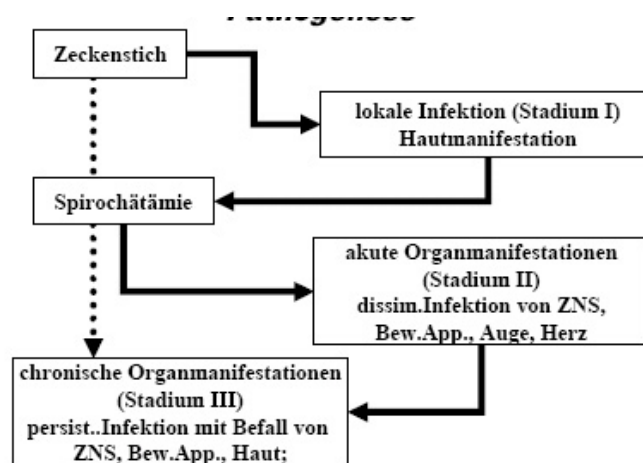


Abbildung 18.20: Pathogenese: Es entsteht ein Erythema migrans (1. Stadium), es kann weitergehen: Spirochätämie: Akute Organmanifestation: Im ZNS (Facialisparese aufgrund einer Neuroborreliose)

### **Stadium II (akute Organmanifestation)**

Neuroborreliose

- Meningitis
- Meningoradikuloneuritis
- Meningoradikulomyeloencephalitis
- zerebrovaskuläre Verlaufsform
- Myositis

internistische Manifestationen

- Mono(oligo)arthritis
- Endo(myo)(peri)karditis
- Hepatitis

Ophthalmoborreliose

- Chorioretinitis
- Neuritis nervi optici
- Uveitis

### **Stadium III (chronische Organmanifestation)**

akku leer



# 19 Umweltmedizin

## Inhalt

---

<b>19.1 Umwelttoxikologie</b> . . . . .	<b>189</b>
19.1.1 Luftschadstoffe . . . . .	190
19.1.2 Umweltschadstoffbelastung . . . . .	190
19.1.3 Luftschadstoffe und Gesundheit . . . . .	191
19.1.4 UMWELTTOXIKOLOGIE . . . . .	194
<b>19.2 Abfall, Umwelt, Bioaerosole</b> . . . . .	<b>196</b>
19.2.1 Einteilung der Abfälle . . . . .	196
19.2.2 Abfallwirtschaft im Medizinischen Bereich . . . . .	197
19.2.3 Bioaerosole in der Abfallwirtschaft . . . . .	197
<b>19.3 Trink- und Abwasser</b> . . . . .	<b>198</b>
19.3.1 Gesetze, Verordnungen . . . . .	198
19.3.2 Abwasser . . . . .	200
<b>19.4 Klinische Umweltmedizin: Lärm</b> . . . . .	<b>200</b>
<b>19.5 Lunge und Umwelt</b> . . . . .	<b>200</b>
<b>19.6 Durch Wasser übertragbare Krankheiten</b> . . . . .	<b>200</b>

---

## 19.1 Umwelttoxikologie

25. Jan 2008

Die Gesundheit des Menschen bedeutet nicht nur Freisein von Krankheit, sondern stellt einen Zustand völligen körperlichen, psychischen und sozialen Wohlbefindens dar.

Diese Gesundheit wird nicht alleine mehr von Krankheiten im Sinne der Seuchenlehre eingeschränkt, sondern die Beeinträchtigung kommt vielmehr von verschiedenen Umweltschadstoffen, die als Folge eines mehr oder weniger erarbeiteten Wohlstandes an die Umwelt abgegeben werden.

- Reproduktive und Entwicklungstoxikologie
- Genetische Toxikologie
- Inhalationstoxikologie (Der Mensch atmet pro Tag ca. 20.000 Liter Luft ein)
- Immuntoxikologie
- Karzinogenität

Der Mensch ist von Schadstoffen umgeben. Diese wirken jetzt auf den Menschen ein. Sie können direkt oder indirekt (metabolisiert) wirken. Wenn sie direkt toxisch sind, können sie direkt auf die Lunge und Schelinhaut wirken. Indirekte werden in der Leber umgebaut und diese Metabolite können nun auf fast alle anderen Organe des Körpers wirken.

Wir Ärzte haben die Aufgabe den Politikern den kausalen Zusammenhang darzulegen. Dieser hat dann die Aufgabe etwas gegen den Schadstoff zu unternehmen.



Abbildung 19.1: Umwelt und Medizin

### 19.1.1 Luftschadstoffe

Je mehr Feinstaub in der Umwelt, desto höher ist auch die Mortalitätsrate. Zusammenhang: Feinstaub und Erkrankung.

- Neue Standards für PM in Europa und ein Überdenken der internationalen Richtlinien
- 10 Jahre – verbesserte Sterblichkeit durch niedrigere Feinstaubbelastung

### 19.1.2 Umweltschadstoffbelastung

#### Prüfung

- **Emission:** Konzentration der Schadstoffe am Ort der Produktion (Emissionen des KFZ Verkehrs müssen also hinten am Auspuff gemessen werden).
- **Transmission:** Übertragen der Schadstoffe an einen Ort.
- **Imission:** Schadstoffkonzentration an Orten wo der Mensch sich befindet (Wirkt sich am Menschen/Tier/Pflanze aus). Imission ist immer weniger als Emission.
- Mehr als 80.000 Chemikalien werden täglich weltweit verwendet
- Der Einfluß vieler dieser Stoffe auf die menschliche Gesundheit ist noch nicht erkundet

**Somog** (Prüfung): Smoke und Fog; Bei der Verbrennung entsteht  $\text{SO}_2$ . Wird das in Wasser gelöst und wenn es zusätzlich Schwermetalle gibt entsteht Schwefelsäure, die dann eingeatmet wird. Es sterben vor allem die älteren Menschen, da sie besonders anfällig sind.

Exposition gegen Schadstoff heißt nicht unbedingt Gesundheitsgefährdung und Krankheit.

Mit zunehmender Genauigkeit der Messverfahren werden immer geringere Schadstoffmengen in Umwelt, Nahrung und Körper nachweisbar.

- Exposition und
- Toxikokinetik (Erreichen des Wirkorts) und
- Wirkung (Toxikodynamik)

sind erforderlich!

Die Schadstoffe gelangen in den Körper durch:



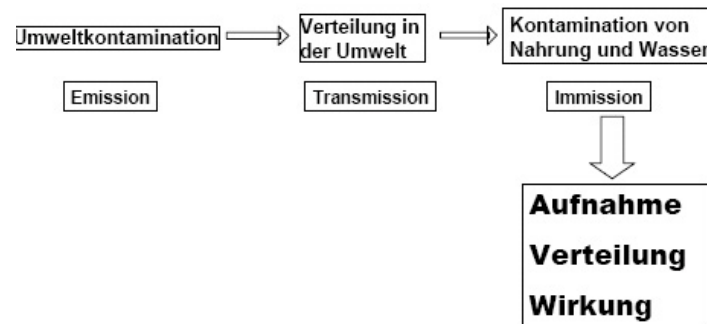


Abbildung 19.2: **Verteilung**: Wasserlöslich: geht ins Blut; fettlösliche hängen sich an das Albumin; auch die Lipoproteine speichern diese Substanz: Auch das ZNS ist sehr fettreich. Daraus gibt sich die **Wirkung**

- Inhalation (Atmung)
- Adsorption (Haut)
- Ingestion (Essen)

Die Wirkung ist abhängig von der physiko-chemischen Natur der Substanz, von der *Konzentration* und von der *Dauer* der Exposition

#### Biomonitoring

- Environmental monitoring of exposure (nicht die Sache der Ärzte; nicht auf solche Dinge einlassen)
- Biological monitoring (Pflanze und Tier)
- Human biological monitoring: *Belastung* (Substanzkonzentrationen in bestimmten Organen: Schwermetalle in Zähnen, Arsen in Haaren,...), *Effekte* (Welche physiologischen Parameter werden verändert) (**Prüfung**); das müssen wir beschreiben.

#### 19.1.3 Luftschadstoffe und Gesundheit

- Atmung: 10.000 bis 20.000 Liter Luft
- Atemfrequenz: 12/min
- Atemvolumen: 9.000ml/min
- Größe: Ca. 100m<sup>2</sup>
- CO: Müdigkeit, Hb Bindung
- NO, NO<sub>2</sub> wirkt immuntoxisch
- SO<sub>2</sub> schädigt in der Lunge die Cilien (Clearance Effekt geht verloren)
- Kohlenwasserstoffe: bereits teilweise Kanzerogen
- Ozon: NO<sub>2</sub> oder Kohlenwasserstoffe werden benötigt (**Prüfung**)

Je kleiner die Schwebstoffe sind, desto gefährlicher sind sie. Besonders gefährdet sind alte Menschen und Kinder. Auch Pat. mit kardiovaskulärem Risiko, Diabetiker und Personen die in der Außenwelt arbeiten.

Veränderungen: Kardiale Probleme und COPD. Die Luftschadstoffe waren früher um den Faktor 100 bis 1.000 höher.

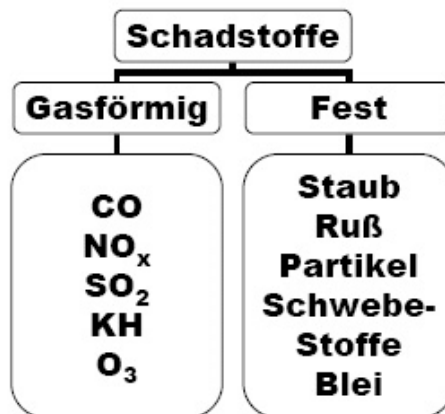


Abbildung 19.3: Luftschadstoffe

### Ozon

Das ist ein wichtiger **Prüfungskomplex**. Die Bildung des erdnahen Ozons benötigt: *Energie* (in Form von Lichtquanten) die O<sub>2</sub> in O und O aufspaltet und wichtige *Vorläufermoleküle* (NO<sub>2</sub> und Kohlenwasserstoffe).

In der Troposphäre gibt es auch Ozon das uns vor der kosmischen Strahlung schützt. Dieses Ozon wird von FCKW (Fluoriert chlorierte Kohlenwasserstoffe) zerstört. Für die Gesundheit wichtig ist das UVB, da es ganz bestimmte Zellen trifft, die zu Melanomen werden können.

Es gibt UVA, UVB und UVC. Die UVA geht sehr tief in die Haut und macht die Wärme. Die UVB Strahlung durchdringt die Oberschicht und trifft die Melanozyten. Es kann dann zur Bildung eines Melanoms kommen. (Für Prüfung UVA,B,C und das B Gefährlich ist).

Wirkungen von UVB

- wird von Fensterglas abgefiltert (nicht von Quarzglas und Wasser)
- Erythem nach 12-24 Stunden
- Wichtig für die D3 Synthese

Biologische Wirkungen

- Haut: Vitamin D Synthese, Erythem – Sonnenbrand, Hautkrebs, Melanom, Basaliom, Elastose – Hautalterung
- Auge: Keratokonjunktivitis – Schneeblindheit, Katarakt – Linsentrübung
- Systemische Wirkungen

Physiologie von Ozon

- Ätzendes Gas, klar, farblos und geruchlos;
- Oxydiert Proteine und Lipide in Schleimhautzellen
- Führt zu starker Irritation des Lungengewebes
- Verstärkt die Schleimsekretion und vermindert die O<sub>2</sub>-Aufnahme
- Aktiviert Entzündungszellen
- Verstärkt die Antwort auf Allergene
- Beschränkt die Infektantwort
- Entstehung von chronischen Lungenerkrankungen

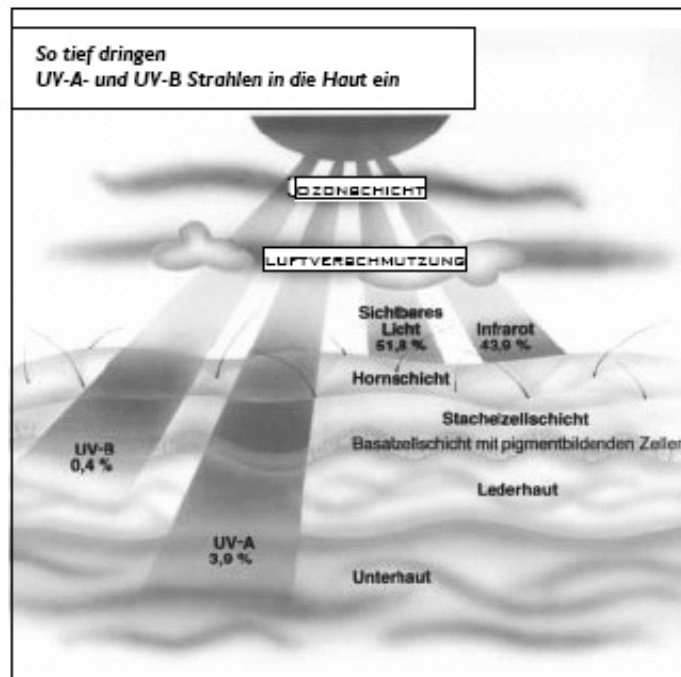


Abbildung 19.4: UV Strahlung: Wirkung

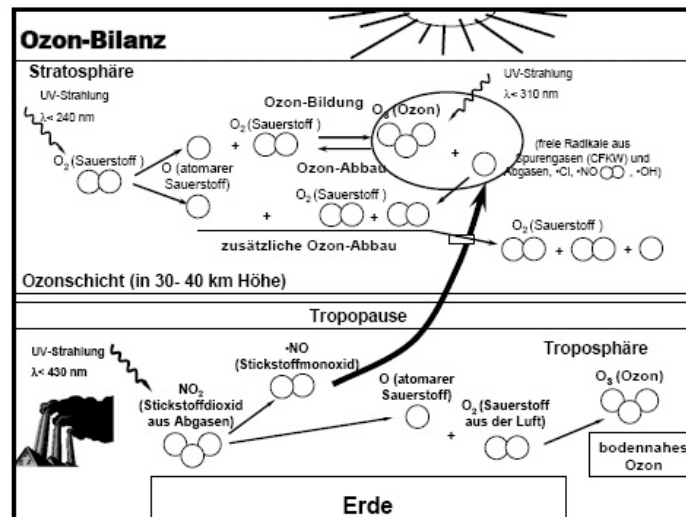


Abbildung 19.5: Ozonbilanz

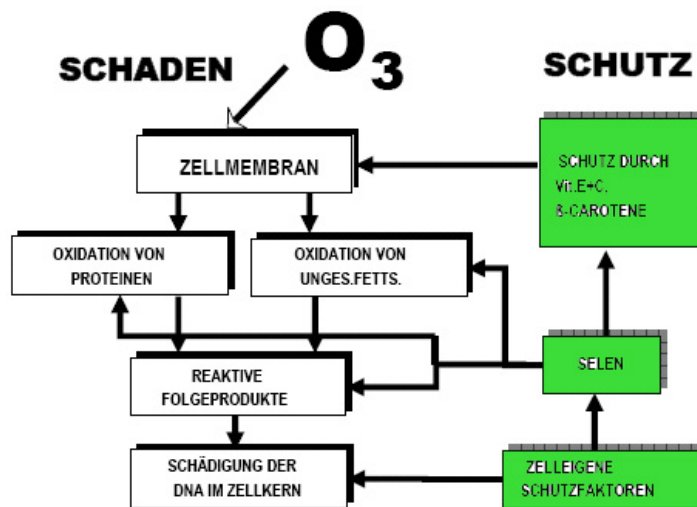


Abbildung 19.6: Ozon Wirkung, Prüfung

### 19.1.4 UMWELTTOXIKOLOGIE

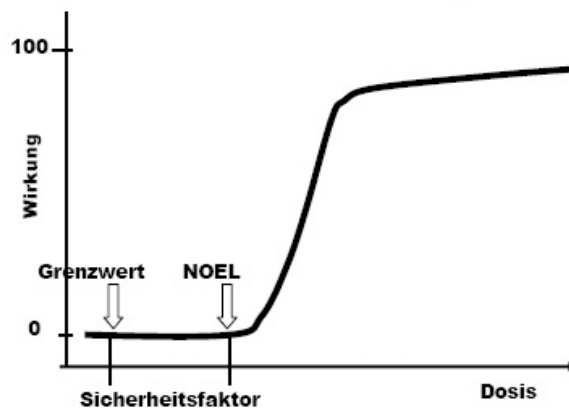
Die Wissenschaft der Umwelttoxikologie stellt die Wirkungen exogener Faktoren auf den Gesamtorganismus auf allen Ebenen seiner Organisation fest. Sie **analysiert die Dosis- Wirkungs- Beziehungen**, Giftungs- und Entgiftungsmechanismen und kommt aufgrund der Erkenntnisse zur **Abschätzung des Risikos**.

#### Elemente der Risikoermittlung

1. Erkennung der Gefahr (hazard identification)
2. Ermittlung der Dosis-Wirkungsbeziehung
3. Bestimmung des ultimativen Toxins
4. Korrelation der toxischen Veränderungen mit Fremdstoffkonzentration im Zielorgan
5. Bestimmung der Entgiftungswege und der Eliminationskinetik beim Versuchstier
6. Feststellung der toxikologischen Wirkungsmechanismen
7. Bestimmung der praktisch zu erwartenden Belastung (exposure assessment)
8. Bestimmung der Entgiftungswege und der Eliminationskinetik beim Menschen
9. **Risikobeurteilung**
10. Erkennung der **Risikopopulationen**

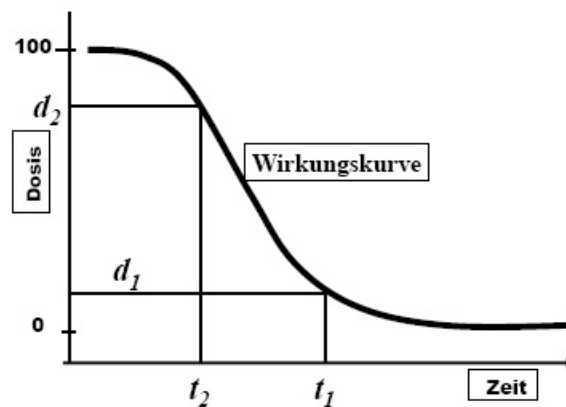
Der **NOEL** (no observed effect level = toxikologischer Grenzwert) bezeichnet die Dosis, die bei chronischer Exposition zu keinerlei Schädigungen führt. Die genaue Definition, 1979 von der EPA gegeben, lautet: „Der NOEL ist die einer Gruppe von Versuchstieren verabreichte Dosis, bei der die bei höheren Dosen beobachtbaren Wirkungen nicht auftreten oder andere signifikante Unterschiede zwischen den exponierten Tieren und der nichtexponierten Kontrollgruppe vorliegen. Die bei höheren Dosen beobachteten Wirkungen müssen nicht unbedingt schwerwiegend toxisch oder sogar schädlich sein.“ (**Prüfung**)

ADI (acceptable daily intake) Werte sind für die Umweltverträglichkeitsprüfung wichtig.

Abbildung 19.7: Dosis-Wirkungs-Kurve; **Prüfung**

### Unit risk

Das **Unit Risk** bezeichnet die zusätzliche Wahrscheinlichkeit, aufgrund einer konstanten lebenslangen Exposition von  $1\mu\text{g}/\text{m}^2$  Luft,  $1\mu\text{l}/\text{l}$  Wasser bzw.  $1\mu\text{g}/\text{kg}$  bei oraler Aufnahme des Stoffes an einer Krankheit bzw. einem Tumor zu sterben (WHO 1987)

Abbildung 19.8: Dosis-Zeit-Wirkungskurve. Bei der **Prüfung** hinzeichnen

### Metabolismus

Der Organismus versucht fettlösliche Stoffe wasserlöslich zu machen.

- **Phase I Reaktion:** *Oxidation* oder *Reduktion*: Metabolit (der kann toxisch oder wasserlöslich und ausscheidbar sein)
- **Phase II Reaktion:** Metabolit *konjugiert* mit wasserlöslichen Molekülen (Glucuronsäure,

### Risikobewertung

Qualitative Analyse der Schadstoffe. Die Konzentration bekommt man aus der Expositionsbewertung. Danach kann das Risiko Charakterisiert werden.

### Grenzwerte

- Hygienischer Grenzwert: Alles technisch mögliche wird eingefordert, um die Schadstoffe so gering wie möglich halten.
- Toxikologischer Grenzwert: Gesundheitsschaden

Grenzwerte sind rechtsverbindliche Normen. Wenn sie überschritten werden, sind Maßnahmen zur Einhaltung zwingend erforderlich.

- MAK maximale Arbeitsplatzkonzentration
- MIK maximale Immissionskonzentration
- BAT biologische Arbeitsstoff- Toleranzwert
- TRK technische Richtkonzentration
- TrinkwV Trinkwasserverordnung
- LMG Lebensmittelgesetz
- ImmSch Immissionsschutz

## 19.2 Abfall, Umwelt, Bioaerosole

25. Jan. 2008

- Vermeidung
- Verwertung
- Entsorgung

### 19.2.1 Einteilung der Abfälle

- Kontaminierte (verunreinigte) Böden
- *Altstoffe* (Abfälle, die einer Verwertung zugeführt werden)
- *Gefährliche Abfälle* (Abfälle, deren ordnungsgemäße Behandlung besondere Umsicht und gezielte Vorkehrungen erfordert, z.B. Sondermüllverbrennung Simmering in Wien)
- *Problemstoffe* (gefährliche Abfälle in kleinen Mengen, im Privathaushalt)
- *Nicht gefährliche Abfälle* (Restmüll, Sperrmüll, Baurestmassen(BRM), Biogene Abfälle, Verpackung)

### Umgang mit Abfällen

Welche Pflichten hat der Arzt? (Meldepflicht, Aufzeichnungspflicht)

- Vermischungsverbot
- Verwertungsgebot
- **Aufzeichnungspflicht**
- Zwischenlagerung bis zu 1 Jahr (bei Verwertung bis zu 3 Jahre erlaubt)
- Altlastenbeitrag-Pflicht (ALSAG/Altlastensanierungsgesetz)
- Übergabe an befugte abfallsammler oder -behandler, sofern eine entsprechende Behandlung nicht erfolgen kann

- **Meldepflicht**
- Begleitscheinpflicht
- Vermischungs- und Vermengungsverbot, wenn dadurch die Behandlung erschwert wird
- ordnungsgemäße Zwischenlagerung
- B: MBA
- K: Verbrennung
- NÖ: Verbrennung
- OÖ: Verbrennung
- SB: MBA
- STMK: MBA
- T: ??? (bis 2008 Deponie)
- V: ??? (bis 2008 Deponie)
- W: Verbrennung

### 19.2.2 Abfallwirtschaft im Medizinischen Bereich

#### ÖNORM S2104

**Prüfung:** Welche 3 Kategorien werden in der Önorm angegangen (ungefährlich, innen g., innen und außen gefährlich)

- Abfälle, die weder innerhalb noch außerhalb des medizinischen Bereiches eine Gefahr darstellen (4.2)
- Abfälle, die nur innerhalb des medizinischen Bereiches eine Infektions- oder Verletzungsgefahr darstellen können, jedoch nicht wie gefährliche Abfälle entsorgt werden müssen (4.3)
- Abfälle, die innerhalb und außerhalb des medizinischen Bereiches eine Gefahr darstellen und in beiden Bereichen einer besonderen Behandlung bedürfen (4.4)
- mit gefährlichen Erregern behafteter Abfall:
  - A: virushämorrhagische Fieber, Maul- und Klauenseuche, Tollwut
  - B: Brucellosen, Q-Fieber, Rotz, Tuberkulose (aktive Form), Psittakose, Cholera, Lepra, Milzbrand, Paratyphus A,B,C, Pest, Tularämie, Typhus abdominalis

### 19.2.3 Bioaerosole in der Abfallwirtschaft

Im Biomüll vermehren sich vor allem Schimmelpilze, *Aspergillus fumigatus*, thermophile Actinomycceten. Die Leute die diesen Müll verarbeiten müssen werden jetzt krank.

= luftgetragene biologische Partikeln, die aus lebenden Organismen zusammengesetzt sind oder von diesen stammen.

**Bakterien:** (Sporen, vegetative Zellen bzw. Zellaggregate) gebunden an Staubpartikel bzw in Tröpfchen suspendiert

**Pilze:** (Luftsporen bzw. Aggregate, Hyphenbruchstücke, Einzelzellen) frei oder gebunden an Staubpartikel bzw in Tröpfchen suspendiert

#### Gesetzliche Grundlagen

- ArbeitnehmerInnenschutzgesetz (ASCHG) BGBl.Nr. 450/1994 i.d.g.F §§14; 40Abs.4Zi.2; 41-43
- Verordnung biologische Arbeitsstoffe (VbA) BGBl.Nr. 237/1998 §1,4-8,10,12

### Risikogruppen

**Prüfung:** Definieren sie die 4 Risikogruppen der Biologischen Abfallstoffe.

- I: Stoffe, bei denen es unwahrscheinlich ist, daß sie beim Menschen eine Krankheit verursachen.
- II: Stoffe, die eine Krankheit beim Menschen hervorrufen können und eine Gefahr für den Arbeit- und Dienstnehmer darstellen können; eine Verbreitung des Stoffes in der Bevölkerung ist unwahrscheinlich; eine wirksame Vorbeugung und Behandlung ist normalerweise möglich.
- III: Stoffe, die eine schwere Erkrankung beim Menschen hervorrufen und eine ernste Gefahr für Beschäftigte darstellen können; die Gefahr einer Verbreitung in der Bevölkerung kann bestehen, doch ist normalerweise eine wirksame Vorbeugung oder Behandlung möglich.
- IV: Stoffe, die eine schwere Erkrankung beim Menschen hervorrufen und eine ernste Gefahr für Arbeit- und Dienstnehmer darstellen; die Gefahr der Verbreitung in der Bevölkerung ist unter Umständen groß, eine Vorbeugung oder Behandlung ist nicht möglich.

### Kompostierung und Temperaturen

- Die in der Anfangsphase der Rotte auftretenden hohen Temperaturen von 50-70°C führen zu einer Abtötung von vegetativen Bakterien bzw. zu einer Keimzahlreduktion
- Die mesophilen und thermophilen Pilze stellen zwischen 60°C und 70°C ihre Abbautätigkeit ein.
- Die folgende Rottephase mit Temperaturen von deutlich mehr als 60°C wird von thermophilen Bakterien (zB Actinomyceten) dominiert.
- Sobald die Temperaturen unter 60°C absinken, entwickelt sich in Abhängigkeit vom Substrat eine aus Bakterien und Pilzen bestehende Mischpopulation: intensiver Zelluloseabbau bei Temperaturen zwischen 30°C und etwa 50°C

**Prüfung:** Welche Erreger sind als Bioaerosole krankheitserregend: Schimmelpilze, Thermophile Actinomyceten.

### Schutzmaßnahmen

- Bauliche Maßnahmen
- Technische Maßnahmen
- Organisatorische (hygienische) Maßnahmen
- Persönliche Schutzausrüstung

## 19.3 Trink- und Abwasser

25. Jan. 2008

Grundwasser wird hauptsächlich über die Fließgewässer abgeführt. Zentralkläranlage für Graz liegt in Gössendorf.

### 19.3.1 Gesetze, Verordnungen

- Wasserechtsgesetz
- Lebensmittelgesetz
- Österr. Lebensmittelbuch B1
- Richtlinie 98/83/EG „Qualität von Wasser für den menschlichen Gebrauch“



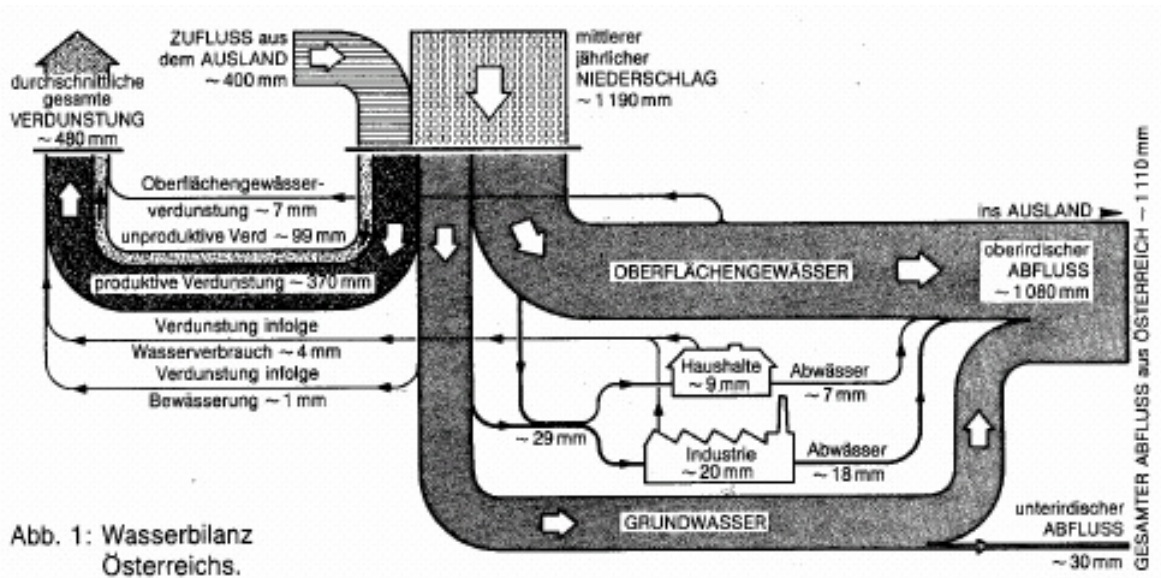


Abb. 1: Wasserbilanz Österreichs.

Abbildung 19.9: Österreichische Wasserbilanz

	1 Quarzit	2 Sandstein	3 Dolomitstein	4 Kalkstein	5 Gipsmergelstein
pH	6,0	7,2	7,6	7,4	7,0
Leitfähigkeit $\mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$	55	240	430		1250
Gesamthärte °dH	1,0	6,4	15,2	20,2	50,7
Carbonathärte °dH	1,0	5,8	12,3	19,6	19,3
freies $\text{CO}_2$ mg/l	41	11	11,5	60,0	30,2
aggr. $\text{CO}_2$ mg/l	33	8,8	10,7	0	2,4
$\text{Na}^+$ mg/l	4	7	3	9	11
$\text{K}^+$ mg/l	0,8	1,6	0,8		2,4
$\text{Ca}^{2+}$ mg/l	4	27	48	79	205
$\text{Mg}^{2+}$ mg/l	2	11	36	39	96
$\text{Fe}^{2+}$ mg/l	0,08	< 0,1	0,03	0,04	0,14
$\text{Cl}^-$ mg/l	4	7	14	5,3	24
$\text{NO}_3^-$ mg/l	2	1	24	0	18
$\text{HCO}_3^-$ mg/l	24	126	268	427	421
$\text{SO}_4^{2-}$ mg/l	3	10	37	22,1	529

Abbildung 19.10: Grundwasser

- BGBL.304/2001 idgF „Trinkwasserverordnung“
- BGBL.359/1995 „Oberflächen-TWVO“
- Vorschrift (Erlass) der Fachabteilung für das Gesundheitswesen

Bakteriologische Parameter	IPW	PW
Gesamtkeimzahl (KBE/ml) bei 22 °C	100	-
Gesamtkeimzahl (KBE/ml) bei 37 °C	20	-
Escherichia coli/100ml	-	n.n.
Coliforme Bakterien/100ml	n.n.	-
Enterokokken/100ml	-	n.n.
Pseudomonas aeruginosa/100ml	-	n.n.
Clostridium perfringens/100ml	-	n.n.

Abbildung 19.11: PW (Parameterwerte = zulässige Höchstkonzentration) und IPW (Indikatorparameterwerte = Richtzahlen) gemäß TWV **Prüfungsfrage**: Welche Bakterien sind Indikatoren für das Trinkwasser

### 19.3.2 Abwasser

Wenn Gewässer kippen, dann am ehesten am Abend, da die Algen keinen Sauerstoff produzieren.

## 19.4 Klinische Umweltmedizin: Lärm

28. Jan. 2008

siehe Folien

## 19.5 Lunge und Umwelt

28. Jan. 2008

## 19.6 Durch Wasser übertragbare Krankheiten

29. Jan. 2008

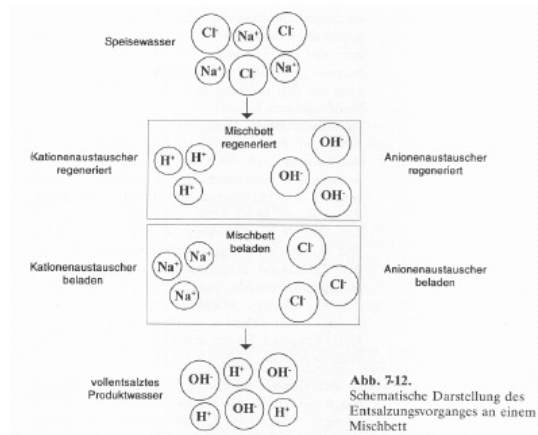


Abbildung 19.12: Wasserenthärtung

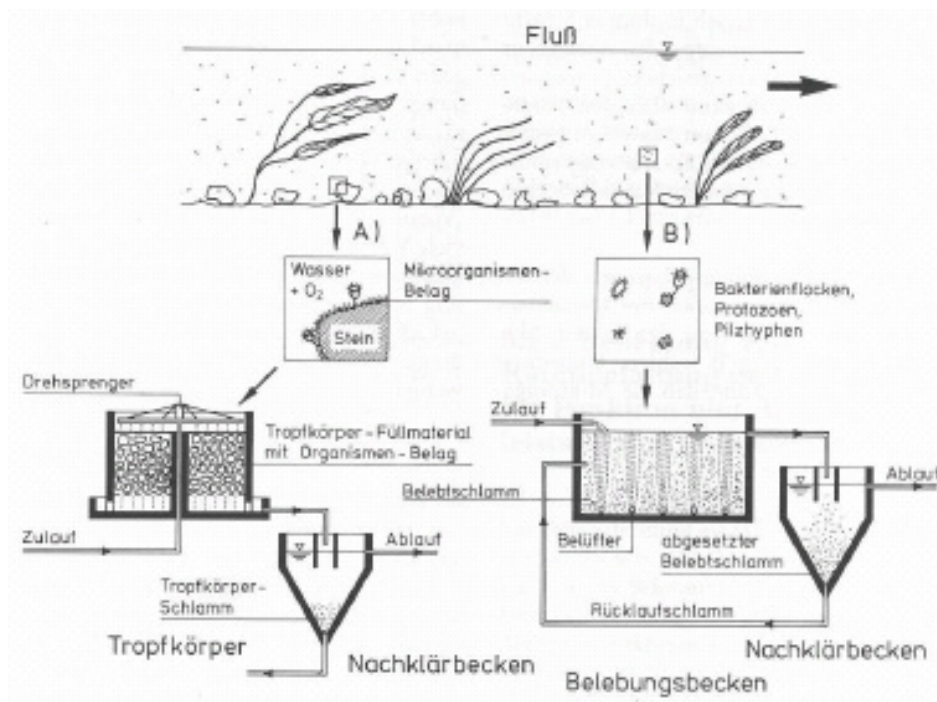


Abbildung 19.13: Kläranlage: Übertragung der Selbstreinigungsprozesse und Organismen aus einem Fluss in die biologische Kläranlage



# 20 Krankenhaushygiene

## Inhalt

---

<b>20.1 Nosokomiale Infektionen . . . . .</b>	<b>203</b>
20.1.1 Konzept . . . . .	203
20.1.2 Definition . . . . .	203
20.1.3 Pathogenese . . . . .	204
20.1.4 Hauptinfektionen . . . . .	204
20.1.5 Haupterreger . . . . .	205
20.1.6 Spezielle Infektionen . . . . .	205
20.1.7 Problemkeime . . . . .	208
<b>20.2 Desinfektion und Sterilisation . . . . .</b>	<b>208</b>
<b>20.3 Nosokomiale Infektionen: MRSA . . . . .</b>	<b>208</b>

---

## 20.1 Nosokomiale Infektionen

18. Dez. 2007

### 20.1.1 Konzept

- Definition
- Risikofaktoren/ Pathogenese
- Hauptinfektionen
- Haupterreger
- Problemkeime

### 20.1.2 Definition

- **Definition:** Nosokomiale Infektionen stehen in Zusammenhang mit einer (meist) stationären Krankenhausbehandlung.
- **Zeitlicher Zusammenhang**
  - die Erkrankung ist zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme nicht vorhanden, auch nicht im Inkubationsstadium.
  - Die Erkrankung kann auch erst (lange, bis zu einem Jahr) nach der Entlassung auftreten (z.B. postoperative Wundinfektionen, Fremdkörperinfektionen)
- **Causaler Zusammenhang**
  - Ursache kann jede Maßnahme therapeutischer, diagnostischer oder pflegerischer Art sein
  - jeder Mitarbeiter des med. Personals kann involviert sein.

### Häufigkeit

- Häufigkeit: 4 – 10% aller KH- Aufenthalte
- 70% davon in operativen Fächern
- Intensivpatienten (5 – 10% der KH- Patienten) erleiden !25% aller nosokomialen Infektionen
- Verlängerung des Aufenthaltes um 4 – 30 Tage
- Hohe Sterblichkeit

### Kosten

- – **Krankenhaus:** Aufenthalt, Diagnostik, Therapie; Schätzung für Österreich (1993): EUR 205 – 328 Mio/a; Nationales Referenzzentrum für Nosokomiale Infektionen und Antibiotikaresistenz/Linz
- – **Nachsorge:** Neuerliche Hospitalisierung, Ambulanz, Medikamente, Rehabilitation
- – **Sozialkosten:** Arbeitsausfall, Invalidität, Tod

### 20.1.3 Pathogenese

- Exposition gegenüber Infektionserregern invasive Maßnahmen, intravasale Katheter, Blasenkatheter, Beatmung, Hämodialyse, ausgedehnte Operationen
- Disposition des Patienten, Infektionsanfälligkeit Krebs, Leukämie, Immunsuppression, Diabetes, Alter, Unreife (Frühgeborene)
- Ausbreitung resistenter Infektionserreger Selektion durch Antibiotika, Kreuzinfektionen, etc

### Risikofaktoren

- Vermehrt invasive Eingriffe (Katheter, Operationen, etc)
- Implantation prothetischer Materialien (H-TEP, etc)
- Chemotherapien, Antibiotikatherapien
- Organtransplantationen
- Komplizierte Formen mechanischer Beatmung ↑
- Totale parenterale Ernährung ↑
- Hämodialyse
- Anzahl multimorbider Patienten ↑
- Aufnahme von Schwerstgeschädigten
- Zunehmende Möglichkeiten der Erhaltung des Lebens
- Höhere Zahl alter Menschen
- Baulich- funktionelle Fehler

### 20.1.4 Hauptinfektionen

- **Endogene Infektionen** werden durch Mikroorganismen der körpereigenen Flora verursacht (z.B. Haut, Darm)  
Verhindern kann man das über *Monitoring*: 3x /Woche werden Proben zur hygienischen Untersuchung gesandt.

- **Exogene Infektionen** von außen herangebracht (Hände, Geräte, Instrumente)  
Verhindern durch *Händehygiene*
- **Prüfungsfrage:**
- Harnwegsinfektionen 38 - 42%
- Postoperative Wundinfektionen 23 - 26%
- (Beatmungs-) Pneumonien 11 - 15%
- (Katheter- assoziierte) Septikämien 4 - 5%

### 20.1.5 Haupterreger

- Erreger nosokomialer Infektionen sind vorwiegend Vertreter aus der normalen menschlichen Körperflora
- Keimspektrum von Nachbarpatienten oder Personal
- **Häufigste Erreger:** *S. aureus*, gramnegative Stb (wie z.B. *E. coli*, *Klebsiella sp.*, etc)  
Zeigen häufig eine Multiresistenz
- Oft vergesellschaftet mit dem Problem der Multiresistenz

### 20.1.6 Spezielle Infektionen

#### NCI-Harnwegsinfektionen

Wichtig: DD *Bakteriurie* vs. *Harnwegsinfektion*. CAVE: Vor allem Intensivpatienten bzw. Patienten mit Blasenkathetern zeigen oft keine klinische Schmerzsymptomatik.

Wichtig ist das Keimspektrum und die Anzahl der Keime. Bei Intensivpatienten wird das Spektrum überwacht.

- endogene Risikofaktoren
  - Höheres Lebensalter ( $>60a$ )
  - Schwere Grundkrankheiten
  - Weibl. Geschlecht
  - Periurethrale Kolonisation
- Exogene Risikofaktoren: Katheterisierung der Harnwege (je länger die Liegedauer, umso höher auch das Risiko für einen HWI)

**Eintrittspforten** für Harnwegsinfektionen: Meatus urethrae, Verbindungsstelle zw. Katheter und Auffangbeutel, Ablasshahn am Auffangbeutel, *Biofilmentwicklung* am Katheter, Sezernierung von extra-zellulären Substanzen (z.B. *Proteus sp.*) die auskristallisieren und Bakterien wieder als Wachstumsmatrix dienen.

**Komplikationen** von nosokomialen Harnwegsinfektionen: Dauerkatheter als Ursache für komplizierte HWI,

Die Inzidenz einer **Bakteriurie** liegt beim katheterisierten Pat. bei 5%/ Tag, 25% bei einer Tragedauer von 2-9 Tagen, 50% bei einer Tragedauer von 10- 14 Tagen, 100% bei einer Tragedauer von  $> 30d$ , 4% aller Dauerkatheterträger entwickeln eine Urosepsis. HWI sind in ca 15% Ursache nosokomialer Bakteriämien.

**Erregerspektrum** für nosokomiale Harnwegsinfektionen: hauptsächlich Keime aus der Darmflora des Patienten: (*E. coli*, Enterokokken, *Klebsiella sp.*, etc), Bei Langzeitkathetern: Auch seltenere, meist

Antibiotika- resistente Erreger (*Morganella morganii*, *Pseudomonas* sp; Polymikrobielle Infektionen möglich DD zum „normalen HWI“.

Prävention:

- Sorgfältige Vorbereitung aller Materialien
- Händedesinfektion
- An der führenden Hand zwei sterile Handschuhe anziehen
- Schleimhautdesinfektion mit sterilen Tupfern
- Steriles Schlitztuch
- Gleitmittel instillieren
- Vorsichtiges Einführen des Blasenkatheters
- Blocken des Ballons mit steriler 8%iger Glycerinlösung
- Anschluss an das Drainagesystem und sichere Fixation

Für die mikrobiologische Untersuchung Entnahme von Harn an der vorgesehenen Punktionsstelle, diese vorher mit Alkohol desinfizieren

CAVE: keinen Harn aus dem Harnbeutel dafür verwenden- KZ höher als in der Harnblase, ev auch verändertes Keimspektrum

### **Pneumonien/VAP (Ventilator assoziierte Pneumonien)**

Risikofaktoren

- **endogen:** Hohes Lebensalter, Schwere Grundkrankheit, Chron.- obstruktive Lungenerkrankungen, Rauchen, Trauma, Koma/ Bewusstseinstörung, Neuromuskuläre Erkrankungen
- **exogen** Langzeit, Intubation, Kontamination von Beatmungszubehör, Operationen im Kopf/ Hals/ Thorax Bereich, Bronchoskopie mit Loslösen von Bakterienfilmen aus dem Tubus, Medikamente wie Kortikoide, Immunsuppressiva etc
- Erreger steht an 2. Stelle der häufigsten nosokomialen Infektionen
- Vor allem bei beatmeten Patienten
- Schwere, auch lebensbedrohende Erkrankung
- Verlängerung des stationären Aufenthaltes
- **Früh-Pneumonie:** Auftreten innerhalb der ersten 4 d nach stationärer Aufnahme, Erregerspektrum aus der normalen Nasen/ Rachenflora (z.B. Pneumokokken, *H. influenzae*)
- **Spät-Pneumonie:** Auftreten > 4 d nach stationärer Aufnahme, Erregerspektrum aus typisch nosokomialen Erregern (*S. aureus*, *Pseudomonas*, *Enterobacter* sp, *Klebsiella* sp.)

### **Entstehung**

- **Kolonisation** des oberen Respirationstraktes mit (fakultativ) pathogenen Keimen
- **Tieferwandern** der Erreger in den unteren Respirationstrakt des Patienten, aus dem sie dann nicht mehr eliminiert werden können.
- Diese Keime kommen meist aus der körpereigenen Flora des Patienten
- Veränderung der „Normalflora“ der Patienten, Auftreten von gramnegativen Stb und *S. aureus* in der Rachenflora Entstehung der VAP Von Patientenseite
- Aspiration von Nasen/Rachen-Sekret und/oder Magensaft



- Inhalation bakterienhaltiger Aerosole
- Hämatogene Aussaat von Erregern aus einem entfernten Infektionsherd
- exogene Erregerquellen können sein: Kontaminiertes Beatmungszubehör, Kontamination der Vernebler, Hände des Personals

### Diagnostik

- **klinische Symptome:** Fieber, Dyspnoe, produktiver Husten, Tachypnoe, Tachykardie, Unruhe,
- **Radiologische Zeichen:** diffuse oder lokalisierte Verschattung, Pleuritis, Pleuraexsudat
- **Laborparameter:** Leukocyten, Blutgase
- **Mikrobiologische Kriterien:** Nachweis (fakultativ) pathogener Erreger aus Sputum, Trachealsekret oder BAL

### Haupterreger

- gramnegative Stb (Enterobakterien, Pseudomonas)
- S. aureus
- Pilze

Häufig werden mehrere Erreger aus dem Untersuchungsmaterial isoliert- sodass es schwierig sein kann, zu sagen, welcher der Erreger für das Infektionsgeschehen verantwortlich ist.

### NCI Wundinfektionen

- **endogen:** Höheres Lebensalter, Schwere Grundkrankheit, Reduzierte Abwehrfunktionen, Übergewicht, *Nasale Besiedlung mit S. aureus*, Infektionen an anderen Körperstellen, Dauer des präoperativen Aufenthaltes
- **exogen:** Präoperative Haarentfernung (Mikrotraumen), Kontaminationsklassen (OPs trennen: Bauch, Neuro, Ortho,...), Antibiotikaphylaxe bzw. der Verzicht darauf, Gewebetaumatisierung, Fremdkörper, Dauer der Operation

### Definition

- **Postoperative Wundinfektion:** wenn innerhalb von 30 Tagen nach dem Eingriff.
- **Implantations-Operationen (z.B. H- TEP):** wenn innerhalb von 1a Zeichen einer Infektion auftreten.
- Oberflächliche Infektionen im Bereich der Inzision
- Tiefe Infektionen im Bereich der Inzision
- Infektionen im eigentlichen Operationsgebiet (Wundabstriche müssen immer aus der Tiefe der Wunde zu entfernen, nekrotisches Material entfernen).

### Pathogenese

- Bakterielle Besiedlung des OP Gebietes
- Mangelnde lokale und systemische Abwehr
- Endogene Infektionen (aus der Patientenflora)
- Exogenes Erregerreservoir (Personal, Op-Team, kontaminierte Geräte)

Die Wundinfektionen werden nach *Risikofaktoren* eingeteilt.

### Erregerspektrum

- S. aureus
- CNS (Coagulase negative Staphylokokken) (z.B. bei Sternuminfektionen nach Herzoperationen, sonst machen sie nichts)
- Enterobakterien (s. OP-Gebiet)
- Anaerobier (Zahnezwischenbereich, CAVE: Menschbiss)

### 20.1.7 Problemkeime

- **S. aureus**, besonders **MRSA** (Methicillin- resistenter S. aureus)
- **Pseudomonas sp**: Haben ausgeprägte natürliche Resistenz
- **Enterobakterien**, bes. ESBL (Extended Spectrum betalactamasen) positive Enterobacteriaceae
- **CNS** (Coagulase negative Staphylokokken- v.a. bei Katheterinfektionen)

**Ziele:** Schutz des Patienten vor „vermeidbaren“ Infektionen, Qualitätssicherung/ Qualitätssteigerung, Ökonomischer Mitteleinsatz

**KISS** – Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System. Infektiologisches Procedere – Monitoring: Patienten/Probenentnahme/Labor, Richtlinien für: z.B. AB Therapie, Lokale Resistenzsituation.

## 20.2 Desinfektion und Sterilisation

28. Jan. 2008

siehe Folien

## 20.3 Nosokomiale Infektionen: MRSA

29. Jan. 2008

siehe Folien

# 21 Reisemedizin

## Inhalt

---

<b>21.1 Malariaphorhylaxe</b> . . . . .	<b>209</b>
21.1.1 Malaria: Erreger . . . . .	209
21.1.2 Klinik . . . . .	210
21.1.3 Medikamente . . . . .	210
21.1.4 Chemo-Prophylaxe und Therapie . . . . .	211
21.1.5 Expositionsprophylaxe . . . . .	211
21.1.6 Fragen . . . . .	212

---

## 21.1 Malariaphorhylaxe

11. Jan. 2008

### 21.1.1 Malaria: Erreger

- Plasmodium falciparum (M. tropica)
- Plasmodium vivax (M. tertiana) Plasmodium ovale
- Plasmodium malariae (M. quartana) (auch bei anderen Primaten)

### Übertragung

- durch Anopheles-Mücken in *Verbreitungsgebieten* und *Flughäfen*
- *intrauterin* nur durch Placentablutungen; keine aktive Parasitenwanderung
- *Bluttransfusionen*

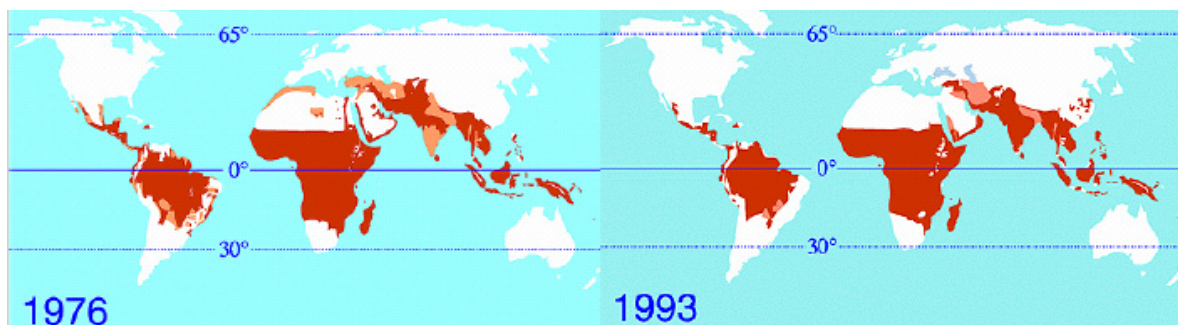


Abbildung 21.1: Malaria Verbreitung

### **Malaria: Epidemiologie**

- 2,5 Mrd. leben in Risikogebieten
- 500 Mill. klinisch manifest erkrankt
- 400 Mill. chronisch erkrankt
- 3,8 Mill. erkranken jährlich
- 2-2,7 Mill. sterben jährlich,
- davon 90% Kinder <5 Jahre in Afrika

### **21.1.2 Klinik**

Anamnese: Wo?Wann?Was?Wie? *Allgemeinsymptome*: wie Kopfschmerzen, Erbrechen, Verwirrtheit  
*Fieberverlauf*: ungefähr ein Drittel aller Malariapatienten sind bei Erstkonsultation afebril!  
Häufigste Fehldiagnose: grippaler Infekt

### **Symptome**

- Fieber
- allg. Krankheitsgefühl
- gastrointestinale Beschwerden
- renale Symptome
- cerebrale Symptome
- vergrößerte Milz

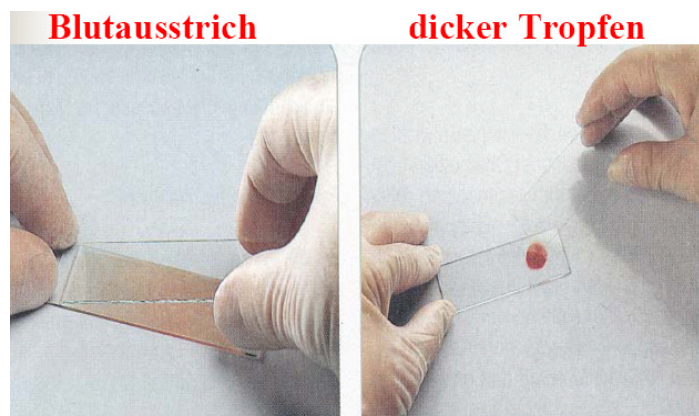


Abbildung 21.2: Labordiagnostik

### **21.1.3 Medikamente**

- RNS Polymerasehemmer: Chinin und Derivate: Chloroquin (wirkt fast nicht mehr), Mefloquin, Primaquin, Artemisin (Beifuss), Artemeter.

Nach Therapie sterben schnell (2h) fast alle Erreger ab und den Pat. geht es besser. Aber es bleiben immer wieder Erreger zurück, die dann wieder eine Krankheit auslösen können.

- Hemmer der Purin-Basensynthese: Pyrimethamin, Proguanil, Sulfonamide
- Ribosomenblockierung: Doxycyclin

#### 21.1.4 Chemo-Prophylaxe und Therapie

- Notfallmedikamentation: Resochin, Malarone
- Prophylaxe: Resochin, Lariam, Malarone, Doxycyclin
- Information über aktuelle Präparate
- Antimalariamittel
  - Ein bis zwei Wochen vor Abreise
  - Gesamter Aufenthalt
  - Bis vier Wochen nach Rückkehr
  - Mit Flüssigkeit nach den Mahlzeiten
- Notfalltherapie nur wenn kein Arzt innerhalb von 12 Stunden erreichbar

#### 21.1.5 Expositionsprophylaxe

Guter Mücken- und Insektenschutz

- Nicht ins Freie während Dämmerung und Dunkelheit
- Tragen von hautbedeckender Kleidung
- Einreiben unbedeckter Hautstellen mit Mosquitoabweisenden Mitteln (Repellents) (ggfs Repellentien und Insectizide auf Kleidung)
  - Bayrepel (Hydroxyethyl-Isobutyl-Piperidin Carboxylat: Autan®); selten Hautirritationen bei hoher Konzentration;\*)
  - N,N-Diethyl-m-Toluamid (DEET: NoBite®, Anti Brumm forte®); Störungen des Nervensystems; Hautreizungen
  - Ethyl-Butylacetyl-Aminopropionat (Flystop®, Hansaplast Anti-Insekten-Pumpspray®); Hautreizungen und Augenreizungen möglich; bei hoher Konzentration toxisch bei Schwangerschaft;\*)
  - Dimethylphthalat (Helpic®); Haut- und Schleimhautreizungen;\*)
  - Zitronellenöl ua ätherische Substanzen (Anti-Brumm naturell®, Hansaplast Anti-Mücken-Pads®) Können Hautreizungen verursachen
- Aufenthalt in mückensicheren Räumen (Klimaanlage, Fliegengitter)
- Moskitonetze (imprägniert)

#### Pyrethrum

(Pyrethrine, Cinerine, Jasmoline)

- Pyrethrine = Extrakte aus den Blüten der Crysanthemen
- Kontaktgifte (neurotoxisch) mit akarizider und insektizider Wirkung
- Repellierender Effekt durch Reizung taktiler Elemente (Fuß-Rückzieheffekt)
- Von Warmblütern kaum resorbiert

- Permethrin (Kleiderschutz: NoBite®): hohe hormonelle Wirksamkeit; verstärkt Degeneration der Hirnzellen
- Prallethrin (Gelsenstecker: Tus ®, Vandal®): hormonelle Wirksamkeit nicht ausreichend erforscht; mäßige Toxizität
- Allethrin (Mückenspirale: Insectex®): hormonell wirksam, besonders schädlich für Neugeborene und Säuglinge; setzt Blut-Hirn-Schranke außer Kraft.
- Sumithrin
- Resmethrin

#### **Netz**

- Nicht anstoßen am Netz
- Ins Bett einstricken

#### **21.1.6 Fragen**

- Welche US sind Erforderlich bei VA Infektion mit Malaria (3x Blut)
- Expositionsprophylaxe - Maßnahmen

# 22 Prüfung

## 22.1 Fragen

### 22.1.1 MRSA

- Maßnahmen bei MRSA im Krankenhaus (Isolierung, Vancomycin)
- Bei welchen Patienten muss man mit cMRSA (community acquired) rechnen? (Immunsupprimierte,...)
- Unterschied cMRSA und MRSA
- Übertragungswege

### 22.1.2 lunge und umweltmedizin

- 2 Parasitäre Dürfallserreger, die durch kontaminiertes Oberflächenwasser übertragen werden und bei AIDS Patienten schwer zu therapieren sind. (Mikrosporilliosen: E.pestinalis,...; Kryptosporidien)
- Welche 2 klinische Krankheitsbilder können Legionellen auslösen? (Legionellose, Pontiakfieber)
- Definition „Neu entstandene Pathogene“ (Rotaviren, Verschleppt) emerging pathogenes; Gründe (Umweltveränderungen)
- Definition und Entstehung von Biofilm (Zahnbelag; Exopolysaccharide; für Haftung und Schutz vor Desinfektionsmitteln; von Bakterien produziert)

### 22.1.3 Allgein

Von der Interne kommt nicht viel (Krause).

- Pneumonie: AB der 1. Wahl
- AB Grobe Einteilung
- Pneumonie (Allgemein)
- Score für Stat. Aufnahme
- Wichtig: Allgemeine Hygiene
- Infektionen in der Schwangerschaft: Wann/wo/welche Schäden
- AG Strukturen an Pilzen, Viren und Bakterien
- MRSA
- HIV, Hepatitis (Übertragung); Suchtests und Bestätigungstests
- Passiv: Gluteus; Aktiv: Vastus lateralis (M. quadriceps), Deltoideus
- Hepatitis B Prophylaxe
- Hep B: akut, chron.; welcher Nachweis
- NCI

- mALARIA. FORMEN DER HYPNOZOITEN
- aufbau der bakt. Zellwand
- häufigste Durchfallserreger
- Gram-Färbung und Bew. Prinzip
- heimische vorkommende Würmer
- Hepatitiden
- Oxyuriasis inue. Nachweis
- HIV, HBV, HCV
- MRSA
- Aktive Passive Immunisierung
- Borrelien
- FSME
- AB Einteilung
- harmlose/komplizierte HWI
- FUO
- Inf. in SS/perinatal
- Pilzinfektionen allgemein
- Lärm: Wirkung auf Ohr/Gehörorgane
- Sterilisation (absolute Keimfreiheit) vs. Desinfektion (Keimreduktion)
- Händewaschplatz (Folie!)
- 1. Maßnahme bei Stichverletzungen (dir./indirekter Erregernachweis)
- Hep C, e-Ag neg., IgG pos vs. Ag+ oder Ag-
- Diabetisches Fußsyndrom (Erreger)
- AB Einteilung
- Wasser
- Influenza