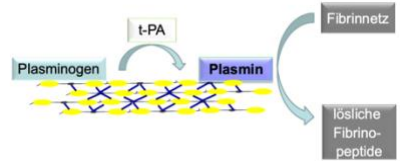


5 Blutgerinnung

- Physiologie: **Zelluläres System** → Fibrininformation
 - 1. Initiation
 - 2. Amplifikation (Vervielfachung)
 - 3. Propagation (Oberfläche der aggregierten Thrombozyten)
 - + Gegensteuerung
 - Fibrinolyse: Plasminogen → Plasmin // Fibrinnetz → lösliche Fibrinopeptide
 - Endogene Gerinnungshemmung
 - TFPI (tissue factor pathway inhibitor)
 - Antithrombin
 - Fibrinopeptide: Alpha-2-Makroglobulin, Alpha-1-Antitrypsin
 - APC (aktiviertes Protein C) + Protein S



- Gerinnungstests
 - ROTEM Thromboelastometrie *clotting time, maximum lysis, aptitude 5min, firmness*
 - aktivierte Thromboplastinzeit **aPTT** 2 5 9 10 11 Fibrinogen
 - Prothrombinzeit **PTZ** 2 5 7 10 Fibrinogen
 - Thrombinzeit **TZ** 5 10
 - Fibrinogenspiegel
 - Thrombozytenfunktionstest
- Therapie Faktoren
 - Präkonditionierende Faktoren: Temp., pH, Calcium, Erythrozyten, Vasokonstriktion
 - Reaktoren: Gerinnungsenzyme, Co-Faktoren 5+13
 - Zelluläre Reaktionsmatrix: TF-exprimierende Zellen, aktivierte Thrombozyten
 - Substrat: Fibrinogen
 - Stabilisation des Reaktionsproduktes: Faktor 13a, Fibrinolyseinhibitoren (TAFI)
- Therapie der Blutung - perioperativ, peripartal, traumatisch
 - Bei Hypokoagulation // zu schwachem Gerinnsel
 - **Fibrinogenkonzentrat** (Faktor XIII) // Gerinnungsfaktoren als häufigste periOP Blutungsursache fällt Fibrinogen als 1. Faktor kritisch ab → besseres/festeres Gerinnsel
 - Faktor XIII Konzentrat (bei späten Blutungsursachen, eher postOP)
 - Fresh frozen Plasma
 - Bei Hyperfibrinolyse // zu instabilem Gerinnsel
 - **Tranexamsäure** (TXA) Antifibrinolytikum
IND: als Prophylaxe, systemisch bei EXTEM Spindelform → Plasminbildung wird blockiert
Dosis: 15 (-25) mg/kg
Applikation: i.v. oder: enoral / per os / Tab. / Saft / lokale Infiltration / Kombi
 - Bei Thrombozytendysfunktion
 - **Desmopressin**
Fördert Ausschüttung aus Endothel: vWF, t-PA, VIII über NO Vasodilatation Kombi mit TXA
 - **Thrombozytenkonzentrat** (i.v. Fremdblut)
 - **Fibrinogenkonzentrat**
 - Bei Hypoaktivierung // verzögerte Gerinnselbildung
 - **PPSB-Konzentrat** (Prothrombinkomplekonzentrat)
IND: INR ↑, zB. Vitamin-K-induzierter (VKA) Blutung (in Kombi mit Vit. K)
Cave: thrombogen
 - **rFVIIa** (rekombinanter Faktor VIIa, eptacog alpha) off-label use, teuer, thrombogen, last option

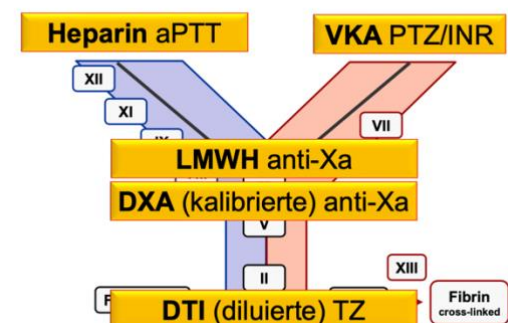
von-Willebrand-Faktor **vWF**:
initiiert Thrombozytenadhäsion

- bei „chirurgischer Blutung“: Daumen, Klemme, Naht, Resektion, Packing, topischer hämostatischer Verband
- IND: Erythrozytenkonzentrat **EK Transfusion**
 - Hb < 6 / 6-8 / 8-10
 - eingeschränkte Kompensationsmöglichkeit *ST-Streckenveränderungen, Tachykardie, Laktatazidose, Hypotension, relevante Nachblutungen*
 - vorhandenen Risikofaktoren *KHK, Herzinsuff. Insult*
- **von Willebrand Syndrom (vWS)** ist eine angeborene **hämorrhagische Diathese** (Gerinnungsstörungen mit erhöhter Blutungsneigung)
 - → Thrombozytenadhäsion beeinträchtigt, verstärkter Abbau von Faktor VIII
 - Defekt
 - Quantitativ „Typ 1“ – partieller Mangel (häufigster Subtyp)
„Typ 3“ – vollständiges Fehlen
 - Qualitativ „Typ 2“
 - **periOP Blutungsmanagement**
 - **Desmopressin, Tranexamsäure**
 - **vWF Substitution** (seit 2018 auch rekombinanter vWF) +/- Faktor VIII Konzentrat
- **Angeborene Hämophilie**
 - X chromosomal rezessiv, Frauen sind nur Träger
 - Diagnose: **spontane Blutung** (gr. Gelenke, Muskeln, Organe)
auffällige Blutungsanamnese, **aPTT-Verlängerung**
 - Faktor **VIII** Mangel (Hämophilie A) *Inversion im Intron 22 des F8 Gens*
 - Faktor **IX** Mangel (Hämophilie B)
 - **periOP Blutungsmanagement** milde Form: Desmopressin+Tranexamsäure
schwere Form: **Faktor VIII bzw. IX Konzentrat**
- **Erworbene Hämophilie (AHA)**
 - Ursache: Autoantikörper (Inhibitor) gegen Faktor VIII
 - Diagnose: spontane Blutung (gr. Gelenke, Muskeln, Organe)
isolierte aPTT-Verlängerung
 - Mortalität 22%
 - Therapie: **Blutungskontrolle, Antikörpereradikation**
 - **periOP Blutungsmanagement** milde Form: **Desmopressin, Faktor VIII-Konzentrat**
schwere Form: **mod. rekombinanter Faktor VIII**

5.1 Antikoagulation

- Bei: Lungenembolie (**LE**) als Ursache des Bluthustens
Tiefe Venen Thrombose (**TVT**)
- **Indirekte Thrombinhemmung** vermittelt via Antithrombin
 - Unfraktioniertes Heparin (UFH)
 - Niedermolekulare Heparin (LMWH): Anti Xa // Antidot: Andexanet alfa
- **Direkte Thrombinhemmung** nicht vermittelt via Antithrombin
 - DOAK = direkte orale Antikoagulation
bzw. NOAK = nicht Vitamin K-abhängige orale Antikoagulation
 - **Dabigatran** (Pradaxa): beachte Nierenfunktion, p.o.
// Antidot: Idarucizumab
 - **Argatroban** (Argatra): beachte Leberfunktion, i.v.
 - Direkte Xa Inhibitoren (**DXA**) – fixe Gabe, beachte Nierenfunktion // Antidot: Andexanet alfa
 - Rivaroxaban (Xarelto)
 - Apixaban (Eliquis)
 - Edoxaban (Lixiana)

Drugmonitoring



- **VKA** = Vitamin K Antagonisten – enges therapeutische Fenster, beachte Nierenfunktion & Interaktionen, individuelle Dosis // Antidot: Vit. K
 - Phenprocoumon (Marcoumar)
 - Acenocoumarol (Sintrom)
- Initiale Antikoagulation vs. Erhaltungstherapie
- Risikostratifizierung bei bestätigter LE
 - Hohes Risiko: direkt **LYSE bei Dekompensation** (mit rt-PA)
 - Niedriges Risiko: ambulat

5.2 Antiplättchentherapie

- Bei: Ischämie (Herzinfarkt, Schlaganfall, Stent...) // Blutverdünner
- **Cyclooxygenase Hemmer**
 - **Aspirin** wenn Sekundärprophylaxe – lebenslang!
 - + (initial) P2Y12-Inhibitoren
- **P2Y12-Inhibitoren**
 - Irreversible ADP Rezeptorblockade (Lebensdauer der Thrombozyten, 9-10 Tage)
 - Wirkstoffe: Clopidogrel, Prasugrel
 - IND initial, bis Stent eingewachsen ist
bei Aspirin Unverträglichkeit auch lebenslang
- **GP IIb IIIa Inhibitoren**: i.v. periinterventionell /-operativ

5.3 Präoperatives Absetzen

- Blutverdünner
 - Keine Pause bei Stent im Herzen, geplante OP nach frischem Stent
 - Kein *bridging* mit „Thromboosespritzen“
 - Aspirin: 5 Tage
 - Clopidogrel: 5-7 Tage
 - Thromboline: 10 Tage
- **NOAKs** **72h vor blutungsrelevanten OPs**
kein *bridging*, keine Pause bei kl. OPs
- **Vitamin K Antagonisten**
 - keine Pause bei kl. OPs
 - 3-4 Tage bei Sintrom
 - 7-10 Tage bei Marcoumar
 - *bridging* mit Enoxaparin bei mittlerem-hohem thromboembolischem Risiko
- **Innovationen** im Blutungsmanagement
 - Antidots gegen den NOAK / DOAK / VKA
 - Idarucizumab für Dabigatran
 - Andexanet alfa für Anti Xa Inhibitoren
 - Vitamin K für VKA
 - Reversieren der Antiplättchentherapie: kein Antidot, aber Thrombozytenkonzentrat

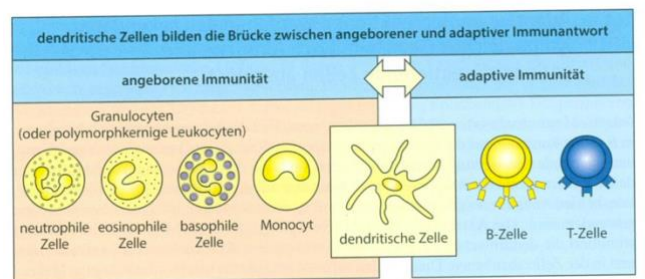
5.4 Thromboseprophylaxe

- Häufigste Thrombophilie: **Faktor V Leiden** (*homozygote Punktmutation*) → Thromboseneigung
- → Resistenz gegen Abbau des Va durch aktiviertes Protein C (APC Resistenz)
- Thromboseentstehung: **Virchow'sche Trias** → postOP Vermeidung
 - **Endothelzellschädigung**
→ Antibiose, Entzündungshemmung
 - **Stase** (verringerte Fließgeschwindigkeit)
→ Venenpumpe, Mobilisation, intermittierende pneumatische Kompression, Vol. Therapie
 - **Hyperkoagulabilität** (gesteigerte Viskositätssteigerung)
→ LMWH, UFH bei Niereninsuff., NOAK/DOAK bei Knie/Hüftprotetik, Vol. Therapie
- Zur Anti-Gerinnelstärke: Gelatine, Hydroäthylstärke (experimentelle Evidenz)

6 Immunologie

| Körpereigene Abwehr | Angeborene Abwehr | Adaptive Immunität |
|--|--|--|
| Physikochemische Barrieren | (Schleim-)Haut, Zilien, Magensäure, Hautepithel, Mikrobiom <i>Haut, Darm, Lunge, Nase/Mund/Auge</i> | (Schleim-)Haut assoziiertes lymphatisches Gewebe, sekretorische Antikörper |
| Lösliche Faktoren (humorale Immunität) | - Komplementsystem -Akutphaseproteine - Zytokine von Monozyten, Makrophagen, dendritischen Zellen gebildete | - Antikörper - Zytokine von Lymphozyten gebildete |
| Zelluläre Faktoren (zelluläre Immunität) | Granulozyten, Monozyten, Makrophagen, NK Zellen , dendritische Zellen | Lymphozyten: T Zellen , B Zellen |

- Alle Zellen des Immunsystems gehen aus Vorläuferzellen im KM hervor
- Lymphatische Zelllinie
 - Lymphozyten adaptives Immunsystem (antigenspezifische Rezeptoren)
 - NK Zellen angeborenes Immunsystem

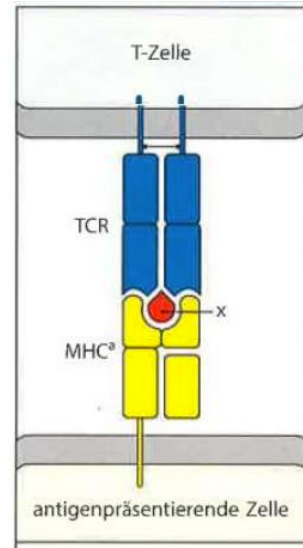


- **Lymphe**: transportiert Antigen vom Infektionsherd zum LK
- **Lymphknoten**
 - Antigenbindende naive **T-Zellen** treten via Blutgefäße in einen LK
 - Wenn ihnen kein Antigen präsentiert wird, verlassen sie ihn wieder
 - Präsentieren antigenpräsentierende Zellen ein Antigen werden sie aktiviert und verlassen den LK differenziert → zirkulieren im Blut
 - Antigenbindende naive **B-Zellen** treten via Blutgefäße in einen LK
 - Wenn ihnen kein Antigen präsentiert wird, verlassen sie ihn wieder
 - Treffen sie zwischen T und B Zell Zone auf ein Antigen, werden sie aktiviert
 - Bilden einen Primärfoci in den Marksträngen → **Keimzentrum** im primären Follikel
 - In **Keimzentren** findet somatische **Hypermutation & Affinitätsreifung** statt (T-Helferzellen & Centroblasten) → spezialisierte B-Zell-Vermehrung
 - Plasmablasten bleiben im primären Follikel oder wandern in das Knochenmark
- **Milz** (spleen)
 - **Rote Pulpa** baut Blutzellen ab
 - **Weißer Pulpa** besteht aus Lymphozyten
 - PALS Region (um die Arteriolen, die Antigene in die Milz transportiert), besteht aus T Zellen
 - Follikel bestehen aus B-Zellen
 - Sekundärfollikel beinhaltet Keimzentren
- **MALT** (Mukosa Assoziiertes Lymphatisches Gewebe)
 - Atemwege
 - Verdauungstrakt: Peyer Plaques // Sekretorisches IgA (sIgA): kurze HWZ
 - Urogenitaltrakt

- **Fremderkennung – adaptives Immunsystem**

- **T-Zellen**

- T Zell Rezeptor (TCR) konstante Region
variable Region =Antigenbindungsstelle: **Alpha & Beta Kette**
 - Aktivierung, durch **antigenpräsentierende Zellen (Makrophage, B-Lymphozyten, dendritische Zellen Langerhans Zellen)** ist der 1. Schritt zur Auslösung einer adaptiven Immunantwort
 - **T-Zellen** können lösliche Antigene nicht erkennen, sondern nur Peptide → antwortet nur auf körpereigene Antigenpräsentierende Zellen → T-Zell Aktivierung via MHC *major histocompatibility complex* Rezeptor → **Phagozytose**
 - antigen**unabhängige** T-Zell Entwicklung im Thymus
 - antigen**abhängig** T-Zell Differenzierung in der Peripherie *Effektormechanismus*
 - MHC sind Zelloberflächenproteine, die für Antigenpräsentation und Antigenerkennung durch T-Zellen wichtig sind
 - **CD8 T-Killerzelle docken an MHC-1 + Peptid**
→ **Viren** *intrazelluläre Erreger*
 - **CD4 T-Helferzelle docken an MHC-2 + Peptid**
→ **Bakterien** *extrazelluläre Erreger*



- **B-Zellen** → Immunglobulingene: V- & C-Region
 - B-Zellen erkennen lösliche Antigene direkt
 - Können Antigene via MHC-2 Zelloberflächenproteine binden
 - antigen**unabhängige** B-Zell Entwicklung im KM
 - antigen**abhängig** B-Zell Differenzierung in den peripheren lymphatischen Organen
 - Leichte Kette, schwere Kette, Oberflächen Ig
 - Voraussetzung für die Aktivierung von Lymphozyten: **Wechselwirkung** von Antigen UND antigenpräsentierenden Zellen + costimulierende Signale → Proliferation & Differenzierung zur **T bzw. B Effektorzelle**
 - Antikörper binden am Antigen und verhindern so die Adhäsion/Fusion an/mit körpereigenen Zellen

- **Fremderkennung – innatives Immunsystem**

- grobe, schnelle Breitbänderkennung
 - verschiedene **Mustererkennungsrezeptoren (PRRs)** *Pattern Recognition Receptors* von Makrophagen, B-Lymphozyten, neutrophile Granulozyten, dendritischen Zellen erkennen **PAMPs** *Pathogen-Assoziierte Molekular Muster* grobe, molekulare Strukturen → naive T Lymphozyten werden aktiviert & Zytokine freigesetzt
 - TLR (**Toll Like Rezeptoren**): Aktivierung → Wanderung in den LK
 - TLR1 & TLR2 erkennen bakterielle Liganden MHC-2
 - TLR7 erkennt virale RNA MHC-1
 - → **NFkappaB** Aktivierung: Zytokine, Chemokine, Akutephaseproteine, ...
 - **Makrophagen: Entzündungsreaktion (u.a. TNF-alpha)**, Aktivierung der adaptiven Immunantwort, **Phagozytose**, Gewebsreparation/Fibrose, Auflösung der Entzündungsreaktion
 - **NK Zellen**: erkennen viral-beladene Zellen, da diese weniger MHC-1 Rezeptoren aufweisen

(membrangebundene) **MHC** Rezeptoren:
Unterscheidung von Fremd & Eigen

MHC-1 kontrollieren intrazellulär

MHC-2 kontrollieren extrazellulär

- **Komplementsystem**

- Ziel: schnelle Abwehr von Erregern → Kaskade (inkl. adaptiver Immunantwort)

| Klassischer Pathway | Lektin Pathway | Alternativer Pathway |
|--|---|----------------------|
| Aktiviert durch den C1 Komplex | Aktivierung durch Mannosebindendes Lektin (MBL) oder Ficoline → Serinproteasen im Serum | |
| Gemeinsame Endstrecke → Entzündung, Phagozytose, Bakterientwand Lyse <ul style="list-style-type: none"> • Opsonierung/Markierung der Erreger mit C3b → Phagozytose • Entzündung: Chemotaxis (C3a+C5a) & erhöhte Gefäßpermeabilität → Entzündungszellen können schneller einwandern • Membranangriffskomplex (MAC) mit C5b+C9 → Bakterientwand Lyse / Bakterizid | | |

- **Phagozyten**

- Zelltypen: Makrophagen, Neutrophile, Eosinophile, Langerhans-Zellen, B-Zellen, Mastzellen, Basophile, ...
- **Fc Rezeptoren** der Phagozyten binden an Liganden
- Respiratory Burst → antimikrobielle Eigenschaft, Freisetzung von reaktive Sauerstoffmetaboliten

6.1 Immun-medierte Erkrankungen

- Krankheitserreger / Pathogene → **Gewebeschädigung**

- **Direkt:** Endotoxine, Exotoxine, direkte Zellschädigungen
- **Indirekt:** Immunkomplexe, gegen den Wirt gerichtete Antikörper, zelluläre Immunität

| Allergien & Hypersensitivitäten | | | | |
|---------------------------------|---|--|---|---|
| | Typ 1 | Typ 2 | Typ 3 | Typ 4 T-Zell-mediert |
| Immun-komponente | IgE | IgG | IgG | T Helfer 1 T Helfer 2 CLT |
| Beispiele | -Allergische Rhinitis - Asthma - systemische Anaphylaxie -Nahrungsmittelallergie -akute Nesselsucht | -chron. Urticaria -Med.-Allergie | - Serumkrankheit -Arthus-Reaktion | -Gewebsabstoßungen -chron. Asthma -Kontaktdermatitis -Tuberkulinreaktion |
| Effektor-mechanismus | Mastzellenaktivierung | Komplement / antikörperveränderte Signalgebung | Komplement, Phagozyten | Makrophagenaktivierung, IgE Produktion, Zytotoxizität |

- **IgE-medierte Typ 1 Überempfindlichkeit / Allergie**

- Effektormechanismus: **Mastzellenaktivierung** und Ausschüttung von **Granula** (Enzyme, toxische Mediatoren, Zytokine, Chemokine, Lipidmediatoren) → GI, Atemwege, Blutgefäße
- IgE Antikörper binden an Fc Rezeptoren der Mastzelle
- TH2 vermittelte Entzündung bei allergischem Asthma: akute Reaktion u.a. **Urtikaria**, Angioödem, Entzündung der Atemwege
- Vs. IgE unabhängige Aktivierung von Mastzellen, durch: Substanz P, Codeine, C5a, Stammzellfaktoren
- Anaphylaxie
- Nicht alle allergische Reaktionen sind IgE mediert

- **Serumkrankheit – Typ 3**

- Vorübergehendes, vom **Immunkomplexen** vermitteltes Syndrom
- Durch Injektion von fremdem Serum → langfristige Folgen
- Symptome: Fieber, Vaskulitis, Arthritis, Nephritis

Ätiologie einer Urticaria

- idiopathisch
- infektions-abhängig
- allergisch
- autoimmun
- Med-induziert
- Nahrungsbedingt

First Line Therapie: orale H1 antihistamin

- Hypersensitivitätsreaktion von **Typ 4**: durch **antigenspezifische T-Effektorzellen** vermittelt
 - Antigene: Nickel, Tuberkulin, Insektengifte, ... (Reaktion tritt verspätet auf)
 - Antigen wird durch Gewebemakrophagen prozessiert und stimuliert T-Helfer-Zellen
 - Chemokine und Cytokine werden freigesetzt
 - Kontakthypersensitivität: Langerhans-Zellen präsentieren T-Helfer 1-Effektorzellen
- **Inflammasom** (NLRP1, NLRP3, NLRC4)
 - = Proteinkomplex im Zytoplasma von Makrophagen & neutrophilen Granulozyten
 - wird aktiviert durch: Bakterienbestandteile, Asbest, Harnsäurekristalle, ...
 - → Caspase-1 → aktiviert proinflammatorische Zytokine → **Entzündungsreaktion**

6.2 Labormethoden

- Antikörper selbst sichtbar machen – **ELISA** (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay)
- Hämagglutinationstest → Blutgruppenbestimmung
- Trübungsreaktion: quantitative Immunpräzipitation (Heidelberger Titrationskurve)
- Direkter & indirekter Coombs Test: Anti-Globulin Test für Antikörper gegen Antigene der Erythrozyten (Rhesus Krankheit)
- **Durchflusszytometrie (FACS)** Fluorescence Activated Cell Sorting) ermöglicht das Zählen und die Analyse von physikalischen und molekularen Eigenschaften von Partikeln in einem Flüssigkeitsstrom – via **Immunfluoreszenz**
- Zentrifugation: isolieren & stimulieren von Lymphozyten
- Next Generation Sequencing & Sanger Sequenzierung

6.3 Immundefizienz

- **PID // Primäre (angeborene) Abwehrschwäche**
 - Mehr als 400 verschiedene genetische Erkrankungen des Immunsystems *leicht – schwer*
 - Chronisch, wiederkehrende, schwere & oft lebensbedrohliche Infektionen / Autoimmunerkrankungen / entzündliche Erkrankungen
 - Viele Pat. zeigen erst als Erwachsene Symptome
 - 2/3 der Pat. leiden an **Antikörper-Defizienzen** (Immunglobulin Mangel)
 - alle Teile des Immunsystems können betroffen sein
 - Symptome können im Kindes- oder Erwachsenenalter auftreten
 - **Genetischer Defekt** – *allerdings ist das defekte Gen nicht immer bekannt*
- **SID // secondary Immune Deficiency // sekundäre (erworbene) Abwehrschwäche**
 - evtl. auch ein genetischer Defekt des Immunsystems
 - bei/nach maligner **Tumorerkrankung**, med. Immunsuppression, Systemerkrankungen, Infektionserkrankungen, Mangelernährung, Verbrennung, Strahlensyndrom (zB bei Multiplem Myelom, chronisch lymphatisches Lymphom)
 - **Antikörper-Defizienzen** sind wie auch beim PID die häufigste Art des SID
 - Klinischer Verlauf (inkl. **Bronchiektasen**) und delayed diagnosis ähnlich wie bei PID
 - Lymphozyten werden durch Antigene aktiviert, wobei Klone antigenspezifischer Zellen entstehen, die für die adaptive Immunität verantwortlich sind
 - Effektormechanismen der adaptiven Immunität: Antikörper richten sich gegen extrazelluläre Krankheitserreger und ihre **Toxine**
 - **Toxinneutralisation**
 - **Hemmung der Bakterienadhäsion**
 - Development of long-lasting Antikörper Defizienz nach **Anti-CD20** Behandlung: evtl. wäre die Immundefizienz so oder so früher oder später aufgetreten
 - Immun Defekte bei Pat. mit **CLL**
 - Ursache: zellulär, humoral, Komplementsystem
 - → Hypogammaglobulinämie
 - **Krebs Indidenzen** + anti-CD20 Therapie (abhängig von B-Zellen) → CVID
- **Hinweise** auf Immundefizienzen
 - **Infektionen** in der Anamnese (**> 10 pro Jahr = warning sign**)
rezidivierende Pneumonien, seltener/opportunistischer Erreger, komplizierter Verlauf,

Folgeschäden, wdh mit dem gleichen Erreger, Otitis media, Sinusitis, Bronchitis, ...

- Klinik: Hypoplasie lymphatischer Organe (LK, Tonsilen, Thymus, Milz)
 - Impfreaktion bei Lebendimpfungen
 - Pos. Familienanamnese
 - Problem: diagnostic delay
- warning signs – z.T. reicht auch
EINE schwerwiegende Infektion
- Diagnosen **Einteilung**
 - Störungen in der Entwicklung von B- bzw. T-Zellen
 - Kombinierte T- und B-Zell-Defekte
 - Störungen der Phagozytenfunktion
 - Defekte des Komplementsystems
 - **Vorwiegend Antikörper-Defizienzen** *häufigste Subklasse*
 - **PRRs** (pattern recognition receptors) wie der **TLR** (toll like rezeptor) erkennen **PAMP** (pathogen-assoziierte molekulare Muster)
 - Bakterien aktivieren intra- & extrazellulär die PRRs
 - TLR stimuliert die Aktivierung von dendritischen Zellen und führt zur Wanderung in den Lymphozyten
 - TLR führen zu NFκB Aktivierung
 - **Wiskott-Aldrich Syndrom (WAS)**
 - Selten, X-chromosomale PID
 - Mutation am **WAS Gen** → WAS-Protein → Aufbau der hämatopoetischen Stammzellen
 - Klinik
 - **Mikrothrombozytopenie** *weniger & kleine Blutplättchen,*
 - **(Neugeborenen-) Ekzem**, Infektionen, zelluläre & humorale Immundefizienz
 - **hohes Serum-IgE**
 - erhöhtes Risiko für autoimmune Symptome & maligne Erkrankungen
 - Therapie
 - kurativ: **HSCT** (hämatopoetischen Stammzelltransplantation)
 - symptomatisch: Transfusion, **IVIG** (Immunglobulin Ersatztherapie)
 - **MHC-2 Defizienz**
 - fehlende MHC-2 Expression, Translationsproblem, keine B-Zell **Antigenpräsentation**
 - Klinik: Beginn in den ersten Lebensmonaten → Gedeihstörung, wdh. schwere Infektionen, chronische Diarrhoe, respiratorische Infektionen, ...
 - Labor: CD4 ↓ (CD8 ↑)
 - Keine AK Bildung nach Tetanus Impfung
 - Mutation auf **CIITA** / RFX-ANK / RFX5 / RFXAP Gen
 - Therapie
 - initial: AB-Prophylaxe & **IVIG** (Immunglobulin Ersatztherapie)
 - kurativ: nur mit Stammzelltransplantation
 - **Hyper-IgE-Syndrom (AD-HIES)**
 - autosomal-dominant, sehr seltener PID
 - **STAT3 Defizienz** → **IgE Überschuss**
 - **Klinik**
 - Beginn: **Neugeborenen Ekzem**
 - **hohes Serum-IgE** (>2000 IU/ml) *hundertfach*, rezidivierende Staphylokokken-Hautabszesse, rezidivierende Pneumonien mit Bildung von Pneumatozelen
 - allergie-ähnliche Symptome, bakt. Osteomyelitis, Sepsis
 - Therapie
 - IGRT *image guided radiotherapy*
 - AB Prophylaxe
 - antifungal Prophylaxe

Thrombozytopenie
-> verlängerte Blutungszeit
-> Spontanblutung

6.4 Vorwiegend Antikörper-Defizienzen

| Häufigsten Entitäten | Ursache |
|---|--|
| Transient hypogammaglobulinaemia of infancy | -langsamer Beginn der IgG Synthese -IgG Produktion normal -normale B-Zell-Zahl - physiologische Hypogammaglobulinämie (2.-6. LM) |
| XLA X-linked agammaglobulinaemia | -Mutation im BTK Gen - alle Immunglobulin Isotypen reduziert -keine reifen B Zellen |
| Ig class switch recombination Deficiencies | -Mutation im CD40L Gen der T-Zelle / anderem Gen der B-Zelle - IgG & IgA reduziert, IgM normal/hoch, -normale B-Zell-Zahl |
| CVID Common variable Immunodeficiency | - Mind. 2 Immunglobulin Isotypen reduziert (IgG & IgA) -normaler/geringer B-Zell-Zahl |
| Selective IgA Deficiencies | - Hypogammaglobulinämie -Isotypen oder Leichtketten reduziert -IgG Produktion & B-Zell-Zahl normal |

- Typischer **Verlauf**: Pneumonie → **Bronchiektasen** *anatomische Zerstörung* → Lungenresektion

| Agammaglobulinämien | |
|--|---|
| CVID Common variable Immunodeficiency | XLA X-linked agammaglobulinaemia |
| - viele naive B-Zellen - normale/geringe B-Zell Zahl - Reduktion von mind. 2 Immunglobulin Isotypen: IgG, IgA, (IgM) | - keine/kaum reife B-Zellen - normale Zahl & Funktion der T-Zellen - Reduktion aller Immunglobulin Isotypen: IgG, IgA, IgM |
| - substanzieller Defekt der IgG-Antikörperbildung - keine Antikörper trotz Impfung - Ätiologie: hereditär & sporadisch, vermehrt bei Pat. mit Lupus erythematoses | - Nur Jungen erkranken, Mutter ist Träger <i>evtl. Onkel, Brüder erkrankt</i> - Genetischer Defekt des BTK Gen → Bruton Tyrosin Kinase (Zellreifung) = defekt - DD: C2 Mangel (Komplementsystem) könnte klinisch ähnlich aussehen |
| - rezidivierende, chronische (v.a. bakterielle) Infektionen von Lunge, GI, Nebenhöhlen, Respirationstrakt, (Pneumokokken, Haemophilus) → hohes CRP | - rezidivierende (v.a. bakterielle) Infektionen beginnen im frühen Kindesalter , <i>wenn der mütterliche Schutz abklingt</i> - evtl. entwickelt sich eine sek. Neutropenie |
| Therapie -SCIG / IVIG (Immunglobulin Ersatztherapie) <i>evtl. Heimtherapie</i> -evtl. + AB-Prophylaxe | IVIG (Immunglobulin Ersatztherapie) → Impfungen sind wieder möglich, abgesehen von Lebendimpfungen <i>Rota, Masern, Mumps, Röteln, Varizellen</i> |

- **Selektiver IgG Antikörpermangel mit normalen Immunglobulin Konzentrationen (SPAD)**
 - **PID** mit **normalem IgG Serumlevel** *IgG Serum-Normwert > 700 mg/dl*
 - Intakte IgG-Antwort gegen Protein-Antigene *zB Diphtherie / Tetanus Impfung*
 - **Fehlende IgG-Antwort gegen bakterielle Polysaccharid Antigenen**
→ nach Pneumokokken Polysaccharidimpfung werden keine AK gebildet
 - Therapie SCIG / **IVIG** (Immuglobulin Ersatztherapie)
AB Prophylaxe
alternativer Pneumokokken Konjugatimpfstoff

6.5 Komplementdefizienz

- Defizienzen können auf allen Komponenten des Komplementsystems basieren
- sind sehr selten
- Labor zeigt verminderte Komplementaktivierung
 - CH'50 fehlt, AH'50 fehlt = **C5-9 Defekt**
 - CH'50 fehlt, AH'50 normal = C1 oder C2 Defekt
 - CH'50 normal, AH'50 fehlt = Defekt von Properdin, Faktor B, Faktor D
- Autosomal rezessiv** (beide Gene müssen betroffen sein damit die Krankheit auftritt)
- Typische Klinik: wiederkehrende, systemische Infektion mit **Neisseria meningitidis** & gonorrhoeae
- Suchtest:** gesamthämolytischen Komplementaktivität nach Aktivierung über den alternativen / klassischen Weg
- Therapie **non-specific Impfung** (→ AK Produktion) + **AB-Prophylaxe**
- Neonataler Lupus erythematosus mit maternaler C2 Defizienz
- C2 Defizienz: typische Anfälligkeit für bakt. Nebenhöhlenentzündungen & Infektionen des unteren Respirationstraktes
- C3 Defizienz ist die **schlimmste** Form
- C6 Defizienz** → defekter Membran-Attaken-Komplex

6.6 Phagozytendefekte

- Inkl. neutrophile Granulozyten
- Typische Klinik: bakterielle Infekte (zB Staph. aureus) bei Säuglingen, Kleinkindern
- Sehr selten
- Schwere kongenitale / zyklische Neutropenie**
 - Mutation am ELANE Gen
 - Therapie: AB-Prophylaxe, Wachstumsfaktoren, Stammzelltransplantation (letzte Möglichkeit)
 - Zu wenig Phagozyten werden produziert
- chronische Granulomatose (CGD)**
 - seltener PID, Beginn im Kleinkindalter
 - Phagozyten Funktion der neutrophilen Granulozyten gestört
 - Klinik: erhöhte Anfälligkeit für schwere, whd. Bakterien- / Pilzinfektionen, **Pneumonien**, (Leber-) **Abzesse**, **Entstehung von Granulomen**, geschwollene LK, **Knocheninfektionen**, IBL (inflammatory bowel disease), schlechte Wundheilung, ...
 - 70%: X-chromosomale Mutation am CYBB Gen (→ NADPH oxidase) → **defekter, reduzierter respiratory burst der neutrophilen Granulozyten**
 - Therapie: AB-Prophylaxe, Stammzelltransplantation
- Leukozytenadhäsionsdefekt (LAD1)**
 - Beginn: Säuglings-/Kleinkindalter
 - Klinik: **bakt. Hautabszesse**, (Schleim-) **Hautulzera** mit defekter Wundheilung, verspätete **Nabelschnugablösung**, Gingivitis, schwere Periodontitis, whd. bakt. Infektionen
 - Mutationen im ITGB2-Gen → Beta-2-Integrin CD18 → **Endothel Adhäsionsmolekülen der Leukozyten fehlen (Neutrophile, Monozyten)** → Chemotaxis ist gestört

6.7 SCID – Severe combined immun deficiency

- kombinierter **T-Zellen Immundefekt**
 - **Medizinischer Notfall** bei Geburt
 - **Letal**, wenn nicht behandelt (= Stammzelltransplantation) // Beispiel: „Bubly Boy“
 - A) **CD132** Defizienz T ↓ NK ↓ B ↑
 - B) **RAG 1/2** Defizienz T ↓ NK ↑ B ↓
- **XL-SCID**: X linked severe combined immune deficiency: besonders anfällig für eine **Pneumocystis Pneumonie**
- Evtl. „Omenn syndrom“ – schwere kombinierte Immundefizienz durch RAG 2 Mutation
- Therapie: hämatopoetische Stammzelltransplantation

6.8 Autoimmunerkrankungen

- **X-Linked Autoimmune-Allergic Dysregulation (XLAAD)** = Immunedysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked (**IPEX**) → **Neurodermitis-ähnlichen Hautausschlag**
- Diabetes mellitus Typ 1
- Goodpasture Syndrom
- **ALPS** (Autoimmunes LymphoProliferatives Syndrom)
 - Mutation an Genen, die die **CD95**-medierte Apoptose arrangieren
 - → CD95 wird vermehrt expremiert → **vermehrte Apoptose von T & B Zellen**
 - Akkumulation abgestorbener Zellen → chronisch vergrößerte LK und/oder Milz
 - Beginn meist vor dem 5. LJ
- **Multiple Sklerose**: autoreaktive T-Zellen zerstören die weiße Substanz des ZNS
- **M Basedow**: Autoantikörper stimulieren den TSH Rezeptor der SD → übermäßige Produktion von SD-Hormonen / **Hyperthyreose** (Gewichtsverlust, Nervosität, Nachtschweiß, Zyklusunregelmäßigkeiten, Herzrhythmusstörungen, Tremor, Schilddrüsenvergrößerung (Struma), Augen Beteiligung (endokrine Orbitopathie, Exophthalmus))
- Hashimoto
- **Rheumatoide Arthritis**: anti-citrullinated protein antibodies (ACPA)
- Sklerodermie
- **Systemischer Lupus erythematoses (SLE)**: Zellkernantigene (ANA, Anti-de-DNA, Anti-Sm, ...) werden aus geschädigten Zellen frei und aktivieren autoreaktiver B-Zellen deren Autoantikörper zu weiteren Zellschäden führen

6.9 Therapie

- **Infektionsprophylaxe**: Impfungen sind die wirksamste Methode Infektionskrankheiten unter Kontrolle zu bringen
- **Immunglobulin Ersatztherapie**
 - Einsatzgebiete: PID, SID, autoimmun & inflammatorischen Erkrankungen
 - akute Phase einer Kawasaki Erkrankung
 - schwere bakterielle Infektion
 - Hypogammaglobulinämie
 - IND
 - Serum IgG > 500 mg/dl → verbesserter Schutz vor bakteriellen Infektionen & verbesserte Lungenfunktion
 - Serum IgG > 900 mg/dl → weitere Verbesserung der Anzahl und Dauer von Infektionen
 - **IVIG** Applikation: intravenös
 - **SCIG** Applikation: subcutan // Heimtherapie
 - **Ziel** - Serum-IgG Talspiegel von 900 mg/dl oder darüber
- Verhinderung schwerer AB-pflichtiger Infektionsepisoden

7 Bakterielle Infektionen

7.1 Durchfall

- zu häufig > 3* pro Tag // zu viel > 250g pro Tag // zu dünn Wassergehalt > 75%
- Stuhlspektion

| | |
|----------------------------------|---------------|
| wässrig, schaumig, hell | eher Dünndarm |
| wenig, schleimig, blutig, dunkel | eher Dickdarm |
- Dauer

| | | |
|---------------|------------|---------------------------------|
| akut | < 14 Tage | eher infektiös Viren, Bakterien |
| persistierend | 14-30 Tage | |
| chronisch | > 30 Tage | eher nicht infektiös |
- Diagnostik
 - Stuhlkultur → pathogene Keime
 - Stuhlantigentest, PCR
 - Stuhl auf Parasiten testen (Protozoen, Würmer)
 - Point of care Tests
- Therapie
 - Kausale Therapie
 - Symptomatische Therapie (zB **Loperamid** Peristaltikhemmer, synthetisches Opioid)
 - Rehydration → Glu+ NaCl + Na-Bikarbonat + Kalium → Osmolarität 245mmol/l
 - ggf Probiotika & Komplikationsmanagement
 - **Hygiene**
 - AB bei schweren Verläufen, nach Erregernachweis: Azithromycin, Chinolon, Cotrimoxazol
- **Noroviren** → Gastroenteritis
 - **VIRAL** // hoch kontagiös // Ausbrüche bei Kreuzfahrten, Pflegeheimen, ...
 - Fäko-orale Übertragung, Inkubationszeit: 6-50h, akut beginnende Klinik, kurze Dauer
 - Klinik: meist **akutes Erbrechen + starker Durchfall (nicht blutig), kein Fieber, ausgeprägtes Krankheitsgefühl**
 - Diagnostik: PCR, Stuhl Antigentest → Meldepflicht
 - Therapie: symptomatisch
- **Campylobacter**
 - Häufigster Erreger einer bakteriellen Gastroenteritis
 - Vor allem Kinder < 5 & 20-30a
 - Infektionsweg: **hohes Fleisch**, rohe Milch, Heimtiere, Mensch-Mensch ist selten // Inkubationszeit 2-5 Tage, Dauer: meist < 7 Tage
 - Klinik: vielfach asymptomatisch, symptomatisch als Enteritis, häufig **Prodromi** (Kopfschmerzen, Myalgien, Arthralgien, Müdigkeit), **Bauchschmerzen/-krämpfe, Fieber, Diarrhoe** (breiig-wässrig, **auch blutig**), Müdigkeit
 - Folgeerkrankungen: reaktive Arthritis, Guillain-Barre Syndrom (GBS)
 - Diagnose: Stuhlkultur/-PCR → Meldepflicht
 - Therapie: Azithromycin
- **Salmonellose**
 - Subtypen

| | |
|-------------------------------------|-------------------|
| Nicht-typhoidale Salmonellen | → Gastroenteritis |
| <i>S. Typhi</i> | → Typhus |
| <i>S. Paratyphi A/B/C</i> | → Paratyphus |
 - Reservoir: (Nutz-) Tiere
 - Infektionswege: orale Erregeraufnahme: rohe Eier, rohes Fleisch
 - Klinik: Darmentzündung mit **plötzlicher Diarrhoe**, Bauchschmerzen, **Kopfschmerzen, Krankheitsgefühl, Fieber**
 - CAVE: septische Absiedelung in andere Organe, 1% → **Bakteriämie**
 - Diagnostik: Stuhlkultur, PCR, Blutkultur wegen möglicher Bakteriämie → Meldepflicht
 - Therapie bei schweren Verläufen: Cipro, Azithomycin, Cephalosporine III
- **Clostridioides difficile Infektion (CDI)**
 - Erreger: *Clostridioides difficile* // **typischer Krankenhaus Keim** kann dort Mo. überleben
 - CDI ist die häufigste Ursache einer nosokomialen Diarrhoe

- **Toxinbildung** (Toxin A/B/binär)
- Risikofaktoren: Alter > 50, Komorbidität, Chemo, Krankenhaus, PPI, AB Therapie
- Durchfallserkrankung durch **AB-Gebrauch**: v.a. Chinolone, Clindamycin, Cephalosporine, Co- Amoxiclav
- Diagnostik: Stuhlkultur, PCR, Toxinnachweis → Meldepflicht
- Klinik: **asymptomatische Infektion**, Diarrhoe ohne Colitis, Colitis mit/ohne Diarrhoe, **schwerste CDI Manifestationen**: pseudomembranöse Colitis, toxisches Megacolon
- Therapie Medikamentös (**Vancomycin**, Metonidazol, Fidaxomicin),
 Stuhltransplantation
 Antikörper (Anti Cytotoxin B)
- Hygiene, Prävention, Isolation!

7.2 Tuberkulose

- Erreger Komplex: **Mycobacterium tuberculosis** (versch. Stämme, die in der Lage sind TBC auszulösen), säurefest
- Tröpfcheninfektion
- Gehört neben HIV/AIDS & Malaria zu den häufigsten Infektionskrankheiten
- Latenz vs. aktive Erkrankung
 - 5-10% der Infizierten entwickeln eine behandlungspflichtige TBC
 - **Reaktivierung** u.a. bei Immunschwäche (HIV), TNF-alpha Inhibitoren, Mangelernährung
 - Isoniazid Monotherapie (Prophylaxe) reduziert Reaktivierungsrisiko
- Klinik
 - Latente TBC ist asymptomatisch
 - **Lungen TBC** ist die häufigste symptomatische TBC // **Lungen Granulome** → **Kavernen** → **Husten** +/- Auswurf (evtl. blutig)
 - TBC kann aber eig. alle Organe befallen // extrapulmonale TBC
 - Initial: Allgemeinsymptome, grippale Symptome, **B-Symptomatik**, Appetitmangel, ...
- Diagnostik → Meldepflicht
 - Bakteriologisch: PCR, mikroskopische Nachweis (Ziehl Neelsen), kultureller Nachweis, Resistenztestung // **gibt keine Info über Aktivität der Erkrankung**
 - Bildgebung: Lungen RÖ, CT → **Granulome**
 - Klärung einer Exposition **Tuberkulin Hauttest** *auch bei latenter TBC: pos. Hauttest*
 Interferon Gamma releasing Assay (IGRA) *Bluttest*
- 4-fach Therapie bei aktiver TBC
 - **Isoniazid+Rifampicin+Ethambutol+Pyrazinamid** (6 Mo. Kombi)
 - wenn Therapie nicht richtig durchgeführt wird → resistente TBC

7.3 Atypische Mycobakterien

- = „nicht-tuberkulöse Mycobakterien“
- Krankheitsbilder: Pulmonale Infektionen, Haut- & Weichteilinfektionen, Augeninfektionen, Skelettinfektionen, Otitis media, zervikale Lymphadenitis, Katheterassoziierte Infektionen, zystische Fibrose, ...
- → Abszessen, Ulzera, ...
- Therapie: Kombis meist mit Rifampicin, Ethambutol, Isoniazid

7.4 Multiresistente Erreger

- Ursachen: Verbrauch gr. AB-Mengen, Anpassung von Bakterien an AB, inadäquater AB-Gebrauch zB in Tierzucht, bei viralen Infekten // lineale Korrelation von AB-Gebrauch & -Resistenz
- **MRSA** (Methicillin *Flucloxacillin* resistenter Staphylokokkus aureus)
- → Standard-AB wirken nicht mehr (zB Beta Lactame bei MRSA)
- → Reserve-AB mit anderem Wirkmechanismus müsse eingesetzt werden

7.5 Bartonellose, Brucellose, Leptospirose

- **Bartonellose**
 - zB: **B. henselae**: gramneg. Stäbchen, fak. intrazellulär
 - Reservoir Katze → leichter Verlauf **Katzenkratzkrankheit**
schwerer Verlauf bazilläre Angiomatose
infektiöse Gefäßerkrankung, bei Immunschwäche
evtl. Endokarditis
 - Klinik: regionale LK Schwellung, manchmal Fieber/Kopf/Gliederschmerz
 - Diagnostik: Serologie
 - Therapie, bei schweren Verläufen: Azithromycin, Doxycyclin
- **Brucellose**
 - **Brucella sp**: gramneg. Stäbchen
 - Zoonose: Bakterien im Urogenitaltrakt von Ziegen & Schafen
 - Erkrankung via Kontakt mit geschlachteten Tieren / unbehandelter Milch
 - Klinik: Fieber, Schwitzen, ggf. Arthritis/Spondylitis/**Endokarditis**
 - Diagnostik: Blut-/Milzkultur, Serologie → Meldepflicht
 - Therapie: Rifampicin, Doxycyclin, Streptomycin
- **Leptospirose**
 - Spirochäten // **Zoonose** (v.a. Nagetiere, Hunde, Schweine, Rinder, Pferde)
 - Erkrankung bei Kontakt zum Urin der Tiere *Schwimmer, Bauern, ...*
 - Klinik: Fieberhafte Erkrankung, seltener Verlauf mit Ikterus, Nierenversagen, Konjunktivitis // **Mb Weil** (Nierenversagen, Ikterus, Splenomegalie)
 - Diagnostik: Mikroagglutinationstest, PCR → Meldepflicht
 - Therapie: Doxycyclin, Penicillin, Ceftriaxon (Cephalosporin III)

7.6 Borreliose

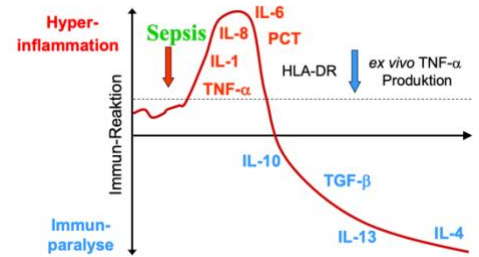
- Erreger: v.a. *Borrelia burgdorferi* s.s., *afzelii*, *garinii*
- Reservoir: Nagetiere, Vögel
- Übertragung: Zeckenstich → Übertragungsrisiko ist abhängig von *Stichdauer kritisch, wenn > 24h*

| Klinik / Stadienverlauf | | | |
|------------------------------|--|---|---|
| | Haut | Neurologische Manifestation | Andere Manifestation |
| früh lokalisiert | - Erythema migrans Wanderröte, zentrale Aufhellung, tritt erst nach 48h auf | | |
| früh disseminiert | - multiple Erythema migratia - multiple Borrelien Lymphzytom Schwellung & Blaufärbung, zB der Ohr läppchen | - Frühe Neuroborreliose <i>evtl. Facialisparesie</i> | - Lyme Karditis - Frühe Lyme Arthritis - selten Augen Beteiligung |
| spät | - Acrodermatitis chronica atrophicans rot(blaue) Läsionen der Akren, fibroid Knoten, Hautverdickungen | - Späte Neuroborreliose Facialisparesie, Meningopolyradiculitis, Meningitis | - Chronische Lyme Arthritis |

- Diagnostik: **Klinik**, ggf. Serologie (zum Ausschluss, Stufendiagnostik)
nicht alles ist eine Borreliose: keine prophylaktischen AB-Therapien, Serologie mit Vorsicht
- Therapieprinzipien häufig auch selbstlimitierend
Doxycyclin, Amoxicillin, Ceftriaxon (Cephalosporin III)

7.7 Sepsis

- Def.: Lebensbedrohliche Organdysfunktion aufgrund einer inadäquaten Wirtsantwort auf Infektionen
- Mortalität: 20-70%** // rasches Erkennen wichtig
- Pathogenese



- Ursprung der Infektion *häufig Lungeninfektion* → Bakterielle Verbreitung in der Blutbahn → Gefäß Leaking → Organdysfunktion → Tod
 - Dysbalance zwischen pro-&antiinflammatorischen Zytokinen → Hyperinflammation → Immunparalyse
 - Gewebsschädigung durch mikrovaskuläre Thrombose
- Erreger: **grampos.** > gramneg. > Pilze
- Diagnose **Sepsis Score (qSOFA)**

| | |
|---------------------------------------|-------------------|
| Bewusstseinsveränderungen | GCS < 15 |
| Tachypnoe | AF > 22 |
| Hypotonie | sys. RR < 100mmHg |
| > 2 Punkte → Pat. auf Intensivstation | |

Blutkultur → Erregernachweis

Entzündungsparameter (CRP, PCT *Procalcitonin*, IL-6)

Laktat ↑: druch Gewebshypoperfusion

Lungen RÖ → pneumonisches Infiltrat

- Komplikation / Gefahr eines **septischen Schocks**
- Therapie
 - i.v. **Antibiotikatherapie** primär ungezielt *Meropenem, Pip/Taz, Cefepim, ...* → später gezielte **Fokus Sanierung**
 - + supportive **Organersatztherapie**: *Nierenersatztherapie, hämodynamischer Support, Blutprodukte, Thromboseprophylaxe, ...*

| Kompletter SOFA Score | |
|-----------------------|--------------------------|
| Lunge | PaO2 |
| Niere | Kreatinin, Ausfuhrmenge |
| Leber | Bilirubin |
| Herz | Blutdruck, Katecholamine |
| Blut | Thrombozyten |
| ZNS | Glasgow Coma Scale |

7.8 Erysipel

- Bakt. Entzündung der oberen Hautschicht durch **Streptokokken** *seltener Staphylokokken*
wenn tiefer: Zellulitis – Furunkel – Faszitis – Myonekrose
- Klinik: Schmerz, überwärmt, umschrieben, geschwollen, gerötet *meist unilateral, Unterschenkel*
- Diagnose: **Klinik**, erhöhte Inflamationsparameter, evtl. Blutkultur, Sono (Abszess?), MRT (Osteomyelitis?)
- Therapie: **Penicillin**, Sanierung der Eintrittspforte

7.9 Toxinvermittelte Erkrankungen

- Tetanus**
 - Erreger: *Clostridium tetani* (kommt im Erdreich natürlich vor) – Sporen sind umweltresistent
 - generalisierte Form**
 - Klinik: **Risus sardonicus** (fixiertes Grinsen), **Trismus** (Kieferklemme), **Opisthotonus** (Überstreckung), Ateminsuffizienz
 - hohe Letalität
 - Diagnostik: typische Klinik → Meldepflicht
 - Therapie: Tetanus Immunglobulin (**Impfung**), ABX, chir. Wundversorgung
 - vs. neonatale Form
 - vs. lokale Form
- Diphtherie**
 - Erreger: *Corynebacterium diphtheriae* // Inkubationszeit 1-7 Tage
 - Klinik: Respiratorische Diphtherie (Beläge)
Haut-/Wunddiphtherie (wenig Toxinwirkung)
Systemische Komplikationen: Myokarditis, Neuritis → Letalität 5-10%
 - Diagnostik: klinisches Bild, Abstriche, Toxinnachweis → Meldepflicht
 - Therapie: symptomatisch, Antitoxin (Impfung), Antibiotika

7.10 Sexuell übertragbare Infektionen

- **Syphilis = Lues**

- Erreger: *Treponema pallidum*
- Übertragung: direkt sexuell, intrauterin
- Zunehmende Inzidenz v.a. *homosexuelle Männer*

| | |
|-------------|--|
| Stadium I | 3-10 Tage nach Übertragung: harter Schanker / schmerzloses Ulcus + vergrößerte, regionale LK |
| Stadium II | Generalisierung mit Hautausschlag <i>Roseolen</i> , Mundschleimhaut Plaques (2-3 Mo. nach Übertragung <i>kann spontan abheilen</i>) |
| Stadium III | Spätsyphilis: Neurosyphilis , Gummen (Haut), Organbefall |

- Subtypen: Neurosyphilis, konnatale Syphilis
- Diagnostik: Serologie, Dunkelfeldmikroskopie, PCR → beschränkte Meldepflicht
- Therapie: Penicillin

- **Chlamydia trachomatis**

- Häufigste sexuell bakteriell übertragbare Infektion, Inzidenz steigend
- Klinik Frau: häufig **asymptotisch**, Zervizitis, Urethritis, „pelvic inflammatory disease“ *mit Infertilität*
Mann: Urethritis, **Lymphogranuloma venereum**
- Therapie: Doxycyclin

- **Gonorrhoe // Tripper**

- Erreger: *Neisseria gonorrhoea* // Inkubationszeit 1-14Tage
- Übertragung durch Schleimhautkontakt, **asymptotisches Trägertum möglich**
- Klinik Frau: Urethritis, PID *mit Infertilität*
Mann: 10% asymptomatisch, eitrige Urethritis, Proktitis
- Evtl. disseminierte Gonokokken Infektion
- Diagnostik: PCR, Kultur, Mikroskopie
- Therapie: Ceftriaxon (**Cephalosporin III**)

8 Virale Genome & Replikationsstrategien

- Klassifikation von Viren: **ICTV** (International Committee on Taxonomy of Viruses) vs. Baltimore
- Basic Reproduction Ration **R₀** (sagt vereinfacht aus, wie viele Personen von einer infektiösen Person im Mittel angesteckt werden) Corona: 2.0-2.5
Spanische Grippe: 1.5
- Case Fatality Rate **CFR** *Letalitätsrate* (sagt aus, wie viele infizierte Personen am Ende an einer Krankheit sterben)
- **Prävalenz**: bestehende Fälle
- **Inzidenz**: neu auftretende Fälle pro 100.000 (pro Jahr)
- **Sensitivität**: Wahrscheinlichkeit, dass Test pos. & Pat. auch wirklich krank **true pos.**
- **Spezifität**: Wahrscheinlichkeit, dass Test neg. & Pat. auch wirklich gesund **true neg.**
- **Antigen shift** = Tausch ganzer Gensegmente durch **schnelles** Reassortment
 - genetischer Austausch zwischen Virus Subtypen
 - Voraussetzung: zeitgleiche Infektion des Pat. mit mind. 2 Viren
- **Antigen drift** = Genetische Veränderungen durch Punktmutationen oder Deletionen von kurzen Gensequenzen die kontinuierlich und **langsam** ablaufen
 - zufällige Veränderung der Oberflächenstrukturen von Viren
 - Häufig bei RNA Viren
 - → Reassortment: Austausch → Neukombinationen
 - → Fähigkeit der Vermehrung kann verloren gehen
 - → immunologische Rezeptorerkennung kann verloren gehen
 - „Molekulare Mimikry“

| DNA Viren | RNA Viren |
|-----------------------------|--------------------|
| Parvoviren | Picornaviren |
| Geminiviridae, Circoviridae | Astro & Calciviren |
| Papillomaviren | Hepatitis E |
| Polyomaviren | Togaviren |
| Adenoviren | Flaviviren |
| Herpesviren | Coronaviren |
| Pockenviren | Retroviren |
| Hepatitis B & D | ... |
| ... | |

9 Virale Infektionen

9.1 HIV / AIDS

- Retrovirus
- HIV Oberflächenmoleküle binden an CD4+ Zellen → **CD4 Untergang** → **Immunschwäche**
- Verlauf (unbehandelt): Infektion → akute Phase → Latenzzeit → opportunistische Infektion (AIDS) → Tod
- Übertragung: sexuelle Übertragung > i.v. Drogenabusus > Bluttransfusionen > SS HIV pos. > unsterile med. Instrumente
- Inzidenz z.T. steigend: Männer *homosexuelle* > Frauen
- Diagnostik
 - CAVE: **diagnostische Lücke** erst 10-20 Tage nach Infektion sind Antigene pos.
 - → Diagnosezeitpunkt ist entscheiden!
 - **1. Suchtest** *ELISA* *hohe Sens.* *kommierter Antigen-AK*
 - **2. Bestätigungstest** *Immunoblot* *hohe Spez.* *AK*
 - **PCR** *zeigt als 1. ein positives Ergebnis* *Antigen*
 - Blut/Speichel Schnelltest *nur Antigen, < 3 Wo. nicht valide*
 - Test anbieten V.a. akute Infektion
Risikoverhalten
Vorliegen einer **Indikatorerkrankung**
Vorliegen von opportunistischen Erkrankungen
- **Klinik ist abhängig von der Anzahl der CD4+ Zellen**
 - < 350 Zellen pro µl
 - < 200 Zellen pro µl
 - < 100 Zellen pro µl

- Stadieneinteilung, CDC *Center of Disease Control*

| Zahl der CD4 Zellen | Kategorie A Asymptomatisch | Kategorie B Symptome, kein AIDS | Kategorie C Symptome, AIDS |
|------------------------------------|--|--|--|
| 1: > 500 2: 200-499 3: < 200 | A1 A2 A3 | B1 B2 B3 | C1 C2 C3 |
| Indikator- erkrankungen | -asymptomatische HIV- Infektion -persistierende LK- adenopathie -akute symptomatische HIV-Infektion | -Herpes Zoster -periphere Neuropathie -Diarrhoe -Listeriose -orale Haarleukoplakie | - CMV Renitis -extrapulmonale Kryptokokken-Infektion -HIV Enzephalopathie -Infektion mit Mykobakterien -PML -maligne Lymphome -Toxoplasma-Enzephalitis -Tuberkulose -Westing Syndrom |

- **Kategorie A (Symptome der akuten HIV-Infektion)**
 - 2-3 Wo. nach Infektion
 - 90% der Pat. haben mind. ein Symptom
 - 30% suchen einen Arzt auf *meist wird kein Test durchgeführt*
 - „Pat. ist am ansteckensten“ *Diagnose essenziell*
 - Abgeschlagenheit, Fieber, Muskelschmerz, Nachtschweiß, Pharyngitis, GI Symptomatik, Hautausschlag, Gewichtsverlust
- **Kategorie B (nicht mit AIDS definiert)**
 - Mundschleimhaut: Haarleukoplakie, orale Candida, Kaposi-Sarkom
 - Herpes zoster meist Brustdermatom, oft multisegmental, immer therapieren
- **Kategorie C (AIDS definierende Erkrankungen, opportunistische Infektionen)**
 - **Tumore**
 - **HIV & AIDS Lymphome**