

# 4 Infektiologie, Immunologie

*R. Stock, E. Georgi*

## 4.1 Infektiologie –88

- 4.1.1 Grundlagen –88
- 4.1.2 Infektiologische Symptome –96
- 4.1.3 Klinische Infektiologie –99
- 4.1.4 Tropenmedizinische Krankheitsbilder –111

## 4.2 Immunologie –117

- 4.2.1 Anatomie und Physiologie des Immunsystems –117
- 4.2.2 Antigenpräsentation, Regulation der Immunantwort –122
- 4.2.3 Abwehr von Krankheitserregern –123
- 4.2.4 Angeborene Immundefekte –124
- 4.2.5 Labordiagnose des Immunstatus –125
- 4.2.6 Immunmodulation, Immuntherapie –125
- 4.2.7 Autoimmunerkrankungen –127
- 4.2.8 Allergie –130
- 4.2.9 Transplantationsimmunologie –132

## 4.1 Infektiologie

### 4.1.1 Grundlagen

#### 4.1.1.1 Einführung

Die Infektiologie beschäftigt sich mit der Entstehung, Klinik, Diagnostik, Therapie und Prävention von Infektionskrankheiten. Hierzu bedient sie sich der Methoden der Mikrobiologie, Inneren Medizin, Epidemiologie und Hygiene. Sie ist eng mit anderen medizinischen Fachgebieten wie Innere Medizin, Chirurgie, Dermatologie/Venerologie, Pädiatrie oder Pharmakologie verzahnt.

#### van Leeuwenhoek, Hooke, Koch

Anton van Leeuwenhoek und Robert Hooke waren die ersten, die um 1670 die Existenz von Organismen beschrieben, die sich dem menschlichen Auge aufgrund ihrer Größe entziehen. Möglich war dies durch die Erfindung des Lichtmikroskops, an dessen Weiterentwicklung beide maßgeblich beteiligt waren. Erst viel später wurde die Bedeutung dieser Mikroorganismen als Krankheitserreger erkannt und somit die Infektiologie begründet. Robert Koch (1842–1910) suchte, angespornt durch seine Entdeckung des Milzbranders und des Erregers der Tuberkulose, gezielt und systematisch nach Krankheitserregern und bewies zudem deren Infektiosität.

#### 4.1.1.2 Prinzipien der antiinfektiösen Chemotherapie

##### Kalkulierte Therapie

Die kalkulierte Therapie stellt die klinisch häufigste und herausforderndste Antiinfektiva-Gabe dar. Ausgehend von dem klinischen Erscheinungsbild, der Erkrankungsschwere und begleitenden Faktoren wie Alter und Begleiterkrankungen wird empirisch aus dem breiten Spektrum der Pharmaka eine Monotherapie oder eine Kombinationstherapie ausgewählt. Eine besondere Rolle spielt die Frage, ob eine (mögliche) Infektion ambulant oder nosokomial erworben wurde. Aufgrund des hohen Selektionsdrucks des Krankenhausmilieus weisen Hospitalkeime oft Multiresistenzen auf und sind daher schwerer zu behandeln. Bei der Therapie ist das krankenhaus-spezifische Erregerspektrum zu beachten.

➤ Vor dem Beginn einer kalkulierten Therapie sollte eine Materialgewinnung zum Erregernachweis (Blutkultur, Wundabstrich, Liquorpunktion, Urinkultur etc.) angestrebt werden.

Die kalkulierte initiale Antibiotikagabe mit breitem Wirkungsspektrum wird nach Kenntnis von Erreger und Antibiogramm im Sinne einer Deeskalation oft auf eine gezielte Therapie mit schmalen Spektrum umgesetzt.

#### Gezielte Therapie

Die gezielte Therapie setzt sowohl die Kenntnis des zugrunde liegenden Erregers als auch der Antibiotikasensibilität voraus. Die Auswahl des optimalen Medikaments richtet sich nach ausreichenden Blut- bzw. Gewebespiegeln am Infektionsort, dem Spektrum der unerwünschten Arzneimittelwirkungen und der möglichst spezifischen Schädigung des Erregers unter Schonung der körpereigenen Flora. Allerdings ist eine zeitnahe Erregerisolierung samt Antibiogramm oft schwierig. Kontaminationen und Mischinfektionen können die Interpretation des mikrobiologischen Befundes erschweren.

#### Sequenzialtherapie

Unter Sequenzialtherapie versteht man das Umsetzen eines parenteralen auf ein ähnliches orales Antibiotikum.

#### Antibiotikaresistenz

Die **minimale Hemmkonzentration** (MHK) bezeichnet diejenige Konzentration eines Antibiotikums, die einen Erreger noch am Wachstum hindert. Analog dazu kann auch eine **minimale bakterizide Konzentration** definiert werden. Kann nun eine notwendige MHK im Gewebe bzw. Serum nicht mehr erreicht werden, besteht eine **Resistenz** des Erregers bezüglich des betreffenden Antibiotikums. Zur Bestimmung der MHK wird meistens der Agardiffusionstest, seltener eine Verdünnungsreihe verwendet. Grundsätzlich werden 4 Resistenzmechanismen unterschieden:

- Produktion antibiotikainaktivierender Substanzen (Betalaktamasen, Azetyltransferasen etc.)
- Diffusionsbarrieren
- Effluxmechanismen
- Veränderung der Zielstrukturen (z. B. Modifikation der Penicillin-bindenden Proteine)

#### Resistenzen bei nosokomialen Infektionen

Die in den letzten Jahren und Jahrzehnten zunehmenden nosokomialen Infektionen durch antibiotikaresistente Erreger ist ein weltweites Phänomen. Beispielhaft sei hier der Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) erwähnt. Durch vermehrten Einsatz invasiver Behandlungsregime und Breitbandantibiotika, Veränderung des hospitalisierten Patientenkontingents hin zu schwer- und schwerstkranken Menschen und nicht immer konsequent durchgeführten Hygienestandards nimmt die Zahl der multiresistenten Keime zu. Ein MRSA ist zwar nicht aggressiver als sein Methicillin-sensibler Verwandter, jedoch schwerer zu behandeln. Mit dem Auftreten Vancomycin-resistenter Varianten (VRSA) sind die therapeutischen Möglichkeiten nochmals enorm eingeschränkt worden. Auch



gramnegative Erreger zeigen zunehmend Resistenzmuster und werden in den nächsten Jahren einen weiteren infektiologischen Brennpunkt darstellen.

### Antibiotikatherapie in besonderen Situationen Perioperative Prophylaxe

Jede invasive Maßnahme birgt ein potenzielles Infektionsrisiko, da die Haut-/Schleimhautbarriere durchbrochen wird. Das Risiko eine Keimeinschleppung kann durch ein steriles Arbeiten und gute Vorbereitung, z. B. präoperative Darmspülungen, deutlich reduziert werden. Seit den 60er-Jahren ist bekannt, dass eine präoperative Antibiotikagabe die postoperative Infektionsrate senken kann:

- **Perioperative antibiotische Prophylaxe:** Präoperative Antibiotikagabe für ausreichend hohe Gewebsspiegel vor (potenzieller) bakterieller Kontamination.
- **Vorsorgliche antibiotische Applikation:** Erst nach einer (intraoperativen) bakteriellen Kontamination wird noch vor Eintritt manifester Infektionszeichen antibiotisch behandelt.

#### ! Cave

Die perioperative Antibiotikagabe ist Standard bei allen Operationen mit Kontaminationsrisiko oder mit Infektion des Wundgebietes.

Auch bei aseptischen Eingriffen kann sie bei zusätzlichen Risikofaktoren (z. B. Immunsuppression oder dialysepflichtige Niereninsuffizienz) indiziert sein.

#### Perioperative Antibiotikatherapie

- **Wann?** Etwa 2 h vor dem Eingriff. Bei langdauernden Eingriffen Repetitivdosis.
- **Wie lange?** Meist »single shot«. Selten Ultraschall- oder Kurzzeitprophylaxe bis zu 2 Tagen.
- **Wie?** Intravenös. Bei Gyrasehemmern wegen guter Resorption vor elektiven Operationen ggf. auch oral.
- **Womit?** Abhängig von Eingriff und zu erwartendem Keimspektrum. Oft Aminopenicilline, Cephalosporine oder Gyrasehemmer.

### Schwangerschaft

Da nahezu alle systemischen Medikamente plazentagängig und damit potenziell teratogen/fetotoxisch sind, muss in der Schwangerschaft eine besonders strenge Indikationsstellung erfolgen. Für antiinfektiöse Chemotherapeutika gilt:

- **Nutzen-Risiko-Abwägung:** Der potenzielle Erfolg der Pharmakotherapie muss gegen das Risiko für das Kind abgewogen werden.
- **Vitale Indikation:** Bei Infektionen, die während einer Schwangerschaft fulminant verlaufen können (u. a. Malaria, HIV-Infektion, Tuberkulose), kann man trotz potenziell fruchtschädigender Wirkung der Medikamente nicht auf eine lebenswichtige Therapie verzichten.
- **Organogenese:** Insbesondere in der kritischen Phase der Organogenese (1. Trimenon) müssen Medikamente mit wahrscheinlichen zytotoxischen Effekten (Co-Trimoxazol, Trimethoprim, Clarithromycin, Rifampicin, Metronidazol, Griseofulvin, Ketokonazol) unbedingt vermieden werden.
- **Problematisch:** Als kritisch gelten grundsätzlich Tetracykline (Wachstumsstörungen, Zahnschäden), Aminoglykoside (Innenohrschäden), Gyrasehemmer und Co-Trimoxazol (Bilirubin-Enzephalopathie).

➤ Als weitgehend unbedenklich gelten Penicilline und Cephalosporine.

### Leber- und Niereninsuffizienz

Für viele Antiinfektiva sind in unterschiedlichem Maße hepatotoxische und nephrotoxische Effekte bekannt. Verlaufskontrollen der Leber- und Nierenfunktion unter der Therapie sind daher wichtig. Besteht eine bekannte Leber- oder Niereninsuffizienz, muss die Arzneimitteldosis ggf. angepasst werden. Eine Medikamentenspiegelbestimmung (Tal-/Spitzenspiegel) zur Dosissteuerung ist optimal.

### Endokarditisprophylaxe

Bei vorgeschädigten Herzklappen oder nach Klappenersatz ist vor Eingriffen mit potenzieller Keimeinschwemmung in die Blutbahn und der Gefahr einer Endokarditis eine antibiotische Prophylaxe wichtig. Zum Beispiel wird vor Zahnextraktion eine Stunde vor Eingriff eine Einmalgabe von Amoxicillin empfohlen.

### Antibiotikassoziierte Kolitis

**Definition.** Entzündliche Darmerkrankung, die im kausalen Zusammenhang mit einer Antibiotikatherapie steht.

**Ätiopathogenese.** Noch während der Antibiotikagabe, aber auch bis zu mehreren Wochen nach Absetzen der antibakteriellen Chemotherapeutika, wird die physiologische Darmflora mit toxinbildenden Clostridium-difficile-Stämmen überwuchert.

**Symptomatik.** Die Klinik ist eher unspezifisch und reicht von leichten Diarrhöen bis zur hochfieberhaften hämorrhagischen Kolitis. Zum Nebenwirkungsspektrum vieler Antibiotika zählen Magen-Darm-Beschwerden und Diarrhöen.

### ! Cave

An die Entwicklung einer antibiotikaassoziierten pseudomembranösen Kolitis muss immer gedacht werden.

**Diagnostik.** Beweisend sind das typische Bild in der Endoskopie und Histologie sowie der Toxinnachweis im Stuhl.

**Therapie.** Bei schwereren Verläufen werden Gaben von 1–1,5 g Metronidazol verteilt auf 3–4 Einzeldosen über 10 Tage empfohlen, alternativ bei Rezidiven orales Vancomycin. Der Behandlungserfolg wird an der klinischen Befundbesserung und an einem im Verlauf wieder negativen Toxinnachweis im Stuhl gemessen.

### Erreger mit bestimmten Antibiotikaresistenzen, die besondere therapeutische oder hygienische Maßnahmen erfordern

Nicht nur in Krankenhäusern, sondern auch in Pflegeeinrichtungen spielen immer mehr Keime eine Rolle, die zwar für Gesunde kein wesentliches Erkrankungsrisiko darstellen, jedoch bei Grunderkrankungen oder im Zusammenhang mit operativen bzw. intensivmedizinischen Maßnahmen relevant werden. Diese Keime sind zwar nicht pathogener als nichtresistente Varianten, jedoch sind die therapeutischen Optionen ähnlich zur Vor-Antibiotika-Ära deutlich eingeschränkt. Wichtige Vertreter sind:

- Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)
- Glykopeptidresistente Enterokokken
- ESBL- («extended-spectrum-beta-lactamase») Enterobacteriaceae (wie *E. coli* oder Klebsiellen)
- Mehrfachresistente Pseudomonaden

Um die Ausbreitung solcher Problemkeime in Gesundheitseinrichtungen zu verhindern, sind zusätzlich zur Standardhygiene weitere Maßnahmen erforderlich. In Abhängigkeit von Einrichtung, wahrscheintlichem Keimspektrum, Übertragungsweg oder Patientenkontinuum kann dies z. B. bedeuten:

- Screening von Personal und Patienten
- Quarantäne potenziell besiedelter Patienten
- Isolation von betroffenen Patienten
- Kontakt- und Kittelhygiene

- Arbeitsverbote für kolonisiertes Personal bis zur Sanierung der Kolonisationsherde, z. B. MRSA im Nasen-Rachenraum
- Gute Ausbildung und Kontrolle insbesondere des Reinigungspersonals

### Ausgewählte Aspekte bei Immundefektsituationen Drogenabhängige Patienten

Drogenabhängige, im engeren Sinne i.v. Drogenabhängige, stellen besondere Herausforderungen an den behandelnden Arzt. Typische i.v. Drogen sind Opiate, vor allem Heroin in unterschiedlicher Reinheit, und Kokain.

Die Sucht spielt eine entscheidende Rolle bei der Patientenführung und muss eine zentrale Rolle auch in der Therapie spielen. Eine Therapie allein der Infektion ohne suffiziente Substitution der Droge wird in den meisten Fällen zum Therapieabbruch führen. Zudem können körperliche Beschwerden vom Patienten als Ausdruck eines Entzuges und nicht einer Infektion fehlinterpretiert werden. Die Beschwerden werden durch die Wirkung der Drogen oft verschleiert: Opiate wirken analgetisch, antitussiv, verändern die Temperaturregulation und führen zu verminderter Wahrnehmung von Atemnot.

### ! Cave

Drogenabhängige haben auch bei schweren Infektionen oft kein Fieber.

Umgekehrt sollten daher schon geringe Beschwerden zu einer Diagnostik führen. Prinzipiell können Drogenabhängige alle Infektionen akquirieren, die Nichtabhängige erwerben können. Bei i.v. Drogenabusus werden aber bestimmte Infektionskrankheiten durch Faktoren wie Verletzung der Hautbarriere, verminderte Hygiene im Lebensumfeld, ggf. »needle sharing« oder Prostitution begünstigt. Häufige Infektionen sind Virushepatitiden, HIV, Tuberkulose oder sexuell übertragbare Krankheiten (STD) wie Lues sowie Endokarditiden, Pneumonien, Weichteilinfektionen und Sepsis. Wichtig sind infektionsprophylaktische Maßnahmen wie Impfungen oder Zugang zu sterilen Infusionsbestecken.

### Intensivpatienten

Intensivpatienten sind durch eine Vielzahl von Faktoren infektionsgefährdet, u. a.:

- Immunsuppression durch Grunderkrankung und iatrogen
- Invasive Therapie (ZVK, Dialyse, Blasenkatheter, Magensonde)
- Invasive Beatmung
- Störung der Darmflora durch Antibiose und parenterale Ernährung

### Transplantationspatienten

Aufgrund der notwendigen iatrogenen Immunsuppression besteht eine erhöhte Infektionsgefahr.

#### ! Cave

Bei auftretendem Krankheitsgefühl muss eine Infektionskrankung immer differenzialdiagnostisch von einer Abstoßungsreaktion abgegrenzt werden. Gegebenfalls ist die Immunsuppression anzupassen.

### Immunkompromittierung nach Bestrahlung, Chemotherapie und sonstigen immunsuppressiven Maßnahmen

Die wichtigsten Ursachen einer klinisch relevanten Neutropenie sind ärztliche Maßnahmen wie Immun-, Chemo- oder Strahlentherapie. Doch auch Infektionen (HIV oder Knochenmarksinsuffizienz durch andere Viren), aplastische Anämie, Myelodysplasie, Agranulozytose, Knochenmarkinfiltration durch maligne Zellen, nutritiver bzw. toxischer Vitaminmangel und weitere immunologische Ursachen können zur Verminderung der neutrophilen Granulozyten führen. Ein relevantes Infektionsrisiko besteht bei Neutrophilen unter 1000/µl, wobei Dauer und Ausmaß der Neutropenie das Risiko bestimmt. So führt eine über mindestens 10 Tage bestehende Neutropenie mit weniger als 100 Granulozyten/µl in 80% der Fälle zu Infektionen. Ein zusätzlicher Pathomechanismus ist die chemotherapeutisch induzierte Schleimhautschädigung resp. Zerstörung der Haut-/Schleimhautbarriere durch Tumorwachstum. Daneben spielen auch Lymphozyten- oder Antikörpermangel eine Rolle.

Zum Schutz hochinfektionsgefährdeter Patienten (z. B. nach Knochenmarkstransplantation) wird eine **Umkehrisolation** eingerichtet. Im Gegensatz zur normalen Isolation, bei der keine Keime vom Patienten in die Umgebung verschleppt werden sollen, ist dabei das Ziel möglichst keine Keime zum Patienten vordringen zu lassen. Dies wird neben ablauforganisatorischen vor allem durch technische Maßnahmen wie überdruckbelüftete Zimmer und Raumluftfilteranlagen erreicht.

### HIV-Patienten

Kommt es zu rezidivierenden Infektionskrankheiten, sollte eine zugrunde liegende erworbene Immunschwächeinfektion ausgeschlossen werden. Bei bekannter HIV-Infektion (► Kap. 4.1.3.4) muss bei akuten Exazerbationen Viruslast und CD4-Count bestimmt werden. Opportunistische Erkrankungen können bei Helferzahlen über 200/µl weitgehend ausgeschlossen werden.

### Bedeutung nosokomialer Infektionen

Zu den häufigsten nosokomialen Infektionen zählen:

- Harnwegsinfekte
- Wundinfektionen
- Pneumonien

Die bei etwa 5–10% der stationären Patienten auftretenden, im Krankenhaus erworbenen Infektionen werden durch ein geschwächtes Immunsystem und mangelnde Hygiene begünstigt.

- Die Letalität nosokomialer Infektionen ist mit etwa 7% hoch.

### Übertragung von Erregern durch das Klinikpersonal auf Patienten

Eine der gefährlichsten Infektionswege im Krankenhaus ist die Übertragung von infektiösem Material durch Personal auf den Patienten. Hierbei ist es unwesentlich, ob der Mitarbeiter selbst erkrankt oder nur Keimträger (z. B. MRSA, Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*) ist. Schon durch einfache hygienische Maßnahmen wie Händedesinfektion vor und nach jedem Patientenkontakt sowie das Tragen von Handschuhen beim Umgang mit infektiösem Material lassen sich viele nosokomiale Infektionen vermeiden. Leidet ein Mitarbeiter offensichtlich an einer kontagiösen Erkrankung, z. B. an einem Infekt der oberen Atemwege, sollte er keinen Kontakt zu Patienten, insbesondere immunsupprimierten Patienten haben. Dies zu kontrollieren ist Teil der Aufgaben des Hygienebeauftragten einer Krankenanstalt. Kommt es dennoch zum gehäuftem Auftreten gleichartiger Infektionskrankheiten auf einer Station, muss unverzüglich eine Meldung an den Hygienebeauftragten erfolgen. Dieser koordiniert dann in Zusammenarbeit mit den Gesundheitsbehörden die weiteren Maßnahmen zur Infektionsquellensuche und Eindämmung des Ausbruchs. Im schlimmsten Fall müssen sogar ganze Abteilungen einer Klinik vorübergehend geschlossen werden.

### Nadelstichverletzungen

Die Prävalenz einer infektiösen Hepatitis B beträgt in Deutschland ca. 1,3%, einer infektiösen Hepatitis C ca. 0,5% und einer infektiösen HIV-Infektion ca. 0,05%. Daraus und aus der Kontagiosität der Viren (HBV > HCV > HIV) errechnet sich ein relatives Risiko von 1:250 sich bei einer Nadelstichverletzung mit Hepatitis B zu infizieren. Für Hepatitis C beträgt das Risiko 1:650 und für HIV »nur« 1:650.000.

Verletzungen mit spitzen Gegenständen, die zuvor mit Patientenmaterial kontaminiert wurden, geschehen meist direkt bei Benutzung oder bei Entsorgung der Materialien.

**Tab. 4.1.** Empfehlung der Ständigen Impfkommission am Robert-Koch-Institut Berlin (STIKO) für die Postexpositionsprophylaxe nach Kontakt mit HBV

Aktueller Anti-HBs-Titer des HBV-Exponierten	Gabe von HB-Impfstoff	Gabe von HB-Immunglobulin	Anmerkungen
$\geq 100$ IE/l	Nein	Nein	–
$\geq 10$ bis $\leq 100$ IE/l	Ja	Nein	–
$< 10$ IE/l	Ja	Ja	Gilt auch für Impf-Nonresponder (kein messbares Anti-HBs nach mindestens 6 Impfungen)
Nicht innerhalb von 48 h zu bestimmen	Ja	Ja	Bei HBsAg-positiver oder unbekannter Infektionsquelle

Quelle: Dtsch Ärztebl 102:A2234–2239 (2005)

- **Scharfe und spitze Gegenstände grundsätzlich selbst sofort entsorgen! Keine Staffetten!**
- **Nadeln und Kanülen nie zurück in die Hülle stecken!**
- **Abwurfbehälter nie übertoll werden lassen!**
- **Bei Operationen, bei denen mit Spritzern zu rechnen ist, zusätzlich zu Mundschutz und Haube Schutzbrille tragen!**
- **Auf ausreichenden Impfschutz gegen Hepatitis B achten!**

Kommt es zur Verletzung, sollte die Wunde durch Druck auf das umgebende Gewebe gereinigt und mit einem viruswirksamen Desinfektionsmittel (mindestens 80% Ethanol) ausgiebig desinfiziert werden. Danach hat umgehend eine Meldung an den zuständigen Betriebsmediziner zu erfolgen (D-Arzt-Bericht!). Die Bestimmung (»Cito«) der Hepatitis- und HIV-Serologie von Patient und verletztem Mitarbeiter ist dringlich durchzuführen. Bei einer **HIV-Infektion** des Patienten sollte umgehend eine HIV-Postexpositions-Prophylaxe (PEP) begonnen werden. Die Wirksamkeit einer PEP bei HIV ist wissenschaftlich nicht eindeutig belegt. Sie sollte spätestens 24 h nach der Verletzung erfolgen. Ein Nutzen der PEP bei einem Beginn erst 72 h nach der Stichverletzung ist fraglich. Derzeit empfiehlt das Robert-Koch-Institut ein Kombinationspräparat aus Zidovudin und Lamivudin in Kombination mit Nelfinavir oder Indinavir (Stand November 2007). Besteht bei der Person, die sich eine Nadelstichverletzung zugezogen hat, kein oder nur ein unzureichender Immunschutz gegen **Hepatitis B**, sollte innerhalb von 48 h eine Simultanimpfung mit Hyperimmunglobulin und Aktivimpfstoff erfolgen (Tab. 4.1). Anschließend wird in serologischen Verlaufkontrollen die Hepatitis-B-

und -C- sowie die HIV-Serologie im Abstand von 2 und 6 Wochen sowie nach 3 und 6 Monaten überwacht.

### Einführung in Seuchenhygiene

Die Seuchenhygiene befasst sich mit Erkennung, Bekämpfung und Verhütung von infektiösen Erkrankungsausbrüchen. Dies ist in Deutschland durch das Infektionsschutzgesetz (IfSG) geregelt.

### Epidemie

Das massenhafte Auftreten einer Infektionskrankheit in einem begrenzten Gebiet zu einem bestimmten Zeitraum bezeichnet man als Epidemie. Handelt es sich um einen örtlichen Bereich, z. B. ein Dorf oder ein Seniorenstift, spricht man von einer Kleinraumepidemie. Durch präventive Maßnahmen, insbesondere der Lebensmittelhygiene, Trinkwasserkontrolle sowie Impfprogrammen wird versucht das Auftreten von Epidemien zu verhindern. Bei Flüchtlingsdramen oder Naturkatastrophen mit epidemisch auftretenden Erkrankungen stehen Hilfsorganisationen immer wieder vor großen Herausforderungen.

### Bioterrorismus: Milzbrandbriefe

*Bacillus anthracis* gilt als einer der wahrscheinlichsten Erreger bei Bioterrorismusanschlägen. Entsprechend der Klassifizierung durch die amerikanische Gesundheitsbehörde (Center of Disease Control, CDC) zählen zur Kategorie A außerdem *Clostridium botulinum* bzw. Botulinum-Toxin, *Yersinia pestis*, *Variola major* (Pockenviren), *Francisella tularensis* (Tularämie) und hämorrhagische Fiebertypen (u. a. Ebola- und Marburg-Virus).

Milzbrand (Anthrax) wird durch den grampositiven, aeroben Sporenbildner *Bacillus anthracis* verursacht. Die





Erkrankung ist weltweit vor allem bei Weidetieren (Rinder, Schafe, Ziegen) verbreitet, spielt aber in Deutschland und Nordeuropa keine Rolle. Neben der Sporenbildung besitzt der Erreger als plasmidgebundene Virulenzfaktoren Toxine (»protective antigen« – PA, »lethal factor« – LF, »edema factor« – EF) sowie ein Kapselpeptid. Eine Verbreitung von Mensch zu Mensch tritt nicht auf.

Mögliche Formen der Erkrankung sind:

- **Hautmilzbrand:** Weitaus häufigstes Erscheinungsbild. Nach Inokulation von Hautwunden mit Milzbrandsporen kommt es zum Auftreten von Papeln oder Vesikeln mit im Verlauf schwärzlich-hämorrhagischer Verkrustung.
- **Darmmilzbrand:** Seltene Variante. Nach Ingestion von Sporen Auftreten von Diarrhöen, Übelkeit/Erbrechen und Peritonitis.
- **Lungenmilzbrand:** Nach Sporenaufnahme als Aerosol, hat im Rahmen des Bioterrorismus Aufmerksamkeit erlangt. Es kommt zur hämorrhagischen Mediastinitis und teilweisen Erregerausbreitung über die Blutbahn mit Meningitis, häufig letaler Verlauf.

Penicillin G bzw. Doxycyclin bei Penicillinallergie gilt als Mittel der Wahl. Jedoch sollte bei Verdacht auf Bioterrorismus aufgrund möglicher Penicillin- und Tetracyclinresistenz primär mit Ciprofloxacin behandelt werden. Ciprofloxacin wird auch zur Postexpositionsprophylaxe nach vermutetem Kontakt mit Milzbrandsporen (Milzbrandbriefe) empfohlen.

## Pandemie

Sonderform einer Epidemie ist die Pandemie. Eine Erkrankung bleibt dabei nicht auf eine Region oder einen Kontinent beschränkt, sondern breitet sich ungehindert über alle Grenzen hinweg aus. Ein beeindruckendes Beispiel ist die Influenza, welche in den letzten 100 Jahren sechs Pandemien verursachte. Bei der stärksten Pandemie 1918 starben weltweit mindestens 25 Mio. Menschen. Weitere Beispiele sind die mittelalterlichen Pestwellen, die weltweiten HIV-Infektionen oder die weltweiten SARS-Erkrankungen. Die Gefahr von Pandemien steigt durch das globale Reiseverhalten der Menschen kontinuierlich an und macht somit auch eine erneute Grippe-Pandemie nicht unwahrscheinlich.

## Endemie

Kommt eine Krankheit in einem bestimmten geographisch begrenzten Gebiet ständig vor oder tritt dort immer wieder auf, handelt es sich um eine endemische Erkrankung. Beispiele sind Infektionskrankheiten wie Malaria, im weiteren Sinne aber auch erbliche Krankheiten wie Sichelzellanämie.

- Endemische Infektionen weisen auf spezifische Bedingungen im Infektionszyklus, beispielsweise den Lebensraum eines Überträgers oder einer Reservoirpopulation hin.

## Emerging infectious diseases

Dies sind Krankheiten, die entweder noch nicht bekannt waren oder durch neu entstandene Probleme, wie Resistenzentwicklungen, aus infektiologischer Sicht eine neue Herausforderung darstellen, z. B. das neu entdeckte SARS-Virus oder multiresistente Stämme von *Mycobacterium tuberculosis*.

## Infektionsschutzgesetz

In Deutschland ist die Meldepflicht bestimmter Infektionskrankheiten im Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen, dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) festgelegt. Das Gesetz regelt und koordiniert die staatlichen Maßnahmen, die die Entstehung und die Ausbreitung von Infektionskrankheiten verhindern sollen.

### Infektionsschutzgesetz (IfSG), § 1 Zweck des Gesetzes

(1) Zweck des Gesetzes ist es, übertragbaren Krankheiten beim Menschen vorzubeugen, Infektionen frühzeitig zu erkennen und ihre Weiterverbreitung zu verhindern.

(2) Die hierfür notwendige Mitwirkung und Zusammenarbeit von Behörden des Bundes, der Länder und der Kommunen, Ärzten, Tierärzten, Krankenhäusern, wissenschaftlichen Einrichtungen sowie sonstigen Beteiligten soll entsprechend dem jeweiligen Stand der medizinischen und epidemiologischen Wissenschaft und Technik gestaltet und unterstützt werden. Die Eigenverantwortung der Träger und Leiter von Gemeinschaftseinrichtungen, Lebensmittelbetrieben, Gesundheitseinrichtungen sowie des Einzelnen bei der Prävention übertragbarer Krankheiten soll verdeutlicht und gefördert werden.

Bei bestimmten Erkrankungen wie Cholera, Diphtherie, akute Virushepatitis, Pest und Tollwut sind der Krankheitsverdacht, die Erkrankung und der Tod namentlich an die zuständigen Gesundheitsbehörden zu melden. Bei anderen Krankheiten wie der Tuberkulose muss eine namentliche Meldung nur bei gesicherter Diagnose der Erkrankung bzw. beim Tod des Patienten erfolgen. Daneben ist der Erregernachweis bestimmter Infektionskrankheiten durch das Labor meldepflichtig (§ 7 IfSG). Besteht der Verdacht einer durch Lebensmittel verursachten Massenerkrankung oder ist eine Person erkrankt, die z. B. in einer Großküche tätig ist, muss dies ebenfalls schnellst möglich den Gesundheitsämtern mitgeteilt werden (§ 6 (2) IfSG). Zur Meldung sind nicht

nur die behandelnden oder die diagnostizierenden Ärzte oder Krankenhäuser, sondern auch Leiter von Heimen, Pflegeeinrichtungen oder Justizvollzugsanstalten, Pflegekräfte, Heilpraktiker oder Tierärzte verpflichtet.

## Impfungen

- Impfungen stellen die effektivsten und effizientesten Maßnahmen zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten dar.

Bei einer **aktiven Immunisierung** wird das Immunsystem nach Kontakt mit einem Impfstoff (Vakzine) spezifisch zur Ausbildung einer Immunität angeregt. Bei der Grundimmunisierung müssen für eine optimale Schutzwirkung Mindestabstände eingehalten werden. Unzulässig große Abstände gibt es nicht, jede Impfung zählt. Eine Impfpflicht besteht in Deutschland nicht. Die aktuellen Empfehlungen für Deutschland werden von der **Ständigen Impfkommission (STIKO)**, ■ Tab. 4.2) am Robert-Koch-Institut (RKI) herausgegeben.

Vakzine zur aktiven Immunisierung sind:

- **Lebendimpfstoffe**, die im Vergleich zum Wildtyp des Erregers in ihrer Virulenz abgeschwächt sind (attenuierte Impfstoffe), bieten einen optimalen Impfschutz. Oft ist bereits eine einmalige Applikation ausreichend, da sich die verimpften Erreger vermehren können und so das Immunsystem herausfordern.
- Bei **Totimpfstoffen** wird eine Immunität erst nach mehrmaliger Applikation erreicht. Dafür können auch immungeschwächte Patienten von der Prophylaxe profitieren.
- **Teile der Erreger** können als gereinigte Immunantigene verimpft werden. Stark immunogen sind:

- **Fremdproteine**: z. B. Hepatitis-B-surface-Antigen, die oft gentechnisch (rekombinant) hergestellt werden können.
- **Polysaccharide**: z. B. Kapselpolysaccharide von Pneumokokken, stimulieren eine Antikörperproduktion. Da es sich aber um T-Zell-unabhängige Antigene handelt, führt dies erst nach Ausreifung des Immunsystems (Kinder älter als 2 Jahre) zu einer zuverlässigen Immunität.
- **Konjugatimpfstoffen**: Polysaccharid-Epitope von Bakterienkapseln gekoppelt an Proteine können auch an Kinder unter 2 Jahren (ab 2 Monaten) verimpft werden.
- **Toxoide**: Durch chemische oder physikalische Maßnahmen entgiftete Toxine, die aber noch immunogen sind.
- **Experimentelle Impfstoffe**: Dazu zählen Impfstoffe in Lebensmitteln (»edible vaccine«), Viren als Träger von Fremdgenen, die für das Antigen-Gen kodieren, DNA-Vakzine oder Anti-Idiotyp-spezifische Antikörper.

## ! Cave

Bei Immungeschwächten oder während der Schwangerschaft sind Lebendimpfstoffe grundsätzlich zu vermeiden.

Bei der **passiven Immunisierung** werden dagegen bereits in einem anderen Wirt hergestellte Antikörper übertragen. Dazu werden oft homologe (vom Menschen stammende) Hyperimmunseren aufgearbeitet. Diese übertragene Immunität ist auf einige Wochen beschränkt (■ Tab. 4.3).

## In Kürze

### Grundlagen der Infektiologie

Erreger mit bestimmten Antibiotikaresistenzen, die besondere therapeutische oder hygienische Maßnahmen erfordern

- Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)
- Glykogenpeptidresistente Enterokokken
- ESBL-(»extended-spectrum-beta-lactamase«-) Enterobacteriaceae (wie *E. coli* oder Klebsiellen)
- Mehrfachresistente Pseudomonaden

Immunkompromittierung nach Bestrahlung, Chemotherapie und sonstigen immunsuppressiven Maßnahmen

Patienten mit eingeschränkter Immunkompetenz sind auch durch Infektionserreger gefährdet, die für Immungesunde ungefährlich sind. Eine wichtige Maßnahme zum Schutz ist dann eine Umkehrisolation



**Tab. 4.2.** Impfkalender (Standardimpfungen) für Säuglinge, Kinder, Jugendliche und Erwachsene. Empfohlenes Impfmuster und Mindestabstände zwischen den Impfungen (Quelle: Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am RKI/Stand: Juli 2007, Epidemiologisches Bulletin Nr. 30/2007, Selbstverlag des Robert Koch-Instituts, Berlin)

Impfstoff/ Antigen- kombinationen	Alter in Monaten						Alter in Jahren				
	Geburt	2	3	4	11–14	15–23 siehe a)	5–6 siehe a)	9–11 siehe a)	12–17 siehe a)	ab 18	≥ 60
T *		1.	2.	3.	4.		A	A		A *****	
D/d * siehe b)		1.	2.	3.	4.		A	A		A *****	
aP/ap *		1.	2.	3.	4.		A	A			
Hib *		1.	2. c)	3.	4.						
IPV *		1.	2. c)	3.	4.			A			
HB *	d)	1.	2. c)	3.	4.			G			
Pneumokokken **		1.	2.	3.	4.						S
Meningokokken						1.e) ab 12 Monate					
MMR ***					1.	2.					
Varizellen					1.	f)		s. Tab. 2 d. STIKO- Empfehlg.			
Influenza ****											S
HPV *****									SM		

Um die Zahl der Injektionen möglichst gering zu halten, sollten vorzugsweise Kombinationsimpfstoffe verwendet werden. Impfstoffe mit unterschiedlichen Antigenkombinationen von D/d, T, aP/ap, HB, Hib, IPV sind verfügbar. Bei Verwendung von Kombinationsimpfstoffen sind die Angaben des Herstellers zu den Impfabständen zu beachten. Zur gleichzeitigen Gabe von Impfstoffen sind die Angaben der Hersteller zu beachten. Der Zeitpunkt der empfohlenen Impfungen wird in Monaten und Jahren angegeben. Die Impfungen sollten zum frühestmöglichen Zeitpunkt erfolgen. Die untere Grenze bezeichnet vollendete Lebensjahre bzw. Lebensmonate. Die obere Grenze ist definiert durch den letzten Tag des aufgeführten Alters in Jahren/Monaten. Beispiel: 12–17 Jahre: Vom vollendeten 12. Lebensjahr (12. Geburtstag) bis zum Ende des 18. Lebensjahres (letzter Tag vor dem 18. Geburtstag).

- A Auffrischungsimpfung: Diese sollte möglichst nicht früher als 5 Jahre nach der vorhergehenden letzten Dosis erfolgen (s.a. Epid. Bull. 32/2006, S. 274 f)  
 G Grundimmunisierung aller noch nicht geimpften Jugendlichen bzw. Komplettierung eines unvollständigen Impfschutzes  
 S Standardimpfungen mit allgemeiner Anwendung = Regelimpfungen  
 SM Standardimpfungen für Mädchen

- a) Zu diesen Zeitpunkten soll der Impfstatus unbedingt überprüft und gegebenenfalls vervollständigt werden.  
 b) Ab einem Alter von 5 bzw. 6 Jahren wird zur Auffrischungsimpfung ein Impfstoff mit reduziertem Diphtherietoxoid-Gehalt (d) verwendet.  
 c) Bei monovalenter Anwendung bzw. bei Kombinationsimpfstoffen ohne Pertussiskomponente kann diese Dosis entfallen.  
 d) Siehe Anmerkungen »Postexpositionelle Hepatitis-B-Prophylaxe bei Neugeborenen« (S. 269)  
 e) Zur Möglichkeit der Koadministration von Impfstoffen sind die Fachinformationen zu beachten.  
 f) Bei Anwendung des Kombinationsimpfstoffes MMRV sind die Angaben des Herstellers zu beachten. Entsprechend den Fachinformationen ist die Gabe einer 2. Dosis gegen Varizellen erforderlich. Zwischen beiden Dosen sollten 4 bis 6 Wochen liegen.

- \* Abstände zwischen den Impfungen der Grundimmunisierung mindestens 4 Wochen; Abstand zwischen vorletzter und letzter Impfung der Grundimmunisierung mindestens 6 Monate  
 \*\* Generelle Impfung gegen Pneumokokken für Säuglinge und Kleinkinder bis zum vollendeten 2. Lebensjahr mit einem Pneumokokken-Konjugatimpfstoff; Standardimpfung für Personen ≥ 60 Jahre mit Polysaccharid-Impfstoff und Wiederimpfung im Abstand von 6 Jahren  
 \*\*\* Mindestabstand zwischen den Impfungen 4 Wochen  
 \*\*\*\* Jährlich mit dem von der WHO empfohlenen aktuellen Impfstoff  
 \*\*\*\*\* Grundimmunisierung mit 3 Dosen für alle Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren  
 \*\*\*\*\* Jeweils 10 Jahre nach der letzten vorangegangenen Dosis

**Tab. 4.3.** Wichtige Impfungen bei Erwachsenen. (Nach Buchta et al. 2004)

Erkrankung	Impfstoff	Durchführung	Auffrischung	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Tetanus	Totimpfstoff (Toxoid)	1. und 2. Injektion im Abstand von 4 Wochen, 3. Injektion nach 1 Jahr	Nach 10 Jahren	Urtikaria, Fieber	keine
Diphtherie	Totimpfstoff (Toxoid)	Wie Tetanus	Wie Tetanus	Thrombozytopenie, Meningoenzephalitis, Neuropathie	Thrombozytopenie
Polio-myelitis	Parenteraler Totimpfstoff (oraler Lebendimpfstoff ist obsolet)	2 Injektionen im Abstand von 2–6 Monaten	Nach 10 Jahren	Keine bei parenteralem Totimpfstoff	Keine bei parenteralem Totimpfstoff
Röteln	Lebendimpfstoff mit attenuierten Viren	2 Impfungen (mit 12 Monaten und 6 Jahren)	Nicht erforderlich	Flüchtiges Exanthem, Fieber, allergische Reaktion	Gravidität, rheumatische Erkrankungen, Hühnereierweißallergie
Influenza	Totimpfstoff	Jährliche Impfung	Jährlich	Selten Guillain-Barré-Syndrom, allergische Reaktionen	Hühnereierweißallergie

## 4.1.2 Infektiologische Symptome

### 4.1.2.1 Fieber

**Definition.** Von Fieber spricht man, wenn bei oraler Temperaturmessung eine Körpertemperatur von mehr als 37,2°C am Morgen oder mehr als 37,8°C am Abend festgestellt wird.

➤ Das Symptom Fieber ist einer der häufigsten Gründe für Patienten, den Arzt aufzusuchen.

**Ätiopathogenese.** Wird die hypothalamische Temperaturkontrolle als Antwort auf exogene oder endogene pyrogene Reize hochgeregelt, resultiert ein Körpertemperaturanstieg: Fieber. **Exogene Pyrogene** sind jegliche Krankheitserreger, deren Abbau- und Stoffwechselprodukte, Antigen-Antikörper-Komplexe, Komplementfaktoren und alle Produkte von Gewebenekrosen. Diese werden von der zellulären Immunabwehr phagozytiert, was zur Ausschüttung von **endogenen Pyrogenen** wie Interferonen, Interleukin-1 und -6, Tumornekrosefaktor- $\alpha$  und Prostaglandinen führt.

**Diagnostik.** Die Ursachen von Fieber lassen sich meist durch eine eingehende Anamnese und körperliche Untersuchung wesentlich eingrenzen:

- Wie begann das Fieber? (Plötzlich? Chronisch?)
- Seit wann besteht es? (Rhythmik? Verlauf?)
- Begleitsymptomatik? B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust)?
- Gibt es einen offensichtlichen Infektionsfokus? (Husten? Dysurie? Abszess? Operation?)
- Erkrankte Personen im Umfeld? Kontakt zu Tuberkulosepatienten?
- Auslandsaufenthalte? Berufliche Exposition? Tierkontakte?
- Medikamenten-/Drogenanamnese?
- Begleiterkrankungen? Gynäkologische Anamnese?

Länger bestehendes Fieber erfordert immer eine eingehende Diagnostik (Labor, Urinstatus und Urinkultur, Blutkulturen, Sonographie und Röntgen). Fieber kann auch als Symptom einer malignen Erkrankung oder einer Autoimmunerkrankung (z. B. SLE) auftreten.

**Therapie.** Zur symptomatischen Therapie hat sich neben ausreichender Flüssigkeitsgabe und physikalischer Kühlung Paracetamol, Ibuprofen und Metamizol bewährt.

➤ Ubi pus, ibi evacua! Lokale entzündliche Prozesse sollten möglichst chirurgisch angegangen werden.

Der Beginn einer kausalen Pharmakotherapie (z. B. Antibiotika, Antimykotika, Virostatika) muss individuell entschieden werden. Zuvor sollte jedoch immer ein Erregernachweis angestrebt werden.

#### 4.1.2.2 Husten, Auswurf

**Diagnostik.** Sowohl bei Infektionen der oberen als auch der unteren Atemwege ist Husten ein Leitsymptom.

Die Art des Hustens und des Auswurfs sowie der Krankheitsverlauf können wichtige Hinweise auf die Infektionsursache geben: Leidet ein Kind an bellendem, anfallsartigem Husten mit inspiratorischem Stridor, ist eine Infektion mit *Bordetella pertussis* wahrscheinlich. Die Verdachtsdiagnose Keuchhusten wird durch serologische Tests und/oder Erregernachweis bestätigt. Bei klarem, weißlichem Auswurf handelt es sich eher um eine virale, bei gelblichem oder grünlichem, zähen Auswurf eher um eine bakterielle Infektion der Atemwege.

#### ! Cave

Bei blutigem Auswurf muss eine offene Tuberkulose differenzialdiagnostisch erwogen und ggf. Isolationsmaßnahmen getroffen werden.

**Therapie.** Bei Infektionen der Atemwege sollte zunächst eine symptomatische Therapie mit ausreichender Flüssigkeitsgabe, Inhalation und schleimlösenden Maßnahmen eingeleitet werden. Kommt es nicht zur Besserung, kann bei Verdacht auf eine bakterielle Superinfektion mit einer kalkulierten Antibiose begonnen werden.

➤ Grundsätzlich sollte vor Antibiotikagabe Material zum Erregernachweis gewonnen werden.

Bei Infektionen der unteren Atemwege erfolgt ein Erregernachweis durch mikroskopische Sputumdiagnostik sowie durch kulturelle Anzucht. Bei Pneumonien sollten mehrere Kulturen aus Sputum und Blut angelegt werden. Infektionsserologische Untersuchungen haben eher untergeordnete Bedeutung, da bis zum Ausbilden einer spezifischen Immunantwort mehrere Tage vergehen können. Als kalkulierte Antibiose stehen beispielsweise Aminopenicilline mit  $\beta$ -Laktamaseinhibitoren und Makrolide, bei nosokomialen Pneumonien Cephalosporine der 2. oder 3. Generation zur Verfügung.

#### 4.1.2.3 Diarrhö

**Definition.** Erhöht sich die Stuhlfrequenz auf mehr als 3-mal pro Tag, wird die Stuhlkonsistenz weich bis flüssig und steigt die Stuhlmenge auf mehr als 250 g pro Tag an, spricht man von einer Diarrhö.

➤ Eine Stuhlfrequenz zwischen 3-mal pro Tag und 3-mal pro Woche ist normal!

**Ätiopathogenese.** Häufige Ursachen sind virale (Rotavirus, Norovirus) oder bakterielle Infektionen, aber auch Lebensmittelvergiftungen verursacht durch toxinbildende Bakterien sowie Infektionen durch Protozoen. Differenzialdiagnostisch sind u. a. medikamenteninduzierte Durchfälle, Maldigestion, Malabsorption, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Adenome und Karzinome des Darms sowie funktionelle Darmstörungen zu berücksichtigen.

**Diagnostik.** In der Anamnese sollte nach Dauer der Beschwerden, Stuhlfrequenz, -konsistenz, -farbe, -volumen, Blut- oder Schleimbeimengungen, Nahrungsmittelgewohnheiten, Auslandsaufenthalten, Infektionen in der näheren Umgebung des Patienten und nach Medikamenten, insbesondere nach Antibiotika, gefragt werden. Ein Erregernachweis kann durch (Frischstuhl-)Mikroskopie, Elektronenmikroskopie, kulturelle Anzucht oder Serologie erfolgen.

**Therapie.** Bei immunkompetenten Patienten steht eine symptomatische Therapie mit Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution im Vordergrund.

#### ! Cave

Besonders Säuglinge, Kleinkinder und alte Menschen sind durch eine Dehydratation vital gefährdet.

Nur bei schweren Verläufen kommen Antibiotika zum Einsatz. Bei Salmonelleninfektionen kann eine Antibiotikagabe den Zeitraum der Erregerausscheidung verlängern.

#### 4.1.2.4 Lymphknotenschwellung, Splenomegalie

**Ätiopathogenese.** Eine primäre Lymphknotenschwellung kommt z. B. bei Lymphomen oder einer EBV-Infektion vor. Sekundäre Lymphknotenschwellungen sind dagegen Folge einer Entzündungsreaktion im Zuflussgebiet einer bestimmten Lymphknotenregion (Tab. 4.4).

**Therapie.** Ein Entzündungsherd sollte chirurgisch saniert werden. Kommt es zu Lymphknotenabszessen, ist ebenfalls eine chirurgische Behandlung notwendig.

#### 4.1.2.5 Ikterus

**Definition.** Gelbfärbung der Skleren und der Haut durch eine Bilirubinerhöhung.

Tab. 4.4. Beispiele für erregerbedingte Lymphknotenschwellungen

Erreger	Lymphknotenregion/Milzschwellung	Symptome	Diagnostik
Epstein-Barr-Virus	Generalisierte Lymphknotenschwellung In 50% der Fälle Milz- und Leberschwellung	Fieberhafte Angina tonsillaris	Leukozytose mit typischer Monozytose, Serologie
Röteln-Virus	Starke nuchale Lymphknotenschwellung In 50% der Fälle Milzschwellung	Fieber Makulopapulöses Exanthem Purpura Gelenkbeteiligung	Leukopenie, Lymphozytose, Serologie
HIV (akute Infektion)	Generalisierte Lymphknotenschwellung mit Milz- und Leberschwellung	In 30% der Fälle mononukleoseartige Symptome	Serologie teilweise noch negativ, Virusdirektnachweis (PCR) positiv
Epstein-Barr-Virus	Generalisierte Lymphknotenschwellung In 50% der Fälle Milz- und Leberschwellung	Fieberhafte Angina tonsillaris	Leukozytose mit typischer Monozytose, Serologie

**Ätiopathogenese.** Abgegrenzt werden müssen prähepatische (z. B. Hämolyse), intrahepatische (z. B. Virushepatitis) und posthepatische (z. B. Cholelithiasis) Ursachen.

**Symptomatik.** Schwere Leberinfektionen können mit Fieber, starkem Krankheitsgefühl, Pruritus und Ikterus verbunden sein.

**Diagnostik.** Anamnestisch relevant sind Beruf, Hobby, Ernährungsgewohnheiten, Medikamenteneinnahme, Drogenkonsum, Promiskuität, Infektionen im persönlichen Umfeld oder Auslandsaufenthalte. Labordiagnostisch sollten Blutbild, Transaminasen und Cholestaseparameter, CRP, Serumeisen, Gerinnungsparameter, Albumin und Cholinesterase bestimmt werden. Als bildgebendes Verfahren hat die Sonographie den höchsten Stellenwert.

#### 4.1.2.6 Weitere Symptome mit möglicher infektiologischer Ätiologie

##### Nachtschweiß

**Definition.** Situation, bei der der Patient gezwungen ist, seine nassgeschwitzte Nachtwäsche zu wechseln.

**Ätiopathogenese.** Dieses unspezifische Symptom kommt zusammen mit anderer B-Symptomatik (Fieber, Gewichtsverlust) regelmäßig bei Tumorerkrankungen, Leukämien und bei Tuberkulose vor und muss gegen Hyperhidrosis abgegrenzt werden.

##### Exanthem

**Ätiopathogenese.** Bei vielen Infektionen kommt es zu exanthematösen Erscheinungsformen:

- Makulo-papulöses Exanthem bei Röteln
- Erythematöses, morbilliformes Exanthem bei Masern
- Generalisiertes, vesikuläres Exanthem bei Windpocken (VZV)
- Gyrierte Erytheme bei Ringelröteln (Parvovirus B19)
- Exanthema subitum beim durch HHV 6 hervorgerufenen Dreitagefieber
- Erythema migrans bei Lyme-Borreliose

##### Kopfschmerz

**Ätiopathogenese.** Kopfschmerz ist kein klassisches infektiologisches Symptom, steht aber bei z. B. Meningitiden/Meningoenzephalitiden im Vordergrund. Manchmal können Infektionserkrankungen neurologische Symptome hervorrufen.

##### Arthritis

**Ätiopathogenese.** Bei Gelenkentzündungen müssen neben reaktiven auch direkte infektiöse Ursachen (z. B. nach Gelenkpunktion) erwogen werden. Nach Urogenitalinfektionen (v. a. Chlamydien) oder gastrointestinalen Infekten (gramnegative Bakterien) werden manchmal reaktive Arthritiden beobachtet. Hierbei handelt es sich um eine Immunreaktion des Körpers gegen körpereigene Oberflächenantigene mit struktureller Ähnlichkeit zum Erreger. Der den Spondylarthritiden zugeordnete **Morbus Reiter** wird durch die typische Trias aus Arthritis, unspezifischer Urethritis und Konjunktivitis charakterisiert.

In Kürze	
Infektiologische Symptome	
Fieber	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Normale Körperkerntemperatur: 36,0–37,7°C, orale Temperatur liegt um 0,4°C niedriger, die rektale um 0,5°C höher</li> <li>■ Fieber ist lediglich ein Symptom und keine Krankheit!</li> <li>■ Länger bestehendes Fieber erfordert eine eingehende Diagnostik!</li> <li>■ Der Fieberkurvenverlauf kann richtungweisend für die Diagnose sein! Auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr achten!</li> <li>■ Fiebersenkung: physikalische Maßnahmen, Paracetamol, Ibuprofen oder Metamizol</li> <li>■ Last, not least: Anamnese, Anamnese, Anamnese!</li> </ul>
Husten, Auswurf	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Art des Hustens und Auswurfs sowie Krankheitsverlauf können wichtige Hinweise auf die Infektionsursache geben</li> </ul>
Diarrhö	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Bei Immungesunden ist Erregernachweis nur bei länger andauernden Diarrhöen erforderlich</li> <li>■ Neben Infektionen auch z. B. Autoimmunprozesse oder psychische Genese möglich</li> </ul>
Lymphknotenschwellung, Splenomegalie	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Zunächst Suche nach Infektionsherd oder systemischer Infektion</li> <li>■ Differenzialdiagnose: maligne Erkrankungen</li> </ul>
Ikterus	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Prähepatische, intrahepatische oder posthepatische Ursachen</li> </ul>

### 4.1.3 Klinische Infektiologie

#### 4.1.3.1 Meningitis, Meningoenzephalitis

**Definition.** Erregerbedingte Entzündung der Hirnhäute, ggf. mit Beteiligung des Zentralnervensystems.

**Ätiopathogenese.** Die Übertragung erfolgt durch Tröpfcheninfektion (aufsteigend vom Nasenrachenraum), hämatogen (z. B. nach Pneumonie), per continuitatem (bei Infektionen im HNO-Bereich) oder bei direkter Eröffnung der Schädelhöhle (offenes Schädelhirntrauma). Virale Meningitiden werden durch eine Reihe unterschiedlichster Viren verursacht. Zu diesen zählen Herpes-simplex-, Varizella-zoster-, Zytomegalie-, Epstein-Barr-, Coxsackie- und Enteroviren sowie Mumps-, Masern- und FSME-Virus.

**Epidemiologie.** In Deutschland erkranken jährlich rund 800 Menschen an einer bakteriellen Meningitis. Kinder sind häufiger als Erwachsene betroffen. In Abhängigkeit vom Alter des Patienten finden sich verschiedene Erreger in unterschiedlicher Häufigkeit (■ Tab. 4.5). Eine virale Entzündung der Hirnhäute wird insgesamt etwas häufiger beobachtet.

#### Meningokokkenmeningitis

Meningitiden durch *Neisseria meningitidis* sind hoch-infektiös. Schon beim Verdacht muss ein Patient bis zum Beweis des Gegenteils isoliert werden. Der Erkrankungsverdacht, die Erkrankung und der Tod des Patienten sind nach IfSG namentlich meldepflichtig.



■ **Tab. 4.5.** Erregerspektren bei bakterieller Meningitis

Patientengruppe	Häufige Erreger
Säuglinge unter 3 Monaten	<i>E. coli</i> , Streptokokken der Gruppe B, Listerien
Kleinkinder	<i>Haemophilus influenzae</i> , Meningokokken
Erwachsene	Pneumokokken, Meningokokken, Listerien, Staphylokokken

Die Prognose ist mit einer Letalität von über 10% ernst. Auch heute sterben fast alle Betroffenen an der gefürchteten Komplikation eines Waterhouse-Friderichsen-Syndroms (Versagen der Nebennierenrinde, petechiale Blutungen, Kreislaufschock).

Kontaktpersonen sollten eine Chemoprophylaxe mit Rifampicin oder Ciprofloxacin erhalten. Bei Schwangeren empfiehlt sich eine Chemoprophylaxe mit Ceftriaxon. Eine Impfung schützt vor einer Infektion mit Meningokokken der Gruppe A, C, W135, Y. Ein Impfschutz gegen den in Deutschland am meisten vorkommenden Serotyp B existiert nicht.

Bei epidemischem Auftreten wird mittels Rachenabstrichen zur Identifizierung symptomfreier Keimträger der Infektionsherd gesucht.

**Symptomatik.** Zu Beginn der Erkrankung kann die virale von der bakteriellen Meningitis nur schwer unterschieden werden. Es treten auf Kopf- und Nackenschmerzen, Fieber, Übelkeit und Erbrechen. Hinzu können kommen psychische Auffälligkeiten (Gereiztheit, Verwirrtheit, Halluzinationen) oder neurologische Symptome wie Überempfindlichkeit gegenüber Licht und Geräuschen oder Nackensteife mit den klassischen Meningismuszeichen.

➤ **Bakterielle Infekte verlaufen meist akuter und gehen in der Regel mit höherem Fieber einher.**

#### Typische Symptome bei Meningitis

- **Meningismus:** Kombination von Symptomen (Kopfschmerz, Lichtempfindlichkeit, positives Lasègue-Zeichen u. a.), die durch eine Erkrankung der Meningen bedingt sind. Stark eingeschränkte Kopfbeweglichkeit. Bei passiver Kopfbeugung in Richtung des Sternums fällt eine (brettharte) Nackensteife auf. Abzugrenzen ist eine meningeale Reizung bei grippalen Infekten.
- **Kernig-Zeichen:** Heftige Schmerzen bei passiver Streckung im Kniegelenk bei gebeugtem Hüftgelenk.
- **Lasègue-Zeichen:** Schmerzen im Rücken bei passiver Beugung des gestreckten Beines.
- **Brudzinski-Zeichen:** Bei passiver Kopfbeugung beim flach liegenden Patienten reflekt.

**Diagnostik.** Anamnese, klinische Untersuchung, Zellzahl im Liquor und Erregerdirektnachweis (Anzucht aus Blut und Liquor, Antigennachweis und PCR).

Durch quantitative Bestimmung von Antikörpern gegen bestimmte Erreger aus Blut und Liquor (Liquor-/Serumpaar-Vergleich) kann eine Antikörperproduktion innerhalb der Liquorräume nachgewiesen werden. Vor der Liquorgewinnung muss eine Hirndruckerhöhung mittels Computertomographie des Schädels ausgeschlossen werden.

#### ! Cave

Eine Lumbalpunktion bei erhöhtem Hirndruck kann zur unteren Einklemmung mit Quetschung des Hirnstamms und resultierender Schädigung des Atemzentrums führen.

Die früher geforderte Augenhintergrundspiegelung kann eine Hirndruckerhöhung weniger zuverlässig anzeigen als das CT und wird daher heutzutage vor einer Lumbalpunktion nicht mehr regelmäßig angewendet.

Schon durch einfache, schnell verfügbare Labordiagnostik kann nach Liquorpunktion oft zwischen bakterieller und viraler Meningitis unterschieden werden (Tab. 4.6).

**Therapie.** Eine **bakterielle Meningitis** muss sofort hochdosiert **intravenös antibiotisch** behandelt werden. Eine Umstellung der Therapie erfolgt ggf. nach Antibiotogramm. Bei Verdacht auf eine **virale Meningitis** durch Herpesviren muss unverzüglich eine i.v. Therapie mit **Aciclovir** eingeleitet werden. Kann initial nicht sicher zwischen viraler oder bakterieller Genese unterschieden werden, wird eine Kombination aus Antibiose und Virostatikum gewählt. Zusätzlich muss der Elektrolyt- und Wasserhaushalt des Patienten reguliert, ein eventueller Hirndruck gesenkt und einer Thromboembolie vorgebeugt werden. Daneben muss **symptomatisch** behandelt werden. Bei den meisten viralen Formen der Meningitis bleibt dies mangels Therapiemöglichkeiten die einzige Behandlungsoption.

#### 4.1.3.2 Pneumonie

**Definition.** Lunge, Alveolarraum oder das Interstitium betreffende akute oder chronische Entzündung.

**Ätiopathogenese.** Pneumonien können eingeteilt werden nach:

- Ätiologie
  - Viren
  - Bakterien
  - Pilze
  - Mykobakterien
  - Physikalische oder chemische Noxen



**Tab. 4.6.** Liquordiagnostik bei Meningitis

	Bakterielle Meningitis	Virale Meningitis	Tuberkulöse Meningitis
Aussehen	Trüb	Klar	Spinnwebgerinnsel
Zellzahl/ $\mu$ l	Stark erhöht	Erhöht	Erhöht
Zelltyp	Granulozyten	Lymphozyten	Lymphozyten/Monozyten
Glukose	Erniedrigt	Normal	Erniedrigt
Eiweiß	Erhöht	Normal	Erhöht
Laktat	>3,5 mmol/l	<3,5 mmol/l	>3,5 mmol/l

#### ■ Klinischer Verlauf

- Typische Lobärpneumonie: plötzlicher, hochfieberhafter Beginn, Husten, ausgeprägter Auskultationsbefund
- Atypische Pneumonie: schleichender Beginn mit erhöhter Temperatur ohne deutlichen Auskultationsbefund
- Bronchopneumonie: herdförmige Verteilung im Lungengewebe

#### ■ Akquirierung

- Ambulant erworben (»community acquired pneumonia«, CAP)
- Nosokomial erworben: tritt nach mehr als 48 h Hospitalisierung auf

#### ■ Vorerkrankungen

- Primär: ohne relevante Vorerkrankungen
- Sekundär: als Folge einer Grunderkrankung wie COPD, Tumor, Linksherzinsuffizienz

- **Akute oder chronische Entzündungen der Lungen, die Alveolarraum oder/und Interstitium betreffen können, stellen in den Industrienationen die am häufigsten zum Tode führende infektiologische Erkrankungen dar.**

**Symptomatik.** Leitsymptome sind meist Husten mit Auswurf und Fieber. Des Weiteren treten Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Kopf- und Gliederschmerzen, starkes Krankheitsgefühl, Dyspnoe, Hyperpnoe, Tachykardie, atemabhängige thorakale Schmerzen bei pleuritischer Reizung auf.

- **Die typische Pneumonie verläuft im Gegensatz zur atypischen eher akut und hoch fieberhaft.**

**Diagnostik.** Anamnese (Verlauf, Auslandsaufenthalte), körperlicher Untersuchung (Auskultation, Perkussion);

Blutdruck, Puls, Temperatur), Laborroutine (Blutbild, CRP), Sputum- und Blutkulturen zum Erregernachweis, Antibiotogramm. Die Farbe des Sputums kann Hinweise auf die Ätiologie der Pneumonie geben: Bei viralen Infekten herrscht eher ein weißlich-klares Sekret, bei bakteriellen dagegen eher ein gelblich-zäher Auswurf vor.

- **Hämatopnoe sollte immer auch an Tuberkulose denken lassen.**

Bei unproduktivem Husten kann ein provoziertes Sputum mittels NaCl-Inhalation induziert werden.

Die Röntgenthoraxübersichtsaufnahme in 2 Ebenen hat in der Diagnostik den höchsten Stellenwert, ggf. kann ergänzend eine radiologische Schnittbilddiagnostik notwendig werden. Zur Verlaufskontrolle von Pleuraergüssen eignet sich besonders die Sonographie der Pleura. Bei schweren Verläufen kann zum Erregernachweis und zur Differenzialdiagnose die Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage und ggf. Biopsie herangezogen werden. Nur bei bereits mehr als 7 Tage bestehenden Verläufen ist ein indirekter Nachweis von pneumotropen Erregern durch Antikörpersuche sinnvoll.

**Differenzialdiagnose.** Nach Abheilung sollte ein Tumor durch eine Röntgenthoraxkontrolle ausgeschlossen werden.

**Therapie.** Jüngere Patienten in gutem Allgemeinzustand ohne Begleiterkrankungen können auch ambulant behandelt werden, sofern eine häusliche Versorgung gewährleistet ist. Andernfalls sollte zumindest die Initialtherapie im Krankenhaus erfolgen. Im Vordergrund stehen zunächst Allgemeinmaßnahmen wie ausreichende Flüssigkeitszufuhr, körperliche Schonung, schleimlösende Maßnahmen mit Atemgymnastik sowie Inhalation.

**! Cave**

Eine Kombination von Schleimlösern und Antitussiva sollte bei produktivem Husten unterbleiben.

Eine aggressive Fiebersenkung mit Antipyretika sollte vermieden werden, um einerseits die physiologischen Abwehrprozesse des Körpers zu unterstützen und andererseits den Patienten nicht durch stark schwankende Körpertemperaturen weiter zu schwächen. Nach Gewinnung von Material zur Erregerdiagnostik folgt in der Regel eine kalkulierte antibiotische Therapie. Wichtigstes Kriterium bei der Medikamentenauswahl ist der Modus der Akquirierung. So sind Makrolide bei ambulant erworbener Pneumonie bei Patienten ohne Grunderkrankungen Therapie der Wahl. Bei nicht zeitgerecht ansprechender Therapie muss eine Resistenz oder Fehldiagnose erwogen werden.

**4.1.3.3 Tuberkulose**

**Synonym.** Schwindsucht.

**Definition.** Durch Mykobakterien hervorgerufene Infektionskrankheit. Die Tuberkulose ist eine chronische Erkrankung der Lungen, die aber auch andere Organe des Körpers betreffen kann. Die Erstbeschreibung der Tuberkuloseerreger erfolgte 1882 durch Robert Koch, der nachwies, dass die Mykobakterien in kausalem Zusammenhang mit der Schwindsucht stehen.

**Ätiopathogenese.** Als *Mycobacterium-tuberculosis*-Komplex werden die Haupterreger *M. tuberculosis*, *M. bovis* und *M. africanum* zusammengefasst. Hauptreservoir bildet der Mensch, bei *M. bovis* zusätzlich auch das Rind. Bei Immunsupprimierten, v. a. HIV-Patienten spielt auch der Erreger der Geflügeltuberkulose (*M. avium*) eine gewisse Rolle. Mykobakterien sind schlanke, lange, obligat aerobe, säurefeste und sporenlose Stäbchenbakterien mit langer Generationszeit und hoher Umweltresistenz durch eine Zellwand mit hohem Gehalt an Lipiden, Wachsen und Fettsäuren. Pathogenetisch bedeutsam ist daneben die Fähigkeit zur intrazellulären Vitalpersistenz, wodurch eine ausgeprägte zelluläre Immunantwort induziert wird.

Hauptansteckungsquelle sind Patienten mit offener Lungentuberkulose, die die Erreger per Tröpfcheninfektion verbreiten. Erregerhaltige Aerosole von 1–5 µm gelangen in die basalen Alveolen.

➤ Je nach Umgebungsbedingungen werden von einem Patienten mit offener Tuberkulose 210 weitere Personen infiziert.

Können Mykobakterien mikroskopisch in Sputum, bronchoalveolärer Lavage (BAL) oder Magensaft nachgewiesen werden, besteht ein deutlich höheres Infektionsrisiko als bei Patienten, bei denen die Erreger nur kulturell oder mittels PCR diagnostiziert werden können.

➤ Unter einer wirksamen antituberkulostatischen Therapie besteht nach 2–3 Wochen kein relevantes Ansteckungsrisiko mehr.

Von einer extrapulmonalen Tuberkulose geht praktisch kein Infektionsrisiko aus, auch wenn die Mykobakterien in Urin oder anderen Körperausscheidungen nachgewiesen werden können. Zwar ist der Mensch auch für die Rindertuberkulose empfänglich, allerdings kommt dieser Ansteckungsquelle zumindest in Deutschland durch Pasteurisierung der Milch und tuberkulosefreie Rinderbestände keine Bedeutung mehr zu.

**Epidemiologie.** Etwa ein Drittel der Weltbevölkerung ist mit *M.-tuberculosis*-Komplex infiziert. Weltweit kommt es zu rund 100 Mio. Neuinfektionen und 8 Mio. Neuerkrankungen pro Jahr. 5–10% der Infizierten erkranken im Laufe ihres Lebens an Tuberkulose. Mit 2–3 Mio. Todesfällen pro Jahr ist die Tuberkulose die weltweit am häufigsten zum Tode führende Infektionskrankheit bei Jugendlichen und Erwachsenen. Die Erkrankung gilt als eine Erkrankung der Ballungszentren und der Armut und findet sich hauptsächlich dort, wo rasches Bevölkerungswachstum und schlechte medizinische Versorgung (Slums, Krieg, Vertreibung) aufeinander treffen. In Deutschland zählen zur Risikopopulation Kontaktpersonen zu Tuberkulosepatienten, Obdachlose, Alkohol-/Drogenabhängige sowie Patienten mit geschwächtem Immunsystem, hauptsächlich durch HIV, aber auch Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz oder Leberzirrhose. Entsprechend dem Infektionsschutzgesetz sind der Tod oder die behandlungsbedürftige Erkrankung (mit oder ohne Erregernachweis) nach § 6 IfSG meldepflichtig.

**Symptomatik.** Unterschieden wird:

- **Primärtuberkulose:** In Abhängigkeit von Infektionsdosis, Virulenz und Immunstatus kommt es nach etwa 6 Monaten zur Primärtuberkulose. Pathogenetisch findet sich ein entzündliches pulmonales Infiltrat (Primäraffekt), das zusammen mit dem regionalen reagierenden Lymphknoten den Primärkomplex bildet. Nach diesem meist symptomarmen Verlauf endet für die meisten Patienten die Erkrankung.
- **Progressive Primärtuberkulose:** Manchmal verläuft sie aber auch progressiv mit Fieber, Gewichts-

verlust, hämatogener oder lymphogener Erregeraussaat, tuberkulösen Meningitis, Pleuritis exsudativa und disseminierten, stecknadelgroßen pulmonalen Herden (Miliartuberkulose).

- **Postprimäre Tuberkulose:** Da die Erreger in den Granulomen jahrelang überleben können, kann es im Alter oder nach Schwächung des Immunsystems zu Reaktivierungen kommen. Die Patienten zeigen neben der Allgemeinzustandsverschlechterung eine B-Symptomatik (Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß), Husten, Dyspnoe oder ein Erythema nodosum. Mögliche Komplikationen der Lungentuberkulose sind Hämoptysen oder Pneumothorax.
- **Extrapulmonale Tuberkulose:** Die Lymphknotentuberkulose stellt die häufigste Variante der extrapulmonalen Tuberkulose dar, die aber auch Darm (meist durch Verschlucken der Erreger bei offener Lungentuberkulose), Peritoneum (nach hämatogener Aussaat oder Abszedierung/Perforation mesenterialer Lymphknoten), Urogenitalregion/Niere (sterile Pyurie), seltener auch Knochen und Gelenke oder Nebennieren betreffen kann. Auch Hautveränderungen können durch die Tuberkulose-Bakterien selbst oder bei den sog. Tuberkuliden abakteriell durch immunologische Prozesse im Verlauf der hyperergen Phase einer Tuberkulose hervorgerufen werden.

#### ! Cave

Jeder länger als 3 Wochen bestehende Husten sollte weiter abgeklärt werden. Blutiger Auswurf muss sofort Anlass zur weiterführenden Diagnostik geben. Jede Pneumonie, die trotz Antibiotikagaben nicht zeitgerecht abheilt, ist tuberkuloseverdächtig.

**Diagnostik.** Neben der Anamnese kommt der Röntgen-thoraxaufnahme, ggf. Thorax-CT diagnostische Bedeutung zu. Als Screeninguntersuchung wird häufig die Tuberkulinreaktion (Tine-Test oder der zuverlässigere Mendel-Mantoux-Test) herangezogen, wobei diese Tests auch nach der, inzwischen in Deutschland nicht mehr empfohlenen, BCG-Impfung positiv sind.

#### Mendel-Mantoux-Test

Beim Mendel-Mantoux-Test (GT-10) werden 0,1 ml einer definierten Proteinmenge streng intrakutan in die Volarseite eines Unterarms gespritzt. Dabei muss eine Quaddel entstehen, die innerhalb weniger Minuten wieder verschwindet. Etwas oberhalb wird meist 0,1 ml des Lösungsmittel als Negativkontrolle gespritzt. Der Test wird nach 48 und 72 h abgelesen und ist positiv, sofern sich eine Rötung mit Induration von mindestens 5 mm Durchmesser zeigt. Ein positiver Test zeigt lediglich eine Exposition zum Erreger, sei es durch früheren Kontakt, BCG-Impfung oder aktive Infektion.

Bei Verdacht auf eine Miliartuberkulose bzw. generalisierte Tuberkulose werden ggf. eine Funduskopie (Nachweis von Chorioidtuberkeln), Lumbalpunktion, Laparo-/Thorakoskopie durchgeführt. Goldstandard bleibt der mikroskopische Nachweis der Mykobakterien (Ziehl-Neelsen-Färbung oder Fluoreszenzmikroskopie nach Auraminfärbung) aus Sputum oder BAL, jedoch müssen dazu mindestens  $10^4$  Bakterien/ml Untersuchungsmaterial vorhanden sein. Parallel werden Teile der Proben auf Fest- und Flüssigmedien kultiviert. Einerseits steigt damit die Empfindlichkeit (bis 10 Erreger/ml Material), andererseits müssen damit Resistenztestungen erfolgen. Bei offener Lungentuberkulose erwartet man auch Bakterien im Nüchternmagensaft, jedoch gibt es auch zahlreiche falsch-positive Ergebnisse durch apathogene Mykobakterien. Die PCR lässt sich für epidemiologische Fragestellungen und zur Abgrenzung von apathogenen Spezies einsetzen, ist aber zur Therapiekontrolle nicht geeignet.

**Therapie.** Behandlungsziel ist eine signifikante Reduktion der Infektiosität und die Verbesserung der Symptomatik bis zur Ausheilung. Dazu sollte immer eine Kombinationstherapie über mindestens 6 Monate gewählt werden. Bei der Standardtherapie wird zunächst über 2 Monate mit 4 der 5 **First-line-Medikamente** (INH [Isonicotinsäurehydrazid] + RMP [Rifampicin] + PZA [Pyrazinamid plus EMB [Ethambutol] oder plus SM [Streptomycin]), dann über 4 Monate mit 2 Medikamenten (INH + RMP) behandelt. Kontaktpersonen können ggf. mit Rifampicin prophylaktisch therapiert werden. Der Therapiekontrolle und dem Management der unerwünschten Arzneimittelwirkungen kommt eine besondere Bedeutung zu, da die First-line-Medikamente nur nach sorgfältiger Abwägung ab-/umgesetzt werden sollten.

#### Mykobakterien mit Resistenz gegen Antituberkulotika

Ein zunehmendes Problem stellt die MDR-(»multi-drug-resistant«-)Tuberkulose dar. Ein Tbc-Isolat gilt dann als MDR, wenn es mindestens gegen die beiden wichtigsten First-line-Medikamente (INH und RMP) Resistenzen aufweist. Dabei wird zwischen primärer Resistenz (Infektion mit bereits resistentem Keim) und sekundärer Resistenz (Entwicklung unter Selektionsdruck der Therapie) unterschieden. In Deutschland sind mindestens 2% der klinischen Isolate als MDR einzustufen. Bei Patienten aus osteuropäischen Staaten, Mittel- und Südamerika sowie Afrika ist mit deutlich höheren Prävalenzen zu rechnen. Ist der Tuberkuloseerreger auch gegen Reserveantibiotika resistent, spricht man von XDR-Stämmen (»extensively drug resistant tuberculosis«).

## In Kürze

## Klinische Infektiologie

- Tuberkulose**
- Symptomatik: produktiver Husten über mehr als 3 Wochen, B-Symptomatik (Gewicht ↓, Fieber, Nachtschweiß). Verlaufformen primär, progressiv primär, postprimär, extrapulmonal. Bei HIV-Koinfektion oft atypische klinische Bilder
  - Ätiologie: Infektion mit Mycobacterium-tuberculosis-Komplex, aerogene Übertragung, endogene Reinfektion
  - Diagnostik: Anamnese, Tuberkulinreaktion, Sputum/BAL, Röntgenthorax, ggf. Thorax-CT
  - Therapie: Kombination über mindestens 6 Monate der First-line-Medikamente INH (Isonicotinsäurehydrazid), RMP (Rifampicin), PZA (Pyrazinamid), EMB (Ethambutol), SM (Streptomycin). Möglichst nicht umsetzen
- Mykobakterien mit Resistenz gegen Antituberkulotika**
- MDR (mindestens Resistenzen gegen INH und RMP) und XDR (»extensively drug resistant tuberculosis«) zunehmend

## 4.1.3.4 HIV-Infektion

**Definition.** Krankheitskomplex als Folge einer Infektion mit dem humanen Immunschwäche Virus (HIV). Neben opportunistischen Infektionen als Folge der erworbenen Immunschwäche kommt es auch direkt durch HIV zu Krankheitserscheinungen.

**Ätiopathogenese.** Das Humane Immundefizienz-Virus (HIV) gehört zur Gruppe der RNA-Viren, Familie Retroviridae. Während HIV-Typ 1 weltweit verbreitet ist, kommt der seltenere HIV-Typ 2 vor allem in Afrika vor.

**Symptomatik.** Je nach Klinik und Anzahl der CD4-Lymphozyten (CD4-Count) werden nach der klassischen CDC-Einteilung von 1993 in einer Matrix aus Klinik und Labor 9 Gruppen (A1C3) und 3 Stadien (I–III) unterschieden (Tab. 4.7):

- Die klinische **Kategorie A** umfasst die asymptomatische sowie die akute HIV-Infektion (ARS, akutes retrovirales Stadium).
- Zur **Kategorie C** zählen HIV-positive Patienten mit sog. AIDS-definierenden Erkrankungen wie PCP (Pneumocystis-carinii-Pneumonie), Toxoplasma-Enzephalitis, Tuberkulose, Infektionen mit Mycobacterium-avium-Komplex, Kaposi-Sarkom, invasivem Zervixkarzinom oder PML (progressive multifokale Leukenzephalopathie).
- Bestimmte Erkrankungen wie oropharyngeale Candida-Infektionen, die noch nicht in Kategorie C fallen, aber ursächlich der Immundefizienz zugeordnet werden, definieren die **Kategorie B**.
- Für die **Laborklassifikation 1–3** ist die Höhe der CD4-Lymphozyten ausschlaggebend.

Tab. 4.7. CDC-Klassifikation der HIV-Infektion

	Klinik		
CD4-Count	A	B	C
1 (>500/μl)	I	I	I
2 (200–500/μl)	I	II	II
3 (<200/μl)	II	II	III

Die Klassifizierung berücksichtigt die Kriterien bei der Erstdiagnose. Steigen später unter einer Therapie z. B. die Lymphozyten wieder an, wird nicht von z. B. A3 auf A2 umgestuft.

Die Infektion durchläuft regelhaft, jedoch nicht immer 4 Stadien:

- **Akutes retrovirales Syndrom (ARS):** Bei rund 2/3 der HIV-Infizierten kommt es 3–4 Wochen nach der Ansteckung zu einem mononukleoseartigen Krankheitsbild mit generalisierter Lymphadenopathie, morbilliformen-makulopapulösem Exanthem oder mukokutanen Ulzerationen. Auch eine Meningoenzephalitis ist typisch. Die Symptomatik wird oft nicht richtig eingeschätzt.
- **Klinische Latenzphase:** Nach Stabilisierung der CD4-Lymphozyten und Suppression der Viruslast durch das Immunsystem folgt ein unterschiedlich langes asymptomatisches Stadium.
- **Generalisierte Lymphadenopathie:** Etwa 2 von 5 HIV-Infizierten entwickeln vor Übergang in das

Vollbild AIDS eine generalisierte Lymphadenopathie, zu der im Verlauf eine B-Symptomatik mit Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsabnahme und Leistungsknick hinzutreten kann.

- **AIDS:** Mit dem Auftreten von bestimmten opportunistischen Infektionen und AIDS-definierenden Malignomen beginnt das Vollbild der chronischen, letal verlaufenden Infektion.

**Diagnostik.** HIV-1/2-Antikörper lassen sich etwa 6 Wochen nach Infektion nachweisen. Der routinemäßige HIV-Test (vulgo AIDS-Test) ist ein sehr sensitiver Antikörper-Suchtest (meist EIA). Positive Resultate müssen durch ein anderes Testverfahren mit hoher Spezifität (meist Westernblot) vor Freigabe des Testergebnisses bestätigt werden. Serologisch kann auch der HIV-Typ differenziert werden. Weiterhin kann mittels PCR ein qualitativer oder (häufiger) quantitativer Genomnachweis erfolgen.

- **Klinik, Viruslastbestimmung (»viral load«) und CD4-Helferzahl (Lymphozytentypisierung) bilden wichtige Kriterien für den Beginn und die Verlaufsbeurteilung einer Therapie.**

**Therapie.** Die Therapiemöglichkeiten haben sich durch neue Medikamentenzulassungen seit 1996 deutlich verbessert. Die Infektion ist heute behandelbar, aber bisher nicht heilbar. Während man in der Prä-HAART-Ära oft nur ein Monotherapeutikum verwenden konnte, ist der heutige Therapiestandard (HAART; »highly active antiretroviral therapy«) eine Kombinationstherapie von mindestens 3 Wirkstoffen. Ziel ist die Suppression der »viral load« unter Nachweisgrenze und eine ausreichend hohe CD4-Zahl, um die asymptomatische Phase möglichst weit auszudehnen. Der richtige Zeitpunkt zum Therapiebeginn ist von vielen Faktoren (soziales Umfeld, Adhärenz, Nebenwirkungen, Koinfektionen, Begleiterkrankungen etc.) abhängig und immer eine Einzelfallentscheidung. Als Anhaltspunkt kann bei asymptomatischen Patienten eine CD4-Zahl zwischen 250 und 300/μl gelten. Die Hauptgruppen der antiretroviralen Medikamente sind:

- **Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI):** z. B. EFV, Efavirenz, Sustiva
- **Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI):** z. B. AZT, Zidovudin, Retrovir
- **Protease-Inhibitoren:** z. B. IDV, Indinavir, Crixivan
- **Fusionsinhibitoren:** z. B. T-20, Enfuvirtide, Fuzeon

#### 4.1.3.5 Sepsis, Systemic inflammatory response syndrome (SIRS)

**Definition. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS):** systemische Entzündungsreaktion des Körpers ausgehend von einem Entzündungsherd hervorgerufen durch Freisetzung von proinflammatorischen Mediatoren wie Interleukin-1 und -8 sowie Tumornekrosefaktor. Dabei ist der Mechanismus der Entzündungsreaktion, nicht aber der Auslöser entscheidend. Es gibt nichtinfektiöse (z. B. Gewebstraumata) und infektiöse Ursachen von SIRS. **Sepsis:** Erregerbedingtes SIRS, d. h. Sonderform des SIRS.

**Ätiopathogenese.** Geschätzt wird, dass es bei 8 % der Krankenhausaufenthalte im Verlauf zu einem SIRS kommt (■ Abb. 4.1). Ein Erregernachweis durch Blutkultur gelingt nur in ca. 30% der Fälle. Die meisten Fälle von Sepsis werden durch nosokomiale Infektionen verursacht. Ein wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung eines SIRS oder einer Sepsis ist eine eingeschränkte Immunsituation des Patienten (Alter, Tumorerkrankungen, erworbene Immunschwäche).

- **Die Letalität des SIRS liegt bei 25%; die des septischen Schocks, trotz allen zur Verfügung stehenden intensivmedizinischen Maßnahmen, bei 50%.**

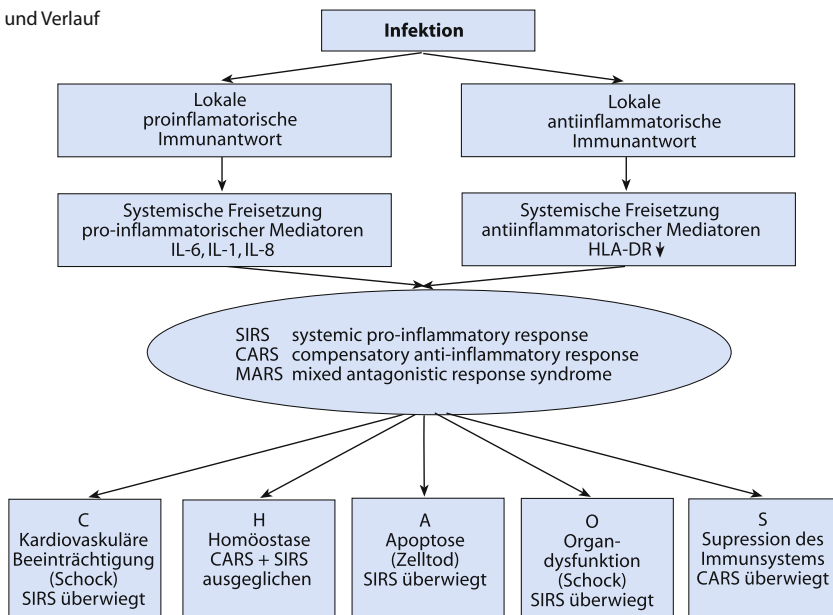
Je nach Eintrittspforte werden bei einer Sepsis verschiedene Erreger gefunden (■ Tab. 4.8.).

**Symptomatik.** Klinisch treten Fieber oder Hypothermie, Tachykardie, Hypotonie und Tachypnoe auf. Im Blutbild kommt es zur Leukozytose oder zur Leukopenie, die Entzündungswerte steigen an, die Gerinnungssituation gerät außer Kontrolle. Dies kann zur disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) führen. Es kommt zur Laktazidose und im septischen Schock zur Funktionsstörung von vielen Organsystemen.

**Diagnostik.** Klinik, körperliche Untersuchung, klinisches Labor, bildgebende Verfahren (Sonographie, Röntgen, CT, MRT), insbesondere aber der kulturelle Erregernachweis aus Blut, Wundabstrich und Urin.

**Therapie.** Therapeutisch muss nach Möglichkeit umgehend eine Herdsanierung durch Punktion oder chirurgische Intervention erfolgen. Nach Abnahme mehrerer Blutkulturen wird eine kalkulierte parenterale antibiotische Therapie entsprechend dem zu erwartendem Erregerspektrum gegeben, die später nach Antibiotogramm umgestellt werden kann.

■ **Abb. 4.1.** Pathogenese und Verlauf der Sepsis



### ! Cave

Auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr muss geachtet werden.

Durch eine Leckage der Gefäßendothelien kommt es zu Flüssigkeitsverlusten ins Interstitium. Zum Teil kann es nötig werden, mehr als 10 l kristalliner Lösungen zu infundieren. Dies verbessert die Prognose der Patienten entscheidend.

Bei Hb-Abfall kommen auch Erythrozytenkonzentrate zum Einsatz. Die adjuvante Gabe von Immunglobulinen wird derzeit nur beim streptokokkenbedingten toxischen Schocksyndrom empfohlen. Zur Verhinderung einer Verbrauchskoagulopathie werden niedermolekulare Heparine gegeben. Bei schweren Verläufen müssen die Patienten intensivmedizinisch überwacht werden. Kommt es zum Organversagen können invasive Nierenersatzverfahren, invasive und nichtinvasive Beatmung oder parenterale Ernährung notwendig werden.

#### 4.1.3.6 Toxisches Schocksyndrom (TSS)

**Definition.** Intoxikation mit Exotoxinen von *Staphylococcus aureus* oder Streptokokken, die zu Fieber, Schocksymptomatik und schließlich Multiorganversagen führen.

**Ätiopathogenese.** TSS wurde in den USA häufig im Zusammenhang mit der Benutzung von extrem saugfähigen Tampons beobachtet. Die Bakterien gelangen

mit dem Tampon in die Scheide und können sich dort unter sehr guten Bedingungen vermehren. Das Toxin gelangt über die Schleimhaut in den Kreislauf. Extrem saugfähige Tampons wurden in Deutschland kaum verkauft, daher ist das Krankheitsbild hierzulande im Zusammenhang mit der Monatshygiene recht selten. Als Eintrittspforte können aber auch Wunden jeglicher Art dienen.

#### Streptokokkenschocksyndrom (STSS)

Auch im Zusammenhang mit Streptokokkeninfektionen kann eine ähnliche Symptomatik, die lebensgefährliche nekrotisierende Faszitis, auftreten. Als Risikogruppen für ein Streptokokkenschocksyndrom (STSS) gelten Immunsupprimierte, Patienten mit Durchblutungsstörungen und Diabetiker. Das Krankheitsbild beginnt oft mit Fieber und einem kleinfleckigen diffusen Exanthem und kann zum Multiorganversagen führen.

**Symptomatik.** Gelangt das Toxin in den Kreislauf, kommt es zu Symptomen wie Hypotonie, Desorientiertheit, Fieber, feinfleckigem Exanthem (zum Teil mit palmarer Hautschuppung), gastrointestinaler Symptomatik, septischem Schock bis hin zur disseminierten intravasalen Gerinnung.

**Therapie.** Die Eintrittspforte muss umgehend saniert werden (Tampon entfernen, Abszesse chirurgisch entlasten). Als Antibiose können Cephalosporine der dritten Generation gegeben werden.



**Tab. 4.8.** Erregerspektrum nach Sepsisform.  
(Nach Hahn et al. 2004)

Sepsisform	Erreger
Urosepsis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Escherichia coli</li> <li>Andere Enterobakterien</li> <li>Seltener Pseudomonas spp.</li> </ul>
Venenkathetersepsis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Staphylococcus aureus</li> <li>Koagulase-negative Streptokokken</li> <li>(Candida)</li> </ul>
Postoperative Wundsepsis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Staphylococcus aureus</li> <li>Pyogene Streptokokken</li> <li>Enterobakterien</li> </ul>
Sepsis bei Cholangitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Escherichia coli</li> <li>Andere Enterobakterien</li> <li>Enterokokken</li> <li>Anaerobier (Bacteroides, Kokken)</li> </ul>
Puerperalsepsis Septischer Abort	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pyogene Streptokokken</li> <li>Staphylococcus aureus</li> <li>Enterobakterien</li> <li>Anaerobier</li> </ul>
Sepsis bei Pneumonie Sepsis bei Lungenabszess	<ul style="list-style-type: none"> <li>Streptococcus pneumoniae</li> <li>Klebsiellen</li> <li>Anaerobier</li> <li>Staphylococcus aureus</li> <li>Nokardien (bei Immunsuppression)</li> </ul>
Sepsis der Enteritis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Salmonellen</li> <li>Campylobacter</li> <li>Yersinien</li> <li>Aeromonas hydrophila</li> </ul>

#### 4.1.3.7 Virushepatitiden

##### Akute Hepatitis

**Definition.** Akute Entzündung des Lebergewebes durch hepatotrope Viren.

**Ätiopathogenese.** Hepatitis-A- bis -E-Viren verursachen eine diffuse, nichteitrige Leberentzündung. Da die Viren verschiedenen Virusfamilien angehören, besteht keine Kreuzimmunität. Während Hepatitis-A- und -E-Viren (HAV, HEV) fäkal-oral übertragen werden, können sich Infektionen mit HBV und HCV über Blutprodukte, sexuell oder perinatal verbreiten. Das HDV ist allein nicht replikationsfähig und tritt nur als Koinfektion oder Superinfektion einer Hepatitis-B-Virus-Infektion auf.

**Symptomatik.** Die Klinik verläuft bei allen Erregern gleich, in den meisten Fällen vor allem bei Kindern asymptomatisch. Unterschieden werden:

- **Prodromalstadium:** Wenige Tage nach der Infektion können grippale Symptome, gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Druckschmerz über der Leber, selten Diarrhö) imponieren. Bei der Hepatitis B kann es durch Immunkomplexbildung zu Arthralgien und einem Exanthem kommen.
- **Hepatitis:** Während in den meisten Fällen (Erwachsene >2/3, Kinder >9/10) anikterische Verläufe resultieren, kann es zur Dunkelfärbung des Urins, Entfärbung des Stuhls, Skleren-/Hautikterus und Juckreiz kommen (ikterischer Verlauf). Manchmal tritt auch eine Hepato-(spleno)-megalie oder Lymphknotenschwellung hinzu.

Mögliche **Komplikationen** sind:

- In etwa 5% der Fälle kommt es zum starken Anstieg von Bilirubin und Cholestaseparametern. Diese **cholestatiche Verlaufsform** hat meist eine günstige Prognose.
- Bei der **protrahiert** verlaufenden oder **rezidivierenden Hepatitis** (länger als 3 Monate bestehende Transaminasenerhöhung) ist das Risiko zur Entwicklung einer chronischen Verlaufsform dagegen erhöht.
- Sehr selten ist die **fulminante Hepatitis** mit Ikterus, Gerinnungs- und Bewusstseinsstörungen. Diese Form ist insbesondere bei Schwangeren mit Hepatitis E gefürchtet.

**Diagnostik.** Laborchemisch findet sich eine Transaminasenerhöhung bis 3.000 U/l, bei ikterischem Verlauf eine Bilirubinerhöhung sowie bei cholestischem Verlauf eine Erhöhung von  $\gamma$ -GT und alkalischer Phosphatase.

**Differenzialdiagnose.** Leberentzündung bei anderen Infektionserregern wie Epstein-Barr- oder Zytomegalievirus, bei Immunsuppression auch Herpes-simplex- oder Varizella-zoster-Virus. Manchmal auch Transaminasenanstieg bei Arbovirosen (Gelbfieber, Dengue), bakteriellen (Bruzellose, Leptospirose) oder parasitären (Malaria, Bilharziose, Echinokokkose) Infektionen. Häufig sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen oder Alkohol Ursache einer Hepatitis. Selten dagegen sind autoimmune Prozesse, primär biliäre Zirrhose oder Tumoren.

**Therapie.** Hepatitis A und E werden rein symptomatisch behandelt, ebenso zunächst eine akute Hepatitis B. Bei der Therapie der akuten Hepatitis C wird hochdosiert Interferon- $\alpha$  appliziert. Der frühzeitige Therapiebeginn kann die Wahrscheinlichkeit einer Chronifizierung vermindern.

## Chronische Hepatitis

**Ätiopathogenese.** Während die Hepatitis A und E immer ausheilen, können bei der Hepatitis B resp. B/D und C chronische Verläufe auftreten. Unterschieden werden dabei:

- Asymptomatischer Virusträger (Carrier) mit guter Prognose
- Chronische Hepatitis mit geringer entzündlicher Aktivität und guter Prognose
- Chronische Hepatitis mit hoher entzündlicher Aktivität und Gefahr der Entwicklung von Leberzirrhose und primärem Leberzellkarzinom, insbesondere bei Kokarzinogenen

**Therapie.** Hepatitis A und E werden rein symptomatisch behandelt.

Bei **chronischer Hepatitis B** wird Interferon- $\alpha$  eingesetzt. Nukleosidanaloge wie Lamivudin sind im Vergleich zur Interferontherapie besser verträglich und führen somit auch seltener zu Therapieabbrüchen. Da eine Hepatitis D immer eine Hepatitis-B-Virus-Infektion voraussetzt, ist eine spezifische Hepatitis-B-Therapie auch gegen Hepatitis D wirksam.

Bei der **chronischen Hepatitis C** wird eine Kombination aus Ribavirin und pegyliertem Interferon- $\alpha$  (bis zu 48 Wochen) gegeben. Der anhaltende Therapieerfolg ist je nach Hepatitis-C-Virus-Typ unterschiedlich und liegt im durchschnittlich um 50%.

### 4.1.3.8 Gastroenteritis

**Definition.** Durch unterschiedliche Erreger verursachte Infektionskrankheit des Magen-Darm-Traktes.

**Ätiopathogenese.** Ätiologisch stehen virale Erreger wie Noro- oder Rotaviren im Vordergrund, jedoch verursachen auch Bakterien und/oder deren Toxine, Pilze und Parasiten eine Infektion des Magen-Darm-Traktes (■ Abb. 4.2). Differenzialdiagnostisch sind bei längeren Verläufen neben tumorösen Erkrankungen und Somatisierungsstörungen unbedingt chronisch entzündliche Darmerkrankungen abzuklären.

**Symptomatik.** Leitsymptome sind Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, abdominale Schmerzen, Diarrhö und manchmal Fieber. Selten kann eine ausgeprägte Gastroenteritis auch als akutes Abdomen imponieren.

#### ! Cave

Insbesondere kleine Kinder und alte Menschen sind durch den teils massiven Flüssigkeitsverlust vital gefährdet.

**Diagnostik.** Wichtigste diagnostische Maßnahme ist nach der ausführlichen Anamnese die Stuhluntersuchung auf pathogene Keime und bei länger andauernden Beschwerden auch auf Parasiten. Nach Tropen- oder Auslandsaufenthalten muss das diagnostische Spektrum entsprechend erweitert werden. Sofern die Klinik des Patienten und die Laborerreichbarkeit es zulassen, kann eine Frischstuhluntersuchung versucht werden. Als bildgebende Verfahren kommen Sonographie des Abdomens, untere und obere Intestinoskopie mit Histologiegewinnung, ggf. auch MRT- oder CT-Untersuchung zum Einsatz. Bei fieberhaften Verläufen sollten auch Blutkulturen abgenommen werden. Infektionsserologische Untersuchungen sind nur bei länger andauernden Beschwerden sinnvoll.

**Differenzialdiagnose.** Differenzialdiagnostisch sind bei längeren Verläufen neben tumorösen Erkrankungen und Somatisierungsstörungen unbedingt chronisch entzündliche Darmerkrankungen abzuklären.

**Therapie.** Symptomatische Maßnahmen mit Flüssigkeitsersatz, Regulation von Elektrolythaushalt, Nahrungskarenz mit anschließendem vorsichtigen Kostenaufbau.

#### ! Cave

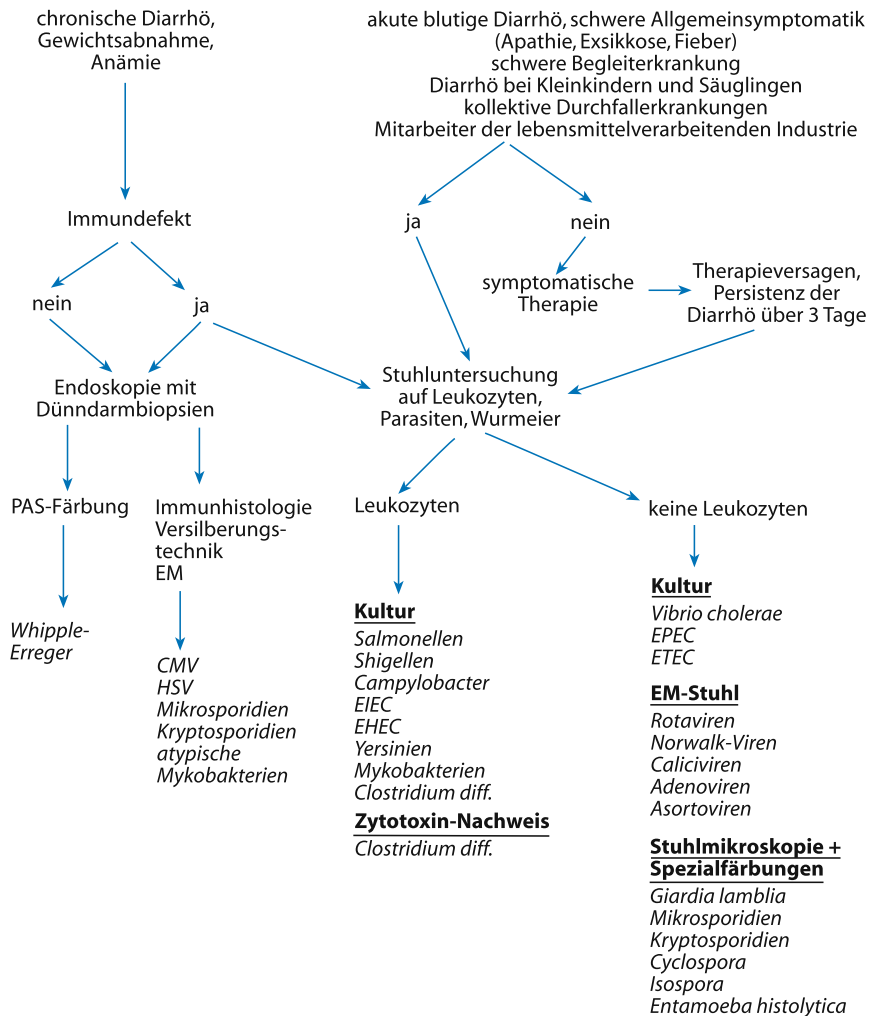
Die Gabe von Antibiotika kann zu einer Verlängerung der Erregerausscheidung führen. Antibiotika werden daher nur bei schweren klinischen Verläufen gegeben.

### 4.1.3.9 Harnwegsinfektionen

**Definition.** Durch Aszension von Keimen über die Harnwege oder seltener durch hämatogene Streuung können Infektionen der Nieren und der ableitenden Harnwege entstehen.

**Ätiopathogenese.** Harnwegsinfektionen betreffen Frauen aufgrund der anatomischen Gegebenheiten wesentlich häufiger als Männer. Im Alter nehmen sie sowohl bei Männern als auch bei Frauen an Häufigkeit zu. Bei wiederholt auftretenden Harnwegsinfektionen muss nach prädisponierenden Faktoren gesucht werden, z. B. Steinleiden, vesikouretraler Reflux, Blasenfunktionsstörungen, Obstruktion der Harnwege, Diabetes mellitus, Gicht, Analgetikaabusus, Exsikkose, Immunschwäche, Einbringen von Fremdmaterial in die Harnwege (Blasenkateter). Je nach Lokalisation werden Urethritis, Zystitis oder Pyelonephritis unterschieden.

Meist handelt es sich um eine Infektion durch aufsteigende Darmkeime (>75% E. coli). Im Zusammenhang mit nosokomialen Infektionen werden aber auch



■ **Abb. 4.2.** Flussdiagramm für das diagnostische Vorgehen bei gastrointestinalen Infektionen

andere Keime wie Staphylokokken und *Pseudomonas aeruginosa* regelmäßig nachgewiesen.

Junge Frauen leiden nach Geschlechtsverkehr gelegentlich an der sog. **Honeymoon-Zystitis**, vielfach durch *Staphylococcus saprophyticus* hervorgerufen. Eine postkoitale Miktion kann das Risiko einer Zystitis senken.

**Symptomatik.** Die Infektion der Harnwege kann asymptomatisch verlaufen und wird dann nur als Zufallsbefund entdeckt. Bei symptomatischen Harnwegsinfektionen leiden die Patienten an Dysurie (Schmerzen beim Wasserlassen), Pollakisurie (häufiger Harnrang, ohne dass die Urinmenge zunimmt) und Nykturie (nächtliches Wasserlassen). Bei schweren Ver-

läufen können Fieber, Flankenschmerz, abdominelle Schmerzen und allgemeines Krankheitsgefühl hinzukommen. Zudem kann es zu einer Mikro- oder Makrohämaturie kommen.

### ! Cave

Als Komplikation ist eine Urosepsis gefürchtet.

**Diagnostik.** Im Urinstatus ist die Ausscheidung von weißen und evtl. auch von roten Blutzellen erhöht. Nitrat im Urin findet sich bei vielen bakteriellen Harnwegsinfektionen. Im Urinsediment sind bei Mitbeteiligung der Niere Zylinder nachweisbar. Ab einer Keimausscheidung von  $10^5$ /ml Mittelstrahlurin liegt eine signifikante Bakteriurie vor. Ein Erregernachweis mit Anti-

biogramm ist besonders bei rezidivierend auftretenden Harnwegsinfekten anzustreben. Hierbei ist eine möglichst kontaminationsarme Probenentnahme notwendig. In Einzelfällen kann es notwendig sein, den Urin mittels Einmalkatheterismus oder durch Blasenpunktion zu gewinnen.

Als bildgebende Untersuchung hat die Sonographie den höchsten Stellenwert. Je nach Fragestellung wird ein i.v. Urogramm oder radiologische Schnittbildagnostik eingesetzt.

**Differenzialdiagnose.** Nicht alle Harnwegsinfektionen sind durch Darmbakterien verursacht. Gelingt keine Anzucht von Keimen, muss insbesondere bei geschwächter Immunlage des Patienten eine Urogenitaltuberkulose oder eine virale Zystitis, z. B. durch Adenoviren in Erwägung gezogen werden. Bei ent-

sprechender Anamnese ist auch eine Blasenbilharziose denkbar.

**Therapie.** Der einfache Harnwegsinfekt wird antibiotisch mit Gyrasehemmern oder Aminopenicillinen behandelt. Komplizierte Harnwegsinfektionen sollten stationär abgeklärt und behandelt werden.

➤ **Unkomplizierte Harnwegsinfektionen kommen nur bei Patienten mit unauffälligem Harntrakt vor, die zudem keine komplizierenden Faktoren wie Diabetes mellitus aufweisen.**

Um Harnwegsinfekte zu verhindern, sollte neben hygienischen Maßnahmen auf eine ausreichende Trinkmenge und der Witterung angepasste Kleidung geachtet werden.

## In Kürze

### Klinische Infektiologie

HIV-Infektion	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Symptomatik: akutes retrovirales Syndrom (ARS), klinische Latenzphase, generalisierte Lymphadenopathie, AIDS</li> <li>■ Ätiologie: HI-Virus-1 (weltweit), HI-Virus-2 (v. a. Afrika)</li> <li>■ Diagnostik: Infektionsserologie, RT-PCR, CD-4-Count</li> <li>■ Therapie: HAART</li> </ul>
Sepsis, SIRS («systemic inflammatory response syndrome»)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Symptomatik: Hyper- (&gt;38,0°C) oder Hypothermie (&lt;36°C), Tachypnoe (&gt;20/min; <math>p_aCO_2</math> &lt;32 mmHg), Tachykardie (&gt;90/min), Leukozytose (&gt;12.000/μl) oder Leukopenie (&lt;4000/μl). Bei schwerer Sepsis: Veränderungen des mentalen Status (Somnolenz, Verwirrtheit, Lethargie), Laktazidose, Hypoxämie, Oligurie, Hypotention (systolisch &lt;90 mmHg, diastolisch &lt;40 mmHg)</li> <li>■ Ätiologie: systemische Entzündungsreaktion mit nichtinfektiöser oder infektiöser (Sepsis) Ursache</li> <li>■ Diagnostik: Routinelabor, Blutkulturen, Bildgebung</li> <li>■ Therapie: ursächliche Therapie (Ausschaltung und Behandlung des Sepsisherdes), ausreichende Flüssigkeitszufuhr, Antibiose</li> </ul>
Toxisches Schocksyndrom	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Symptomatik: Fieber, Schock, Multiorganversagen</li> <li>■ Ätiologie: Intoxikation mit Exotoxinen von Staphylococcus aureus oder Streptokokken</li> <li>■ Diagnostik: Toxin- und Erregernachweis</li> <li>■ Therapie: Sanierung des Infektionsherdes, Antibiose, intensivmedizinische Maßnahmen</li> </ul>
Virushepatitiden	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Symptomatik: Prodromalstadium mit grippalen Beschwerden, Übelkeit, lokalem Druckschmerz, evtl. Arthralgien, Exanthem. Später ikterischer Verlauf (Urin dunkel, Stuhl hell, Skleren-/Hautikterus, Juckreiz, evtl. Hepatosplenomegalie, Juckreiz) oder meist anikterischer Verlauf</li> <li>■ Ätiologie: Hepatitis-A, -B-, -C-, -D-, -E-Virus. Begleithepatitiden durch andere Viren, v. a. CMV, EBV</li> <li>■ Diagnostik: Routinelabor (Leberwerte, Blutbild, CRP), Infektionsserologie, Virusdirektnachweis (PCR, Immunhistologie im Leberbiopsat)</li> <li>■ Therapie: Hepatitis A und E nur symptomatisch. Hepatitis B/D zusätzlich Lamivudin oder Interferon-α bei chronischer Infektion. Hepatitis C Kombination aus Ribavirin und Interferon-α; frühzeitiger Therapiebeginn</li> </ul>

#### 4.1.4 Tropenmedizinische Krankheitsbilder

##### 4.1.4.1 Reisediarrhö

**Definition.** Zusammenfassung von Durchfallerkrankungen unabhängig vom Erreger, die bei Reisenden in tropische oder subtropische Regionen auftreten.

**Ätiopathogenese.** Die Reisediarrhö stellt das weitaus häufigste reisemedizinische Problem dar. An ihr leidet nahezu jeder zweite Fernreisende, jeder fünfte wird dadurch bettlägrig. Im Gegensatz zu den im Inland erworbenen Durchfallerkrankungen sind relativ gesehen bakterielle im Verhältnis zu viralen und parasitären Infektionen häufiger.

Häufigste Erreger sind:

- Enterotoxische Escherichia coli (ETEC): ca. 40% aller Reisediarrhöfälle
- Campylobacter
- Shigellen
- Salmonellen
- Vibrionen
- Rotaviren
- Hepatitis A und E
- Helminthen
- Amöben
- Lamblien

➔ Zur Prophylaxe der Reisediarrhö hat sich folgender Leitsatz bewährt: »Cook it, boil it, peel it – or leave it!«

**Symptomatik.** In über 90% der Fälle beginnt eine Durchfallerkrankung in den ersten zwei Wochen der Reise. Die Patienten leiden ca. 3 bis 5 Tage an weichen bis wässrigen Stühlen.

**Diagnostik.** Ein Erregernachweis gelingt selten.

**Therapie.** Da die Erkrankung meist selbstlimitierend ist, reicht in der Regel eine rein symptomatische Therapie mit ausreichender Flüssigkeitszufuhr und Elektrolytausgleich aus.

Das **WHO-Rezept zur Selbstbehandlung** von Reisedurchfall:

Für einen Liter orale Rehydrationslösung benötigt man:

- 1000 ml sauberes, abgekochtes oder entkeimtes Wasser
- 3,5 g Natriumchlorid (ca. ½ Teelöffel)
- 1,5 g Kaliumchlorid (ca. ¼ Teelöffel)
- 2,5 g Natriumbikarbonat (ca. ¼ Teelöffel Backpulver)
- 20 g Glukose (2 Esslöffel)

Alternativ helfen auch Cola, Salzstangen und täglich 2 Bananen.

##### 4.1.4.2 Malaria

**Definition.** Durch Plasmodien hervorgerufene fieberhafte, systemische Erkrankung.

**Ätiopathogenese.** Die Plasmodien werden durch den Stich einer weiblichen Anophelesmücke auf den Menschen übertragen. Der Lebenszyklus der Erreger teilt sich in einen geschlechtlichen und einen ungeschlechtlichen Reproduktionszyklus. Der geschlechtliche läuft innerhalb der Mücke, der ungeschlechtliche innerhalb des Menschen ab. Es werden 4 verschiedene humanpathogene Plasmodienarten unterschieden (■ Tab. 4.9).

Werden Erythrozyten von *P. falciparum* befallen, heften sie sich an Gefäßendothelien an. Dies führt zu einer Minderperfusion des Gewebes, was zu Komplikationen wie Bewusstseinsstörungen oder Lungenödem führen kann. Bei anderen Plasmodienarten ist eine Gefäßendotheladhäsion der Erythrozyten in dem Maß nicht beschrieben.

■ **Tab. 4.9.** Die verschiedenen Malariaformen und ihre Erreger

Erreger	Malariaform	Inkubationszeit	Besonderheiten und Prognose
Plasmodium malariae	Malaria quartana: Fieberschübe im Abstand von 3 Tagen	2–8 Wochen	Meist blande Verläufe
Plasmodium vivax Plasmodium ovale	Malaria tertiana: Fieberschübe im Abstand von 2 Tagen	2 Wochen bis über ein Jahr	Rezidive nach Monaten bis Jahren durch in der Leber persistierende Hypnozoiten möglich
Plasmodium falciparum	Malaria tropica: unregelmäßiger Fieberverlauf	1–4 Wochen, selten länger	Führt zum Tode oder heilt definitiv aus Adhäsion an Gefäßwände → Mikrozirkulationsstörungen

**Epidemiologie.** Malaria ist nach der Tuberkulose die zweithäufigste Infektionskrankheit. Von den weltweit infizierten 500 Millionen Menschen leben über 90% in Afrika. In Deutschland werden pro Jahr ca. 1000 Fälle bekannt. Meist handelt es sich um aus den Endemiegebieten zurückkommende Touristen.

**Symptomatik.** Typisch für eine Malariaerkrankung sind hohe, rhythmische Fieberschübe gefolgt von Schüttelfrost. Meist leiden die Patienten an Kopf- und Gliederschmerzen, Gastrointestinal-Symptomatik, Hepatosplenomegalie, hämolytischer Anämie, Hypoglykämie, Leukozytopenie und Thrombozytopenie.

Bei **Malaria tropica** kommen auch Krankheitsverläufe mit nur subfebrilen Temperaturen vor.

➤ Bei Reisenden aus Malariaendemiegebieten ist jede fieberhafte Erkrankung zunächst malariaverdächtig.

Der klassische Fieberkurvenverlauf kann durch eine Mischinfektion von unterschiedlich schnell heranreifenden Plasmodiengenerationen atypische Verlaufsformen annehmen.

Als Komplikationen sind besonders bei der Malaria tropica Nierenversagen, Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma und kardiopulmonale Manifestationsformen gefürchtet.

**Diagnostik.** Diagnostiziert wird eine Malaria durch Mikroskopie von Blutaussstrichen. Bei niedriger Parasitämie ist eine Anreicherung notwendig (dicker Tropfen). Nur durch mehrmalige negative Mikroskopieergebnisse (2–3 Proben, an 2 aufeinander folgenden Tagen) kann eine Malaria mit relativer Sicherheit ausgeschlossen werden.

**Therapie.** Durch das Auftreten von multiresistenten Plasmodienstämmen in den meisten Endemiegebieten stellt die Behandlung einer Malaria ein immer größer werdendes Problem dar. Bis ca. 15 Jahre nach dem zweiten Weltkrieg war eine Malariabehandlung mit einem Aminochinolone wie Primaquin als Monotherapie mit großem Erfolg möglich, dann traten aber erste Resistenzen in Asien und Brasilien auf. Heute werden zur Malariatherapie zwei bis drei Antimalariamittel (Atovaquon plus Proguanil oder Artemether plus Lumefantrin) kombiniert. Dadurch wird die Therapie effizienter, die Therapiedauer reduziert und Komplikationen seltener. Weiterhin wird die Gefahr gemindert, dass unter der Therapie Erregersubpopulationen überleben, die gegen ein Antimalariamittel resistent sind. Um die beste fallspezifische Wirkstoffkombination herauszufinden, ist die genaue Kenntnis der Region notwendig,

in der der Patient infiziert worden ist. So wird z. B. eine Kombination aus Artesunate und Mefloquine zur Behandlung einer Malaria in Thailand eingesetzt. Diese hocheffektive Kombination wird gut vertragen und hat seit ihrer Einführung zu einem Rückgang der Mefloquinresistenzen in Thailand geführt.

#### 4.1.4.3 Beispiel für durch Arthropoden übertragene Viruserkrankungen

➤ Verdacht, Erkrankung und Tod an viralem hämorrhagischem Fieber sind meldepflichtig.

#### Gelbfiebertvirus-Infektion

**Definition.** Das Gelbfiebertvirus (RNA-Virus der Familie Flaviviridae) wird durch verschiedene Stechmückenarten, u. a. *Aedes aegypti*, möglicherweise auch durch Zecken übertragen.

**Ätiopathogenese.** Man unterscheidet bei identischer Klinik die urbane von der sylvatischen (Dschungel-) Form:

- Bei der **sylvatischen Form** besteht ein stabiler Biozyklus zwischen verschiedenen Moskitospezies und Affen als Hauptreservoir. Der Mensch wird nur zufällig infiziert.
- Dagegen hat sich beim **urbanen Gelbfieber** ein Zyklus zwischen Menschen und Stechmücken ausgebildet. In der Stadt dienen oft alte Autoreifen und andere kleine Wasserreservoirs als Brutstätten der Stechmücken.

Die Blutgruppe 0 scheint bei beiden Formen die Virusübertragung zu begünstigen, wogegen Blutgruppe B einen relativen Schutz darstellt.

Gelbfieber gehört zu den impfpräventablen Erkrankungen. Nur von der WHO zugelassene **Gelbfieber-Impfstellen** dürfen den attenuierten Lebendimpfstoff subkutan applizieren und die bei Einreise in Endemiegebiete meist vorgeschriebene Impfung bestätigen. Eine Auffrischung wird etwa alle 10 Jahre empfohlen, wobei wahrscheinlich ein längerer Impfschutz besteht. Kontraindiziert ist die gut wirksame und sichere Vakzination bei Immunsupprimierten, Hühnereiweißallergikern, Schwangeren sowie Kindern unter 6 Monaten. Im Endemiegebiet können Repellenzien (z. B. Autan) das Risiko einer Übertragung vermindern. Dagegen ist eine Sanierung der Brutplätze zur Eindämmung der Überträger deutlich schwieriger.

**Epidemiologie.** Die Erkrankung ist an tropische Klimazonen gebunden (Gelbfiebergürtel). Risikogebiete sind v. a. das tropische Afrika sowie tropisches Mit-



tel- und Südamerika. In Asien ist die Erkrankung selten. Epidemien traten wiederholt an der afrikanischen Westküste auf.

**Symptomatik.** Die Erkrankung variiert von inapparenten/milden bis hin zu schweren/letalen Verläufen. Nach einer kurzen Inkubationszeit von 3–6 Tagen beginnen grippale Beschwerden mit plötzlichem Fieber, Kopfschmerzen, Konjunktivitis, Myalgien und gastro-intestinalen Beschwerden. Bei leichten Verläufen klingen die Symptome nach wenigen Tagen folgenlos ab. Hohes Fieber, heftige Lumbosakralschmerzen und Muskelbeschwerden können neben Zahnfleisch-/Nasenbluten Zeichen einer schweren Gelbfiebererkrankung (»breakbone fever«) sein. Meist tritt eine relative Bradykardie auf. Das Virus verteilt sich nach kurzer Vermehrung in den Lymphknoten praktisch in allen Körperorganen.

Nach einer kurzfristigen Beschwerdebesserung (»period of calm«) mit Entfieberung kann es zu einem erneuten heftigen Aufflammen der Infektion mit Ikterus und Blutungen (Petechien, Hämatemesis, Meläna) kommen. Bei Nierenbeteiligung wird Albuminurie und Oligurie beobachtet.

➤ Wird die ikterische Phase erreicht, so beträgt die Letalität 20–60%.

Weitere Einblutungen in Organe und Schleimhäute, Kreislaufdysregulation und Anurie können nach etwa 10 Tagen zum Tode führen. Bei überstandener Erkrankung resultiert eine langwährende Immunität, teils mit Kreuzimmunität zu anderen Flaviviridae.

**Diagnostik.** Bei Patienten mit entsprechender Anamnese (zeitnaher Aufenthalt im Endemiegebiet ohne Gelbfieber-Impfung), Fieber und Ikterus muss die Verdachtsdiagnose virales hämorrhagisches Fieber ausgeschlossen werden. Ein Erregerdirektnachweis aus dem Serum ist bei Speziallaboratorien möglich. Meist erfolgte der serologische Nachweis von Antikörpern mittels Immunfluoreszenz, ELISA, Hämagglutinationshemmverfahren oder Komplementbindungsreaktion.

**Therapie.** Bei schweren Verläufen sind neben symptomatischen auch intensivmedizinische Verfahren bei möglichem Multiorganversagen wichtig.

➤ Eine kausale Therapie gibt es nicht.

### Denguevirus-Infektion

**Definition.** Durch Moskitos übertragene systemische Viruserkrankung.

**Atiopathogenese.** Das Dengue-Virus (RNA-Virus der Familie Flaviviridae) wird ausschließlich durch Aedes-Arten, v. a. Aedes aegypti, in tropischen und subtropischen Regionen übertragen. Hyperendemiegebiet ist Südostasien. In Deutschland liegt die Zahl der eingeschleppten Infektion bei über 1000 Fällen pro Jahr. Verdacht, Erkrankung und Tod an viralem hämorrhagischem Fieber sind meldepflichtig.

Sinnvoll ist der Versuch einer Stichprophylaxe durch Repellenzien (z. B. AUTAN), Moskitonetze und Kontrolle der Überträger (Insektizidkampagnen). Eine Impfung steht nicht zur Verfügung.

**Symptomatik.** Beim klassischen Verlauf treten nach kurzer Inkubationszeit von wenigen Tagen Kopfschmerzen, hohes Fieber, Muskel- und Gelenksbeschwerden sowie eine Lymphadenopathie auf. Oft sieht man ein kurz andauerndes, sich vom Stamm zum Gesicht und den Extremitäten ausbreitendes, später schuppendes Exanthem. Eine Begleithepatitis tritt regelmäßig auf. Das Fieber fällt nach 5–6 Tage meist kurz ab, um dann als biphasischer Verlauf oft erneut und typischerweise stärker anzusteigen. Bei langsamer Rekonvaleszenz ist die Erkrankung meist selbstlimitierend.

### ! Cave

Neben dieser klassischen Manifestation kann es auch zu schweren Verläufen kommen: Dengue-hämorrhagisches Fieber und Dengue-Schocksyndrom.

Dabei treten nach wenigen Tagen zusätzlich Hämorrhagien (Petechien, Ekchymosen, Schleimhautblutungen etc.) hinzu. Das Schockstadium mit häufig letalem Ausgang erreicht etwa ein Drittel der Patienten mit Dengue-hämorrhagischem Fieber. Betroffen sind dabei vor allem Kinder zwischen 2 und 7 Jahren nach überstandener Dengue-Fieber (Zweitinfektion mit heterologem Subtyp).

**Diagnostik.** Im Routinelabor finden sich unspezifische Zeichen eines viralen Infektes und oft einer Begleithepatitis. Die Infektionsserologie ist etwa ab dem 5. Krankheitstag positiv, wobei Kreuzreaktionen zu anderen Flaviviren beachtet werden müssen. Auch eine RT-PCR zum Nachweis der viralen RNA ist möglich. Eine Virusanzucht kann nur in Laboratorien ab der Stufe BSL3 (»bio safety level«) erfolgen.

**Therapie.** Neben supportiven Maßnahmen mit Flüssigkeitssubstitution sind insbesondere beim hämorrhagischen Verlauf je nach Stadium intensivmedizinische Maßnahmen notwendig. Hierbei sollte auf jeden Fall

auf die Gabe von ASS verzichtet werden, da dies zu einer vermehrten Blutungsneigung führen kann.

➤ Eine kausale Therapie steht nicht zur Verfügung.

#### 4.1.4.4 Weitere wichtige tropenmedizinische Krankheitsbilder

##### Amöbenruhr

**Definition.** Durch den Parasiten *Entamoeba histolytica* verursachte Durchfallerkrankung.

**Ätiopathogenese.** Der Erreger *Entamoeba histolytica* ist weltweit verbreitet, kommt aber schwerpunktmäßig in tropischen und subtropischen Gebieten mit niedrigen hygienischen Standards (Afrika, Südamerika, Mexiko, Asien) vor. In Deutschland handelt es sich in der Regel um aus endemischen Gebieten importierte Infektionen. Die Infektion erfolgt über die orale Aufnahme der unbeweglichen Zysten von *Entamoeba histolytica*. Im Dünndarm erfolgt die Exzystierung und Entwicklung zu einkernigen, amöboid-beweglichen und teilungsfähigen Trophozoiten (**Minutaformen**), die im Verlauf die Oberfläche der Kolonschleimhaut kolonialisieren. Während der Darmpassage entstehen wiederum die vierkernigen, infektiösen Zystenstadien, die mit dem Stuhl ausgeschieden werden und in der Umwelt lange infektiös bleiben. Manchmal dringen die Protozoen aber auch in die Mukosa ein, können Erythrozyten phagozytieren (**Magnaformen**) und schwere Krankheitsbilder verursachen. Aus der Magnaform bilden sich keine infektiösen Zysten.

**Symptomatik.** Wird lediglich die Kolonschleimhaut besiedelt, resultieren blande Verläufe mit mäßigen Diarrhöen. Nach Invasion der Erreger in die Mukosa (Magnaformen) und Ulzeration kann sich eine schwere Amöbenruhr entwickeln, die mit heftigen Bauchkrämpfen, blutigen (himbeergeleeartigen) Diarrhöen und in zwei von fünf Fällen mit Fieber einhergeht. Meist sind die Beschwerden nach einigen Tagen bis Wochen auch ohne spezifische Therapie selbstlimitierend. Komplikationen sind größere Darmblutungen, toxisches Megakolon oder granulomatöse Entzündungsreaktionen (Amöbom), teils mit Ileussyndromatik. Eine hämatogene Aussaat kann zu Amöbenabszessen führen. Die häufigste extraintestinale Manifestation ist dabei der Amöbenleberabszess.

**Diagnostik.** Die Diagnose wird bei intestinaler Amöbiasis über den Erregernachweis aus Stuhlproben gestellt. In der mikroskopischen Stuhl Diagnostik ist der Erreger nicht von der apathogenen Amöbe *Entamoeba dispar* zu unterscheiden. Weiterführende Tests (Isoenzym-

muster, ELISA) können aber *E. histolytica* von dem klinisch nicht relevanten *Zwilling* differenzieren. Neben der Labordiagnostik helfen bei extraintestinalen Formen bildgebende Verfahren wie Sonographie oder CT.

**Therapie.** Mittel der Wahl ist Metronidazol. Eine chirurgische Therapie bei Amöbenabszess oder Amöbom sollte sorgfältig abgewogen werden.

##### ! Cave

Metronidazol ist in der Schwangerschaft kontraindiziert.

##### Cholera

**Definition.** Durch *Vibrio cholerae* verursachte akut verlaufende Durchfallerkrankung.

**Ätiopathogenese.** Der Erreger *Vibrio cholerae* ist insbesondere in Asien und Lateinamerika verbreitet. Allerdings wird er seit den 70er-Jahren auch in Europa und Afrika beobachtet. Bei niedrigen hygienischen Standards kann es zu epidemischen Ausbrüchen kommen. Weiterhin begünstigen große Bevölkerungsdichten, hohe Luftfeuchtigkeit, temporärer Salzgehalt des Wassers (Überschwemmungen) und eine nichtimmune Population eine Epidemie. Cholerafälle in Deutschland sind meist importierte Erkrankungen. Der hauptsächliche Transmissionsweg läuft über die Aufnahme des Bakteriums mit kontaminiertem Wasser oder Nahrung.

Häufig verläuft die Infektion inapparent, wobei das Verhältnis von manifesten zu subklinischen Verläufen auch vom Serotyp abhängt. Normalerweise wird *Vibrio cholerae* durch die Magensäure inaktiviert, jedoch kann bei großen Erregermengen diese Barriere durchbrochen werden. Dann kommt es zur lokalen Vermehrung von *Vibrio* im Darmlumen. Selten invadieren Erreger in das Epithel und führen hämatogen zur Bakteriämie. Als Pathogenitätsfaktoren spielen Endo- und Exotoxine eine Rolle, die durch Aktivierung der Adenylatzyklase zu Verlust von Wasser und Elektrolyten führen.

Die beste Prävention erfolgt durch eine gute Trinkwasser- und Nahrungsmittelhygiene. Parenterale und orale Vakzine sind zwar verfügbar, bieten aber nur einen relativ kurzen und unzuverlässigen Schutz. Sie sind daher oft nicht als Reiseimpfung vorgeschrieben, können aber bei Reisen in epidemischen Regionen und Krisengebiete von Nutzen sein.

**Symptomatik.** Klinisch imponieren neben gastrointestinalen Beschwerden mit Erbrechen v. a. die massiven, sog. reiswasserartigen Diarrhöen, die in der Folge zu Elektrolytverschiebungen, Wadenkrämpfen, Exsikkose, Bewusstseinsstörungen und Nierenversagen führen

und unbehandelt in bis zu 60% tödlich verlaufen. Unter adäquater Behandlung ist die Letalität mit unter 1% deutlich geringer.

**Diagnostik.** Epidemisches Auftreten von schweren Diarrhöen ist in endemischen Gebieten auf Cholera verdächtig. Der Erreger lässt sich direkt aus dem Stuhl oder Erbrochenem mittels Dunkelfeld- oder Phasenkontrastmikroskopie identifizieren. Darüber hinaus ist eine Kultivierung möglich.

**Therapie.** Wichtigste therapeutische Maßnahme ist die Substitution von Wasser und Elektrolyten. Der Einsatz von Antibiotika wird kontrovers beurteilt. Sollen Antibiotika zum Einsatz kommen, wären z. B. Gyrasehemmer geeignet.

### Leishmaniose

**Definition.** Durch verschiedene Leishmanien verursachte lokale oder systemische Infektionen

**Ätiopathogenese.** Bei Leishmanien handelt es sich um im Menschen intrazellulär in Phagozyten lebende Eukaryoten, die durch den Stich der weiblichen Sandmücke übertragen werden. Sie kommen in tropischen und subtropischen Gebieten der Erde, besonders im Mittelmeerraum und Ostafrika vor.

**Symptomatik.** Unterschieden werden:

- **Kutane Leishmaniose oder Orientbeule** (*L. tropica*, *L. major*, *L. aethiopica*, *L. mexicana* oder *L. brasiliense*): Die lokale Infektion an der Einstichstelle führt zur Geschwürbildung, die langsam mit Narbenbildung spontan abheilt.
- **Viszerale Leishmaniose oder Kala-Azar** (*L. donovani*): Befall von Leber, Milz, Lymphknoten, Knochenmark und Lymphknoten führt zur Hepatosplenomegalie, Fieberschüben und Hypergammaglobulinämie. Es kommt zu dunkler Pigmentierung und zu Papeln der Haut sowie zur Leukopenie und Anämie. Unbehandelt tödlicher Verlauf. Reaktivierungen sind im Zusammenhang mit HIV möglich.
- **Mukokutane Leishmaniose** (*L. brasiliense*): Die Primärläsionen sind der kutanen Leishmaniose ähnlich. Spätrezidive im Übergangsbereich zwischen Haut und Schleimhaut in der Nasen- und Oropharynxregion können zu einer Verstümmelung des gesamten Gesichtsschädels führen.

**Diagnostik.** Die Diagnostik erfolgt durch Mikroskopie von durch Biopsie oder Punktion gewonnenem Material (Haut, Knochenmark).

**Therapie.** Die kutane Leishmaniose hat eine hohe Spontanheilungstendenz. Die Läsionen können lokal infiltriert werden. Die beiden anderen Verlaufsformen werden mit 5-wertigen Antimonpräparaten (Pentostam, Glucantime) behandelt.

### Schistosomiasis (Bilharziose)

**Definition.** Durch Pärchenegel hervorgerufene Infektion v. a. des Urogenitaltraktes.

**Ätiopathogenese.** Die Schistosomen gehören zur den Trematoden (Saugwürmer), nehmen dort aber eine Sonderstellung ein. Sie sind zweigeschlechtlich und leben im Geflecht von Mesenterial- oder Blasenvenen. Die Arten (v. a. *S. mansoni*, *S. hämatobium*, *S. japonicum*, *S. intercalatum*, *S. mekongi*) unterscheiden sich sowohl durch die Adultwürmern als auch durch die mit dem Stuhl oder Urin ausgeschiedenen Eiern (im Gegensatz zu anderen Trematoden ohne Operkulum) voneinander. Verbleiben die Eier im Gewebe, verursachen sie dort chronische Entzündungsreaktionen. Gelangen die ausgeschiedenen Eier in das Wasser von Tümpeln oder Bewässerungskanälen, schlüpfen die Mirazidien und erreichen so ihren Zwischenwirt Süßwasserschnecke. Aus den Schnecken werden dann große Mengen Zerkarien freigesetzt. Die Infektion des Menschen erfolgt im Süßwasser über das aktive Eindringen der Gabelschwanzlarven (Zerkarien) durch die intakte Haut. Dabei verlieren sie ihren Gabelschwanz und sterben entweder in der Haut ab (Zerkariendermatitis) oder gelangen hämatogen in Herz, Lunge oder Leber. Nach Reifung zu Adultwürmern im Pfortadersystem wandern sie zu ihren spezifischen Venengeflechten und leben dort im Mittel 5–8 Jahre in Dauerkopulation (Pärchenegel). Etwa 200–300 Mio. Menschen sind weltweit infiziert.

Präventiv kommt der Gesundheitserziehung zur Verminderung der Verschmutzung der Gewässer mit Stuhl und Urin, dem Aufstellen von Toiletten in endemischen Gebieten sowie der Expositionsprophylaxe durch Meiden von zerkarienhaltigem Süßwasser eine wichtige Bedeutung zu. Daneben werden Molluskizide zur Schneckenbekämpfung eingesetzt.

**Symptomatik.** Durch die Penetration der Zerkarien kommt es innerhalb von 24 h zu allergienähnlichen Symptomen (Zerkariendermatitis, »swimmers itch«) mit Juckreiz und makulopapulösem Exanthem, das etwa 3 Tage anhält.

Die **akute Schistosomiasis** (Bilharziose) mit systemischen allergischen Erscheinungen macht sich durch Fieber (Katayama-Fieber), Urtikaria, Exanthem, Eosinophilie, gastrointestinale Beschwerden und sel-

tener einer Lymphadenopathie bemerkbar. Diese akute Form kann Tage bis Wochen andauern und letal verlaufen.

Mit der Eiablage beginnt die **chronische Schistosomiasis**. Die im Gewebe verbleibenden Eier induzieren zunächst eine Granulombildung, die eine zunehmende Fibrosierung dieser Bereiche (Leber: periportale Tonpfeifenstielfibrose, Darm: Ulzerationen/Diarrhö, Harnblase: Polypen/Blutungen/Schrumpfbilase/Inkontinenz, Nieren, Genitaltrakt: Polypen/Sterilität, Lungen: pul-

monale Hypertension, ZNS: Krampfanfälle/Lähmungen) zur Folge hat.

**Diagnostik.** Die Diagnose erfolgt nach Verdacht aus Anamnese und Klinik durch den Nachweis der Eier aus Stuhl, Urin oder Gewebe. Zudem stehen Antikörpernachweistests zur Verfügung.

**Therapie.** Therapeutikum der Wahl ist Praziquantel. Es hat eine Heilungsrate von ca. 80%, daher ist eine Therapiekontrolle erforderlich.

## In Kürze

### Tropenmedizinische Krankheitsbilder

- Malaria**
- Symptomatik: Fieberschübe, Schüttelfrost, ggf. Kopf-/Gliederschmerzen, Gastrointestinalsymptomatik, Hepatosplenomegalie, hämolytische Anämie, Hypoglykämie, Leukozytopenie, Thrombozytopenie
  - Ätiologie: Übertragung von Plasmodien (*P. malariae*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. falciparum*) durch Stich der Anophelesmücke
  - Diagnostik: Blutaussstriche, dicker Tropfen
  - Therapie: Kombinationstherapie von Antimalariamitteln

#### Durch Arthropoden übertragene Viruserkrankungen

- Gelbfiebervirus-Infektion**
- Symptomatik: unspezifische Symptome mit hohem Fieber, nach Remissionsphase erneutes Aufflammen, später dann Stadium der Leberschädigung
  - Ätiologie: Gelbfiebervirus (RNA-Virus aus der Familie der Flaviridae)
  - Diagnostik: Klinik, RNA-Nachweis
  - Therapie: Isolation, symptomatische Behandlung, Therapieversuch mit Ribavirin
- Denguevirus-Infektion**
- Symptomatik: Stadium 1: grippeähnliche Symptome. Stadium 2: erneuter Fieberschub, Erythem, Exanthem. Stadium 3: Abklingen der Symptome über einen Zeitraum von bis zu mehreren Wochen
  - Ätiologie: 4 Serotypen des Denguevirus, RNA-Virus der Familie der ARBO-Viren
  - Diagnostik: Klinik, Routinelabor, Nachweis von Virusbestandteilen oder RNA, Serologie nach 3–6 Tagen positiv
  - Therapie: symptomatisch, ggf. intensivmedizinische Maßnahmen. Kein ASS!

#### Weitere tropenmedizinische Krankheitsbilder

- Leishmaniose**
- Symptomatik: unterschiedlich, kutane und viszerale Formen
  - Ätiologie: intrazellulär in Phagozyten lebende Eukaryoten, die durch den Stich der weiblichen Sandmücke übertragen werden
  - Diagnostik: Erregernachweis durch Mikroskopie der Haut- oder Knochenmarksbiopsie, ggf. auch PCR oder Anzucht
  - Therapie: kutane Leishmaniose Spontanheilungstendenz, bei anderen Verlaufsformen 5-wertige Antimonpräparate (Pentostam, Glucantime)
- Schistosomiasis (Bilharziose)**
- Symptomatik: Allgemeinstadium: Zerkariendermatitis, Fieber, Katayama-Syndrom. Organstadium: Blasenbilharziose (Hämaturie), Darmbilharziose (Bauchschmerzen)
  - Ätiologie: Schistosomen. Infektion durch Hautkontakt mit Zerkarien verunreinigtem Wasser
  - Diagnostik: Anamnese, Klinik, Nachweis der Eier im Urin oder Stuhl, Antikörpernachweis
  - Therapie: Praziquantel, Therapiekontrolle!

## 4.2 Immunologie

**Definition.** Die Immunologie befasst sich mit der Erforschung der Abwehrmechanismen des Organismus gegen körperfremde Substanzen und Erreger sowie mit deren Fehlfunktionen. Ein weites Feld nimmt heute die Erforschung und Behandlung von Allergien und Autoimmunerkrankungen ein. Der englische Arzt Edward Jenner (1749–1823) gilt als Begründer der Immunologie. Er benutzte als erster Kuhpockenviren, um gegen Pocken zu impfen.

### 4.2.1 Anatomie und Physiologie des Immunsystems

#### 4.2.1.1 Natürliche und adaptive Immunität

Schon bei der Geburt ist der menschliche Körper nicht schutzlos den Attacken von Krankheitserregern ausgesetzt. Er besitzt eine sog. **Basisabwehr**. Eine erste Abwehrstufe bietet die natürliche Resistenz. Alle Körperoberflächen, stellen eine physikalische Barriere dar und verhindern so das Eindringen von Erregern in den Organismus (Säureschutzmantel der Haut, Schleimproduktion und Flimmerepithelien der respiratorischen Schleimhäute, Darmschleimhaut und Darmperistaltik).

Die nächste Abwehrebene bilden die phagozytierenden Granulozyten und Monozyten. Diese besitzen die Fähigkeit, Muster von Erregerbausteinen zu erkennen, diese zu phagozytieren und abzutöten. **Natural-Killer-Zellen** (NK-Zellen) erkennen Tumorzellen mit spezifischen Rezeptoren und können diese so lysieren.

Das Komplementsystem kann ebenfalls durch bestimmte mikrobielle Bestandteile aktiviert werden und ist in der Lage, Bakterien zu lysieren und Viren zu neutralisieren. Interferone und Interleukine sowie Akute-Phase-Proteine spielen ebenfalls in der natürlichen, nichtadaptiven Immunabwehr eine wesentliche Rolle.

Bei jedem Erregerkontakt adaptiert sich das Immunsystem an die in der Umgebung vorkommenden Erreger. Nach einem Erstkontakt baut der Organismus eine Immunität auf, die verhindert, dass eine Erkrankung nochmals durchgemacht werden muss (**spezifische bzw. adaptive Immunität**).

### 4.2.1.2 Zelluläre Immunabwehr

#### Träger der zellulären Immunabwehr

- Polymorphkernige Granulozyten
  - Neutrophile: 50–60% der Leukozyten; Phagozytose, Eiterbildung
  - Basophile: <1% der Leukozyten; im Gewebe als Mastzellen; Parasitenabwehr und allergische Sofortreaktion durch IgE-vermittelte Degranulation
  - Eosinophile: 2–3% der Leukozyten; Parasitenabwehr; Gesamtzahl bei Allergien erhöht
- Lymphozyten
  - T-Lymphozyten (CD3):
  - T-Helferzellen (CD4): Helferfunktion durch Zytokinausschüttung
  - Zytotoxische-T-Zellen (CD8): Spezifische Lyse virusbefallener Zellen und Tumorzellen
  - Regulatorische T-Zellen (CD4 und CD25): Regulation durch Immunsuppression
  - B-Lymphozyten: Vorläuferzellen von Plasmazellen;  $10^{10}$  verschiedene spezifische B-Zell-Klone; Antikörperproduktion durch Plasmazellen
  - Natürliche Killer-Zellen: unspezifische Lyse abnormer Zellen
- Zellen des mononukleären phagozytären Systems
  - Monozyten/Makrophagen: Phagozytose und Antigenpräsentation

#### Granulozyten

Die Granulozyten machen ca. 60% der weißen Blutzellen im peripheren Blutbild aus. Sie werden im Knochenmark gebildet und haben eine Lebensdauer von 2–3 Tagen. Sie sind ein wesentlicher Bestandteil der unspezifischen Abwehr. Nach dem Färbeverhalten ihrer Granula in der Färbung nach Giemsa, einer Mischung aus Methyleneblau und Eosin, werden sie in neutrophile, basophile und eosinophile Granulozyten eingeteilt. So färben sich basische Zellgranula durch das saure Eosin rot und saure Zellgranula mit dem basischen Methyleneblau an. Haben die Zellen einen etwa gleich großen Anteil an basischen und sauren Zellgranula, färben sie sich schwach rosa und werden als Neutrophile bezeichnet.

#### Neutrophile

Sie machen ca. 50–60% der Leukozyten aus. Als junger neutrophiler Granulozyt ist ihr Zellkern stabförmig, später wird er segmentiert. Alte Neutrophile haben einen hypersegmentierten Zellkern. Ihre Aufgabe ist es, körperfremdes Material zu phagozytieren und mit Hil-

fe ihrer lytischen Enzyme, die sich in den primären sauren Granula befinden, zu zerstören. Phagozytisiertes Material wird in Phagosomen eingeschlossen. Diese vereinigen sich mit den Lysosomen zu sekundären Granula. In ihnen werden die lytischen Enzyme aktiviert und lysieren das phagozytierte Material.

### Basophile

Ihr Anteil an den Leukozyten im Blutausstrich beträgt unter 1%. Ihre Granula enthalten hauptsächlich Histamin, Leukotriene und Heparin. Treten sie aus der Blutbahn in das Gewebe über, werden sie als Mastzellen bezeichnet. Sie spielen bei der Infektabwehr von Parasiten und in der allergischen Sofortreaktion eine wesentliche Rolle. Die Ausschüttung ihrer Granula wird durch membranständige Antikörper der Klasse IgE vermittelt.

### Eosinophile

2–3% aller Leukozyten im Blutausstrich sind eosinophile Granulozyten. Ihre Granula beinhalten basische Enzyme, die sie per Exozytose an die Umgebung abgeben können. Sie spielen eine wichtige Rolle in der Parasitenabwehr. Chemotaktische Reize können aktive, zielgerichtete amöboide Bewegungen beeinflussen. Ähnlich den Basophilen ist ihre Aktivierung IgE-vermittelt. Ist ein Parasit mit IgE besetzt, können die Eosinophilen sich an ihn heften und geben den toxischen Inhalt ihrer Granula direkt auf die Oberfläche des Parasiten ab.

Bei allergischen Erkrankungen ist ihre Gesamtzahl wesentlich erhöht; dies wird als Indikator für das Vorhandensein einer Krankheit aus dem allergischen Formenkreis gewertet. Die Wirkung ihrer basischen Enzyme schädigt zum Beispiel beim Asthma bronchiale die Lungenepithelien.

### T-Lymphozyten

#### Lymphozyten

Im Differenzialblutbild haben alle Lymphozyten eine ähnliche Morphologie. Sie sind kleiner als Granulozyten und haben im Verhältnis zu ihrem Plasmavolumen einen sehr großen Zellkern. Sie werden nach dem primären Organ, in dem sie reifen, in B- und T-Zellen eingeteilt. Die B-Lymphozytenreifung wurde erstmalig bei Vögeln in der Bursa Fabricii entdeckt und beschrieben. Menschen fehlt dieses Organ. Die Reifung der B-Zellen findet hier in der fetalen Leber und im Knochenmark statt. T-Lymphozyten reifen im Thymus. Nur ca. 10% der im Thymus heranwachsenden T-Zellen verlassen das Organ als immunkompetente T-Lymphozyten.

Zur Unterscheidung der einzelnen Lymphozytenpopulationen bedient man sich bestimmter Oberflächenmoleküle, den »clusters of differentiation« (CD).

Gemeinsamer Oberflächenmarker aller T-Lymphozyten im peripheren Blut ist CD3. Durch weitere CD-Moleküle werden die in Subpopulationen eingeteilt, die verschiedene Aufgaben innerhalb der Immunreaktion wahrnehmen. Zu diesen Aufgaben zählen:

- Tumorüberwachung
- Abtötung virusinfizierter Zellen
- Regulation und Stimulation der zellulären Immunantwort
- Helferfunktion der humoralen Immunantwort
- Aktivierung von Granulozyten und Makrophagen

### CD4-T-Helferzellen

T-Helferzellen sezernieren bestimmte Zytokine. Durch IL-2 werden andere T-Zellen, durch IL-4 B-Zellen zu Wachstum und Differenzierung angeregt. IL-5 ist ein weiterer Differenzierungsfaktor für B-Zellen. Makrophagen werden von T-Helferzellen mittels IFN- $\gamma$  aktiviert.

T-Helferzellen steuern durch die Kombination der Ausschüttung bestimmter Botenstoffe, welche Art Antikörper von B-Zellen gebildet werden. Sie werden aufgrund ihres unterschiedlichen Sekretionsmusters von Botenstoffen in T<sub>H</sub>1- und T<sub>H</sub>2-Zellen eingeteilt. T<sub>H</sub>1-Zellen sezernieren IL-2 und IFN- $\gamma$ , dies regt B-Zellen zur Produktion von IgG an. Eine Kombination von IL-4, IL-5 und IL-10, welche durch T<sub>H</sub>2-Zellen sezerniert werden, führt zur IgE-Produktion.

Die zelluläre Immunantwort wird durch die Interaktion von T-Helferzellen mit antigenpräsentierenden Zellen immer weiter ausgebaut. Antigene werden von den o. g. Zellen mit MHC (»major histocompatibility complex«)-Molekülen der Klasse II präsentiert. Gleichzeitig werden T-Helferzellen durch die Zytokine der antigenpräsentierenden Zellen aktiviert. Durch diese Interaktion werden die T-Helferzellen aktiviert und die o. g. Signalkaskade gestartet, welche die zelluläre Immunantwort steuert.

### CD8-T-Lymphozyten

Diese bezeichnet man als zytotoxische T-Zellen. Ihre Aufgabe ist die Zerstörung von durch sie spezifisch erkannten virusbefallenen Zellen und Tumorzellen. Sie sind hauptverantwortlich für die Abstoßung von transplantierten Organen.

### Regulatorische T-Zellen

Sie haben die Aufgabe, die Immunreaktion zu unterdrücken. Auf ihrer Oberfläche exprimieren sie CD4 und CD25.

### Natürliche Killer-Zellen (NK-Zellen)

Die Aufgabe großer granulozytärer Lymphozyten ist auch, virusbefallene Zellen oder Tumorzellen zu zerstören.



ren. Die Fähigkeit, Tumorzellen zu erkennen, ist im Gegensatz zu den zytotoxischen T-Zellen von einer vorherigen Immunisierung unabhängig, also natürlich vorhanden. Virusbefallene Zellen können von NK-Zellen nicht direkt detektiert werden. Dafür bedienen sich NK-Zellen Rezeptoren, die den Fc-Teil der IgG-Antikörper erfassen können. Binden IgG-Antikörper an die Oberfläche einer virusbefallenen Zelle, wird diese für NK-Zellen opsoniert und somit sichtbar. Nun können NK-Zellen abnorme Zellen lysieren. Diesen Vorgang bezeichnet man als **Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität**.

### B-Lymphozyten

B-Lymphozyten sind die Vorläuferzellen von antikörperproduzierenden Plasmazellen. Sie tragen an ihrer Oberfläche Immunglobuline, die spezifische Antigene erkennen. Bindet ein B-Lymphozyt an ein Antigen und wird er zudem von T-Helferzellen zur Antikörperproduktion angeregt, wandert er zu Keimzentren in Lymphknoten oder der Milz, wo er sich zur Plasmazelle differenziert.

### Zellen des mononukleären phagozytären Systems

Wandert ein Blutmonozyt aus dem Gefäßsystem in ein entsprechendes Gewebe ein, differenziert er zum Gewebsmakrophagen. Diese findet man in allen Teilen des Körpers, z. B. in der Leber, im lymphatischen Gewebe oder in serösen Höhlen. Sie können innerhalb des Gewebes durch amöboide Bewegung frei umherwandern.

Blutmonozyten haben einen bohnenförmigen Zellkern, einen gut ausgebildeten Golgi-Apparat und viele Lysosomen. Als Gewebsmakrophagen unterscheiden sie sich später zwar deutlich durch ihre Morphologie, haben aber die gleichen Aufgaben. Nach Phagozytose von Fremdmaterial wird dieses verdaut und in Fragmenten an MHC-Molekülen Helfer-T-Zellen präsentiert.

Zur Phagozytose und Antigenpräsentation sind nicht allein Monozyten und Gewebsmakrophagen befähigt. Auch die Langerhanszellen der Haut und die dendritischen Zellen der sekundären Lymphorgane, B-Lymphozyten und einige Endothelzellen interagieren auf diese Weise mit T-Helferzellen.

#### 4.2.1.3 Humorale Immunabwehr, Antikörper

##### Grundlagen der Antikörperproduktion

##### Genetische Vielfalt der B-Vorläuferzellen

Bereits vor einem Antigenkontakt stehen dem Organismus ca.  $10^{10}$  verschiedene B-Zell-Klone unterschiedlicher Spezifität zur Verfügung. Diese Vielfalt entsteht während der Embryonalentwicklung (**Diversifizierung**). Jeder dieser Klone kann nur einen spezifischen Antikörper produzieren. Möglich ist dies durch die unterschiedliche Kombination von einzelnen Genabschnitten sowohl auf RNA- als aber auch auf DNA-Ebene. Der Grundsatz, dass

ein Gen ein Peptid kodiert, gilt im Falle der Antikörperproduktion nicht. Diese B-Zell-Klone tragen membranständig Rezeptoren (IgD) für ihr spezifisches Antigen.

### Klonale Selektionstheorie nach Burnet

Beim Antigenkontakt beginnt ein spezifischer B-Zell-Klon zu proliferieren und Antikörper zu produzieren. Beim Zweitkontakt mit einem Antigen steht eine wesentlich höhere Zahl von spezifischen B-Zellen zur Verfügung. Damit ist die Immunantwort beim Zweitkontakt um vieles stärker als beim erstmaligen Kontakt mit einem Antigen. Zellklone, deren Antikörper sich gegen körpereigene Strukturen richten würden, werden unterdrückt. Somit ist eine Toleranz gegen körpereigene Strukturen gewährleistet.

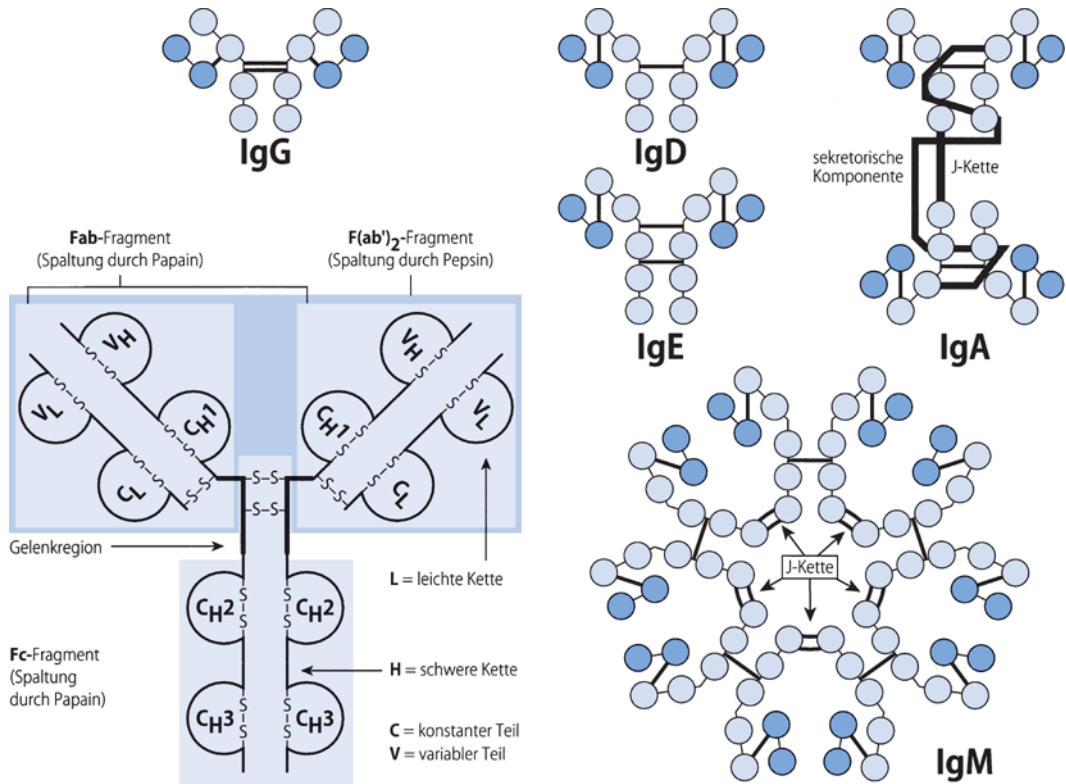
### Aufbau, Struktur und Funktion von Antikörpern

Antikörper (■ Abb. 4.3) bestehen aus zwei identischen leichten Ketten (L-Ketten) und zwei identischen schweren Ketten (H-Ketten). Diese sind durch Disulfidbrücken miteinander verbunden. Es gibt zwei verschiedene Formen von L-Ketten ( $\kappa$ ,  $\lambda$ ) und 5 verschiedenen Formen von H-Ketten ( $\gamma$ ,  $\mu$ ,  $\alpha$ ,  $\epsilon$ ,  $\delta$ ), die noch weiter in Subklassen unterteilt werden. Die H-Ketten bestimmen die Zugehörigkeit zu einer Antikörperklasse. Sowohl L- als auch H-Ketten haben eine variable Region, die mit der jeweils gegenüberliegenden Kette die Antigenbindungsstelle bildet. Die Antikörperbindungsstellen sind durch die oben beschriebene Diversität höchst unterschiedlich und hochspezifisch für ihr jeweiliges Antigen. Eine Gelenkregion ermöglicht den Antikörpern, unterschiedlich voneinander entfernte Antigene gleichzeitig zu binden.

Durch das Enzym Papain können IgG-Antikörper experimentell in drei Teile gespalten werden. Zwei davon sind identisch und binden das passende Antigen. Sie werden als Fab-Fragment (**»fragment antigen binding«**) bezeichnet. Das dritte Fragment bindet kein Antigen und ist bei allen IgG-Antikörpern gleich. Da es leicht auskristallisiert wird es als Fc-Stück bezeichnet (**»fragment crystallizable«**). Dieses vermittelt beim intakten Antikörper bestimmte biologische Funktionen. So wird durch Fc-Stücke von IgG und IgM das Komplementsystem aktiviert; das Fc-Stück von IgE bindet an Basophile und Mastzellen.

### IgG

IgG macht ca. 75% der vorhandenen Antikörper aus. Man kann sie nicht nur im Blut, sondern auch in anderen Körperflüssigkeiten, z. B. in serösen Höhlen und Sekreten finden. Sie haben die Grundstruktur eines Y und ein Molekulargewicht von 150 kD. Sie sind verantwortlich für die Sekundärantwort des humoralen Immunsystems. IgG-Antikörper sind plazentagängig.



■ **Abb. 4.3.** Antikörper: Grundstruktur und Domänen

### IgM

Sie bestehen aus 5 identischen Untereinheiten, die durch eine Joining-Kette miteinander verbunden sind. Die einzelnen Untereinheiten ähneln in Ihrer Struktur IgG-Antikörpern. IgM hat ein Molekulargewicht von 970 kD. Sie machen ca. 10% der Immunglobuline aus. Sie treten bei der Primärantwort als erstes in Erscheinung. Ein plötzlicher IgM-Anstieg ist ein infektionsserologischer Hinweis auf eine Erstinfektion oder einen akuten Schub einer chronischen Infektion mit einem bestimmten Erreger. Einzelne Untereinheiten vom IgM kommen membrangebunden auf B-Lymphozyten vor und dienen ihnen als Antigenrezeptor.

### IgA

Sie kommen sowohl als Dimer (380 kD) als auch als Monomer (150 kD) vor. Ihr Anteil im Serum beträgt ca. 15%. Ihre wichtigste biologische Aufgabe ist es jedoch, als sekretorische Antikörper in den Luftwegen, im Magen-Darmtrakt und den Harnwegen das Eindringen von Krankheitserregern in den Organismus zu verhindern. Als Bestandteil der Muttermilch schützen sie den Magen-Darm-Trakt des Neugeborenen vor Infektionen.

### IgD

Ihr Anteil ist mit ca. 1% der Serumantikörper sehr klein. Sie haben ein Molekulargewicht von 180 kD. Sie dienen B-Zellen als membranständige Antigenrezeptoren, werden daher kaum sezerniert und im freien Plasma relativ schnell abgebaut.

### IgE

IgE-Antikörper sind im Serum kaum nachweisbar. Ihr Molekulargewicht beträgt 190 kD. Basophile, Mastzellen und Eosinophile haben einen Rezeptor mit hoher Affinität zum Fc-Stück von IgE an ihrer Zelloberfläche. IgE spielt somit bei der allergischen Sofortreaktion und bei der Parasitenabwehr eine wichtige Rolle.

### Antigen und Antikörperbindung

Als Antigen bezeichnet man alle Moleküle, die mit dem Immunsystem interagieren und eine Reaktion auslösen können. Meist handelt es sich um Proteine oder Kohlenhydrate. Antikörper erkennen sehr kleine Oberflächenmoleküle, bestehend aus 6–8 Aminosäuren oder Zuckermolekülen (**Epitope**). Eine Reaktion des Immunsystems wird aber nur ausgelöst, wenn das Epitop

an ein größeres Molekül gebunden ist. Ist dies nicht der Fall, kann es zwar an Antikörper binden, eine Reaktion des Immunsystems unterbleibt jedoch. Das Antigen wird dann als **Hapten** bezeichnet. Haptene können zu Vollantigenen werden, wenn sie sich an große Moleküle, z. B. Albumin, anlagern.

Die Bindung von Antikörpern an Antigene ist chemisch betrachtet eine kovalente Bindung. Antikörper können also wieder abdiffundieren. Ändert sich der pH-Wert der Umgebung oder die Ionendichte, kann die Antigen-Antikörper-Bindung wieder aufgebrochen werden.

### Folgen der Antigen-Antikörper-Interaktion

Durch die Bindung von Antikörpern können sowohl Toxine (z. B. Diphtherietoxin) oder auch Viren neutralisiert werden. Viren können zudem mittels Antikörpern zu Immunkomplexen verklumpen. Bakterien werden für phagozytierende Zellen opsonisiert. Virusbefallene Zellen können nach Antikörperbindung durch einen antikörpervermittelten Start des Komplementsystems oder mittels der zellvermittelten Zytotoxizität lysiert werden. Durch Bindung von Allergenen an membranständiges IgE werden Mastzellen zur Degranulation angeregt und somit die allergische Sofortreaktion eingeleitet.

#### 4.2.1.4 Humorale Immunabwehr, Komplementsystem

Das Komplementsystem ist ein wesentlicher Bestandteil der angeborenen Immunabwehr. Seine Aktivierung führt zur Lyse von Bakterien und Zellen, zur Neutralisation von Viren und zur Initiierung einer Entzündungsreaktion.

Vorstufen der an der Komplementreaktion beteiligten Enzyme werden in der Leber gebildet. Diese zirkulieren dann, ähnlich den Gerinnungsfaktoren, im Plasma und werden durch enzymatische Spaltung aktiviert.

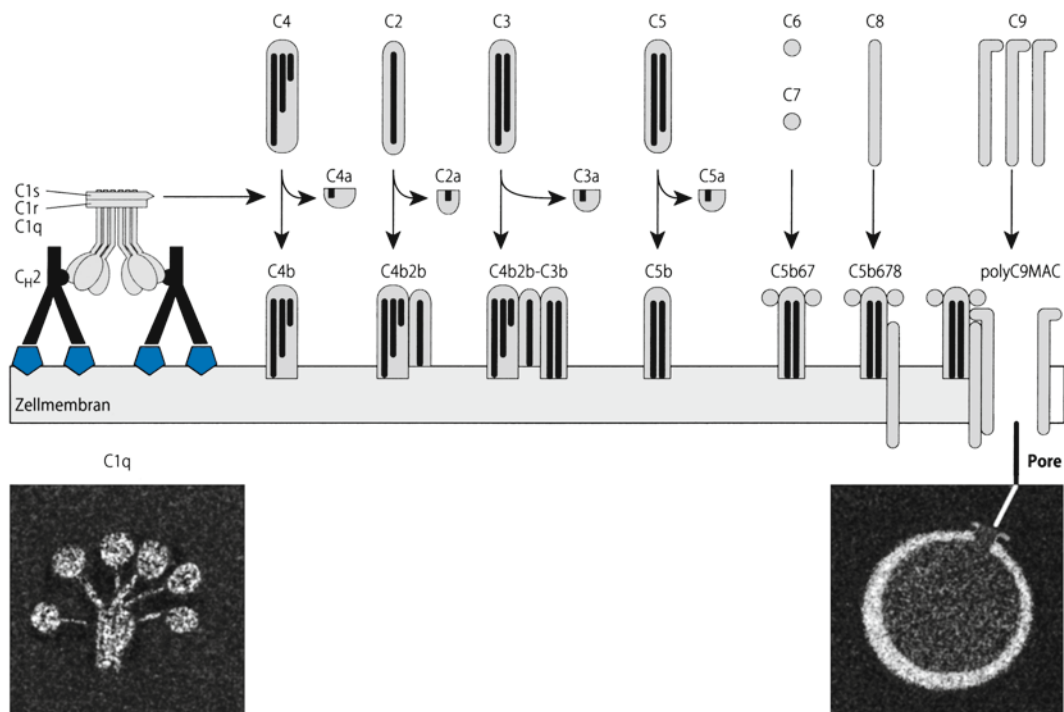
Zur Aktivierung der Komplementreaktion stehen 2 Wege zur Verfügung, die auf eine gemeinsame Endstrecke führen (■ Abb. 4.4):

■ **Klassischer Aktivierungsweg:** Beteiligt sind die Komplementfaktoren C1, C4, C2, C3. Der Faktor C1 wird durch die Bindung an zwei Ig-Fc-Stücke aktiviert und spaltet die beiden Komplementfaktoren C2 und C4 in C2a und C2b sowie C4a und C4b. C2b und C4b lagern sich zusammen. Dieser C2bC4b-Komplex spaltet C3 in C3a und C3b, daher wird er als die C3-Konvertase des klassischen Weges bezeichnet. Von den abdiffundierenden kleinen Fragmenten C2a, C4a und C3a wirken C3a und C4a als Anaphylaxietoxin, allerdings wirkt C4a nur sehr schwach. Anaphylaxietoxine bewirken eine Degranulation von

Mastzellen. Nun bildet sich ein C4bC2bC3b-Komplex der in der Lage ist, C5 zu spalten. Dieser Komplex führt auch zu einer Opsonierung des beladenen Fremdpartikels für Neutrophile und Makrophagen und somit zu Phagozytose. Spaltet er C5, wird der terminale Effektorweg eingeleitet.

■ **Alternativer Aktivierungsweg:** Beteiligt sind die Komponenten C3, die Faktoren B, D, I, H und Properdin. Aktiviert wird nicht durch Antikörper, sondern durch mikrobielle Bestandteile wie Zellwandbestandteile von Hefen oder Lipopolysacchariden der Enterobakterien. C3 ist im Serum instabil und zerfällt spontan in C3b-Äquivalent (C3b'). Hierbei wird kein C3a frei. C3b-Äquivalent bindet sich locker an B und legt so dessen spaltbare Stelle frei. Faktor B kann so durch Faktor-D in Ba und Bb gespalten werden. Der nun entstandenen C3b'Bb-Komplex kann nun C3 und C5 spalten. Dies läuft im Plasma ständig ab, wird aber unter der Kontrolle der Faktoren I und H laufend gehemmt. Dazu muss H den Faktor Bb aus der Verbindung mit C3b' verdrängen. Hierdurch kann C3b' durch den Faktor I durch enzymatische Spaltung inaktiviert werden. Einige mikrobielle Substanzen können das natürlich anfallende C3b' so binden und stabilisieren, dass H nicht mehr binden kann. Somit kann es nun ungehemmt das aktive Enzym C3b'Bb bilden. Diese wird durch den Faktor P stabilisiert und kann nun seinerseits neues C3b aus C3 abspalten. Es wird daher als die C3-Konvertase des alternativen Weges bezeichnet. Die nun unkontrollierte C3 Spaltung leitet den gemeinsamen Effektorweg ein.

■ **Gemeinsamer terminaler Effektorweg:** Ziel des terminalen Effektorweges ist die Bildung eines Membran-Angriffskomplexes (MAC, »membran attack complex«). Beide C3-Konvertasen spalten C3 in C3a und C3b. Lagert sich nun C3b an eine der beiden C3-Konvertasen an, entstehen Enzymkomplexe aus 3 Bausteinen, C3bBbC3b oder C4a2b3b. Beide Komplexe sind in der Lage C5 in C5a und C5b zu spalten. C5b lagert sich der Zellmembran an und verbindet sich mit den Faktoren C6 und C7. Der sich nun anlagernde Faktor C8 durchstößt die Zellmembran, was schon zur Zytolyse führen kann. Allerdings ist dieser Komplex noch relativ ineffektiv. Wenn nun aber der C5b678-Komplex C9 zu polymerisiert entsteht durch PolyC9 neben der Position des C5b678-Komplexes der die gesamte Zellmembran durchstoßende MAC. Er hat einen Außendurchmesser von 20 nm und einen Innendurchmesser von 10 nm. Nun können Na<sup>++</sup>-Ionen in die Zelle einströmen und so zur Zerstörung führen.



■ Abb. 4.4. Klassischer Weg und Effektorsequenz

#### 4.2.2 Antigenpräsentation, Regulation der Immunantwort

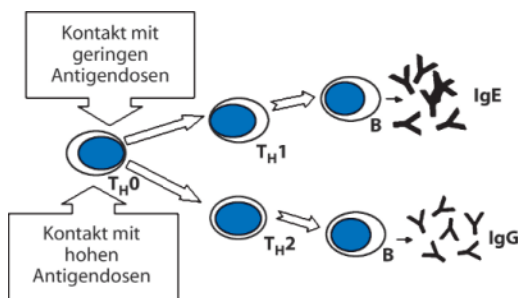
Alle Körperzellen präsentieren gebunden an MHC-Moleküle (»major histocompatible complex«, Haupthistokompatibilitätskomplex) Zellbestandteile und Zellprodukte an ihrer Oberfläche.

##### Haupthistokompatibilitätskomplex

Der »major histocompatible complex« (MHC) besteht aus mehreren zu einem Genkomplex zusammengefassten Genen. Es handelt sich dabei um Leitmoleküle der Antigenerkennung. Unterschieden werden:

- MHC-Klasse-I-Moleküle: Werden von allen Körperzellen exprimiert. Beim Menschen als HLA-Antigene bezeichnet. Starke Transplantatantigene.
- MHC-Klasse-II-Moleküle: Werden von Monozyten, Makrophagen, B-Zellen, einigen T-Zellen und einigen Endothelzellen exprimiert. Dienen der Antigenpräsentation.

Kompetente Immunzellen sind so in der Lage, zwischen körperfremd und körpereigen zu unterscheiden (■ Abb. 4.5). Wird ein Krankheitserreger durch zur Phagozytose befähigte Zellen aufgenommen, werden Pep-



■ Abb. 4.5. T-Lymphozytendifferenzierung

tidbestandteile des abgetöteten Erregers an der Oberfläche der Zellen präsentiert. Ebenso werden auf von Viren infizierten Zellen Virusbestandteile an der Zelloberfläche präsentiert. T-Lymphozyten erkennen ausschließlich Peptidantigene im Zusammenhang mit den MHC. Antigenpräsentation auf MHC der Klasse II führt zur Aktivierung von T-Helferlymphozyten, die über Zytokine andere Immunzellen aktivieren. Durch IL-2 werden andere T-Zellen, durch IL-4B-Zellen zu Wachstum und Differenzierung angeregt. IL-5 ist ein weiterer Differenzierungsfaktor für B-Zellen. Makrophagen werden von T-Helferzellen mittels IFN- $\gamma$  aktiviert. Je nach Menge

des präsentierten Antigens differenzieren sich die  $T_H0$ -Helferzellen entweder zu  $T_H1$ - oder  $T_H2$ -Helferzellen. Durch große Mengen eines Antigens differenzieren sie sich zu  $T_H1$ -Zellen, welche B-Lymphozyten zur Produktion von IgG-Antikörpern anregen. Wird nur eine geringe Menge eines Antigens von phagozytierenden Zellen präsentiert, differenzieren sich die T-Helferzellen zu  $T_H2$ -Zellen. Durch diese werden B-Zellen zur IgE-Produktion angeregt.

Ein Überschießen der Immunreaktion wird durch regulatorische T-Lymphozyten verhindert. Zudem sind zytotoxische T-Zellen in der Lage, eine Apoptose in aktivierten T-Lymphozyten einzuleiten.  $T_H1$ - und  $T_H2$ -Zellen können sich gegenseitig blockieren.

### 4.2.3 Abwehr von Krankheitserregern

#### Abwehrmechanismen

##### ■ Abwehr von Viren

- Intrazelluläre Viren: IFN und zytotoxische T-Zellen
- Extrazelluläre Viren: Antikörper und Komplement

##### ■ Bakterielle Abwehr

- Toxinneutralisation durch Antikörper
- Bakterienlyse durch Komplement
- Phagozytose Antikörper-oponisierter Bakterien
- Latente Infektion bei intrazellulär lebenden Bakterien

##### ■ Parasitenabwehr

- Intrazellulär lebende Parasiten sind relativ vor der Reaktion des Immunsystems geschützt
- Antigenvariation schützt vor Antikörperbindung

#### 4.2.3.1 Abwehr von Viren

##### Intrazellulär

Da Viren über keinen eigenen Stoffwechsel verfügen, sind sie bei der Vermehrung auf Wirtszellen angewiesen. Die humorale Immunantwort kann die intrazellulär befindlichen Viren nicht bekämpfen. Die intrazelluläre Phase der Virusreplikation wird durch Interferon (IFN) und zytotoxische T-Zellen beeinflusst. Virusbefallene Zellen produzieren IFN- $\alpha$  und IFN- $\beta$ . Durch diese werden wirtseigene Enzyme aktiviert, die die virale DNA- und RNA-Replikation blockieren. Dadurch wird die Virusreplikation in den umgebenden Zellen gehemmt. Zudem können virusbefallene Zellen durch zytotoxische T-Zellen erkannt und zerstört werden.

Sind virusbefallene Zellen durch Antikörper opsonisiert, sind auch Makrophagen in der Lage, diese Zellen zu lysieren.

##### Extrazellulär

Freie Viren werden durch spezifische Antikörper gebunden. Antikörperbeladene Viren sind nicht mehr in der Lage, an ihre Zielstrukturen zu binden. Durch die Antikörperbeladung kommt es zudem zur Komplementaktivierung und somit zur Viruslyse. Die Antikörperbindung von Viren führt zum Teil auch zur Immunkomplexbildung.

#### 4.2.3.2 Abwehr von Bakterien

##### Toxinbildner

Viele Bakterien sind in der Lage, Exotoxine in ihre Umgebung zu sezernieren. Diese Toxine sind stark immunogen. Es kommt zur Bildung von spezifischen Antikörpern, welche die Toxine neutralisieren können. Durch eine Impfung mit Toxoid kann man sich z. B. vor der Wirkung des Exotoxins von Clostridium tetani oder des von Corynebacterium diphtheriae schützen.

Bakterielle Endotoxine sind Bestandteil der bakteriellen Zellwand. Diese werden sowohl durch spezifische Antikörper als auch durch die zelluläre Immunreaktion bekämpft.

##### Intrazelluläre Bakterien

Intrazellulär lebende Bakterien sind vor der humoralen Immunantwort relativ geschützt. Sie vermehren sich meist in Zellen des mononukleären phagozytischen Systems, aber auch in anderen Zelllinien. So vermehrt sich z. B. Mycobacterium leprae in Makrophagen, Endothelien und Schwann-Zellen. Befallene Zellen exprimieren an MHC-II-Molekülen Bakterienbestandteile. Diese werden von T-Zellen erkannt. Durch die nun folgende Zytokinausschüttung der aktivierten T-Zellen werden Phagozyten angelockt und aktiviert. Da nur Immunzellen höherer Kompetenz fähig sind, die Erreger zu zerstören, kommt es zu einem Gleichgewicht zwischen Immunreaktion und Erregervermehrung, was zur Granulombildung und somit in eine latent verlaufende Infektion führt.

##### Extrazelluläre Bakterien

Diese sind in der Lage, sich innerhalb eines Organismus zu vermehren. Das Krankheitsbild wird nicht allein durch die von ihnen produzierten Toxine, sondern durch die Bakterien selbst vermittelt. Eine Infektion wird sowohl durch spezifische Antikörper, durch die Komplementreaktion als auch durch die zelluläre Immunreaktion kontrolliert. Gegen einige Bakterien müssen eine



Reihe unterschiedlicher Antikörper gebildet werden, um eine adäquate Immunantwort zu erreichen.

#### ➤ Extrazelluläre Bakterien sind klassische Eitererreger.

Dieser entsteht durch eine Aufnahme von extrazellulären Bakterien in Phagozyten. Einige Bakterien haben Überlebensstrategien entwickelt, mit denen sie sich durch Spaltung der Antikörper oder Expressierung bestimmter Oberflächenstrukturen vor einer Phagozytose schützen.

### 4.2.3.3 Abwehr von Parasiten

#### Intrazellulär

Mit dem Befall von Zellen, die zu keiner Immunantwort fähig sind, haben einige Parasiten Strategien entwickelt, der Infektabwehr zu entgehen. So schützen sich Malaria-Plasmodien, indem sie Erythrozyten befallen. Außerhalb der Zellen sind sie dagegen der Immunreaktion zugänglich.

#### Extrazellulär

Extrazellulär lebende Parasiten werden durch die zelluläre Immunantwort, hauptsächlich durch basophile und eosinophile Granulozyten angegriffen. Einige, wie zum Beispiel *Trypanosoma rhodesiense*, sind der Lage, der Immunreaktion durch eine Antigenvariation zu entgehen.

## 4.2.4 Angeborene Immundefekte

### 4.2.4.1 Zelluläre Immundefekte

**Definition.** Bei angeborenen zellulären Immundefekten ist die Bildung, Differenzierung und die Funktion von T-Zellen eingeschränkt.

**Symptomatik.** Infektionen durch Viren, Pilze oder Mykobakterien treten häufiger auf und nehmen einen schwereren Verlauf.

#### DiGeorge-Syndrom

**Definition.** Durch genetisch bedingte Thymusaplasie verursachter T-Zellmangel.

**Ätiopathogenese.** Das DiGeorge-Syndrom spielt bei angeborenen T-Zell-Defekten im klinischen Alltag die wichtigste Rolle. Durch eine Deletion auf Chromosom 22 kommt es zu einer gestörten Ausbildung der 3. und 4. Schlundtasche. Daher sind der Thymus und die Nebenschilddrüsen nur unzureichend angelegt oder fehlen ganz. Durch die dadurch gestörte T-Zell-Reifung kommt es zu Mängeln in der T-Zellfunktion mit Defekten sowohl in der zellulären Immunreaktion als auch in der T-Zell-abhängigen Antikörperproduktion.

**Symptomatik.** Klinisch steht bei Neugeborenen zunächst der Hypoparathyreoidismus mit Hypokalzämie zunächst im Vordergrund. Später kommt es zu schweren Verläufen verschiedener (v. a. viraler) Infektionen mit hoher Letalität im frühen Kindesalter.

**Diagnostik.** Nachweis des Gendefektes als Ursache des T-Zellmangels.

**Therapie.** Symptomatische Therapie. Gegebenenfalls Thymus- oder Knochenmarkstransplantation.

### 4.2.4.2 Humorale Immundefekte

**Definition.** Bei humoralen Immundefekten ist die Bildung bestimmter Antikörper gestört.

**Symptomatik.** Besonders bakterielle Infektionen werden begünstigt.

#### Bruton-Agammaglobulinämie

Durch einen X-chromosomal vererbten Gendefekt fehlen den betroffenen Jungen reife B-Lymphozyten. Es kann nur sehr wenig IgG und kein IgA oder IgM produziert werden. So kommt es zu schweren bakteriellen Infektionen. Die fehlenden Immunglobuline müssen substituiert werden. Trotz Therapie bleibt die Prognose ungünstig. Limitierend wirkt hierbei eine infektbedingte chronische Lungenerkrankung.

#### Isolierter IgA-Mangel

Mit einer Inzidenz von 1:500 ist dies der häufigste angeborene Immundefekt. Die Vererbung ist entweder autosomal-rezessiv oder dominant. Häufig handelt es sich aber auch um eine Spontanmutation. Der IgA-Mangel bleibt oft symptomlos, es kann aber gehäuft zu respiratorischen Infekten kommen. Therapeutisch beschränkt man sich auf symptomatische Maßnahmen. Eine IgA-Substitution ist wegen der Gefahr einer anaphylaktischen Reaktion nicht möglich.

#### Common variable immunodeficiency (CVID)

**Synonym.** »Late onset hypogammaglobulinemia«.

**Definition.** Angeborener B-Zelldefekt mit Antikörpermangel.

**Ätiopathogenese.** Der Vererbungsmodus ist nicht bekannt. Durch eine Funktionsstörung der B-Zellen kommt es zu einer Hypogammaglobulinämie.

**Symptomatik.** Ein erster Manifestationsgipfel liegt zwischen dem 1. und 5. Lebensjahr. Häufig tritt die Erkrankung aber erst in der Pubertät durch gehäufte Infekte in Erscheinung.



**! Cave**

Das Risiko einer Malignomentstehung ist um den Faktor 50 erhöht.

**Diagnostik.** Nachweis des obligaten IgG-Mangels bei meist normaler B-Zellart. IgA und IgM können ebenfalls erniedrigt sein.

**Therapie.** Behandelt wird zunächst symptomatisch, im Bedarfsfall auch durch Immunglobulingabe.

#### 4.2.5 Labordiagnose des Immunstatus

Bei Verdacht auf eine Störung der Immunabwehr oder eine Reaktion des Immunsystems auf eine Infektion können oft schon einfache Standardverfahren im Routinelabor wichtige Fragen beantworten:

- **Differenzialblutbild**
  - Leukozytenzahl, Anteil an Lymphozyten, Neutrophilen, Basophilen, Eosinophilen
  - Rechts- oder Linksverschiebung innerhalb der Granulozytenpopulation
  - Blasten im Blutausschlag
  - Thrombozytenzahl
- **Serumelektrophorese**
  - Eiweißmangel, Leberfunktionsstörung, Immunglobulinmangel, monoklonale Gammopathie
- **HIV-Test**
  - Erworbene Immunschwäche

Mit weiterführender Diagnostik können die zelluläre oder humorale Immunlage abgeklärt werden:

- **Leukozytendifferenzierung:** CD4-T-Lymphozytenmangel, Mangel an Lymphozyten einer anderen Subpopulation
- **Knochenmarkspunktion:** Bildungsstörung der Blutzellen, Erkrankung aus dem hämato-onkologischen Formenkreis
- Quantitative Bestimmung der Immunglobuline mittels **Immundefizienz:** Mangel an Antikörpern einer bestimmten Antikörperklasse, monoklonale Gammopathie
- Bestimmung der Komplementfaktoren: Störung im Komplementsystem

Zur Diagnostik der verschiedensten Autoimmunerkrankungen kann gezielt nach bestimmten Autoantikörpern oder nach Gendefekten gesucht werden.

Mit einem **RIST** (Radio-Immuno-Sorbens-Test) kann die Gesamt-IgE-Menge bestimmt werden. Mit dem aufwendigeren und auch wesentlich teureren **RAST** (Radio-Allergo-Sorbens-Test) kann nach spezi-

fischen allergenbindenden Antikörpern gefahndet werden und somit eine Allergie gegen bestimmte Antigene exakt bestimmt werden.

Zur endgültigen Diagnose ist bei vielen Autoimmunerkrankungen eine histologische Begutachtung von Biopsiematerial unabdingbar. Gelegentlich sind hierzu auch immunhistochemische Spezialfärbungen notwendig.

#### 4.2.6 Immunmodulation, Immuntherapie

##### 4.2.6.1 Immunsuppressiva Kortikosteroide

Etwa 1% der Genexpression wird durch Glukokortikoide gesteuert. Diese binden an intrazelluläre Rezeptoren, was zur Transkription eines bestimmten Genabschnitts führt. Da glukokortikoidbindende Rezeptoren in fast allen Körperzellen exprimiert werden, haben Glukokortikoide ein breites Spektrum erwünschter, aber auch unerwünschter Wirkungen. So wird z. B. die Produktion von an der Immunreaktion beteiligten Botenstoffen wie Interleukinen und TNF- $\alpha$  unterdrückt.

➤ Insgesamt kommt es zu einer Suppression der Immunantwort.

Das Nebenwirkungsspektrum umfasst neben z. B. Wasserretention, Gewichtszunahme, diabetogener Stoffwechsellaage auch immer die Gefahr einer durch die Immunsuppression begünstigten Infektion.

##### Zytotoxische Medikamente

Substanzen wie Cyclophosphamid, Methotrexat oder Azathioprin sind Zellgifte, die mit der DNA-Synthese interagieren und die Zellteilung verhindern. Am stärksten wirkt sich dies bei sich schnell teilenden Geweben aus. Deshalb bewirken Zytostatika nicht nur eine Immunsuppression, sondern auch eine Schädigung der Darmschleimhaut, der Hämatopoese und des Haarbestands. Um die Nebenwirkungen zu vermindern, werden Zytostatika fast immer mit anderen Immunsuppressivaklassen kombiniert.

##### Ciclosporin, Tacrolimus, Rapamycin

Diese Substanzen wurden aus Bakterien oder Pilzen isoliert. Sie binden an als Immunophiline bezeichnete Proteine. Durch Bildung von Komplexen mit diesen Proteinen interagieren sie mit Faktoren, die für die klonale Lymphozytenexpansion wichtig sind. Sie sind heute als eine relativ untoxische Alternative zu den zytostatischen Medikamenten einsetzbar.

- Ciclosporin, Tacrolimus und Rapamycin bewirken durch die Interaktion mit den Signalwegen innerhalb der T-Zellen eine Immunsuppression.

#### 4.2.6.2 Immuntherapie mit Antikörpern

Zur Herstellung von **Antilymphozyten-Antikörpern** werden Pferden humane Lymphozytenantigene gegeben und gebildete Antikörper aus dem Pferdeserum gewonnen. Diese Antikörper führen beim Menschen nicht nur zur Zerstörung der Lymphozyten, die ursächlich für eine Autoimmunerkrankung sind, sondern schädigen die gesamte Lymphozytenpopulation.

#### ! Cave

Pferdeantikörper sind beim Menschen stark immunogen, was durch eine Immunkomplexbildung zur Serumkrankheit führen kann.

Durch **monoklonale Antikörper** werden humane Zielzellen entweder direkt zerstört oder es kommt zur Funktionsbehinderung bestimmter Zielstrukturen, ohne die Zellen direkt zu schädigen. So werden z. B. Lymphozyten durch eine Blockade von Integrinen daran gehindert, aus dem Gefäßsystem in das Interstitium überzutreten.

Antikörper können zudem zu einer Opsonisierung von Zellen für Monozyten und Makrophagen führen. Dieses Prinzip versucht man sich auch in der Behandlung maligner Tumoren zu Nutze zu machen, indem bestimmte Oberflächenstrukturen, die sonst vom Immunsystem nicht als körperfremd erkannt werden, durch Antikörper markiert und damit der Immunantwort zugänglich gemacht werden.

Durch eine Bindung bestimmter Zytostatika oder Radioisotope an **tumorspezifische Antikörper** können diese mit hoher Spezifität in Tumorgewebe eingeschleust werden.

#### 4.2.6.3 Immuntherapie mit Zytokinen

Bei der Behandlung von Hepatitis B und C, Haarzellleukämie, CML oder T-Zell-Lymphomen werden **Interferone** eingesetzt.

Diese lösen intra- und extrazelluläre Wirkungen aus. Es kommt durch eine Immunmodulation zu antiproliferativen und antiviralen Effekten. Interferone wirken nicht direkt antiviral, sondern interagieren mit intrazellulären Faktoren der RNS- und Proteinbiosynthese, die antivirale Effekte haben.

Häufige Nebenwirkungen sind Fieber, Schüttelfrost, Kopf- und Gliederschmerzen, Leukopenie und Thrombozythämie.

Vor dem therapeutischen Einsatz von Interferonen müssen schwere Autoimmunerkrankungen ausgeschlossen werden, da es unter der Interferontherapie zu einer Verschlechterung der Erkrankung kommen kann.

Als weitere Zytokine sind **Proliferationsfaktoren der Hämato- und Granulopoese** im Einsatz:

- Erythropoetin steigert die Erythrozyten- und Thrombozytenproduktion des Knochenmarks.
- Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF) und Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (GM-CSF) werden bei Neutropenie eingesetzt, um durch eine vermehrte Granulozyten- und Makrophagenproduktion ein Infektionsrisiko zu vermindern.

#### 4.2.6.4 Desensibilisierung mit Antigenen

Kommt der Organismus mit nur geringen Dosen eines Allergens in Kontakt, folgt eine Differenzierung von CD4-Zellen vom  $T_H0$ -Typ zu Zellen vom  $T_H2$ -Typ. Diese stimulieren B-Zellen zur Produktion von spezifischen IgE-Antikörpern. Ist die Antigenmenge dagegen höher, erfolgt eine Differenzierung von  $T_H0$ -Zellen zu Zellen vom  $T_H1$ -Typ, die B-Zellen zur IgG-Produktion anregen. Dies macht man sich bei der Desensibilisierungstherapie zunutze, indem ein Antigen in ansteigender Dosierung injiziert wird.

#### 4.2.6.5 Immunglobulinsubstitution

Bei angeborenem oder erworbenem Immunglobulinmangel können zur Infektabwehr aus Blutspenden gewonnene Antikörper substituiert werden.

### In Kürze

#### Angeborene Immundefekte

- |                                  |   |
|----------------------------------|---|
| Common variable immunodeficiency | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Symptomatik: erster Manifestationsgipfel zwischen 1. und 5. Lebensjahr. Auftreten häufig erst in der Pubertät durch gehäufte Infekte. Malignomenstehungsrisiko 50-fach erhöht</li> <li>■ Ätiologie: Vererbungsmodus nicht bekannt. durch Funktionsstörung der B-Zellen kommt es zur Hypogammaglobulinämie</li> <li>■ Diagnostik: Nachweis des obligaten IgG-Mangels bei meist normaler B-Zellzahl</li> <li>■ Therapie: symptomatische Behandlung der auftretenden Infektionen</li> </ul> |
|----------------------------------|---|

### 4.2.7 Autoimmunerkrankungen

Die genaue Ätiologie ist bei den meisten Autoimmunerkrankungen noch weitestgehend unbekannt. Bei vielen Erkrankungen aus diesem Formenkreis scheint aber eine genetische Disposition eine bedeutende Rolle zu spielen.

#### 4.2.7.1 Gelenk, Muskel, Bindegewbserkrankungen

##### Rheumatoide Arthritis (RA)

**Definition.** Chronisch entzündliche Systemerkrankung mit Synovialitis, Arthritis, Bursitis und Tendovaginitis.

**Ätiopathogenese.** Bei rund 70% der an einer RA leidenden Patienten kann das HLA-Gen DR 4 nachweisen werden. Meist beginnt diese Systemerkrankung um das vierte Lebensjahrzehnt.

**Epidemiologie.** Etwa 1% der erwachsenen Bevölkerung leiden an einer rheumatoiden Arthritis (RA). Frauen sind 3- bis 4-mal häufiger betroffen als Männer.

**Symptomatik.** Die RA beginnt oft mit unspezifischen Allgemeinsymptomen wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit, subfebrilen Temperaturen und Myalgien. Durch die Entzündungsreaktion in den Gelenken kommt es im Endstadium zum Funktionsverlust und zur Fehlstellung der Gelenke.

**Diagnostik.** Im Labor ist die Blutsenkung oft beschleunigt, CRP erhöht, Serumeisen erniedrigt und Kupfer im Serum erhöht. Rheumafaktoren (Antikörper gegen das Fc-Stück von IgG) sind in ca. 40% der Fälle positiv. Sonographisch lassen sich in den Gelenken Ergüsse und Panusbildung nachweisen. Erst bei weiter fortschreitender RA werden die Gelenkveränderungen radiologisch sichtbare (Stadium I: gelenknahe Osteoporose bis Stadium IV: Gelenkzerstörung und -deformation)

**Therapie.** Die Behandlung umfasst physikalische Therapie, Physiotherapie, NSAR, Glukokortikoide und sog. Basistherapeutika (Methotrexat, Hydroxychloroquin, Goldsalze).

**Weitere Erkrankungen.** Psoriasisarthritis, seronegative Spondylarthritiden, ankylosierende Spondylitis.

**Postinfektiöse Erkrankungen.** Reaktive Arthritis, Reiter-Syndrom.

#### 4.2.7.2 Vaskulitiden

##### Morbus Wegener

**Synonym.** Wegenersche Granulomatose.

**Definition.** Vaskulitis, die zu ulzerierenden Granulomen innerhalb des Respirationstraktes (Nase, Nasennebenhöhlen, Oropharynx, Lunge) und der Nieren führt.

**Epidemiologie.** Prävalenz: 5/100.000.

**Symptomatik.** Unterschieden werden:

- **Lokal begrenztes Stadium** ohne Nierenbeteiligung und systemische Vaskulitis, mit chronischer Rhinitis, Ulzerationen im Oropharynx und Lungenrundherden.
- **Vaskulitisches Generalisierungsstadium** mit zusätzlich alveolärer Hämatoptoe, Glomerulonephritis, Fieber und ZNS-Syndromen.

**Diagnostik.** Im Labor findet man eine beschleunigte BSG, CRP-Anstieg, Erythrozyturie, Anstieg der Retentionsparameter, Leukozytose, Thrombozytose, c-ANCA und PR3-ANCA (50–95%).

**Therapie.** Behandelt wird immunsuppressiv. Im Generalisierungsstadium sind hohe Kortisondosen (1 mg/kg KG/Tag) in Kombination mit Cyclophosphamid notwendig. Im Remissionsstadium kann die Kortisondosis reduziert und Cyclophosphamid gegen besser verträgliche Immunsuppressiva wie Methotrexat ausgetauscht werden.

**Weitere Erkrankungen.** Churg-Strauss-Syndrom, mikroangiopathische Panarteriitis, Panarteriitis nodosa, Kawasaki-Syndrom, Riesenzellarteriitis, Takayasu-Arteriitis.

#### 4.2.7.3 Neurologische Erkrankungen

##### Multiple Sklerose (MS)

**Definition.** Schubförmig oder chronisch-progredient verlaufende Entmarkungskrankheit des Zentralnervensystems.

**Ätiopathogenese.** Die genaue Ursache der MS ist weiterhin unklar. Sowohl genetische als auch Umweltfaktoren werden diskutiert. Autoaggressive T-Zellen lösen eine Entzündungsreaktion aus, die zu einer Schädigung der Markscheiden durch Plaqueablagerung führt. Die Plaques sind in unterschiedlicher Größe im ZNS (Sehnerven, Balken, Hirnstamm, Kleinhirn, Pyramidenbahnen) und in den Hintersträngen des Rückenmarks verteilt.

**Epidemiologie.** Eine der häufigsten organischen Nervensystemerkrankungen, Prävalenz: 30–60/100.000 Einwohnern. Die MS kommt in der weißen Bevölkerung auf der Nordhalbkugel mit größer werdendem Abstand zum Äquator mit zunehmender Häufigkeit vor.

**Symptomatik.** Der Krankheitsverlauf ist entweder schubweise und/oder chronisch fortschreitend und beginnt in der Regel zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Die Patienten leiden je nach befallenen Regionen an Sehstörungen, motorischen Syndromen, Sprech-, Sensibilitäts-, Blasen-, Kleinhirnfunktionsstörungen, aber auch psychischen Veränderungen.

**Diagnostik.** Anamnese, Klinik, bildgebende Verfahren (MRT), Liquordiagnostik (intrathekale Erhöhung des IgG), elektrophysiologische Untersuchungen (visuell evozierte Potenziale).

**Therapie.** Im akuten Schub wird hochdosiert mit Kortison, gelegentlich auch mit Zytostatika behandelt. Prophylaktisch kommen Azathioprin, Interferon, Kopolymer und Immunglobuline zum Einsatz.

#### 4.2.7.4 Gastrointestinale Erkrankungen Morbus Crohn

**Definition.** Diskontinuierliche Entzündung der tiefen Wandschichten des gesamten Gastrointestinaltraktes.

**Ätiopathogenese.** Die genaue Ätiologie ist unbekannt. Häufig manifestiert sich die Erkrankung im terminalen Ileum und im proximalen Kolon, sie kann aber den gesamten Gastrointestinaltrakt betreffen.

**Epidemiologie.** Inzidenz: ca. 3/100.000/Jahr.

**Symptomatik.** Die Patienten leiden an abdominalen Schmerzen und Diarrhöen. Es kann auch zu Mitbeteiligung von Haut, Augen, Gelenken und der Leber kommen.

**Diagnostik.** Anamnese, Klinik, Endoskopie und Histologie, radiologischer Befund.

**Therapie.** Diätetische Maßnahmen, Mesalazin und Kortikosteroide.

**Weitere Erkrankungen.** Colitis ulcerosa, Typ-A-Gastritis, Nahrungsmittelallergie, Autoimmunhepatitis.

#### 4.2.7.5 Endokrinologische Erkrankungen Diabetes mellitus

**Definition.** Absoluter Insulinmangel durch immunologisch bedingte Zerstörung der Inselzellen im Pankreas (Diabetes mellitus Typ 1). Auch der relative Insulinmangel beim Diabetes mellitus Typ 2 ist in seltenen Fällen immunogen bedingt.

##### Diabetes mellitus Typ II

Auch der relative Insulinmangel beim Diabetes mellitus Typ 2 ist in seltenen Fällen immunogen bedingt. Beispielsweise können Anti-Insulinrezeptor-Antikörper die Wirkung von Insulin an den Zielzellen verhindern.

**Weitere Erkrankungen.** Morbus Basedow, chronische lymphozytäre Thyreoiditis (Hashimoto).

#### 4.2.7.6 Augenerkrankungen Arteriitis temporalis

**Definition.** Granulomatöse Arteriitis.

**Ätiopathogenese.** Riesenzellararteriitis, die neben der Arteria temporalis auch die A. ophthalmica, die Aa. ciliares breves posteriores, die A. centralis retinae sowie den proximalen Anteil der A. vertebralis befallen kann.

**Epidemiologie.** Meist sind die Patienten älter als 60 Jahre, die Inzidenz beträgt ca. 3/100.000/Jahr. Frauen erkranken etwas häufiger als Männer.

**Symptomatik.** Die meisten Patienten berichten über stärkste Kopfschmerzen, die sich durch Kaubewegungen verstärken. Auch eine einseitige Sehbehinderung bis hin zur Erblindung ist typisch. Zudem ist der Bereich der A. temporalis extrem druckempfindlich.

**Diagnostik.** Histologie aus einer Biopsie der A. temporalis.

**Therapie.** Schon bei Verdacht auf eine Arteriitis temporalis muss mit einer hochdosierten Kortisontherapie begonnen werden.

#### ! Cave

Die Gefahr einer Erblindung auf dem betroffenen Auge ist ohne Therapie groß.

#### 4.2.7.7 Hämatologische Erkrankungen Plasmozytom

**Synonym.** Multiples Myelom.

**Definition.** Aggressives B-Zell-Lymphom mit diffuser Infiltration des Knochenmarks.

**Ätiopathogenese.** Durch die übermäßige Immunglobulinproduktion kommt es entweder zur monoklonalen Gammopathie oder, beim Bence-Jones-Plasmozytom zur ungehemmten Produktion von  $\kappa$ - oder  $\lambda$ -Ketten. Diese werden vermehrt im Urin ausgeschieden. Durch das Auftreten von Plasmazellnestern im Knochenmark entstehen osteolytische Herden, die sich meist im Schädelknochen (**Lochschädel**), in den Rippen und im Beckenbereich nachweisen lassen.

**Epidemiologie.** Inzidenz von 3/100.000/Jahr, zumeist bei Patienten jenseits des 40. Lebensjahres.

**Symptomatik.** Die anfänglichen Symptome sind eher unspezifisch, so berichten die Patienten über Abgeschlagenheit und Schwäche. Bei ausgeprägtem Knochenmarksbefall entwickeln sich Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie mit entsprechenden Folgeerscheinungen. Durch eine Zerstörung der Knochenstruktur kommt es ähnlich dem Bild einer Osteoporose zu Knochenbrüchen. Durch die auftretende Hyperkalzämie treten Muskelschwäche und Nierenschäden hinzu. Letztere beruhen auch auf den Ablagerungen von Leichtketten ( $\kappa$ - oder  $\lambda$ -Ketten) im Tubulussystem der Nieren. Folge ist dann eine erhöhte Eiweißausscheidung über die Niere, letztendlich kommt es zum Funktionsverlust der Nieren.

**Diagnostik.** In den Laboruntersuchungen ist eine extrem beschleunigte BSG (Sturzsenkung), Proteinurie (Bence-Jones-Proteinurie), ein vermehrtes Gesamteiweiß mit entsprechend veränderter Eiweißelektrophorese, eine Hyperkalzämie sowie eine Anämie auffällig.

**Therapie.** Verschiedene kurative und palliative Chemotherapienansätze, lokale Bestrahlung.

**Weitere Erkrankungen.** HCLL, ALL, Hodgkin-Lymphome, Non-Hodgkin-Lymphome, M. Waldenström, angeborene oder erworbene Immunschwäche, autoimmunhämolytische Anämien.

#### 4.2.7.8 Nierenerkrankungen

##### IgA-Nephropathie

**Synonym.** Morbus Berger.

**Definition.** Mesangioforme Glomerulonephritis durch IgA-Ablagerungen.

**Ätiopathogenese.** Die Ätiologie ist unbekannt.

**Epidemiologie.** Die IgA-Nephritis ist mit einem Anteil von 15–40% die häufigste Form der primären idiopathischen Glomerulopathien.

**Symptomatik.** Die Symptome wie Mikrohämaturie und Proteinurie ähneln denen anderer Glomerulonephritiden.

**Diagnostik.** Klinik, Nierenbiopsie.

**Therapie.** Symptomatische Behandlung, entsprechend der ausgeschiedenen Eiweißmenge.

**Weitere Erkrankungen.** Akute postinfektiöse Glomerulonephritis, Nierenbeteiligung bei Vaskulitiden.

#### 4.2.7.9 Hauterkrankungen

##### Hereditäres Quincke-Ödem

**Definition.** Akut auftretendes Angioödem.

**Ätiopathogenese.** Das seltene hereditäre Quincke-Ödem wird durch eine Störung im Komplementsystem ausgelöst, bei der es zu einer mangelnden Aktivität des C1-Esterase-Inhibitors kommt. Dieser Defekt wird bei einigen malignen Lymphomen beobachtet.

**Symptomatik.** Es kommt spontan oder nach Traumen zu umschriebenen Schwellungen tiefer Gewebeanteile der Haut, besonders im Gesicht und im Bereich der Schleimhäute. Quaddeln und Juckreiz fehlen.

#### ! Cave

Kommt es beim Quincke-Ödem zu einer Mitbeteiligung der oberen Luftwege, droht erhebliche Erstickenungsgefahr.

**Diagnostik.** Nachweis des C1-Esterase-Mangels.

**Therapie.** Behandelt wird das akute hereditäre Quincke-Ödem mit FFP und C1-Inhibitor-Konzentrat. Prophylaktisch wird das Androgen Danazol eingesetzt.

**Weitere Erkrankungen.** Allergische Hautreaktion, Pemphigus vulgaris, Dermatitis herpetiformis Duhring.

#### 4.2.7.10 Generalisierte Erkrankungen

##### Sarkoidose (M. Boeck)

**Definition.** Granulomatöse Systemerkrankung unklarer Ätiologie, die die sich in über 90% der Fälle in der Lunge manifestiert. Mit **Löfgren-Syndrom** wird die akute Verlaufsform der Sarkoidose mit der typischen Trias aus Sprunggelenksschwellungen, Erythema nodosum und einer bilhilären Lymphknotenschwellung bezeichnet.

**Epidemiologie.** Prävalenz: 50/100.000.

**Symptomatik.** Die chronische Sarkoidose ist oft symptomfrei und wird als reiner Zufallsbefund entdeckt.

- Typisch ist die oft große Diskrepanz zwischen ausgeprägtem Lungenbefund und subjektiver Beschwerdefreiheit.

Die Sarkoidose kann sich auch an den Augen (25%), der Parotis, den Knochen, dem Nervensystem, dem Herz sowie der Leber, Milz und Muskulatur manifestieren. Als Komplikation sind eine respiratorische Insuffizienz und ein Cor pulmonale gefürchtet.

**Diagnostik.** Im Labor sind BSG, Gammaglobuline, IgG, Kalzium, ACE, IL-2 und Neopterin erhöht. Die Diagnose wird durch das Lymphozytenverhältnis in der bronchoalveolären Lavage (BAL) sowie durch Histologie von transbronchial oder mediastinoskopisch gewonnenem Lymphknotenmaterial gesichert.

**Therapie.** Die Spontanheilungstendenz ist relativ hoch. Bei komplizierten Verläufen kommen Glukokortikoide zum Einsatz.

**Weitere Erkrankungen.** Lupus erythemathodes, Polymyositis, Dermatomyositis.

## In Kürze

### Autoimmunerkrankungen

Hereditäres Quincke-Ödem	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Symptomatik: Ödemattacken durch unkontrollierte Komplementaktivierung</li> <li>■ Ätiologie: Mangel an C1-Esterase-Inhibitor</li> <li>■ Diagnostik: Nachweis des C1-Esterase-Inhibitor-Mangels</li> <li>■ Therapie: Antihistaminika und Kortikoide sind wirkungslos. Prophylaxe mit Danazol, Akuttherapie mit FFP und C1-Inhibitor-Konzentrat</li> </ul>
Sarkoidose	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Symptomatik: oft symptomlos, selten Löfgren-Syndrom</li> <li>■ Ätiologie: granulomatöse Systemerkrankung unklarer Ätiologie</li> <li>■ Diagnostik: Röntgen der Lunge, BAL</li> <li>■ Therapie: oft nicht notwendig, ggf. Glukokortikoide</li> </ul>

## 4.2.8 Allergie

### 4.2.8.1 Grundlagen

**Definition.** Als Allergie bezeichnet man eine Erkrankung, die als Folge einer Immunantwort auf ein für den Organismus sonst ungefährliches Antigen auftritt.

Krankheiten aus dem allergischen Formenkreis spielen heute in den Industrienationen eine bedeutende Rolle. Zwar sind lebensgefährliche Anaphylaxiereaktionen immer noch recht selten, aber ungefähr jeder Zweite in Nordamerika und Europa zeigt allergische Reaktionen auf ein oder mehrere Umweltantigene.

Nicht alle Umweltantigene sind gleichermaßen in der Lage, Allergien auszulösen. Das ideale Allergen ist ein kleines, gut lösliches Protein mit enzymatischer Aktivität, das in geringen Dosen in der Umwelt gebunden an trockenen Trägerpartikeln vorkommt und sowohl in der Umwelt als auch im Organismus relativ stabil ist.

- Die Prädisposition zur Entwicklung von Allergien wie Asthma und Heuschnupfen wird als Atopie bezeichnet.

Entsprechende Genabschnitte wurden auf Chromosom 5 und 11 gefunden. Die genaue Ätiologie der allergischen Krankheiten ist bislang noch weitestgehend unbekannt. Entscheidenden Einfluss scheinen jedoch zusammen mit der genetischen Prädisposition die Umweltbedingungen zu spielen. Eine frühe Infektion mit Hepatitis A, primärer Tuberkulose sowie frühe Kolonisation des Darms mit symbiotischen Darmbakterien scheinen protektiv vor Allergien zu wirken. Ebenso kommen in Gesellschaften, in denen Wurmerkrankungen endemisch sind, Allergien wesentlich seltener vor.

### 4.2.8.2 Allergische Reaktionstypen

Generell werden eine Sofortreaktion und eine verzögerte Reaktion des Immunsystems unterschieden:

- Die **Sofortreaktion** ist direkt histamin- und prostaglandinvermittelt und zeigt eine Permeabilitätsänderung des Gewebes und eine Kontraktion glatter Muskulatur. Sie tritt ca. 30 min nach Allergenexposition auf. Folge ist eine Obstruktions- und Hypersekretionssymptomatik in den Atemwegen



oder auch eine übermäßige Flüssigkeitssekretion im Magen-Darm-Trakt, welche Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö nach sich zieht.

- Die **Spätreaktion**, die 6–8 h nach Allergenexposition auftritt, ist eine Reaktion auf die Freisetzung von Mediatoren wie Prostaglandinen und Leukotrienen. Diese induzieren eine zelluläre Entzündungsreaktion (Leukozyten, eosinophile Granulozyten, T-Lymphozyten) in den jeweilig betroffenen Körperregionen.

Nach Coombs und Gell werden 4 Typen der allergischen Reaktion definiert (■ Tab. 4.10).

### 4.2.8.3 Allergische Erkrankungen Allergisches Asthma

Eine der häufigsten allergischen Krankheiten bei Atopikern ist das allergische Asthma. Die auslösenden Allergene verursachen die bekannte Obstruktion und Hypersekretion des Bronchialbaums und unterhalten zudem eine chronische Entzündungsreaktion in den Atemwegen.

### Kontaktdermatitis

Bei der Kontaktdermatitis handelt es sich um eine allergische Reaktion vom verzögerten Typ. Niedermolekulare Reizstoffe wie Nickelsalze reagieren mit körpereigenen Proteinen und werden so erst durch eine »Verfremdung« der Proteine zum Allergen. Nach Prä-

sensation durch Langerhanszellen werden T-Zellen induziert, welche in der Haut die allergische Reaktion unterhalten.

### 4.2.8.4 Therapie Prävention

Allergenkarrenz ist die effektivste Möglichkeit, Patienten vor Symptomen ihrer Erkrankung zu schützen. Dies ist leider meist nur bedingt möglich. Einen präventiven Ansatz verfolgt man beim Einsatz von Mastzellstabilisatoren wie Cromoglycinsäure oder durch die Gabe von Omalizumab, welches die Bindung von IgE an seine Effektorzellen verhindert. Eine weitere Möglichkeit der Prävention von Allergien stellt die Hyposensibilisierungstherapie dar.

### Hyposensibilisierungstherapie

Eine Möglichkeit der Behandlung von Allergien stellt die Hyposensibilisierungstherapie dar. Kommt der Organismus mit nur geringen Dosen eines Allergens in Kontakt, folgt eine Differenzierung von CD4-Zellen vom  $T_H0$ -Typ zu Zellen vom  $T_H2$ -Typ. Diese stimulieren B-Zellen zur Produktion von spezifischen IgE-Antikörpern. Bei der Hyposensibilisierung wird dem Patienten das Allergen in ansteigender Dosis s.c. injiziert. Wird nun der Körper höheren Dosen des Allergens ausgesetzt, so differenzieren sich die CD4-Zellen vom  $T_H0$ -Typ nicht zu Zellen vom  $T_H2$ -Typ, sondern zu solchen vom  $T_H1$ -Typ. Diese stimulieren B-Zellen nicht

■ Tab. 4.10. Allergietypen nach Coombs und Gell

	Typ I Anaphylaktischer Reaktionstyp	Typ II Zytotoxischer Reaktionstyp	Typ III Immunkomplexstyp	Typ IV Verzögerter Typ
Vermittler	IgE	IgG (und IgM)	IgG	T-Zellen
Antigen	Lösliches Antigen	Zell- oder Matrixassoziiertes Antigen	Lösliches Antigen	Lösliches Antigen
Mechanismen	Mastzellaktivierung → Ausschüttung von Histamin u. a. Mediatorensubstanzen	Spezielle Bindung von Antikörpern an Oberflächenantigen → Aktivierung sekundärer Abwehrmechanismen (Komplement/zelluläre Abwehr)	Entstehung von schwerlöslichen und schwer abbaubaren Immunkomplexen im Lymphraum und im Serum → Komplementaktivierung	Aktivierung von Makrophagen und T-Zellen
Beispiele	Heuschnupfen, Asthma, Nesselsucht, Überempfindlichkeit bei Nahrungsmitteln, Insektenstichen und Arzneimitteln, anaphylaktischer Schock	Autoaggressive hämolytische Anämie, Hashimoto-Thyreoiditis, Transfusionszwischenfälle	Serumkrankheit, Arthusreaktion	Kontaktdermatitis, Tuberkulinreaktion, zahlreiche Autoimmunerkrankungen

zur Produktion von IgE-Antikörpern sondern zu IgG-Antikörpern. Auf diese Weise versucht man die Produktion von IgE zu supprimieren, um so die Allergiesymptomatik abzuschwächen.

### Symptomatische Therapie

Bei Allergien vom Soforttyp werden Antihistaminika eingesetzt, die die H1-Rezeptoren blockieren. Bronchokonstriktion bei allergischem Asthma begegnet man mit bronchodilatierenden Substanzen. Um die Spätfolgen der chronischen Entzündungsreaktionen zu bekämpfen, bedient man sich topischer und auch systemischer Kortikoide.

## 4.2.9 Transplantationsimmunologie

**Definition.** Bei einer Transplantation handelt es sich um eine Übertragung von Gewebe, Zellen oder ganzen Organen.

Unterschieden werden:

- **Autologe Transplantation:** Übertragung von körpereigenem Material, z. B. Spalthautübertragung
- **Isogene Transplantation:** Organübertragung zwischen genetisch identischen Individuen, z. B. Organtransplantation von einem eineiigen Zwilling auf den anderen
- **Allogene Transplantation:** Organübertragung zwischen genetisch verschiedenen Individuen einer Spezies, z. B. Transplantation einer Spenderniere zwischen nichtverwandten Individuen
- **Heterogene Transplantation oder Xenotransplantation:** Organübertragung zwischen Individuen verschiedener Spezies, z. B. Organtransplantation zwischen Ratten und Mäusen

### 4.2.9.1 Abstoßungsreaktionen

Die Immunreaktion des Körpers richtet sich bei einer Transplantatabstoßung gegen die Humanen Leukozyten Antigene (HLA), die von allen Körperzellen exprimiert werden. Transplantierte Organe mit fremden HLA werden von CD4-T<sub>H</sub>1-Zellen und CD8-T-Zellen erkannt. Dadurch wird eine Entzündungsreaktion eingeleitet, welche schlussendlich die Zerstörung des Transplantats zu Folge hat. Daher versucht man Organe mit möglichst guter HLA Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger zu transplantieren. Die Wahrscheinlichkeit, dass Spender und Empfänger zufällig

das gleiche HLA-Profil haben, liegt – außer bei isogener Transplantation – bei  $10^{-6}$ .

### 4.2.9.2 Knochenmarkstransplantation

Bei der Transplantation von Knochenmark werden Zellen übertragen, die sich zu einem kompetenten Immunsystem entwickeln. Es besteht hierbei nicht nur die Gefahr, dass das Transplantat abgestoßen wird, sondern auch, dass sich mittransplantierte immunkompetente Zellen gegen den Empfängerorganismus richten (**»graft versus host disease«, GVH**). Um dies zu verhindern, wird beim Empfänger das gesamte Immunsystem mittels Chemotherapie und Strahlentherapie zerstört. Vom gewonnenen Spendermaterial werden die Stammzellen isoliert und auf den Empfänger übertragen. Es ist jedoch nur schwer möglich, alle immunkompetenten Zellen von den Stammzellen zu trennen, daher kommt es regelmäßig zu einer leichten GVH, die im Regelfall aber beherrschbar bleibt.

Klinisch wird die GVH in eine akute und eine chronische Krankheit eingeteilt:

- Die **akute** GVH tritt bis 100 Tage nach der Transplantation auf und führt zu einer Schädigung der Haut, Darm und Leber. Dies äußert sich als Exanthem, Enteritis und Hepatitis.
- Die **chronische** Form einer GVH tritt später als 100 Tage nach der Transplantation auf. Sie verläuft ähnlich einer Kollagenose. Es kommt zu einer Sicca-Symptomatik, zu papulösen Exanthemen und Schleimhautveränderungen wie bei Lichen ruber mucosae.

Beide Verlaufsformen werden immunsuppressiv behandelt.

### 4.2.9.3 Maßnahmen

Durch Testung von Spender- und Empfängerlymphozyten werden HLA-Profile ermittelt und Antigenformeln aufgestellt. Man versucht Organe von Spendern auf Empfänger mit passendem HLA-Profil zu transplantieren. Dies ist aber aufgrund der o. g. Diversität der HLA-Antigene nur eingeschränkt möglich. Daher ist man auf Immunsuppression angewiesen. Zunächst bediente man sich der Ganzkörperstrahlentherapie, um das Immunsystem zurückzudrängen. Heute stehen eine Reihe immunsuppressiver Medikamente zur Verfügung, die die Prognosen von Transplantationspatienten im Laufe der Zeit weiter verbessert haben.