

Fieber und Infektionen

Infektionen sind nicht nur so wichtig, weil sie sehr häufig sind, sondern vor allem weil sie

- ansteckend sind: Verantwortung
- vermeidbar und fast immer gut kurierbar sind
- schlimmste Folgen nach sich ziehen können, wenn sie nicht richtig behandelt werden, vor allem bei Neugeborenen / Säuglingen

Man kann sich immer über aktuelle Fragen der Infektionsmedizin beim Robert Koch-Institut informieren, z.B. mit dem kostenlosen Bulletin oder auf www.rki.de.

Sepsis

Daran sterben weltweit die meisten Menschen; die Sepsis ist nicht deshalb so wichtig, weil sie so häufig ist, sondern weil die Folgen, wenn man betroffen ist, so fatal sind.

Fast alle Patienten auf der Intensivstation haben entweder eine Sepsis oder SIRS (= systemic inflammatory response syndrome).

Was ist SIRS (Sepsis):

SIRS wird folgendermaßen definiert:

- erhöhte Herzfrequenz (>90)
- erhöhte respiratorische Anstrengung
- erhöhte oder verminderte Leukozytenzahl
- erhöhte oder verminderte Temperatur (vermindert nur bei älteren, bei denen die Regulation nicht mehr richtig funktioniert)

Bei Sepsis liegt ein infektiöser Prozess zu Grunde. Wenn man also definitiv nachweisen kann, dass eine SIRS erregerebedingt ist, seien es Viren, Bakterien, Pilze, nennt man es Sepsis.

Was bedeutet schwere Sepsis:

Schwere Sepsis bedeutet Sepsis, die im Schweregrad vorangeschritten ist und ein Organversagen (MOF) bewirkt hat.

- Schock (Blutdruck niedrig, Puls hoch)
- Abnahme der Urinausscheidung
- Hypoxämie
- Laktataufbau

Mortalität Sepsis + SIRS:

Die Mortalität des septischen Schocks (in den USA) liegt bei 45%. Daran hat sich auch trotz größten Anstrengungen in den letzten Jahren nichts geändert.

Häufigkeit der Ursachen:

Sepsis, Ursache nach Häufigkeit:

- Bakteriämie
- Pilze
- Parasiten (insgesamt)
- Viren (bei uns auf Platz 3)
- Andere

SIRS wird auch oft durch Trauma oder andere Ursachen wie Intoxikation hervorgerufen.

Das neue Verständnis der Sepsis-Pathophysiologie:

Man hat eine Sepsis von Erregern, die zu einer Endothelschädigung führt. Dadurch wird die Inflammationskaskade mit Zytokinen usw. angeheizt, außerdem gerät das sehr empfindlich eingestellte Gerinnungssystem aus seiner Homöostase, Gerinnung und Inflammation nehmen zu, Fibrinolyse ab. Das führt wieder zur Freisetzung von proinflammatorischen mediators, Endothelschädigung, Gewebethromboplastinfreisetzung und Thrombinbildung. Außerdem wird PAI-1

erhöht, TAFI_a erhöht und Protein C reduziert (aktiviertes Protein C inaktiviert PAI-1).

Es entstehen also überall Mikrothromben in der Gefäßstrombahn (disseminierte intravasale Koagulation oder DIK = Verbrauchskoagulopathie), die man nicht mehr auflösen kann.

Diese kleinen Thromben lagern sich gerne in den Nierenkapillaren und den zerebralen Mikrogefäßen ab, außerdem auch noch in der Lunge. Die Patienten haben also Nierenversagen, werden verwirrt und kriegen keine Luft mehr.

Experimentelle Therapieansätze:

- neue Antibiotika (sind notwendig, aber vor allem wegen Resistenzbildung gegen alte; ab einem bestimmten Punkt des septischen Schocks bringen Antibiotika nix mehr)
- Transfusionen (viel Hb führt nur dazu, dass die Ery's sich noch schneller auflösen)
- hämatopoetische Wachstumsfaktoren
- Immunonutrition (bringt auch nichts, da sie die Ernährung nicht verarbeiten können)
- Wachstumsfaktoren (die Patienten verstarben eher schneller durch Gabe von Wachstumsfaktoren...)
- Immunmodulation (Immunglobulingabe)
- Anti-Endotoxin (Anti-LPS, hat auch nicht funktioniert)
- Immunotherapie (Steroide, Pentoxifyllin, Anti-TNF, hat auch nicht funktioniert)

Die besten Therapieoptionen sind heutzutage:

- intensivierete Insulintherapie (oder den Zucker anderweitig niedrig halten; hoher Zucker = schlecht)
- frühzeitige hämodynamische Optimierung (umso länger der systemische Blutdruck zu niedrig ist, umso schlechter). Das gelingt vor allem durch intensivierete Katecholamingabe, Messung des arteriellen Druckes usw.
- niedrig dosierte Hydrokortison / Fludrokortison. Bei hochdosiertem Cortison sterben die Patienten vermehrt.
- Drotrecogin alfa (aktiviert Protein C) (Xigris®)

Man hat lange Zeit probiert, über Heparin die Gerinnung zu hemmen; das Perverse an diesen Patienten ist, dass sie an der einen Ecke die Niere verstopfen und an der anderen Ecke bluten, man verstärkt also dadurch nur die Blutungen.

Xigris reduziert die Mortalität tatsächlich um 6% (30,8% auf 24,7%) absolut, das ist nicht wenig; es ist nur ziemlich teuer, weshalb man wieder abwägen muss, ob es sich für den jeweiligen Patienten noch lohnt.

Bei frühzeitiger hämodynamischer Stabilisierung erreichte man auch eine hochsignifikante Reduktion der Sterblichkeit, nachdem allerdings schon MOF eingetreten war, konnte nichts mehr durch die hämodynamische Stabilisierung gerettet werden.

Schaltzentrale der Sepsis - Makrophage:

Viele Bakterien bilden LPS, das an ein LPS-Bindeprotein andockt und von Makrophagen mit CD14 erkannt wird.

Diese schütten dann alle möglichen Entzündungsfaktoren aus und sind an der Sepsis eigentlich erst schuld.

Das LPS mit LPS-Bindungsprotein kann allerdings auch im Blutstrom an ein anderes Protein binden, das einem CD14-Rezeptor ähnelt und dann im Endothel an den Toll like receptor andocken. Das führt zu einer Weitstellung des Endothels, was den systemischen Blutdruckabfall bewirkt.

Katheterinfektionen:

Bei einem infizierten Katheter bei einem Patient mit Sepsis-Symptomen den Katheter sofort entfernen und die Spitze mikrobiologisch untersuchen lassen. Besonders häufig sind dabei Staphylokokken-Infektionen, da die Viecher sich besonders gut an der Plastikoberfläche festsetzen können. Bis die Diagnose gesichert ist, möglichst breite Antibiose. Man nimmt zusätzlich noch Blut für eine Blutkultur vom anderen Arm ab, um festzustellen, ob es genau diese Erreger sind, die sich im Blut schon ausgebreitet haben.

Man sollte immer 2-3 Blutkulturen abnehmen (je aerob, anaerob, Pilze), etwas zeitlich versetzt (über 1h). Die Ausbeute liegt bei 80% für eine Blutkultur, 90% für zwei und 95% für drei.

Die Abnahme muss unter sterilen Bedingungen erfolgen, die Blutmenge muss adäquat sein, es sollte möglichst vor einer antibiotischen Therapie entnommen werden und möglichst im Fieberanstieg, da die Erreger sich dann vermehren und den Fieberschub verursachen. Im „Zenit“ des Fieberschubs werden sie wieder in ihrem Wachstum gehemmt und gehen in ihrer Zahl möglicherweise sogar zurück.

Erregerabhängige Mortalität bei Sepsis:

- Streptococcus pneumoniae 22,0%
- Pilze 67,7%
- ...

Häufigkeit der transitorischen Bakteriämie:

Auslösendes Ereignis	% positive Blutkultur
Zahnextraktion	18-85%
Zähneputzen	0-26%
Tonsillektomie	28-38%
Gastroskopie	8-12%
Blasenkatheterisierung	8%

In Abhängigkeit des Patientekollektivs kann man die Sepsisherde schon halbwegs vorhersagen; bei chirurgischen Patienten etwa liegt mit 74% eine Peritonitis vor, mit 27% eine Pneumonie, mit 9% ein Herd im Urogenitaltrakt, mit 6% ist der Herd ein intravasaler Katheter.

Bei internistischen Intensiv-Patienten ist es schon weiter gestreut: 22% Urogenitaltrakt, 21% Gastrointestinaltrakt, 16% intravasale Katheter, 12% Respirationstrakt.

Pharmaökonomie und Antiinfektiva

- Preise in der Arzneimittelliste wahrnehmen
- auf Antibiogramm achten (am besten Schmalspektrumantibiotikum, um Resistenzbildung zu vermeiden)
- orale Therapie bevorzugen
- Antibiotikaausschuss
- Infektionskompendium nutzen

Hautsymptome durch Infektionen bei Kindern

Exantheme bestehen aus Effloreszenzen:

Macula (Fleck) klein / mittel / grob:

Erytheme (nicht wegdrückbar)

Petechien (wegdrückbar)

Papel (Knötchen), Höhe etwa gleich Durchmesser

Quaddel (Nessel), wie eine breitbasige Papel, Durchmesser deutlich größer als Höhe

Vesikel (Bläschen) klar

Pustel (Eiterbläschen) trüb

Wenn wir Effloreszenzen beschreiben, verwenden wir folgende Gesichtspunkte:

- Einzeleffloreszenz oder mehrere?
- Beziehung zueinander? (locker, dicht, konfluierend)
- Verteilung am Körper?
- Zeitliche Entwicklung? (Zuerst Fieber, dann Ausschlag, oder zuerst Ausschlag, dann Fieber? Sind die Effloreszenzen alle auf einmal gekommen oder nach und nach? usw.)

Exantheme sind:

- teils direkt Erreger-bedingt / -haltig
- teils immunologische Begleitphänomene der Auseinandersetzung zwischen Erreger und Immunsystem (wie bei Röteln oder Dreitagefieber)
- Pathophysiologisch:
 - Hyperämien (Macula)
 - entzündliche Infiltrationen (Papel, Pustel)
 - entzündliche humorale Extravasate (Quaddel)
 - zelluläre und interzelluläre Ödeme (Vesikel)
 - Einblutungen

Medizinische Bedeutung der Exantheme:

Diagnostische Kriterien im Kontext aller Symptome, der Eigenanamnese, der Impfanamnese und der epidemiologischen Situation.

Pathognomonische sind spezifische Exantheme, damit sind solche gemeint, bei denen man allein aus dem Erscheinungsbild auf der Haut die Diagnose stellen können, wie etwa bei Windpocken und Scharlach.

Andererseits gibt es unspezifische Exantheme wie makulöse Erytheme und Urticaria, bei denen man auch die restliche Krankengeschichte einbeziehen muss, um die Diagnose zu finden. Urticaria etwa kann ein allergisches Symptom sein, aber auch ein unspezifisches Begleitexanthem von Infektionskrankheiten, überwiegend Viruserkrankungen.

Diagnostische Matrix einiger Exantheme:

Krankheit	Erhaben?	Größe der Efll.?	Konfluierend?	Zusatzkriterien
<i>Masern</i>	++	grob	++	Konjunktivitis, Husten, Koplik-Flecken
<i>Scharlach</i>	+	klein	+ / (+)	Halslymphknoten beidseits vergrößert, weißliche Beläge der Zunge, die abschuppen
<i>Röteln</i>	- / ((+))	mittel	- / (+)	Generalisierte Lymphknotenvergrößerung
<i>Exanth. subitum</i>	-	mittel	++	(Durch Herpesvirus 6), hohes Fieber über 2-4 Tage, dann mit Entfieberung plötzlicher Hautausschlag = 3-Tage-Fieber
<i>Ringelröteln-</i>	groß, Ringe	+		Schmetterlingsförmiges Erythem im Gesicht, ringförmig an den Extremitäten
<i>Windpocken</i>	+			Können die ganze Körperoberfläche befallen, Handflächen + Fußsohlen selten betroffen, heilt ohne Narben ab (wenn man sich nicht kratzt)
<i>Herpes simplex</i>	+			Persistierend
<i>Hand-Fuß-Mund-Krankheit</i>	(+)			Erreger Coxsackie-Virus
<i>Infekt-Urticaria</i>	+			Tritt über einige Tage immer wieder in neuen Schüben auf (bis zu 2 Wochen), erregerunspezifisch
<i>Eryth. Exsud. Multif.</i>	-			Erregerunspezifisch
<i>Purpura</i>	Schönlein-Hen + ITP -			Einblutungen in die Haut, Vaskulitis

Hautflora

Die Hautflora stellt einen Schutz vor Kolonisierung und Überwucherung dar und ist unheimlich wichtig für uns. Man findet sie nicht nur auf der Haut, sondern auch im Darm und im oberen Respirationstrakt.

Wenn so viele Keime auf der Haut leben und dann einer dazukommt, der nicht da hingehört (pathogener Keim), hat es unheimlich schwer, sich erstmal anzusiedeln (Schutz vor Kolonisierung). Der Schutz vor Überwucherung kommt daher, dass es einfach so viele Keime sind, die miteinander konkurrieren und sich so gegenseitig eindämmen und kontrollieren.

Man hat eine residente Flora, die das ganze Leben ungefähr gleich bleibt; sie ist sogar teilweise genetisch determiniert (Zwillingsstudien). Die transiente Flora ist die, die sich je nach Umweltbedingungen verändert (Beispiel: Diarrhoe im Urlaub).

Häufigste Keime der residenten Hautflora:

- Staphylokokken (v.a. epidermidis)
- Streptokokken (v.a. auf den Schleimhäuten)
- Corynebacterium ssp.
- Mycobakterien
- Propionibacterium spp.
- seltener Peptokokken, Peptostreptokokken, Hefepilze, ...

Pathogenitätsfaktoren: Staphylococcus aureus

Adhäsion:

- Kapsel: schützt vor dem ersten Ansturm des Immunsystems
- Protein A
- Clumping Factor (bindet an Fibrin, das in der Wunde massenhaft rumliegt)

Etablierung:

- Koagulase
- Hämolyse
- Leukozidin

Invasion:

- Staphylokinase
- DNase, Lipase
- Hyaluronidase

Sobald die Invasion eines neuen Gewebeabschnitts abgeschlossen ist, findet dort wieder eine Etablierung mit Expression der jeweiligen Faktoren statt. Von diesem Bereich wird dann wieder eine neue Invasion „geleitet“.

Komplikationen:

- Abszessbildung
- Sepsis

Pathogenitätsfaktoren: Streptococcus pyogenes

Antiphagozytäre Faktoren:

- Kapsel
- M-Protein
- C5a-Peptidase
- Streptolysin O / Streptolysin S

Ausbreitungsfaktoren:

- Hyaluronidase
- Streptokinase (wandelt Plasminogen in Plasmin um)

Streptokokken sind nur darauf aus, sich im Gewebe zu verbreiten, und das macht sie sehr gefährlich:

- Erysipel (Ausbreitung entlang der Lymphspalten im Gewebe)
- Nekrotisierende Fasciitis (Ausbreitung entlang einer Faszie)

Sie verbreiten sich in kürzester Zeit über die gesamte Bauchmuskulatur oder eine ganze Extremität. Das befallene Gewebe muss im Gesunden resiziert werden, da sich die Abszesse nicht einkapseln, sondern über das ganze umgebende Gewebe ausbreiten.

Unterschiede:

Staphylococcus aureus:	Streptococcus pyogenes:
Begrenztes Wachstum	Invasives Wachstum
Abszess	Phlegmone / Fasciitis

Hautsymptome durch Infektionen bei Erwachsenen

Oft lagern sich sekundäre Infektionen durch Bakterien oder Viren auf vorhandene primäre Infektionen auf, man spricht dann von Superinfektionen.

Eine Tinea ist eine durch Dermatophyten (Hautpilze) verursachte Dermatomykose, die randbetont und oberflächlich ist.

Dazu gibt es einige Differentialdiagnosen, die man aber nicht so richtig mitkriegt, weil die Gliederung etwas chaotisch ist (und vor allem die Aussprache des Dozenten, der alle wichtigen Namen verschluckt).

Corynebakterien rufen einige Hautinfektionen im Inguinal- und Achselhöhlenbereich hervor, die meist auf mangelnde Hygiene zurückgehen.

Blasenbildende Pyodermien (durch betahämolyisierende Streptokokken) werden als Impetigo contagiosa bezeichnet; sie rufen oft kleine Endemien in Kindergärten und Volksschulen hervor und gehen mit größeren Einzelherden mit weißer oder honiggelber Kruste einher.

Ebenfalls durch betahämolyisierende Streptokokken wird das Erysipel hervorgerufen, das sich unter der Haut im Bindegewebe entlang der Lymphspalten ausbreitet. Ein Erysipel geht mit sehr hohem Fieber und Schüttelfrost einher; vom Labor her liegt eine Leukozytose vor. Die Erreger dringen über kleine Hautverletzungen (Mazerationen) ein. Es wird zunächst mit Penicillin G behandelt; wenn das innerhalb von ein bis zwei Tagen nicht anspricht, muss man auf ein Penicillinase-festes Penicillin umsteigen.

Ein Erysipel tritt auch gerne auf Fußödemen auf; es kann, wenn es länger besteht, auch eine hämorrhagische Note entwickeln und tiefrot imponieren.

Ein Erysipel nach Mamma-Resektion und ausgeschälten Lymphknoten ist deshalb gefürchtet, weil sich dann auch Ödeme am Arm entwickeln; die Infektion tritt dann leichter auf und ist sehr viel schlechter zu behandeln. Es kommt zu rezidivierenden Erysipelen, die die Lymphbahnen immer stärker verkleben und weiter Infektionen und Ödeme erleichtern. Die Patienten müssen dann kräftige Verbände tragen und Lymphdrainagen durchführen, um das Ödem möglichst zurückzudrängen.

Infektionen durch Staphylokokken gehen in die Tiefe, z.B. entlang eines Haares. Diese Follikulitiden treten gerne nach Applikation von Okklusivverbänden (z.B. wegen Cortisontherapie) auf. Sind mehrere Haare betroffen und konfluieren die Infektionen, spricht man von Karbunkeln.

Sekundäre bakterielle Infektionen:

Beispiel: Grundkrankheit Handexzem, z.B. allergisch bedingt. Darauf erkennt man Krusten- und Schuppenbildung, was für eine bakterielle Superinfektion durch Staphylokokken spricht.

Häufig hat man auch entzündliche Veränderungen bei einer Zwischenzehen-Tinea, auf die sich gramnegative Bakterieninfekte draufsetzen.

Infektionen des Respirationstraktes

Ambulant erworbene Pneumonien:

- Streptococcus pneumoniae 40-60%
- Haemophilus influenzae 4-15%
- Mycoplasma pneumoniae 2-18%
- Chlamydia pneumoniae 4-15%
- Legionella pneumophila 1-5%
- Viren 5-20%

Streptococcus pneumoniae:

- Polysaccharidkapsel
- Pneumolysin
- IgA Protease, Hyaluronidase
- Risikofaktoren:
 - Hypo- / Agammagobulämie bei Lymphom, HIV, Plasmocytom
 - Asplenie
- Trägerrate ~30%
- **Häufig Bakteriämie!**
- Lobärpneumonie
- Otitis media, Sinusitis, Bronchopneumonie, Meningitis
- Therapie: Penicillin / Ceftriaxon

Impfung:

Kapsel-Antigen von 23 Serotypen und Konjugat-Vakzine.

Mycoplasma pneumoniae:

- Zellwandlose Bakterien
- Epitheliale Besiedelung
- z.T. epidemisch
- Jugendliche und Erwachsene
- **Beta-Laktame unwirksam!**
- Verursacht leichtere Infektionen des Respirationstraktes.
- interstitielle Pneumonie
- langwieriger Verlauf
- Komplikationen nicht direkt durch den Erreger
- Nachweis: Serologie, Kultur, PCR
- intrazellulär
- Reservoir: Amöben
- Inhalation erregerehaltiger Aerosole
- Risikofaktoren: Tumoren, Raucher, Immundefekte

- Typisch: Hohes Fieber, Schwerer Verlauf, Bewusstseinsstörungen

Nosokomial erworbene Pneumonien:

- Enterobacteriaceae 60%
- Staphylococcus aureus 20%
- Pseudomonas aeruginosa 20%
- andere Nonfermenter 10%
- Legionella pneumophila Ausbrüche
- Viren 10%

Besondere Komplikationen:

Viele Nonfermenter haben eine primäre Antibiotikaresistenz, außerdem tritt oft bei Enterobacteriaceae und Staphylococcus aureus eine sekundäre Antibiotikaresistenz auf.

Erregerspektrum bei Immunsupprimierten:

- | | |
|--------------------------------------|--------------------------|
| - Klebsiella pneumoniae | - Cytomegalievirus |
| - Escherichia coli | - Herpes simplex |
| - Pseudomonas aeruginosa | - Varicella-Zoster-Virus |
| - Serratia species | - Masern-Virus |
| - Streptococcus pneumoniae | - Adenovirus |
| - Staphylococcus aureus | |
| - Listeria monocytogenes | - Pneumocystis carinii |
| - Mycobacterium tuberculosis | - Toxoplasma gondii |
| - Mycobacterium avium-intracellulare | - Aspergillus species |
| - Nocardia species | - Candida species |
| - Legionella species | - Mucorales |

Pneumocystis carinii:

- reaktivierte / rezidivierende Infektion (Rezidiv in der Lunge)
- Risikopatienten:
 - HIV mit $CD4 < 200/mm^3$
 - Transplantierte
 - Tumorpatienten
 - Patienten unter Steroiden
- schleichender Beginn
- rapide Progression
- respiratorische Insuffizienz

Toxoplasma gondii:

- hohe Durchseuchung
- reaktivierte Infektion
- Risikopatienten:
 - M. Hodgkin
 - HIV
 - Lymphome

Mikrobiologische Diagnostik:

Indikation bei:

- schwere ambulante Atemwegsinfektionen
- persistierende Infektion unter Therapie
- Vorliegen einer schweren Grunderkrankung
- Komplikationen
- nosokomiale Infektion (weil das Erregerspektrum so breit ist und die Resistenzen häufig sind)
- immunsupprimierte Patienten (weil der Erregerspektrum so breit ist)

Pneumokokken	Kultur	BAL > Sputum, Blutkultur
Haemophilus influenzae	Kultur	BAL > Sputum
Mycoplasmen	Antigen-EIA, PCR, Serologie	Sputum, BAL
Chlamydien	...	
Enterobacteriaceae	Kultur	BAL > Sputum
Pseudomonas aeruginosa	Kultur	BAL > Sputum
Mykobakterien	spezielle Kultur, PCR	

Stufendiagnostik:

- 0 keine mikrobiologisch Diagnostik
nicht-eitrige ambulant erworbene Bronchitis
- 1 Primärdiagnostik
aerobe schnellwachsende Bakterien
- 2 erweiterte Primärdiagnostik
Legionelle, ...
- 3 spezialisierte Diagnostik
atypische Mykobakterien, Aktinomyzeten, Anaerobier, Protozoen

Pneumonie - klinischer Fall:

- 61 Jahre alter Arzt
- seit 2 Wochen Krankheitsgefühl, Kopfschmerzen, seit 2 Tagen Fieber, Schüttelfrost, produktiver Husten
- Medikation: Prednison 10mg/Tag (Vaskulitis)
- Untersuchung: P 100/min, T 38,5°C, links basal ohrnahe RG
- Bei Aufnahme Leuko 5.200/µl, RÖ-Thorax o.B.
- 3 Tage später Pneumonie links basal

Diagnose:

1. Influenza A Virusinfektion
2. Sekundäre Pseudomonas-Pneumonie (Erreger sek. Pneumonie bei Influenza: Staph. aureus, Strep. pneumoniae, gramnegative Stäbchen)

Hohe Mortalität!

Vorsorge: Impfung

Klassifikation der Pneumonie:

- Community-acquired Pneumonia (CAP)
 - Nonsevere CAP, ± RF (Resistenzfaktor)
 - Severe CAP
- Hospital-acquired Pneumonia (HAP)
 - Nonsevere HAP, ± RF
 - Severe HAP, early vs late onset
- Pneumonie bei Immunsupprimierten

Risikofaktoren:

- Alter > 60 Jahre
- Begleiterkrankungen
- Verwirrtheitszustand
- neu aufgetretenes Vorhofflimmern
- Atemfrequenz > 30/min
- diastolischer Blutdruck < 60mmHg

Sexuell übertragbare Krankheiten

Geschlechtskrankheiten sind viel häufiger, als man das allgemein annimmt, natürlich speziell in den Entwicklungsländern. Sie sind die häufigste Ursache für die feminine Infertilität (durch aufsteigende Infektionen) und Cofaktoren für die Übertragung anderer Erreger wie HIV.

Herpes genitalis:

Klinik:

- Gruppierte Bläschen und Veikel auf gerötetem Grund im Genitoanalbereich oder Umgebung, schmerzhaft.
- Rezidivkrankungen sind weniger schwer als Primärinfektionen.

Therapie:

- Aciclovir 400mg p.o. 3x/Tag für 7-10 Tage
- Aciclovir 200mg p.o. 5x/Tag für 7-10 Tage
- Famciclovir 250mg p.o. 3x/Tag für 7-10 Tage
- Valaciclovir 1000mg p.o. 2x/Tag für 7-10 Tage

Aciclovir ist das wegen seiner schlechten Bioverfügbarkeit am wenigsten wirksame Medikament.

Zur suppressiven Therapie (Langzeiteinnahme) kann man Valaciclovir 250-1000mg p.o. 1x/Tag verschreiben.

Zum Nachweis eines rezidivierenden Herpes genitalis nimmt man bei Frauen einen Cervix-Abstrich.

Gonorrhoe (Tripper):

Häufige sexuell übertragene Infektionskrankheit, > 50 Mio. Fälle / Jahr weltweit.

Erreger ist Neisseria gonorrhoeae (von Neisser 1879 entdeckt), wobei es sich um gramnegative Diplokokken („Gonokokken“) handelt, die Infektionen des Zylinderepithels verursachen. Die Inkubationszeit beträgt bei Männern in der Regel nicht mehr als 2 Tage (sehr kurz!), bei Frauen unter 2 Wochen. Bei Frauen ist das sehr schwer festzustellen, da die Infektion i.d.R. asymptomatisch verläuft.

Gonorrhoe des Mannes:

- Dysurie, Fluor urethralis
- Urethritis anterior: „goutte de bonjour“
- Urethritis posterior: 2. Woche
- Prostatitis / Epididymitis
- periurethrale Abszesse

Gonorrhoe der Frau:

- häufig asymptomatisch
- Cervicitis
- Urethritis / Bartholinitis / Vulvovaginitis
- Endometritis / Salpingitis
- akute Beckenentzündung (pelvic inflammatory disease, „PID“)
- Perihepatitis acuta Fitz-Hugh-Curtis
- Dyspareunie, ektopre Schwangerschaft

Insbesondere bei Frauen kommt es im Verlauf der Infektion zur sogenannten benignen Gonokokkensepsis, die mit intermittierenden Fieberschüben, rezidivierenden Arthropathien (vor allem im Kniegelenk) und Pustelbildung einhergeht, die sehr typisch für die Gonokokkensepsis ist.

Diagnostik:

1. Ausstrich:

- Methylenblau-Färbung (1%)
- Gram-Färbung
- Immunfluoreszenz

2. Kultur:

- Thayer-Martin-Selektivagar
- New-York-City-Medium
- CO₂-angereicherte Atmosphäre

Die Kultur wird vor allem angefertigt, um Resistenzen nachweisen zu können, da wir heute multiple Resistenzen bei vielen Gonokokkenstämmen haben.

Im Ausstrich erkennt man normalerweise schon nach einer Minute die typischen Diplokokken mit Kaffeebohnenform.

Therapie:
Geht sehr schnell, z.B. mit Gyrasehemmern oder Ceftriaxon, normalerweise langt schon eine Einmalgabe.
Die Therapiekontrolle sollte bei Männern nach 3 und 10 Tagen, bei Frauen zusätzlich am 2./3. Tag der nächsten Menstruation erfolgen.

Nicht-gonorrhöische Urethritiden:

Erreger:

- Chlamydia trachomatis (D-K)
- Ureaplasma urealyticum
- Trichomonas vaginalis
- Herpes simplex-Virus
- andere aerobe und anaerobe Bakterien

Chlamydien-Urethritis:

Erreger: Chlamydia trachomatis.

Die Chlamydien entwickeln sich innerhalb der Zelle in einem bestimmten Zyklus, der dann zur Zerstörung der Zelle und Freisetzung der fertigen Chlamydien führt.

Diagnostik:

1. Abstrich (Urethra, Cervix):

- Nukleinsäuren-Amplifizierung (PCR, LCR)
- Immunfluoreszenz (DIF)
- ELISA

Therapie:

- Doxycyclin (Vibramycin): 2x100mg p.o. 7-10 Tage
- ...

Wenn rechtzeitig angewandt, sind Folgeschäden nicht zu befürchten.

Trichomonaden-Urethritis:

Erreger: Trichomonas vaginalis

Inkubationszeit: 1-3 Wochen

Klinik: Urethritis / Kolpitis

...

Der Fluor ist wesentlich geringer als bei der gonorrhöischen Urethritis, er ist mehr serös.

Syphilis (Lues, harter Schanker):

Davon gibt es weltweit etwa 20 Millionen Fälle, die mit Einwanderern zunehmend nach Deutschland zurückschwappen

Lues acquisita:

- Lues I: Primäraffekt: Ulcus durum, multiple Ulzerationen, ungewöhnliche Lokalisationen (3 Wochen)
Primärkomplex: Einseitige oder beidseitige Lymphknotenschwellungen.
- Lues II: Syphilide, schmerzlose Polyskleradenitis (2 Monate)
Abgeschlagenheit, subfebrile Temperaturen, nächtliche Cephalgien
Syphilide können alle möglichen Formen annehmen, charakteristischerweise Handflächenbeteiligung.
Weitere Manifestationen können sein:
Angina specifica, Plaques muqueuses, Alopecia specifica, Leukoderme, Condylomata lata, Iritis
- Lues latens seropositiva (diese Latenzphase kann mehrere Jahre betragen)
- Lues III: Gummen, tuberöse Syphilide (2-7 Jahre)
Lues tuberosa: Mit Atrophie abheilende Papeln, ulzero-tubero-serpiginoöse Syphilide
Lues gummosa: Haut und Knochenbefall, kann anliegende Gewebe zerstören
- Lues IV: Tabes dorsalis, progressive Paralyse (>10 Jahre)
Tabes dorsalis: Ataxie, lanzinierende Schmerzen, reflektorische Pupillenstarre, Reflexverlust
Progressive Paralyse: Persönlichkeitsveränderungen, Demenz, verwaschene Sprache usw.

Außerdem gibts noch die Lues connata (vertikale Übertragung).

Alle Läsionen im Stadium II der Lues sind stark erregerreich, man kann sich direkt anstecken. Diese können überall sein, also nicht nur im Genitalbereich, sondern auch auf der Zunge in Form von nicht abstreifbaren Plaques oder im Gesicht oder sonstwo auf der Haut in Form von harten Papeln.

Im Verlauf der Phase III kommt es zur Ausbildung von chronisch granulierenden Entzündungen, die langfristig zu Gewebszerstörung führen. Das kann auch an den Schleimhäuten (Zunge) auftreten und bis hin zur Zerstörung von knöchernen Anteilen z.B. des harten Gaumens. Diese Erscheinungen sind indolent, wenn keine Superinfektion auftritt.

Der Erreger ist Treponema pallidum, ein spiralförmiges Stäbchenbakterium, gramnegativ, anaerob.

Etwa 2 Wochen nach Infektion kann man spezifisches IgM nachweisen, nach 3,5 Wochen folgt spezifisches IgG, das auch bei vollständiger Ausheilung ein Leben lang bleibt („Seronarbe“).

Abklärung der Behandlungsbedürftigkeit:

	Aktive Lues	Lues satis cur.
TPHA-Test	+ /+++	+
FTA-Abs-IgG	+	+
VDRL-Test	+ /+++	- /+
19S-IgM-FTA-Abs:	+	-

Der VDRL-Test erfasst das unspezifische IgG; solange er positiv ist, handelt es sich um eine floride oder gerade erst abgeheilte Infektion.

Therapie:

... ist einfach. Das Standardmedikament ist Penicillin, z.B. Tardocillin, Megacillin, ...

Bei Penicillinallergie ist Erythromycin oder Tetracyclin die Ersatzsubstanz.

Schlussfolgerungen:

- Das Thema ist tabuisiert (bei Pat. und Ärzten)
- Die Prävalenz wird stark unterschätzt.
- STD (sexually transferable deceases) insbesondere in extragen. Lokalisation werden sehr häufig fehldiagnostiziert.
- STD sind der wichtigste Grund für Infertilität.
- STD sind Kofaktoren für Infektionen mit HIV, HBV u. HCV
- STD können durch gezielte Prävention verhütet und zumeist erfolgreich behandelt werden.

Infektionen durch Blutprodukte

Vom Einzelspender:

- Erythrozytenkonzentrat
- Thrombozytenkonzentrat
- gefrorenes Frischplasma

Aus Plasmapools: Wenn da eine infektiöse Probe drin ist, hat man u.U. tausende Empfänger

- Gerinnungsfaktoren
- Immunglobuline
- Albumin
- Fibrinkleber

Testungen:

Lues	1940?
GPT	1968 (als Surrogat für Leberzellschädigung)
HBsAg	1970 (Hepatitis B)
Anti-HIV	1985
Anti-HCV	1990
HCV-PCR	1999
HIV-PCR	2004

Etwa 3% aller aufgetretenen schweren Nebenwirkungen nach Transfusion von Blutprodukten gehen auf Infektionen zurück, über die Hälfte aller Fälle sind Fehltransfusionen.

Infektiöse Erreger:

- Prionen. Es gibt Tierversuche, die beweisen, dass man von einem gesund erscheinenden Prionen-tragenden Tier die Krankheit auf andere übertragen kann. Beim Menschen ist man sich da nicht so sicher. Man nimmt an, dass die Prionen im Blut vor allem in den Leukozyten hocken, deshalb werden Blutkonserven seit einiger Zeit leukozytenreduziert, in der Hoffnung, eine vielleicht vorhandene Gefahr dadurch reduzieren zu können.
- Protozoen: Plasmodium
- Bakterien: Treponema (nach 2 Tagen bei 4°C tot), Staphylococcus, Pseudomonas, Yersinia (die fühlen sich bei 4°C noch wohl). Untersucht man Konserven auf Bakterien, kommt man auf Zahlen von etwa 1:1000 bis 1:10000, man hat trotzdem klinisch keine Probleme damit, da die Leute, die Transfusionen bekommen, normalerweise auch Antibiotika erhalten.
- Viren: HIV, HCV, HBV, CMV.

Risikominimierung:

Spenderausschluss (durch Befragungsbögen). Das führt immerhin dazu, dass die Infektionsrate bei Spendern deutlich geringer als in der Normalbevölkerung ist.

Testung bei jeder Spende auf Erreger (HBV, HCV) und Antikörper (HIV, HCV, CMV, TP). Wenn ein Test positiv ausfällt, wird die Konserve weggeschmissen, sie bedeutet also keine Gefahr. Die Gefahr liegt in den falsch-negativen Tests, die durch das diagnostische Fenster entstehen: Man kann erst einige Tage bis Wochen nach Infektion diese überhaupt nachweisen. Das diagnostische Fenster beträgt für HBV etwa 59 Tage, bei HCV 82 Tage, bei HIV um die 25 Tage.

Inaktivierung der Erreger z.B. durch azelluläre Blutprodukte, UV-Licht-Bestrahlung

Quarantäne, nur für gefrorenes Frischplasma. Ein Spender spendet heute, das Plasma wird eingefroren, der Spender spendet in 6 Monaten wieder, wenn er wieder negativ ist, wird das Plasma freigegeben. Damit schließt man das Risiko des diagnostischen Fensters größtenteils aus. In der BRD kann man kein Frischplasma geben, das jünger ist als 6 Monate.

Restrisiko:

(für zelluläre Blutprodukte)

- HVB 1:232.000
- HCV 1:113.000, seit 04/99 (PCR) keine Infektion bekannt
- HIV 1:1.890.000

Nicht alle Transfusionsempfänger werden aber überprüft, da viele nach kurzer Zeit sterben.

Rückverfolgungsverfahren werden durchgeführt, wenn bei einem Empfänger von Blutprodukten eine HIV-, HBV- oder HCV-Infektion festgestellt wird, die im Zusammenhang mit der Übertragung von Blutprodukten stehen kann (Rückverfolgung vom Empfänger ausgehend).

Oder wenn bei einem Blutspender eine HIV-, HBV- oder HCV-Infektion festgestellt wird und durch frühere Spenden dieses Spenders möglicherweise Empfänger dieses Blutes infiziert wurden (Rückverfolgung vom Spender ausgehend).

Fälle, bei denen man den Verdacht auf schwere Nebenwirkungen von Medikamenten hat (Blut ist ein Medikament) sind meldepflichtig.

Doppelte Chargendokumentation:

Es muss nicht nur möglich sein, jederzeit festzustellen, welche Blutprodukte ein Patient bekommen hat, sondern auch, welches Blutprodukt welchem Patienten gegeben worden ist.

Also:

1. Chargennummer in die Krankenakte (Patienten-bezogene Dokumentation)
2. Buchführung oder EDV-System, Dokumentation nach Nummern mit Empfängernamen (Produkt-bezogene Dokumentation)

Infektionen bei Tübinger Blutspendern:

HIV: Testung seit 4/1985: 1 Serokonversion, keine Patienteninfektion

HCV: Bei Einführung der Antikörpertestung: 13 positive Dauerspender, 7 Infektionen bekannt.
Antikörpertestung seit 9/90: 9 Serokonversionen, 1 Patienteninfektion.

PCR-Testung seit 4/99: 1 PCR-positiver, AK-negativer Spender.

HBV: Testung seit 1971; seit 1995 3 Serokonversionen, keine Patienteninfektion.

Fieber nach Tropenreisen

Ein paar allgemeine Sachen zu Fieber:

Was Rhinoviren oder verwandte Viren angeht, ist der Zusammenhang zwischen Winter und Erkältungen (sprich Schnupfen, Husten, Fieber) nicht gegeben. Man kann tatsächlich nicht feststellen, dass es im Winter öfter Fieber gibt.

Fieber misst man am besten rektal; je nachdem, wieviel Stuhl das Rektum enthält, kann die Temperatur dort sogar etwas höher als die Körperkerntemperatur sein.

Wie wird Fieber überhaupt verursacht? Von Granulozyten werden TMF und Zytokine freigesetzt, die eine Temperaturerhöhung induzieren. Vor allem Monozyten erkennen mikrobielle Infektionen mit ihren Rezeptoren wie CD14 oder dem wichtigen „toll-like receptor“, damit werden bestimmte Muster erkannt (PAMS = pathogen associated molecular patterns), die sich bei allen Bakterien und auch Parasiten ähneln. Dann wird halt TNF-Alpha und Prostaglandin 2 ausgeschüttet, wodurch bestimmte Neurone im Thalamus anfangen, die Körpersolltemperatur nach oben zu setzen.

Was macht man jetzt gegen Fieber?

Schonung, viel Trinken, vielleicht Antipyretika wie Paracetamol. Die Wirkung solcher Antipyretika ist meist nicht sehr groß und beruht zu einem großen Teil auf dem Glauben daran.

Das Fieber hat außerdem nicht nur negative Aspekte (Krankheitsgefühl), sondern auch positive Effekte, da die Erhöhung der Körpertemperatur mikrobiozide Wirkung hat, mindestens aber die Vermehrung der Erreger hemmt; viele Bakterien können bei 39°C nicht mehr wachsen und werden in einer besonders vulnerablen Phase ihres Entwicklungszyklus sogar abgetötet.

Tropenkrankheiten:

Manche Krankheiten wie Malaria kann man schon sicher an der Fieberkurve identifizieren, bei Malaria bekommt man zum Beispiel alle 72h einen Fieberschub bis auf knapp 41°C, der dann wieder auf 37°C abfällt.

Tropenanamnese: 9 Schlüsselfragen

- Unde venis? Manche Erreger kommen nur in einem Erdteil vor.
- Frühere Reisen? Der Rekord liegt bei 52 Jahren Inkubationszeit für Malaria.
- Arthropodenstiche? Arthropoden sind Gliederfüßler; es gibt einige interessante, die interessante Krankheiten übertragen können. Dazu gehören Läuse (Fleckfieber, außerdem Läuserückfallfieber durch Borrelien), Flöhe (Pest), Stechmücken (Malaria), Stechfliegen (Schlafkrankheit), Milben, Raubwanzen
- Nahrungsmittel
- Gewässerkontakt, besonders Binnengewässer: Bilharziose und Wuchereria bancrofti. Über Meerwasser mit alkalischem pH wird die Cholera übertragen (Erreger: Vibrio cholerae).
- Tierkontakte: Lassa-Fieber in Westafrika über Mäuse.
- Intimkontakte? Anamnese in zwei Schritten: Haben Sie Intimkontakte mit Einheimischen gehabt? - Nein! Wünschen Sie einen HIV-Test? - Ja! Dann ist alles klar...
- Malaria-Prophylaxe
- Impfungen

Gesundheitsstörungen bei Fernreisen:

- krank 63%
- Diarrhö 45%
- Atemwege 26%
- Dermatose 8%
- Kinetose 5%
- Unfall 5%
- Fieber 2%

Für beide Seiten (Arzt und Patient) wäre es interessant, wenn man alle gefährlichen, aber gut behandelbaren Krankheiten erkennt. Also orientiert man sich erstens an der Häufigkeit von Krankheiten (auf häufigere wird zuerst geprüft), zweitens auf die gefährlichen, die oft lethal verlaufen, die man aber gut behandeln kann (z.B. Malaria).

Von der Häufigkeit her ist Malaria auch die häufigste Ursache für Fieber bei Tropenrückkehrern mit 37%, als nächstes folgt Dengue-Fieber mit nur noch 4%.

Das typische Dengue-Fieber ist allerdings recht uninteressant, da es normalerweise nur 4-5 Tage dauert mit einer etwas verlängerten Rekonvaleszenzzeit. Man kann es auch nicht behandeln, außer vielleicht etwas Paracetamol. Hauptsache, man gibt kein Aspirin, da die Patienten immer schon eine Thrombozytopenie haben und somit eine erhöhte Blutungsneigung.

Typhus wiederum ist eine recht gefährliche Krankheit, da sie eine Darmperforation zur Folge haben kann, dafür kann man sie recht gut behandeln, auch wenn die Resistenzen von Salmonella typhi in letzter Zeit stark zugenommen haben.

ALA (Amöben-Leber-Abszess) ist auch gefährlich und gut behandelbar, unbehandelt sterben die Patienten sehr schnell, da die ganze Leber verflüssigt wird.

Fieber nach Tropenaufenthalt: Notfälle

- Amöbenleberabszess: akute fieberhafte Erkrankung, im US Loch in der Leber, bei Behandlung in 3 Tagen Gesundung... sehr dankbare Krankheit.
- Kala-Azar oder viszerale Leishmaniase oder Dum-Dum-Fieber. Die Milz und Leber vergrößern sich enorm. Unbehandelt immer lethal, reagiert nicht auf Antibiotika, da die Erreger Parasiten sind (Leishmania donovani).
- Katayama-Fieber: Allergisches Anfangsstadium der Schistosomiasis japonica, lässt sich 5 Tage gut behandeln, danach ist der Patient praktisch verloren.
- Leptospirose
- Malaria tropica
- Typhus abdominalis
- Virale hämorrhagische Fieber

Notfalldiagnostik in der 1. Stunde:

- QBC-Anreicherung
- dicker Tropfen: Luftgetrockneter und nach Giemsa gefärbter Blutropfen zum mikroskopischen Schnelldiagnose von Parasiten (z.B. Malariaplasmodien, dann sind zwischen zerstörten Erythrozyten bläuliche Parasitenkörper erkennbar).
- Blutbild
- Haptoglobin
- CRP
- Abdomensonographie

Qualitätssicherung:

<http://leitlinien.net>

<http://www.dtg.mwn.de>

<http://www.cochrane.de> - Metaanalysen von medizinischen Studien

http://www.med.uni-tuebingen.de/institute/tropen_inst/

Kasuistik: Unterschenkelödeme nach Tropenaufenthalt

- *Überwiesen wegen* Ausschluss von Tropenkrankheiten bei Beinödemen.
- *Anamnese:* Vor 9 Jahren in der Dominikanischen Republik, vor 4 Monaten in der Türkei, seit 4 Wochen Beinschwellungen. Internist: V.a. obstruktive Ventilationsstörung, Rauchen einstellen, Kontrolle in 1 Jahr, Lymphdrainage.
- *Befund:* 47-jährige Deutsche, Ruhedyspnoe, blass-ikterisch, zervikale und axilläre Lymphknotenpakete, Hepatosplenomegalie, Beinödeme.
- *Labor:* Hkt 16%, Leuko 62.200/µl, Lymphozyten 96%, Thrombo 64.000/µl, also sehr auffälliges Blutbild.
- *Apparativ:* Leberinfiltration, Splenomegalie, Aszites.

Die Symptome ähneln sehr denen von verschiedenen Tropenkrankheiten, nur das absolut schräge Blutbild (in dem auch noch Schistozyten sind) passt zu keiner Infektion. Es war dann eine akute lymphatische Leukämie...

Man sollte nie auf ein Spezialgebiet fixiert sein.