

Tab. 4.2 ANA-Subspezies

Zielantigen des Autoantikörpers	Vorkommen	Häufigkeit (%) ca.
Sm	hochspezifisch für SLE	20
SS-A (= Ro)	primäres u. sekundäres Sjögren-Syndrom (z. B. SLE)	85, 40
SS-B (= La)	primäres u. sekundäres Sjögren-Syndrom	60, 10
U1-nRNP	Mischkollagenose (= MCTD = Sharp-Syndrom)	95
PM-Scl	Polymyositis	60
Zentromer-Protein-B	progressive Systemisklerose	90
Scl-70	progressive Systemisklerose	50
Jo-1 (Zytoplasma)	Jo-1-Syndrom	95

(Quelle: Hallbach, Klinische Chemie und Hämatologie, Thieme; 2019)

4.3.3 Prozessaktivität von Autoimmunerkrankungen

Selten korrelieren die Autoantikörper-Titer direkt mit der Krankheitsaktivität. Anhand **krankheitsunspezifischer Messgrößen** kann die Schwere der Erkrankung bestimmt werden:

- **Entzündungsmarker** (Blutkörperchensenkung, CRP, Neopterin, Immunglobuline)
- **Marker der Komplementaktivierung** (C₃, C₄, C_{3d}, C_{4d})
- **Fibrosemarker** (Prokollagen-[III]-Peptid)
- **zirkulierende Immunkomplexe**: Die im Serum **zirkulierenden Immunkomplexe** (insb. **Kryoglobuline**) sind eine Art Vorläufer **präzipitierender Immunkomplexe**, die die Verursacher der Autoimmunsymptomatik sind.

Grundlagen bakterieller Erkrankungen



Quelle: Hof, Schlüter, Dörries, Duale Reihe Medizinische Mikrobiologie, Thieme, 2019

Lerntag 30

5 Erreger

5.1 Normalflora (Standortflora)

5.1.1 Residente und transiente Flora

Residente Flora:

Definition: Unter der residenten Flora versteht man die Keimpopulation, die den Menschen ständig besiedelt.

Die residente Flora ist abhängig von der Körperregion, vom Alter, von der Ernährung und vom physiologischen Status des Menschen. Manche Mikroorganismen der residenten Flora üben eine Schutzfunktion aus, indem sie beim Gesunden das Aufkommen pathogener Keime verhindern oder erschweren.

Bei günstiger Gelegenheit (Suppression der unspezifischen oder spezifischen Immunität, Begleiterkrankungen, Wunden) können einige dieser Keime, die sog. **Opportunisten** bzw. **fakultativ pathogenen** Keime, invadieren und eine Infektion erzeugen.

Transiente Flora:

Definition: Zur transienten (passageren) Flora gehören die Keime, die aus der Umgebung stammen und den Menschen nur vorübergehend besiedeln.

Diese Keime können pathogen oder potenziell pathogen sein. Solange sie die residente Flora nicht aus dem Gleichgewicht bringen, besteht keine Krankheitsgefahr.

5.1.2 Zusammensetzung der Normalflora

Die Normalflora ist auf den Schleimhäuten und der Haut der verschiedenen Körperregionen unterschiedlich zusammengesetzt.

Haut:

Residente Hautflora:

- **koagulasenegative Staphylokokken** (S.40): Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus saprophyticus (Perineum)
- **Micrococcus luteus**
- **Cutibakterien** (S.60)
- **Corynebakterien** (S.56).

Residente oder transiente Hautflora: Je nach Besiedelungsgebiet resident oder transient:

- **apathogene Mykobakterien** (S.61)
- **Clostridien** (S.58)
- **Hefen** (Sprosspilze): Candida und Malassezia.

Transiente Hautflora:

- **Staphylococcus aureus** (S.39) (Besiedlung hauptsächlich Nasen-Rachen-Raum, aber auch Perineum)
- **Streptococcus pyogenes** (S.41)

Mundhöhle: Die meisten Keime in der Mundhöhle findet man im Zahnbelag (Plaques).

Residente Mundflora:

- Oralstreptokokken, oft α -vergrünende Streptokokken (Viridans-Streptokokken (S.42))
- Staphylokokken: *Staphylococcus epidermidis* (S.40), *Staphylococcus hominis*
- Veillonellen
- Corynebakterien (S.56) etc.

Transiente Mundflora: In geringerer Zahl liegen vor:

- *Haemophilus* spp. (S.51)
- *Staphylococcus aureus* (S.39) etc.
- Enterobakterien (S.48)

Flora von Pharynx und Trachea: Unterscheidet sich praktisch nicht von der Flora der Mundhöhle.

Gastrointestinaltrakt:

Speiseröhre und Magen: Sollten beim gesunden Menschen kaum kultivierbare Bakterien enthalten (bakterizide Wirkung von Magensaft und Galle).

Oberer Dünndarm:

- Hier dominieren Laktobazillen (S.59) und Enterokokken (S.48). Die Besiedelung nimmt nach kaudal immer weiter zu und verschiebt sich von grampositiven Kokken zu gramnegativen Stäbchen.

Terminales Ileum und Dickdarm:

- Ca. 96% Anaerobier
- Die restlichen 4% sind aerob oder fakultativ anaerob.

Vagina: Die Vaginalflora ist abhängig von der hormonellen Situation der Frau und ändert sich deshalb mit den verschiedenen Lebensphasen.

Erste Lebenswochen: aerobe Laktobazillen (S.59) (Döderlein-Stäbchen (S.60)) wie bei der Mutter.

Einige Wochen p. p. bis Pubertät: Wenn das Östrogen der Mutter verbraucht ist, wird die Vagina keimarm. Es kommt eine Mischflora aus Kokken und Stäbchen vor.

Pubertät bis Menopause: Typisch für diese Phase sind aerobe Laktobazillen (S.59) (**Döderlein-Stäbchen** (S.60)).

Außerdem: Clostridien (S.58), anaerobe Streptokokken (S.41), aerobe hämolysierende Streptokokken, Bacteroides (S.55), Enterokokken (S.43) und Enterobakterien (S.48).

Nach der Menopause: Wieder eine Mischflora aus Kokken und Stäbchen. Die Döderlein-Stäbchen gehen zurück.

IMPP-Fakten

! **Corynebakterien** gehören zur **residenten Hautflora**, **Staphylokokken** und **Streptokokken** kommen **transient** in der Hautflora vor.

5.2 Staphylokokken

Klassifikation: Staphylokokken sind grampositive kugelförmige Bakterien, die sich in Haufen oder Trauben anordnen. Sie werden in koagulasepositive (S.39) und weniger gefährliche koagulase-negative (S.40) Staphylokokken eingeteilt.

Nachweis: Der Nachweis erfolgt in Kultur aerob und anaerob auf gewöhnlichen Nährmedien.

5.2.1 Koagulasepositive Staphylokokken (*Staphylococcus aureus*)

Pathogenese: Namensgebend für die Gruppe der koagulasepositiven Staphylokokken ist die **Plasmakoagulase**, ein von den Bakterienzellen abgegebenes Exotoxin, das als Aktivator von Prothrombin wirkt und Fibrinogen in Fibrin umwandelt (Thrombinfunktion). Außerdem bilden die koagulasepositiven Staphylokokken den sogenannten **Clumpingfaktor**, der eine ähnliche Funktion hat und Fibrin aus dem Plasma ausfällt. Der humanmedizinisch relevanteste Vertreter ist **Staphylococcus aureus** bzw. der „S.-aureus-Komplex“.

Staphylococcus aureus verursacht bei **prädisponierten Personen** klassische Infektionskrankheiten. Dabei wird unterschieden zwischen Erkrankungen, die durch **Invasion** des Erregers entstehen, und Erkrankungen, die aufgrund der vom Erreger gebildeten **Toxine** auftreten. Dazwischen gibt es Übergänge.

Klinik:

- **invasive Erkrankungen** (Abszessbildung): Impetigo follicularis, Mastitis puerperalis, Furunkel, Karbunkel, „Plastikinfektionen“ (Deviceinfektionen), **Osteomyelitis**, Ostitis, Endokarditis, Meningitis.
- **Übergangsformen:** Dermatitis exfoliativa durch Exfoliatin, Impetigo contagiosa, **Toxic-Shock-Syndrom** (durch TSST). *Staphylococcus aureus* ist ein häufiger Erreger einer sekundär-bakteriellen Pneumonie bei Influenzapatienten.
- **toxinbedingte Erkrankungen:** Lebensmittelvergiftung (Enterotoxine A–E), Staphylokokken-Enteritis, Staphylokokken-Enterokolitis.

Nachweis: *Staphylococcus aureus* ist typischerweise positiv für Koagulase oder den Clumpingfaktor. Als Beweis gilt z. B. die Identifikation durch MALDI-TOF-MS (S.25). Eine Typisierung kann durch **Lysotypie** bzw. andere modernere molekulare Verfahren erfolgen. Der Nachweis von Toxinen erfolgt aus Kulturüberständen durch spezielle Antiseren oder durch DNA Nachweis.

Koagulasetest:

In einem Reaktionsgefäß wird Kaninchenplasma mit der fraglichen Erregerkolonie beimpft und bei 37 °C inkubiert. Im positiven Fall beginnt nach ca. 4 h (spätestens nach 24 h) das Plasma zu koagulieren.

Clumpingfaktor:

Auf einem Objektträger wird Kaninchenplasma mit der fraglichen Erregerkolonie gemischt. Im positiven Fall kommt es zu einer makroskopisch sichtbaren Verklumpung (Fibrinausfällung).

Therapie: Die Therapie erfolgt symptomatisch, evtl. ist chirurgische Intervention erforderlich. Bei invasiven Erkrankungen ist immer ein Antibiogramm erforderlich.

Tab. 5.1 Wichtige **Virulenzfaktoren** und **Toxine** von **Staphylococcus aureus**

Virulenzfaktor/Toxin	Wirkung
zellständig	
Kapselpolysaccharide	schützen vor Phagozytose
Protein A	Schützt vor Phagozytose, indem es an die Fc-Fragmente der Antikörper bindet und damit die Opsonisierung verhindert. Kann in der Labordiagnostik zum Nachweis von Staphylococcus aureus herangezogen werden.
kollagenbindende und fibronektinbindende Proteine	binden an Wirtskollagen und -fibronektin und umgeben die Erregerzelle mit einem schützenden Wall aus Protein
Adhäsine	Helfen bei der Ausbildung von Biofilmen, die die Ausbreitung des Erregers innerhalb einer geschützten Mikroumgebung erlauben und ihn gegen die wirtseigene Abwehr abschirmen.
extrazellulär	
Hyaluronidasen	erleichtern Ausbreitung im Gewebe
Hämolyse	schädigen Wirtszellen durch Porenbildung
Leukozidine	schädigen Granulozyten und Makrophagen durch Porenbildung, z. B. Panton-Valentin-Leukozidin von cMRSA (S. 31)
Exfoliatine A und B	verursachen intraepidermale Blasen (staphylococcal scalded skin syndrome, SSSS, Morbus Ritter von Rittershain)
Enterotoxine	Werden von einigen Staphylococcus-aureus-Stämmen gebildet; sind hitzestabil und können deshalb Lebensmittelvergiftungen hervorrufen.
toxic shock syndrome toxin (TSST)	Wird von nur ca. 1 % der Staphylococcus-aureus-Stämme produziert; stimuliert Lymphozyten zur massiven Zytokinproduktion (Superantigen) und löst dadurch das toxic shock syndrome aus.

(Quelle: nach Hof, Schlüter, Duale Reihe Medizinische Mikrobiologie, Thieme, 2022)

Wirksam sind **penicillinasefeste Penicilline**, da ca. 80 % der methicillin-/oxacillinempfindlichen Staphylococcus aureus (MSSA) eine β -Laktamase bilden (blaZ):

- **Isoxazolympenicilline:** Flucloxacillin, Dicloxacillin
- Cephalosporine der 1. und 2. Generation: Cefazolin, Cefuroxim. Bei methicillin- bzw. oxacillinresistentem Staphylococcus aureus (MRSA) muss auf andere Substanzen ausgewichen werden: Makrolide, Vancomycin, oder andere Glykopeptide, Oxazolidinone wie **Linezolid** oder Cephalosporine der 5. Generation (Ceftarolin, Ceftobiprol). Bei leichteren Infektionen können auch empfindlich getestete Substanzen wie z. B. Trimethoprim/Sulfamethoxazol oder **Clindamycin** verwendet werden. Eine Kombination mit Rifampicin wird bei Deviceinfektionen empfohlen.

Merke: Rifampicin sollte wegen schneller Resistenzentwicklung nie alleine verwendet werden!

Epidemiologie und Prophylaxe: Staphylokokken sind gegen Umwelteinflüsse relativ **unempfindlich** (sie besitzen eine hohe Tenazität).

Methicillin- bzw. oxacillinresistente Staphylococcus aureus (MRSA) können – besonders auf Intensivstationen – **Ausbrüche** auslösen. Die nosokomiale Übertragung vom MRSA-Keimträger auf andere Patienten sollte entsprechend der KRINKO-Vorgaben durch Hygienemaßnahmebündel verhindert werden. Patienten mit genetisch **identischen MRSA-Stämmen** können als **Kohorte** in einem Zimmer isoliert und behandelt werden.

5.2.2 Koagulasenegative Staphylokokken

Koagulasenegative Staphylokokken gehören zur Normalflora der Haut und der Schleimhäute. Als klassische Opportunisten verursachen sie Krankheiten nur unter entsprechender Disposition. Eine **Antibiotikatherapie** bei diesen Erregern ist oft problematisch, da manche häufig Multiresistenzen aufweisen.

Die wichtigsten Vertreter sind Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus saprophyticus. Für keinen der Vertreter besteht eine Meldepflicht nach IfSG.

Staphylococcus epidermidis:

Pathogenese und Klinik: Staphylococcus epidermidis ist beteiligt an „Plastikinfektionen“ (Fremdkörperinfektionen, „Device“-Infektionen) und nosokomialen Infektionen: Er produziert einen Schleim, der z. B. auf Venenkathetern oder Endoprothesen einen Mikrofilm (**Biofilm**) entstehen lässt. Außerdem bildet er persistierende kleine Kolonievaren (SCV), die einen stark verlangsamten Stoffwechsel haben; beide Eigenschaften schränken die Wirksamkeit von Antibiotika erheblich ein.

S. epidermidis ist der häufigste Erreger einer **Venenkathetersepsis** (30–40 %). Dabei werden die Erreger aus dem Biofilm ins Blut ausgeschwemmt und rufen subakute sepsisartige Krankheitsbilder, z. B. Endokarditis und Osteomyelitis, hervor.

S. epidermidis ist überwiegend resistent gegenüber Penicillin und Methicillin bzw. Oxacillin durch denselben Resistenzmechanismus wie Staphylococcus aureus, daher trägt er auch die Bezeichnung **MRSE** (methicillinresistenter Staphylococcus epidermidis). Auch β -Laktam-Antibiotika wie Aztreonam sind nicht wirksam, sie werden nur gegen gramnegative aerobe Erreger eingesetzt.

Therapie: Linezolid, Daptomycin, auch Cotrimoxazol ist oft noch wirksam. Empfohlen wird eine Kombination mit **Rifampicin**, da Rifampicin eine gute Penetration durch Biofilme und gute Wirkung auf ruhende Keime hat.

Staphylococcus saprophyticus: ist häufig Verursacher von unkomplizierten Harnwegsinfektionen (Urethritis oder Zystitis bei der Frau, unspezifische Urethritis beim Mann). Er ist natürlich resistent gegen Fosfomycin und in der Regel ein sonst sensibler Erreger.

IMPP-Fakten



- ! **Panton-Valentin-Leukozidin** ist ein wichtiger extrazellulärer Virulenzfaktor von **cmRSA**.
- ! **Staphylococcus aureus** ist der Erreger des **Toxic-Shock-Syndroms (TSS)**.
- ! *S. aureus* ist ein häufiger Erreger einer **sekundär-bakteriellen Pneumonie** bei Influenzapatienten.
- ! **Dicloxacillin** ist ein gegen Staphylokokken wirksames, säurefestes Penicillin.
- ! Linezolid kann bei **MRSA-Stämmen** als Reserveantibiotikum eingesetzt werden. Es ist aber nicht bei einer Bakteriämie zugelassen.
- !! Das Antibiotikum **Clindamycin** kann zur Behandlung einer bakteriellen **Osteomyelitis** mit Nachweis von empfindlichem *S. aureus* eingesetzt werden.
- ! *S. aureus* hat eine hohe **Tenazität**, d. h., er ist gegen Umwelteinflüsse weitgehend unempfindlich.
- ! Die wahrscheinlichste Erregerquelle bei der Übertragung einer **nosokomialen Pneumonie** sind die **Hände** des Krankenhauspersonals.
- ! Mehrere Patienten, die mit genetisch identischem **MRSA** infiziert sind, können als **Kohorte** im selben Zimmer behandelt werden.
- ! **Staphylococcus epidermidis** ist der häufigste Erreger einer Venenkathetersepsis.
- ! β -Laktam-Antibiotika, wie **Azetreonam**, sind nicht wirksam bei **Staphylococcus epidermidis**.

5.3 Streptokokken und Enterokokken

5.3.1 Klassifikation

Streptokokken sind **grampositive**, unbewegliche **kugelförmige** Bakterien, die sich in **Ketten** anordnen. Sie bilden – im Gegensatz zu den Staphylokokken – keine Katalase. Die meisten Stämme gehören zur Normalflora der Schleimhäute.

Die Gattung *Streptococcus* besteht aus vielen Arten, die in der Praxis folgendermaßen eingeteilt werden.

- pyogene hämolysierende Streptokokken
- orale Streptokokken
- Pneumokokken
- anaerobe Streptokokken
- andere Streptokokken.

Einteilung nach Lancefield: In der Zellwand der Streptokokken befindet sich die C-Substanz (ein Polysaccharid), nach der die meisten Keime serologisch eingeteilt werden können (**Gruppierung nach Lancefield**). Danach werden die Streptokokken in die Serogruppen A bis W eingeteilt. Medizinisch wichtige Gruppen sind Gruppe-A-Streptokokken, Gruppe-B-Streptokokken und Pneumokokken, die keiner Serogruppe angehören. Eine eindeutige Identifikation erfolgt aber nur über MALDI-TOF-MS oder Bunte Reihe.

Da die **Enterokokken** mit den Streptokokken verwandt sind und wie diese das D-Antigen tragen (jedoch keine β -Hämolysen verursachen), wurden sie früher den Streptokokken bzw. der Lancefield-Gruppe D zugeteilt. Sie bilden taxonomisch inzwischen ihre eigene **Familie (Enterococcaceae)**, gehören aber wie die Streptokokken, weiterhin zur Ordnung der Milchsäurebakterien (Lactobacillales).

Einteilung nach Hämolysverhalten: Streptokokken sind anspruchsvoll zu kultivieren. Am besten eignet sich Blutagar, auf dem das Hämolysverhalten getestet werden kann. Es werden 3 Hämolysarten unterschieden:

- **α -Hämolysen:** Von den Streptokokken freigesetztes H_2O_2 reduziert das Hämoglobin aus den Erythrozyten im Nährboden. Dabei entstehen biliverdinähnliche Verbindungen, die einen grünen Hof um die Kolonie bilden („Vergrünung“).
- **β -Hämolysen:** Hämolysine aus den Streptokokken lysieren die Erythrozyten im Nährboden vollständig. Es entsteht ein klarer Hof um die Kolonien.
- **γ -Hämolysen:** Hier findet **keine** Hämolysen statt.

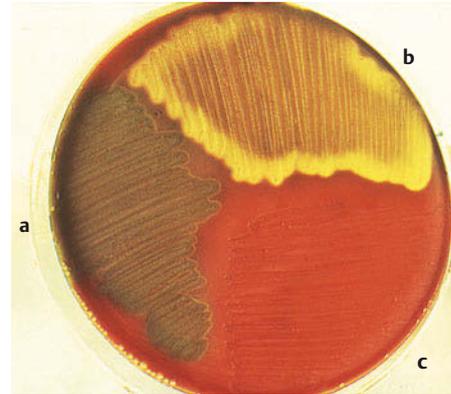


Abb. 5.1 Hämolysverhalten von Streptokokken. **a** α -Hämolysen lässt die Kolonien grün erscheinen. **b** β -Hämolysen führt zur Ausbildung eines klaren Hofes. **c** γ -Hämolysen kennzeichnet die Abwesenheit von Hämolysen. [Quelle: Hof, Schlüter, Duale Reihe Medizinische Mikrobiologie, Thieme 2022]

5.3.2 Streptococcus pyogenes (A-Gruppe, GAS)

Pathogenese: Streptokokkeninfektionen manifestieren sich hauptsächlich im **Rachen**. Der Erreger breitet sich dabei typischerweise im Gewebe aus.

Klinik: Streptokokken-Tonsillopharyngitis, **akute Tonsillitis**, Scharlach, Impetigo contagiosa, **Erysipel**, **Phlegmone** sowie nekrotisierende Faszitiden (Fasciitis necroticans, flesh eating disease), Wundscharlach, streptococcal toxic shock syndrome (STSS).

Nachweis: Der Nachweis erfolgt am besten durch Kultur aus Wunde, Rachen bzw. Blut:

- Auf Blutagar zeigen A-Streptokokken **β -Hämolysen (S. 41)**.
- Die typische Kettenform ist nur in Flüssigmedien zu sehen.
- Zur Differenzierung dient ein Agglutinationstest mit Latexpartikeln mit spezifischen Antikörpern.
- Nachweise von Folgekrankheiten über Antikörpertiter (Anti-Streptolysin-O-Titer, ASLTiter).

Therapie: Antibakteriell mit **Benzylpenicillin** (Penicillin G) als Mittel der Wahl (auch in der Schwangerschaft); alternativ Cephalosporine der 1./2. Generation oder Makrolide.

Krankheitsfolgen: Als immunologische Fehlreaktionen bzw. Poststreptokokkenkrankung können (nach 2–4 Wochen) akutes rheumatisches Fieber (ARF) mit Arthritis, Karditis, Chorea Sydenham und Hauterscheinungen wie Erythema anulare und Rheumaknoten oder eine akute Glomerulonephritis auftreten.

Epidemiologie: Die Übertragung erfolgt direkt von Mensch zu Mensch über Tröpfchen- oder Schmierinfektion.

5.3.3 Streptococcus agalactiae (B-Gruppe)

Gruppe-B-Streptokokken (**GBS**) spielen besonders in der **Geburtshilfe** eine Rolle. Sie können die Geburtswege symptomlos besiedeln und können während der Geburt auf das Kind übergehen. Neben dem Menschen besteht auch ein tierisches Reservoir.

Klinik: **Sepsis** und Meningitis **beim Neugeborenen** (Late- und Early-Onset-Infektionen), Infektionen bei Menschen mit Diabetes, Wundinfektionen.

Nachweis: Erfolgt durch Kultur aus Blut, Liquor des Neugeborenen oder Rektovaginalabstrich der Mutter.

- B-Streptokokken zeigen β -Hämolyse (S.41).
- Die Typisierung erfolgt durch Latexagglutination.
- Der CAMP-Test ist positiv. Protein, das von *S. agalactiae* gebildet wird.
- Identifikation mit Bunter Reihe oder MALDI-TOF-MS (S.25).

Therapie: Die Therapie erfolgt antibakteriell mit Penicillin (evtl. in Kombination mit einem Aminoglykosid) oder Ampicillin, als Alternative ein Cephalosporin der 1. oder 2. Generation.

Prophylaxe: Nach den AWMF-Leitlinien sollen alle Schwangeren zwischen der 35. und 37. SSW durch einen rektovaginalen Abstrich mikrobiologisch auf B-Streptokokken-Besiedlung untersucht werden. Falls bei der Mutter B-Streptokokken nachgewiesen werden, sollte sie zum Zeitpunkt der Entbindung eine subpartale Antibiotikaprophylaxe mit Penicillin erhalten.

5.3.4 Streptococcus pneumoniae (Pneumokokken)

Bei *Streptococcus pneumoniae* handelt es sich um grampositive, ovale bis lanzettförmige Kokken, die als Paar oder kurze Kette vorkommen. Sie sind meist von einer Polysaccharidkapsel umgeben. Sie gehören keiner Lancefield-Gruppe an, können aber aufgrund der Polysaccharidantigene in über 100 Serotypen eingeteilt werden. *S. pneumoniae* ist der häufigste bakterielle Erreger ambulant erworbener Pneumonien.

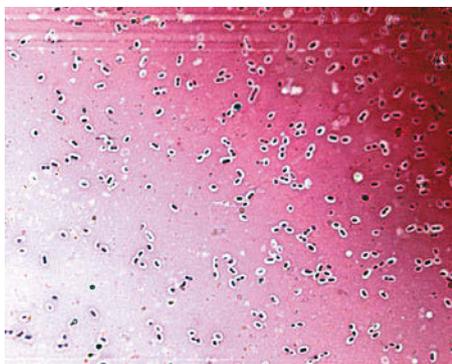


Abb. 5.2 *Streptococcus pneumoniae*. Pneumokokken bilden Paare oder kurze Ketten (Gram-Färbung). [Quelle: Hof, Schlüter, Duale Reihe Medizinische Mikrobiologie, Thieme 2022]

Pathogenese: Nur Stämme, die eine Polysaccharidkapsel bilden, lösen eine Infektion aus. Die Kapsel bietet Schutz vor Phagozytose durch Zellen des Immunsystems.

Klinik: Lobärpneumonie, Otitis media, Konjunktivitis, Ulcus serpens corneae, Sinusitis, Sepsis, **Pneumokokken-Meningitis** (als sekundäre Folge einer Infektion), OPSI (overwhelming post splenectomy infection).

Nachweis: Bei Meningitis erfolgt der Nachweis im mikroskopischen Liquorpräparat. Ansonsten über Kultur auf Blutagar, auf dem die Kolonien eine typische zentrale Eindellung zeigen. Pneumokokken zeigen α -Hämolyse (S.41).

Therapie: Antibakteriell mit Penicillin G. Alternativ Makrolide oder respiratorische Fluorchinolone bei Pneumonie bzw. ein Cephalosporin der 3. Generation bei Meningitis.

Epidemiologie: Natürlicher Standort der Pneumokokken ist der Oropharynx. Etwa 40–70% aller Menschen sind symptomlose Träger der Keime, die dann meist keine Kapsel aufweisen. Ein Krankheitsausbruch erfolgt i. d. R. **endogen**, eine **Prädisposition** muss vorhanden sein.

Prophylaxe: Die STIKO empfiehlt standardmäßig eine Impfung mit **Totimpfstoff** für Säuglinge ab einem Alter von zwei Monaten, für Erwachsene ab 60 Jahren und alle Patienten mit chronischen Erkrankungen der Atemwege oder des Herzens, mit Stoffwechselkrankheiten oder neurologischen Krankheiten. Außerdem empfiehlt sie als Indikationsimpfung die Impfung von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten.

Meldepflicht: Gemäß §7 IfSG besteht eine namentliche Meldepflicht nur für den direkten Nachweis aus Liquor, Blut, Gelenkpunktat oder anderen normalerweise sterilen Substraten.

5.3.5 Oralstreptokokken

Oralstreptokokken sind eine Gruppe aus überwiegend α -hämolyzierenden Streptokokken, bestehend aus verschiedenen Streptokokkenarten, die in **6 Gruppen** eingeteilt werden:

- S.-anginosus-Gruppe (*S. anginosus*, *S. intermedius*, *S. constellatus*)
- S.-„bovis“-Gruppe (neue Nomenklatur *S. gallolyticus* ssp. *gallolyticus*, *S. gallolyticus* ssp. *pasterianus* u. a.)
- S.-mitis-Gruppe (*S. mitis*, *S. oralis*)
- S.-mutans-Gruppe (*S. mutans*, *S. sobrinus*)
- S.-salivarius-Gruppe (*S. vestibularis*, *S. salivarius*)
- S.-sanguinis-Gruppe (*S. gordonii*, *S. sanguinis*).

Sie besiedeln meist als Kommensalen den Rachenraum, aber auch Intestinaltrakt und Vagina. Oralstreptokokken werden auch „**vergrünende Streptokokken**“ (oder Viridans-Streptokokken) genannt, da die meisten Stämme α -Hämolyseverhalten (S.41) zeigen (manche aber auch γ -Hämolyse (S.41) oder wie die S.-anginosus-Gruppe eine β -Hämolyse (S.41)). Bei den meisten Stämmen ist **kein Lancefield-Antigen** vorhanden.

Klinik: Appendizitis, bakterielle Endokarditiden (Endocarditis lenta), Zahnkaries.

Therapie: Antibakteriell mit Penicillin – es muss aber mit Resistenzen gerechnet werden.

Streptokokken sind natürlich resistent gegen Aminoglykosid, eine Kombination mit Gentamicin wird bei Endokarditis wegen potenziell synergistischem Effekt empfohlen, soweit keine High-Level-Resistenz vorliegt.

Prophylaxe: Antibiotische Endokarditisprophylaxe bei Risikopatienten nach Empfehlungen der kardiologischen Fachgesellschaften, z. B. bei Zahnextraktion und Patienten mit durchgemachter infektiöser Endokarditis.

5.3.6 Enterokokken

Enterokokken sind grampositiv und kommen meist als Pärchen oder in kurzen Ketten vor. Sie gehören zur Normalflora des Menschen und werden auch zur Lebensmittelherstellung und als Probiotika verwendet.

Sie weisen sowohl β -Hämolyse (S.41) als auch γ -Hämolyse (S.41) auf, wobei eine fehlende Hämolyse am häufigsten vorkommt. Selten kommen auch α -hämolisierende Enterokokken vor.

Klassifikation: Früher wurden alle humanpathogenen Enterokokken zur Lancefield-Serogruppe D zugeordnet. Heute bilden sie ihre eigene Familie der Enterococcaceae **außerhalb** der Streptococcaceae. Sie sind Teil der aeroben Darmflora des Menschen.

Die wichtigsten Vertreter sind: **E. faecalis**, **E. faecium**, *E. casseliflavus* und *E. gallinarum*.

Klinik: Aus dem Kolon verschleppte Enterokokken sind Verursacher von ca. 5–10% aller Harnwegsinfektionen. Außerdem: Sepsis, Wundinfektion, **Endokarditis**, Peritonitis.

Nachweis: Der Nachweis erfolgt in Kultur auf Blutagar. Die Identifikation geschieht über die Bunte Reihe oder mit MALDI-TOF-MS (S.25).

Therapie: **E. faecalis** ist überwiegend ampicillinempfindlich.

E. faecium ist überwiegend ampicillinresistent, daher werden bei Infektionen Glykopeptide (Vancomycin u. a.) verwendet.

Ein wachsendes Problem bei Enterokokken ist die Zunahme der Resistenz gegen Glykopeptide, überwiegend bei *E. faecium* (z. B. durch VanA oder VanB; vancomycin-/glykopeptidresistente Enterokokken **VRE** (S.32)) aber auch durch die damit ggf. verbundene Zunahme an linezolidresistenten Enterokokken (LRE) bzw. linezolid- und vancomycinresistenten VRE (LVRE), da Oxazolidinone als Reservemittel bei VRE häufig eingesetzt werden.

IMPP-Fakten



Streptokokken

! **Streptokokken** sind grampositiv.

! Die meisten Streptokokkenarten gehören zur **Normalflora** der Schleimhäute.

!! Therapie bei Streptokokken erfolgt mit **Penicillin G** als Mittel der Wahl (β -Laktam-Antibiotika), welches auch in der Schwangerschaft gegeben werden kann.

Streptococcus pyogenes:

- **!!!!** akute Tonsillitis, Phlegmone, Erysipel, streptococcal toxic shock syndrome (STSS)
- ! zeigt auf Blutagar **β -Hämolyse**.

! **Streptococcus agalactiae:** Sepsis, Early- und Late-Onset-Infektionen beim Neugeborenen

Streptococcus pneumoniae:

- **!!** ist der häufigste Erreger ambulant erworbener Pneumonien, Pneumokokken-Meningitis
- ! grampositiv, ovale bis lanzettförmige Kokken, Anordnung in Ketten, meist mit Polysaccharidkapsel
- **!!** Die STIKO empfiehlt eine Impfung mit Totimpfstoff für **Säuglinge ab zwei Monaten**, für alle Patienten mit **chronischen Erkrankungen der Atemwege** und für alle Personen über 60 Jahre.

! **Streptococcus sanguinis** gehört zur Gruppe der Oralstreptokokken und ist Bestandteil der physiologischen Mundflora.

Enterokokken

- ! grampositiv, meist als Pärchen oder in Ketten vorkommend
- ! Aus dem Kolon verschleppte Enterokokken können eine Endokarditis auslösen.

5.4 Gramnegative Kokken

5.4.1 Klassifikation

Unter die gramnegativen Kokken fallen die Gattungen *Neisseria*, *Moraxella* und *Acinetobacter*. **Neisserien** sind kleine, oft paarig angeordnete („Diplokokken“) aerobe Schleimhautparasiten, die sehr empfindlich sind und außerhalb des Körpers schnell absterben. *Neisseria* spp. sind Bestandteil der oropharyngealen Flora. In seltenen Fällen können sie Infektionen hervorrufen. *Moraxella* und *Acinetobacter* sind plumpe („kokkoide“), unbewegliche Kurzstäbchen, die zur Normalflora der Schleimhaut (**Moraxella**) gehören oder in der Umwelt (**Acinetobacter**) vorkommen.

5.4.2 Neisseria gonorrhoeae (Gonokokken)

Neisserien sind paarweise angeordnete semmelförmige Diplokokken.

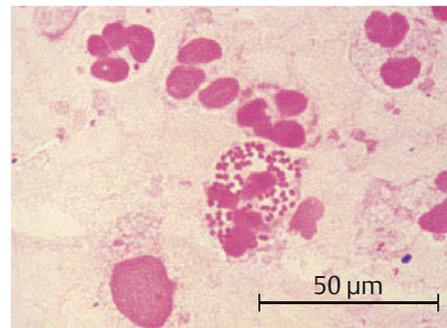


Abb. 5.3 *Neisseria gonorrhoeae*. Gram-Färbung eines Präparats aus Urethralsekret: semmelförmige Diplokokken innerhalb eines Granulozyten. [Quelle: Kayser et al., Taschenlehrbuch Medizinische Mikrobiologie, Thieme 2022]

Pathogenese: Die Infektion erfolgt beim Geschlechtsverkehr. Gonokokken sind der Umwelt gegenüber extrem empfindlich (Temperatur, Trockenheit, Licht) und überleben nur, wenn sie von einem menschlichen Wirt aufgenommen werden (siehe Krankheitsbild Gonorrhö (S. 104)). Mithilfe verschiedener **Pathogenitätsfaktoren** können sie dann in die Epithelzellen des Wirts eindringen.

Pathogenitätsfaktoren:

- **Haftpili** verankern den Erreger auf der Wirtszelle.
- **OPA-Proteine:** Diese Proteine sitzen in der Zellwand des Erregers. Sie vermitteln den direkten Kontakt zur Wirtszelle und sorgen dafür, dass der Erreger in die Zelle aufgenommen wird.
- **IgA-Protease:** Die IgA1-Protease spaltet das F_c -Fragment des Schleimhautantikörpers IgA vom antigenbindenden F_{ab} -Fragment ab. Deshalb kann die Phagozytose nicht mehr stattfinden.
- **Endotoxin:** Diese gramnegativen Neisserien besitzen ein Endotoxin, das jedoch nur eine kurze Polysaccharidkette hat (deswegen wird es auch nicht als LPS bezeichnet, sondern als LOS = Lipooligosaccharid). Mithilfe des toxischen Lipid-A-Anteils kann das Endotoxin heftige Entzündungsreaktionen hervorrufen.

Klinik: **Gonorrhö** (S. 104) (Tripper), Urethritis des Mannes, bis zum Pelveoperitoneum aufsteigende Gonokokken-Erkrankung der Frau (pelvic inflammatory disease, PID), Gonoblennorrhö beim Neugeborenen.

Nachweis: *N. gonorrhoeae* kann während der Akutphase im mikroskopischen Präparat von Eiterabstrichen aus Urethra bzw. Zervix (nicht vaginal), bei v. a. extragenitale Manifestationen aus

Oropharynx und Analkanal gefunden werden (intrazelluläre Diplokokken im Gram- oder Methyleneblaupräparat, siehe Abb. 5.3). Dies ist aber nicht beweisend und muss durch Nachweis des Erregers in Kultur auf Spezialmedien gesichert werden (Wichtig ist die Kultur auf Spezialmedien (→ apathogene Neisserienspezies!). Weitere Nachweismethoden:

- **Direktpräparat** nach Gram-Färbung/Methyleneblaufärbung: gruppierte, intraleukozytär lokalisierte, gramnegative Diplokokken („Semmelform“)
- **Blutkulturen** bei Gonokokkensepsis.
- **Nachweis von Nukleinsäuren** (Hybridisierungstest oder PCR)
- **Identifizierung** über MALDI-TOF-MS.

Praxistipp:

- Der **Transport der Proben** ins Labor sollte **schnell** erfolgen: aufgrund der hohen Empfindlichkeit der Gonokokken gegenüber Austrocknung und Temperaturschwankungen müssen spezielle Transportmedien verwendet werden.
- Bei Nachweis einer Gonorrhö sollte der Patient auch **auf andere sexuell übertragbare Infektionen untersucht** werden (v. a. Chlamydieninfektionen, Lues, HIV).
- Der/die **Sexualpartner** sollte(n) nach Möglichkeit **ebenfalls untersucht** werden.

Informationen zur **Therapie**, zu den **Krankheitsfolgen**, der **Epidemiologie** und **Prophylaxe** findest du im Krankheitsbild Gonorrhö (S.104).

Meldepflicht: Der Nachweis von Infektionen mit *N. gonorrhoeae* ist **nichtnamentlich** dem RKI zu melden.

5.4.3 Neisseria meningitidis (Meningokokken)

Klassifikation: Meningokokken sind unbewegliche, semmelförmige, gramnegative Diplokokken mit einer Polysaccharidkapsel. Man unterscheidet 12 Serogruppen (pathogen sind allenfalls Stämme der Serovare A, B, C, W135 und Y).

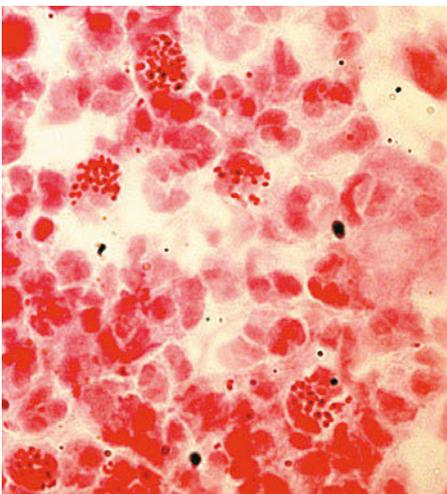


Abb. 5.4 *Neisseria meningitidis*. Vorwiegend intrazellulär gelagerte Meningokokken im Liquorausstrich. Gram-Färbung: dicker, rahmiger Eiter. [Quelle: Hof, Schlüter, Duale Reihe Medizinische Mikrobiologie, Thieme, 2022]

Klinik: Pharyngitis, Purpura fulminans, epidemische Genickstarre (Meningitis epidemica), Sepsis. Waterhouse-Friderichsen-Syndrom als Folge der Bakteriämie.

Pathogenese: 5–10% der Bevölkerung sind symptomlose Keimträger. Die Übertragung erfolgt durch Tröpfchen- oder Schmierinfektion. Meistens werden die apathogenen aber auch die pathogenen Erreger durch das Immunsystem eliminiert. Meningokokken besiedeln die Nasen- und Rachenschleimhaut, dabei verursachen sie zunächst **nicht unbedingt Krankheitssymptome**.

Nachweis: Der Nachweis erfolgt in Kultur aus Liquor und Blut. Die Identifikation geschieht über MALDI-TOF-MS (S.25), die Bunte Reihe oder PCR. Außerdem kann durch Latexagglutination das Antigen im Nativliquor nachgewiesen werden.

Therapie: Mittel der Wahl ist, wenn empfindlich getestet, Benzylpenicillin (Penicillin G, in Deutschland 2017/2018 etwa 5% Resistenz).

Merke: Ein Patient mit **Meningokokken-Meningitis** ist **bis zu 24 Stunden nach Beginn** einer suffizienten **antibiotischen Therapie** ansteckend (unabhängig von der verwendeten Substanz).

Meldepflicht: Der direkte Nachweis von *Neisseria meningitidis* aus Liquor, Blut, hämorrhagischen Hautinfiltraten oder anderem sterilem Material ist nach § 7 IfSG namentlich meldepflichtig. Ebenso ist der Krankheitsverdacht, Erkrankung an und Tod durch **Meningokokken-Meningitis bzw. -Sepsis** nach § 6 IfSG namentlich meldepflichtig

Mehr zur Meningokokken-Meningitis findest du in der Neurologie.

5.4.4 Moraxella catarrhalis

Synonym: Branhamella catarrhalis

Moraxella catarrhalis sind kugelförmige, gramnegative Diplokokken, die normalerweise die oberen Luftwege des Menschen besiedeln.

Klinik: **Sinusitis**, Otitis media, **Bronchitis**, Pneumonie.

Nachweis: In Kultur und durch Bunte Reihe (S.24) oder MALDI-TOF-MS (S.25).

Therapie: *Moraxella* kann gegen Penicillin (β -Laktamasebildner) Resistenzen zeigen. Deshalb sollte Aminopenicillin- β -Laktamaseinhibitor-Kombination verwendet werden.

5.4.5 Acinetobacter

Die Vertreter der Gattung *Acinetobacter* sind kokkoide, gramnegative Stäbchen, die natürlicherweise in der Umwelt vorkommen und sich leicht isolieren lassen (auch von der Haut des Menschen). Ihre wichtigsten Vertreter sind der *Acinetobacter baumannii*-Komplex und andere Nicht-*baumannii*-*Acinetobacter*.

Klinik: **Nosokomiale Infektionen** (Tab. 2.1) (insbesondere Pneumonien, Bakteriämien, Wundinfektionen).

Therapie: Wirksam bei empfindlichem *Acinetobacter baumannii* sind **Carbapeneme** (außer Ertapenem!). Reservemittel bei multi-resistenten Erregern: Kombinationstherapie mit Colistin/Polymyxin-B, Minocyclin/Tigecyclin/Eravacyclin/Omadacyclin, Aminoglykosiden bzw. hochdosiert Sulbactam (gilt nur für *A. baumannii*). Da *A. baumannii* gegen zahlreiche Antibiotika resistent sein kann, ist immer ein Antibiogramm erforderlich.