

2 Infektionen

Infektionen stellen noch immer eine zentrale Herausforderung dar. Es zeigt sich, dass Erreger bei der Entstehung von immer mehr Krankheiten eine immer größere Rolle spielen. Immer öfter zeigen auch Infektionen ursächliche Zusammenhänge in der Entstehung von gewissen Krebserkrankungen (z. B. Eierstock- und Gebärmutterhalskrebs, Lymphdrüsenkrebs, Leberkrebs), dem Magengeschwür und von entzündlichen Gelenkerkrankungen (z. B. Lyme-Arthritis). Es sind Krankheitsprozesse, bei denen die pathologischen Erscheinungen direkt oder indirekt auf die Einwirkung des Erregers oder seiner Toxine zurückzuführen sind. Die Gründe, warum eine Infektion zur Erkrankung führt, können folgende sein:

- direkte Schädigung von Organen oder des Organismus durch den Erreger selbst und seine Vermehrung und
- die Bildung von Toxinen, Pyrogenen oder Fermenten innerhalb des Stoffwechsels des Erregers.

Für die Pathogenese zahlreicher Infektionskrankheiten und deren Folgen besitzen Toxine und Pyrogene eine besondere Bedeutung.

Krankheitserreger oder Pathogene sind Organismen oder Stoffe, die in anderen Organismen gesundheitsschädigende Abläufe verursachen können. Krankheitserreger können sein:

- Algen
- Parasiten
- Bakterien
- Prionen
- Pilze
- Viren
- Viroide

2.1

Mikroorganismen

Die schädliche Wirkung von Mikroorganismen kann auf 3 Mechanismen beruhen:

- Sie schädigen das Gewebe durch Phagozytose.
- Sie sondern aktiv Stoffe ab (Ektotoxine), die den Körper schädigen, oder sie enthalten solche; diese werden freigesetzt, wenn der Erreger abstirbt (Endotoxine).
- Sie verursachen eine sehr heftige immunologische Reaktion, vor allem hohes Fieber, das tödlich enden kann (s. Jarisch-Herxheimer-Reaktion, Adolf Jarisch senior [1850–1902] und Karl Herxheimer [1861–1942]).

2.2

Chemische Zusammensetzung und Wirkungsweise von Toxinen

Pflanzen-, Pilz- und Tiergifte sind dem Menschen schon seit vielen Jahrhunderten bekannt. Das erste Bakterientoxin, das Diphtherietoxin, wurde 1888 von Emile Roux (1853–1933) und Alexandre Yersin (1863–1943) entdeckt und isoliert. Unter Toxinen versteht man meist antigen wirkende, spezifische Giftstoffe, die im Tier- und Pflanzenreich gefunden oder von Bakterien, Pilzen, Protozoen oder Viren erzeugt werden. Ihre genaue chemische Zusammensetzung ist oft noch unklar. Sie besitzen häufig einen Eiweißcharakter.

! Beachte

Man teilt die Toxine in folgende Gruppen ein:

- Ekto- oder Exotoxine
- Endotoxine
- Enterotoxine
- Mykotoxine
- Noxine

2.2.1 Ekto- oder Exotoxine

Ekto- oder Exotoxine sind Ausscheidungsgifte, die permanent von lebenden Bakterien in das sie umgebende Milieu abgesondert werden. Es sind thermolabile, eiweißartige Verbindungen, wie z. B. Diphtherie-, Tetanus-, Botulismus- und Gasbrandtoxine. Sie stellen sehr starke Antigene (S.23) dar. Dabei wirken sie auf den gesamten Organismus, indem sie sich direkt mit den Zellrezeptoren verbinden. Sie zeigen eine gewisse Affinität zu bestimmten Organen und wirken dabei z. B. neurotoxisch. Sie wirken immunogen, hinterlassen dabei jedoch keine lang anhaltende Immunität im Organismus (► Abb. 2.1). Ferner bilden auch Staphylokokken und Streptokokken ebenso wie Ruhr- und Typhus-, aber auch Kolibakterien Ektotoxine.

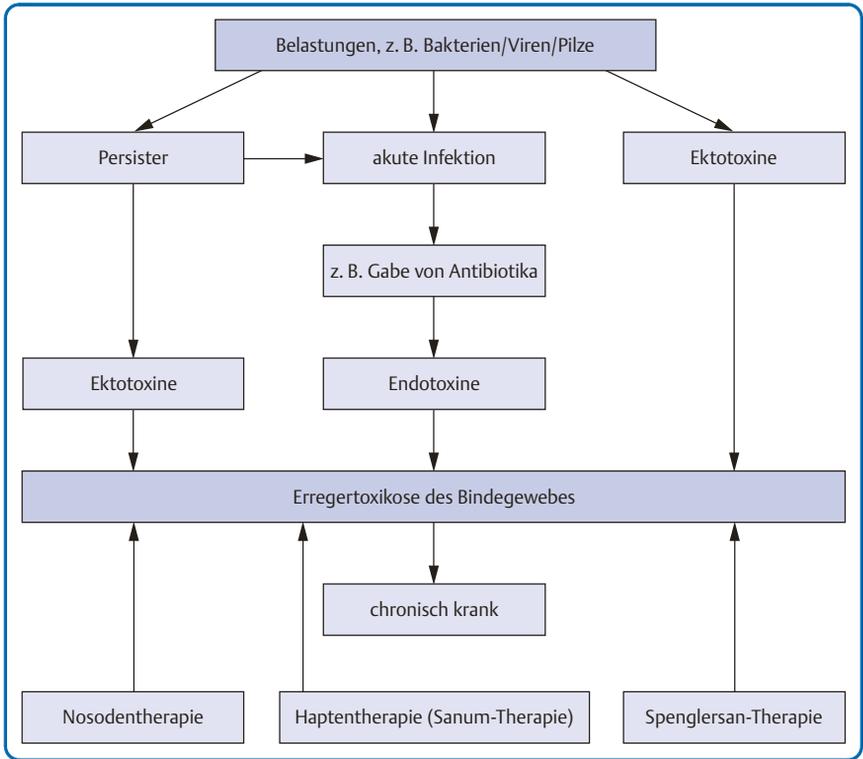
! Beachte

Ekto- oder Exotoxine können in 3 Klassen eingeteilt werden:

- membranschädigende Toxine
- AB-Toxine
- Superantigentoxine

Membranschädigende Ektotoxine

Einige membranschädigende Ektotoxine haben katalytische Eigenschaften, wie z. B. das Alphatoxin von *Clostridium perfringens*, andere hingegen nicht, wie z. B. Alphatoxin von *Staphylococcus aureus*. Das Alphatoxin von *Clostridium perfringens* ist eine Lipase, die die Zellmembran destabilisiert, indem sie die dortigen Phospholipide zerschneidet. Das Alphatoxin von *Staphylococcus aureus* hingegen bildet ein Polymer auf der Oberfläche der Zielzelle, das die Membran der Zelle perforiert. Die Membran von Makrophagen



► **Abb. 2.1** Mögliche Belastungen des Patienten durch Toxine, seine Folgen und seine Therapie.

gen und Leukozyten wird durch das von Staphylokokken, insbesondere *Staphylococcus aureus*, gebildete Leukozidin (Ektotoxin) geschädigt.

AB-Toxine

Sie bestehen im einfachsten Fall aus einem A-Teil, der die katalytische Aktivität hat, und einem B-Teil, der die spezifische Bindung an die Zielzelle vermittelt. Es gibt jedoch zahlreiche AB-Toxine, die mehrere B-Untereinheiten besitzen (z. B. Diphtherietoxin, Choleratoxin, Pertussistoxin).

Die Aufnahme der Toxine in die Zelle geschieht durch rezeptorvermittelte Endozytose (RME). Dabei bindet der B-Teil an einen spezifischen Rezeptor auf der Zielzelle, worauf das Toxin durch Endozytose aufgenommen wird und dabei in ein Endosom gelangt, das üblicherweise während seiner Reifung angesäuert wird. Diese Ansäuerung löst dann die Ausschleusung des A-Teiles ins Zytoplasma aus. Damit kann der A-Teil nun seine Wirkung entfalten.

Beispiele für AB-Toxine: Tetanus und Botulismus

Ausgelöst werden diese beiden Krankheiten durch Neurotoxine, die von *Clostridium tetani* bzw. *Clostridium botulinum* erzeugt werden. Die Neurotoxine gehören zu den AB-

Toxinen und erzeugen ihre Wirkung an Neuronen. Beide Toxine sind Endopeptidasen und zerstören dadurch Proteine, die für die Verschmelzung von synaptischen Vesikeln mit der Membran der Neuronen wichtig sind. Damit können die Neurotransmitter nicht mehr in den synaptischen Spalt abgegeben werden und es kommt zum charakteristischen Krankheitsbild.

Interaktion von AB-Toxinen mit G-Proteinen

Eine andere Klasse von AB-Toxinen wirkt auf G-Protein-gekoppelte Rezeptoren. Nachdem das Toxin über RME aufgenommen wurde, katalysiert der A-Teil die Übertragung eines ADP-Ribosylrests von NAD auf das G-Protein, wodurch Letzteres inaktiviert wird. Die Inaktivierung von G-Proteinen kann gravierende Folgen für die Zelle haben, je nachdem welches G-Protein ADP-ribosyliert wird.

Beispiele sind das Cholera-toxin und das Pertussistoxin, die den cAMP-Spiegel der Zelle erhöhen. Dies geschieht im Fall von Cholera an den Darmzellen, was eine schwere Durchfallerkrankung zur Folge hat. Das Pertussistoxin (aus *Bordetella pertussis*) wirkt auf die Epithelzellen der Lunge und wahrscheinlich auf Neuronen, was dann zu den für Keuchhusten typischen Symptomen führt.

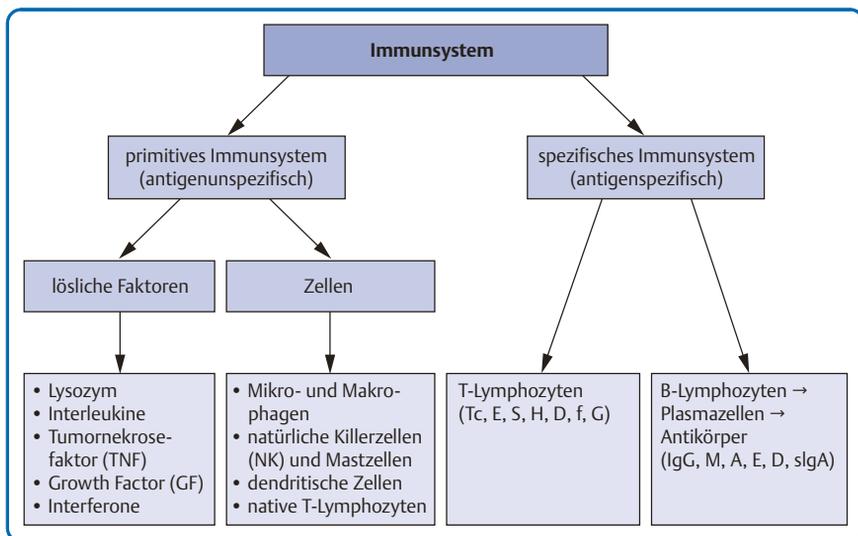
Zusätzlich wirkt das Toxin auch auf die Makrophagen und behindert dadurch die Immunantwort. Im Falle des Diphtherietoxins (aus *Corynebacterium diphtheriae*) wird der Elongationsfaktor 2 (EF2) durch Übertragung eines ADP-Ribosylrestes auf Diphthamid (ein modifizierter Histidin-Rest) inaktiviert. EF2 ist aber für die Proteinsynthese und damit für das Leben der Zelle unbedingt nötig.

Superantigen(toxine)

Superantigen(toxine) (SAG) umfassen einen Komplex von Toxinen, deren Verhalten weit entfernt von dem Verhalten konventioneller Antigene liegt. Dennoch haben sie antigene Eigenschaften. SAG bewirken eine Dysregulation des Immunsystems. Sie sind die potentesten Aktivatoren von menschlichen T-Lymphozyten und stehen im Zusammenhang mit einer Vielzahl von Krankheiten, die sich auf die T-Zelltoxizität und den unkontrollierten Zytokinausstoß zurückführen lassen. Sie führen zu einer Aktivierung bzw. Stimulation des Immunsystems (► Abb. 2.2).

Superantigene vermitteln einen direkten Kontakt zwischen antigenpräsentierenden Zellen (APC) und T-Zellen. Im Normalfall müssen Antigene durch APC aufgenommen und prozessiert werden, bevor sie dann einigen wenigen T-Zellen über MHC(Haupthistokompatibilitätskomplex)-TCR-Kontakt (T-Zell-Rezeptor) gezeigt werden.

Bei der Antigenpräsentation werden körpereigene und körperfremde Moleküle (Antigene) auf spezialisierte Proteinkomplexe geladen und so für bestimmte Immunzellen sichtbar gemacht. Antigenpräsentation erfolgt über unterschiedliche Mechanismen, die sich in der Art des präsentierten Antigens (Peptid oder Lipid), der Herkunft des Antigens (intra- oder extrazellulär) und der Identität des präsentierenden Komplexes (MHC-Klasse I oder -Klasse II) unterscheiden. Da Superantigene jedoch selbstständig Kontakt zwischen TCR und MHC herstellen, bedeutet dies eine Hyperstimulierung der T-Zellen. Dabei werden dann 20–25 % (im Normalfall 0,01 %) aller T-Zellen im Körper stimuliert. Dadurch wird eine starke Entzündungsreaktion im ganzen Körper ausgelöst. Symptome wie hohes Fieber, Blutdruckabfall und Hautausschlag können auftreten.



► **Abb. 2.2** Komplexes Immunsystem. GF = Growth Factor, NK = natürliche Killerzellen, TNF = Tumornekrosefaktor.

Schlimmstenfalls kommt es zum toxischen Schock mit schweren Schädigungen der Organsysteme bis hin zum Multiorganversagen.

Superantigen-Produzenten

Bakterielle Superantigene Unter den SAG-Bildnern sind hauptsächlich Bakterien zu finden. Insbesondere die grampositiven Bakterien sind dabei von großer Bedeutung. Die Superantigene TSST (Toxisches-Schock-Syndrom-Toxin) von *Staphylococcus aureus* und SPE (Streptokokken-pyogenes Exotoxin) von invasiven *Staphylococcus pyogenes* gelten für den Menschen als Toxine mit hoher Letalität. Ungefähr 1% der *Staphylococcus aureus* bilden das TSST-1, das über Interleukin und TNF- α -Freisetzung aus Makrophagen zum septischen Schock führt. Unter den gramnegativen Mikroorganismen sind die Toxine MAM und YPM von *Mycoplasma arthritidis* bzw. *Yersinia pseudotuberculosis* als Superantigene identifiziert worden.

Virale Superantigene Neben den bakteriellen SAG gibt es weitere superantigenartige Toxine, die von Viren der Herpes-Familie, dem Epstein-Barr-Virus (EBV) und dem humanen Immunschwächevirus 1 (HIV-1) gebildet werden.

Struktur der Superantigene

SAG sind bifunktionelle Verbindungen, die simultan die Rezeptorbindungsstellen von Antigen-präsentierenden Zellen (APC) mit den T-Zellrezeptor-V β -Elementen (TCR-V β) der T-Zellen verbinden können. Dadurch lässt sich ihre hohe Stabilität gegenüber Proteasen und Hitze erklären.

Unterschied zwischen Superantigenen und konventionellen Antigenen

Im Gegensatz zu konventionellen Antigenen, deren Größe sehr stark schwanken kann, sind bakterielle Superantigene mit einer Größe von 20–30 kDa recht konstante Moleküle. Bei Streptokokken z.B. findet man hauptsächlich Toxine in einer Größe von 24–28 kDa.

Superantigene als konventionelle Antigene

Superantigene wirken auch in geringerem Maße als konventionelle Antigene. Dabei zeigen z.B. die Staphylokokken-Enterotoxine A, B und TSST-1 ebenso eine IgE-vermittelte Histaminfreisetzung, wodurch es auch zu einer anschließenden Entzündungsreaktion kommt.

Folgen der superantigenvermittelten Aktivierung

Durch die superantigenvermittelte Aktivierung der APC und T-Zellen kommt es innerhalb der ersten Stunden zu erhöhten systemischen Lymphokinfreisetzungen. Das gilt insbesondere für die Zytokine TNF- α , die T-zellproliferativen Faktoren IL-1, 2, 6 und IFN- γ . Die Interaktion von SAG und Klasse-II-MHC-Molekülen führt ebenso über eine Aktivierung von Phospholipase C und Proteinkinase C zu einer gesteigerten Freisetzung von IL-1, IL-12 und TNF- α . Der hohe Ausstoß von Lymphokinen scheint wohl die Ursache für das Toxische-Schock-Syndrom (TSS) und eine Reihe weiterer Erkrankungen zu sein.

Bedeutung der Superantigene für den Mikroorganismus

Wahrscheinlich führt die superantigenvermittelte Stimulation des Immunsystems parallel zum Verbrauch von IL-2 durch T-Zellen, wodurch eine effektive Immunantwort gegen Erreger unterdrückt werden soll. Ebenso zieht der massive Zytokinausstoß auch eine verzögerte Erkennung des Erregers nach sich, wodurch wohl erst eine effektive Ausbreitung möglich wird. Das streptokokkenpyrogene Ektotoxin A und C und das Staphylokokken-Enterotoxin B unterdrücken zudem wohl auch noch die gezielte Bildung von Antikörpern.

Superantigenverursache Krankheiten

Superantigene stehen wohl in Verbindung mit bestimmten Krankheiten oder werden sogar als deren Entstehungsursache in Betracht gezogen. Jedoch ist für viele Krankheiten die Rolle von SAG noch nicht bewiesen:

- Bei insulinabhängigem Diabetes mellitus wird eine Beziehung zum T-Zell-Superantigen des humanen endogenen Retrovirus (HERV) und zu Enterotoxinen von *Staphylococcus aureus* diskutiert.
- Ähnliches gilt für Autoimmunreaktionen, wie rheumatische Endokarditis, Sjögern-Syndrom, akutes rheumatisches Fieber und multiple Sklerose (MS), bei denen ein Zusammenhang mit bakteriellen SAG vermutet wird.
- Die pyrogenen Exotoxine A, C, G–J scheinen eine bedeutende Rolle bei akuter Tonsillitis, rheumatischem Fieber und Scharlach zu spielen.
- Die gleiche Rolle haben wohl SAG beim plötzlichen Kindstod (SIDS), bei dem auffällig oft Stämme von *Staphylococcus aureus* gefunden werden, die pyrogene Exotoxine bilden.

- Ebenso wird vermutet, dass SAG einen Einfluss bei einigen Hautkrankheiten, wie dem atopischen Ekzem, atopischer Dermatitis und Psoriasis haben.
- Unbestritten ist, dass die Enterotoxine A–M und TSST-1 von *Staphylococcus aureus* das TSS sowie Lebensmittelvergiftungen verursachen können.
- Gleiches gilt für Streptokokken-SAG, die auch pyrogene Exotoxine genannt werden. Sie verursachen z. B. Scharlach.

Therapeutische Beeinflussung der Ektotoxine

Zur Mobilisierung bzw. Beseitigung der Ektotoxine aus dem Pischinger-Raum kann die Nosodentherapie durchaus mit der Haptentherapie kombiniert werden. Die Haptentherapie zählt zur Sanum-Therapie (S.46) nach Professor Günther Enderlein (1872–1968). Dabei bildet das homologe Hapten mit den Ektotoxinen (Antigen) ein Vollantigen, sodass dieses durch die entsprechende Nosode (S.71) besser erkannt und eliminiert werden kann.

2.2.2 Endotoxine

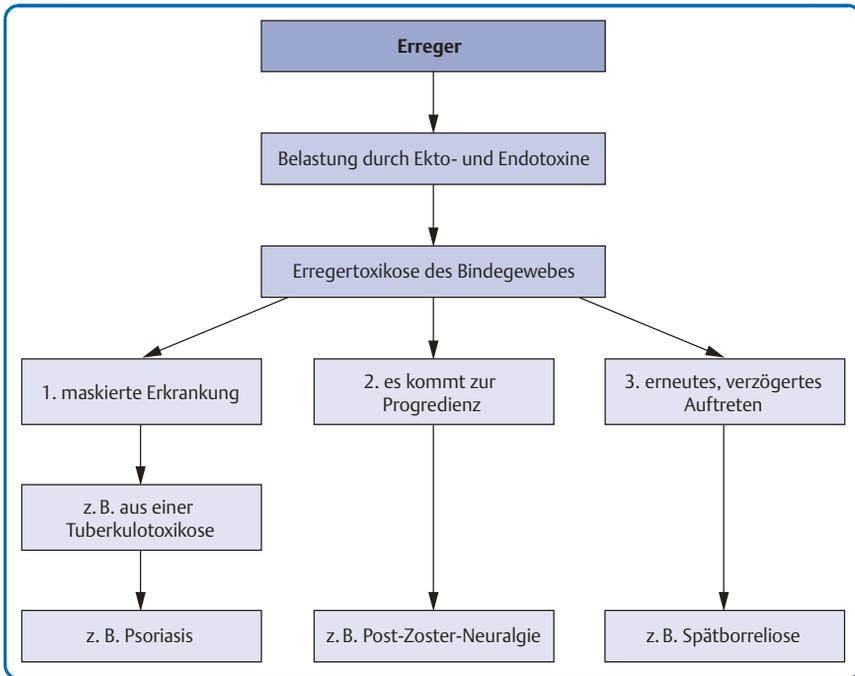
Der Begriff „Endotoxine“ wurde 1904 von Richard Pfeiffer (1858–1945), einem Schüler von Robert Koch (1843–1910), geprägt, der in Versuchen an Meerschweinchen neben dem hitzelablen Ektotoxin von Cholera Bakterien (*Vibrio cholerae*) ein hitzestabiles Prinzip differenzieren konnte, das beim Absterben der Bakterien freigesetzt wurde. Im Unterschied zu den Ektotoxinen sind Endotoxine thermostabile (d. h., sie überdauern sogar eine Sterilisation) zelluläre Bestandteile der äußeren Zellmembran (OM = „outer membrane“), die nach der Zerstörung und dem Zerfall von gramnegativen Bakterien oder Zyanobakterien freigesetzt werden. Sie zählen auch zu den Pyrogenen.

Dabei können sehr große Mengen an Toxinen freigesetzt werden. Sie zeigen schon in niedrigsten Konzentrationen (unterer pg/ml-Bereich) große biologische Wirksamkeit. Überwiegend sind die Endotoxine fixe Bestandteile der Zellwand (Lipopolysaccharide, LPS) und besitzen eine schwache Antigenität.

Sie können starke immunologische Folgeaktionen (z. B. Fieber, Schüttelfrost, Schmerz- und Entzündungsschübe, Verschiebungen des weißen Blutbilds, Blutdruckabfall, Aktivierung der Fibrinolyse, Verminderung der unspezifischen Abwehr, Permeabilitätsstörungen der Gefäßwände, Beeinflussung der Herztätigkeit) auslösen, was auch als Jarisch-Herxheimer-Reaktion (S.20) beschrieben wird. Deshalb ist eine Entgiftungs- und Ausleitungstherapie durchaus auch schon parallel z. B. zu einer Antibiose sinnvoll (► Abb. 2.3).

Therapeutische Beeinflussung der Endotoxine

Zur Mobilisierung bzw. Beseitigung der Endotoxine aus dem Pischinger-Raum reicht die Nosodentherapie (S.76) durchaus alleinig aus, da es sich ja hier ausschließlich um Zellwandbestandteile handelt.



► **Abb. 2.3** Mögliche Verlaufsformen einer Erregertoxikose.

2.2.3 Enterotoxine

Unter Enterotoxinen versteht man alle mikrobiellen Toxine, die über die Darmwand aufgenommen werden, z. B. Endotoxine von Darmbakterien oder auch die Ektotoxine von *Staphylococcus aureus*. Enterotoxine können also sowohl Endo- als auch Ektotoxine sein.

2.2.4 Mykotoxine

Auch bei Pilzen gibt es Spezies, die Toxine bilden und zu entsprechenden Erkrankungen (Mykotoxikosen) führen können.

2.2.5 Noxine

Noxine werden nicht von Bakterien oder anderen fremden Organismen produziert, sondern entstehen immer dann, wenn körpereigenes Eiweiß zerstört wird. Dies ist z. B. bei Infektionskrankheiten, aber auch bei Strahlen- und Chemotherapie der Fall.

2.3

Herxheimer-Reaktion

Die Bezeichnung geht auf die Dermatologen Adolf Jarisch senior (1850–1902) und Karl Herxheimer (1861–1942) zurück. Die erste Beobachtung der Symptome trat nach der Behandlung der Syphilis auf.

Die Herxheimer-Reaktion (auch Jarisch-Herxheimer-Reaktion genannt oder kurz Herx) ist eine bis zu mehreren Tagen andauernde Reaktion des Körpers auf Bakteriengifte (Endotoxine), die durch den therapiebedingten Zerfall von Erregern entsteht und durch die Freisetzung von Entzündungsbotenstoffen bzw. durch die Freisetzung von Tumornekrosefaktor (TNF) oder Interleukin-1 (IL-1) aus stimulierten Makrophagen ausgelöst wird.

2.3.1 Erreger

Typischerweise tritt die Herxheimer-Reaktion bei der antibiotischen Therapie der Syphilis auf. Aber auch bei allen anderen effektiven Therapien gegen Spirochäten muss mit einer Herxheimer-Reaktion gerechnet werden: bei der Frambösie, der Borreliose, Leptospirose, darüber hinaus bei Typhus abdominalis (Erreger: *Salmonella typhi*) sowie bei einigen anderen bakteriellen Infektionen. Bei etwa 30–60% der Borreliosebehandlungen zeigt sich diese Reaktion ebenfalls.

Beachte

Die Jarisch-Herxheimer-Reaktion erfolgt während der antibiotischen Therapie folgender Indikationen:

- **Lepra** (*Mycobacterium leprae*)
- **Leptospirose (Spirochäten)**
- **Lyme-Borreliose** (*Borrelia burgdorferi*)
- **Meningitis (diverse, v. a. *Neisseria meningitidis*)**
- **Rückfallfieber** (*Borrelia recurrentis*)
- **Syphilis** (*Treponema pallidum*)

2.3.2 Ablauf

Die typischen Symptome können als ein Zeichen einer effektiven Therapie gesehen werden: Es handelt sich um plötzliches Fieber, das auch mit Schüttelfrost einhergehen kann. Die Symptome der ursprünglichen Infektionskrankheit treten verschlimmert auf (Allgemein- und Herdreaktionen).

Im Rahmen einer Herxheimer-Reaktion können nach dem Beginn einer effektiven Antibiotikabehandlung Gefäßverengung mit Blutdruckanstieg, Blässe und Schüttelfrost auftreten. Diese Symptomatik kann danach in ihr Gegenteil umschlagen, sodass der Patient eine Gefäßerweiterung mit Hautrötung und Blutdruckabfall zeigt. Kopf-, Muskel- und Gelenkschmerzen, große Müdigkeit und Abgeschlagenheit treten möglicherweise hinzu.

Setzt die Therapie erst relativ spät ein, geht ihr also ein längerer Krankheitsverlauf voraus, so kann die Herxheimer-Reaktion zu schweren Depressionen, Erschöpfungs-

zuständen und Aufmerksamkeitsstörungen führen, die ggf. über Wochen anhalten können.

Bisher wird vermutet, dass eine Reaktion des Komplementsystems auf den Zerfall von Bakterien (insbesondere von Spirochäten) der Herxheimer-Reaktion im Rahmen einer antibiotischen Behandlung zugrunde liegt.

2.4

Chronische Krankheitsentwicklung aus Erregergiften (Miasmen) nach Hahnemann

Hahnemann versteht unter dem Begriff „chronisch“ nicht „lang andauernd“, sondern er bezeichnet damit eine Erkrankung, die durch Giftstoffe (Miasmen) ausgelöst wird und sich dabei schrittweise und langsam entwickelt. Beispielsweise entsteht eine Infektionskrankheit meistens akut, wobei die dadurch im Organismus verbleibenden Miasmen (Erregergifte) ein schleichendes Leiden verursachen können.

Die verschiedenen Formen der chronischen Leiden entstanden nach Hahnemann durch eine Jahrtausende anhaltende Durchseuchung mit den Grundkrankheiten (Miasmen-Lehre). Dazu gehören die Tuberkulose, die Gonorrhö (Sykose), die Lues (Syphilis) und die Psora (Krätze). Aber auch andere infektiöse Leiden haben eine Belastung durch Miasmen nach sich gezogen. Es gibt sicherlich auch heute keinen Volks- und Familienstamm in Europa, der nicht im Verlauf der langen Zeitentwicklung von einer oder mehreren dieser Grundkrankheiten irgendwie betroffen war und/oder in der Erbfolge bis in die Gegenwart hinein unter diesen „Erbgiften“ leidet.

Miasmen werden nach der Lehre von Hahnemann über die Eizellen der Frau und die Spermien des Mannes von einer Generation auf die nächste weitergegeben. Diese erbliche Belastung nimmt dann Einfluss auf die Konstitution der Person und kann in den meisten Fällen eine erhöhte Disposition zu chronischen Erkrankungen nach sich ziehen.

2.5

Bildung „wilder Peptide“ und Autoaggressionskrankheiten nach Reckeweg

Durch z. B. eine antibiotische Therapie kommt es u. a. zur Freisetzung der in den Bakterien vorkommenden Endotoxine, die dann z. B. als M-Antigen der Streptokokken das gesamte Gebiet der Entzündung, meist auch noch den lymphatischen Apparat, überschwemmen.

Bei der gleichzeitig damit erfolgenden vegetativen Gesamtumschaltung (nach Ferdinand Hoff, 1896–1988) von der bei Entzündungen üblichen Sympathikotonie auf Parasympathikotonie werden im gesamten Entzündungsbereich in überstürzter Weise Polypeptide gebildet, in die sowohl Moleküle der Arzneistoffe wie auch Bakterientoxine eingebaut werden („wilde Peptide“). Dadurch erhalten diese „wilden Peptide“ die Eigenschaft von Haptenen bzw. Antigenen.