

# *Mikkel Svendsen:*

- *Bakteriologi*
- *Mykologi*
- *Parasitologi*
- *Virologi*

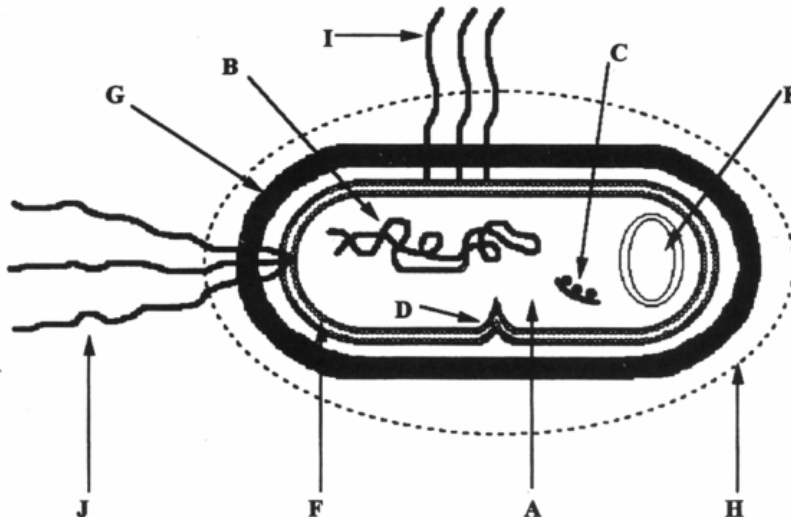


# Generel bakteriologi

Forskel på prokaryotisk (bakteriecelle) og eukaryotisk celle (dyre- eller plantecelle):

Cellekomponent	Prokaryoter	Eukaryoter
Nukleus	Ingen membran, enkelt cirkulært kromosom, haploid	Membran, flere kromosomer, diploid
Ekstrakromosomalt DNA	Oftest plasmider	I organeller
Organeller i cytoplasma	Ingen	Mitochondrier, kloroplaster
Cytoplasmamembran	Indeholder respirationenzymmer, sæde for DNA-syntese	Ingen funktioner som hos prokaryoter
Cellevæg	Stift lag af peptidoglykan	Ingen peptidoglykan, hos nogle cellulose
Steroler	Ingen (undtagen mycoplasmer)	Som regel til stede
Ribosomer	70S i cytoplasma	80S i cytoplasmatiske reticulum

## Strukturer i bakteriecellen:



Figur 1. Eubacterias opbygning.

A. *Cytoplasma*: Består af ca. 40% protein og 35% RNA, hovedsageligt i form af ribosomer.

B. *Kernemateriale*: Består af dobbeltstrengt, ringformet DNA. Det er organiseret i løkker, som så igen er snoet omkring et centrum vha. histon-lignende proteiner.

C. *Ribosomer*: Findes dels frit og dels som polysomer langs mRNA.

D. *Mesosomet*: Invagination af cytoplasmamembranen.

E. *Endosporer*: Dannes kun af visse bakterier - heriblandt af slægten *Clostridium* og *Bacillus*. Endosporer er DNA omgivet af en flerlaget struktur, der er meget resistent overfor fysiske og kemiske påvirkninger. De dannes som et respons på ugunstige vækstbetingelser og frigøres, når moderbakterien autolyserer.

*F. Cytoplasmamembran:* Opbygget som den eukaryote celles plasmamembran, men den mangler steroler. Den fungerer som permeabilitetsbarriere for selektiv og aktiv transport. Der foregår også elektrontransport og oxidativ fosforylering. Desuden findes der "sites" og enzymer til syntese og samling af cellevægskomponenter samt proteiner, der indgår i DNA-syntese.

*G. Cellevæg:* Omgiver cytoplasmamembranen. Den tjener til at sikre det osmotiske tryk i bakterien. På baggrund af cellevæggen kan bakterier opdeles i Gram-positive (hertil hører også syrefaste bakterier) og Gram-negative.

Den Gram-positive cellevæg: Her udgør peptidglykan op til 50% af cellevæggen, og der kan ses op til 40 lag. Desuden ses varierende mængder teicho-, lipoteicho- og teichuronsyre.

Den Gram-negative cellevæg: Her indeholder væggen kun 20% peptidglykan, der tilsyneladende kun ligger i et enkelt lag. Uden om dette findes LipoProteiner (LP), som forbinder peptidglykanlaget med den ydre membran. Denne membran er analog til cellemembranen. Yderst på membranen ligger et lag LipoPolySaccharid (LPS). Polysacchariddelen repræsenterer et vigtigt diagnostisk overfladeantigen, O-antigenet, hos Enterobacteriaceae.

Den syrefaste cellevæg: Minder som den Gram-positive cellevæg, men den har yderst et lag af mycolsyrer, der gør væggen resistent overfor en række kemikalier, f.eks. syre.

*H. Kapsel eller slimlag:* Nogle bakterier har yderst en kapsel, mens andre har en mindre afgrænset men tykkere kapsel betegnet slimlag. De består af højmolekylært polysaccharid og er med til at forøge bakteriernes adhæsion til omgivelserne. Desuden beskytter de bakterierne mod fagocytose. Kapslen besidder antigene egenskaber, K-antigen, som udnyttes ved udvikling af vacciner.

*I. Fimbriae:* Kaldes også pili. Findes hos mange forskellige bakterier. Almindelige pili har betydning for adhæsion til overflader. Sexpili er lange, tykkere og har form som et rør. De deltager i konjugation, der er overførsel af DNA mellem bakterier.

*J. Flagel:* Nogle bakterier er i stand til at bevæge sig vha. flageller Disse er lange (12-20  $\mu\text{m}$ ) og tynde (12-55 nm) trådvækster, der består af proteinfilamenter. Bakterien bevæger sig fremad vha. flagellerne, så længe bevægelsen medfører bedre vækstbetingelser. Flagellerne har desuden antigene egenskaber kaldet H-antigen.

### **Toxiner:**

Består af to grupper, exo- og endotoxiner. Exotoxiner er proteiner, der produceres i bakterien for så at secernerer til omgivelserne. Endotoxiner er betegnelsen for LPS i den Gram-negative bakteries cellevæg. Toxinerne kan inddeles i 7 toxingrupper:

- A: Toxiner, der virker ekstracellulært.
- B: Toxiner, der virker på membranen.
- C: Toxiner, der trænger igennem cellemembraner og dræber celler.
- D: Toxiner, der trænger igennem cellemembraner og deregulerer celler.
- E: Membranbeskadigende toxiner.
- F: Toxiner med usikker virkningsmåde.
- G: Celleassocierede toxiner.

LPS: Tilhører toxingruppe G og er opbygget af en polysacchariddel med en stabil kerne tilknyttet op til 25 ens enheder. Bundet til den stabile kerne er et disaccharid-difosfat kompleks med lipider.

Choleratoxinet: Tilhører toxingruppe D og er opbygget af to subunits. Subunit B bindes til tarmslimhinden og fremmer optagelsen af subunit A, der herefter påvirker adenylylcyklasen til et højere intracellulært niveau af cAMP. Dette medfører hypersekretion fra cellerne til tarmlumen.

### Farvning af bakterier:

Methylenblåfarvning: Præparatet dækkes med methylenblå 1% i 1 min. Herefter afskylles med vand og tørres. Farvningen er velegnet til påvisning af intracellulært lejrede bakterier.

Gram-farvning: Præparatet dækkes med krystalviolet i 1 min. Derefter afskylles med jod-jodkalium. Præparatet bejdses nu med jod-jodkalium i 1 min. Herefter afhældes og afskylles med 96% ethanol. Præparatet vugges i frisk ethanol i 30 sekunder og afskylles så vinkelret på en vandhanestråle. Til slut kontrastfarves med karbolfuksin i 30-60 sekunder med efterfølgende afskylning under vandhane. Med denne farvemethode farves alle Gram-positive bakterier blå (idet de ikke affarves af ethanolen) og alle Gram-negative bakterier røde.

Ziehl-Neelsen-farvning: Bruges til farvning af Mycobacteriaceae. Præparatet dækkes med filterpapir og pådryppes karbolfuksin. Dette opvarmes nu, indtil fordampning begynder. Præparatet afkøles nu i 5 min. ved stuetemperatur, filterpapiret fjernes, og der afskylles under vandhane. Der affarves nu med svovlsyre og senere ethanol i 1-3 min. Til slut kontrastfarves med pikrinsyre eller malakitgrønt, og præparatet skylles og tørres.

## Bakteriel genetik

Bakteriel replikation, transskription og translation: Transskriptionen foregår som i den eukaryote celle. En helicase skiller DNA-dobbeltstrengen til enkeltstreng, der så er tilgængelig for replikation. Der er 3 DNA-polymeraser med exonukleaseaktivitet, og syntesen foregår i 5' til 3' retningen på "leading strand" og i 3' til 5' retningen på "lagging strand" (vha. Okazaki-fragmenter). Også transskription og translation foregår som i den eukaryote celle. mRNA syntetiseres af en RNA-polymerase, transporteres af tRNA og translateres af rRNA til det færdige protein.

Regulering af bakteriernes enzymproduktion: Er afhængig af omgivelserne. Ved tilstedeværelse af store mængder af et stof, som bakterien ellers selv syntetiserer, kan den nedregulere mængden af de enzymer, der forestår syntesen af dette. Enzymet betegnes repressibelt. Omvendt kan et substrat i rigelige mængder betyde øget syntese af de enzymer, der omsætter det. Enzymet kaldes inducibelt. Mekanismen er enkel og kaldes genkontrol. Desuden findes konstitutive enzymer, der syntetiseres i konstante mængder uanset forandringer i omgivelserne.

Mutationer: Der sker mutationer i bakteriernes DNA ved fejllinkorporering af nukleotider. De fleste fejl bliver dog rettet af DNA-polymerasernes exonukleaseaktivitet. Herudover kan der ske mutationer ved forskellige fysiske og kemiske påvirkninger, f.eks. alkylerende stoffer, ioniserende stråling og UV-bestråling. Undertiden opstår der ved disse mutationer (eller ved en af nedenstående mekanismer) en mere levedygtig organisme under de givne muligheder. På den måde består slægten.

Transposomer: Bakterier er desuden i besiddelse af transposomer, hvilket er små stykker DNA, der er i stand til at omlokalisere sig til et andet sted i arvematerialet. Undertiden sker det ved en fejl, at de også tager gener med sig.

Transformation: Bakterier kan optage fritliggende arvemateriale (f.eks. DNA fra henfaldne bakterier).

Konjugation: Overførsel af plasmid vha. sexpili. Først og fremmest overføres evnen til konjugation men f.eks. kan også resistens mod bestemte antibiotika overføres således.

Tranduktion: Overførsel af DNA vha. bakteriofager. Når DNA skal indsættes i en ny fag medtages nogle gange nærliggende bakterielt DNA - til tider hele gener.

## Bakteriemetabolisme, energiproduktion, biosyntese, vækst og dyrkning

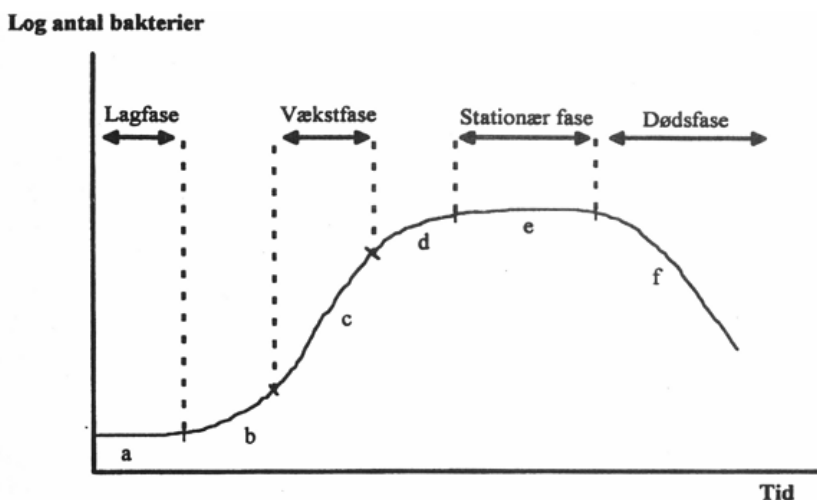
Hovedtræk i bakteriernes metabolisme, energiproduktion og biosyntese: Bakterier metabolisme er lagt an på at kunne overleve under skiftende betingelser og samtidigt bevare evnen til hurtig formering. Kataboliske reaktioner tjener til nedbrydning af næring. En del af sideprodukterne fra disse reaktioner kan så indgå i anaboliske reaktioner.

Bakteriers produktion af energi og reduktionspotentiale er varierende. De strikt anaerobe og fakultativt anaerobe bakterier vil under anaerobe forhold omsætte de forskellige lavmolekylære kulstofkilder til pyruvat, som regel via den glykolytiske reaktionskæde. Pyruvat vil herefter fermenteres/forgæres til slutprodukter. De strikt aerobe og fakultativt anaerobe bakterier vil under aerobe forhold danne pyruvat som de strikt anaerobe bakterier, men herefter vil pyruvat indgå i Krebs' tricarboxylsyrecyklus og efterfølgende i respirationskæden.

Bakteriers deling: Bakterier formerer sig ved binær deling.

Generationstid: Tiden fra en bakterie er dannet til den har delt sig i to. Kan variere fra ca. 20 min (*E. coli*) til 6 timer (*M. tuberculosis*).

Bakteriers vækstkurve:



Figur 3. Vækstkurve.

I lagfasen a tilpasser bakterien sig det nye medium. I fase b accelererer kulturens væksthastighed, og den bliver konstant i fasen c. I fase d vil bakteriernes delingshastighed falde, enten fordi næringssubstraterne er opbrugt og/eller fordi toksiske metabolitter ophobes. I dødsfasen f vil antallet af levende celler begynde at falde.

Renkultur: Her er alle bakterier efterkommere af én enkelt bakterie. En renkultur opnås ved først at udså prøvemateriale på et fast medium, hvorefter de enkelte kolonier kan overføres isoleret til et nyt medium.

Bestemmelse af bakteriekoncentration:

Mikroskopi: Tællekammermetoden, hvor både døde og levende bakterier tælles med.

Biologisk: Prøvematerialet fortyndes og udsås. Teorien er, at hver udsået bakterie vil give anledning til en koloni. Man bruger udtrykket "colony forming units" (CFU), idet man jo ikke kan være sikker på, at kun én bakterie giver anledning til én koloni.

Sammensætning af medium til dyrkning af bakterier: Når bakterier skal dyrkes, må man vide, hvilke krav de stiller til næring. Der skal som regel være en kulstofkilde, en nitrogenkilde og bestemte vækstoffaktorer til stede. Nogle bakterier (f.eks. E.coli) er nøjsomme, idet de kun kræver lidt af mediet, mens andre bakterier (f.eks. H. influenza) er kræsne, idet de kræver tilstedeværelse af mange forskellige faktorer for at kunne overleve.

Iltkrav: Aerobe kaldes de bakterier, som kræver ilt som elektronacceptor i respirationskæden for at kunne vokse, f.eks. Bordetella. De anaerobe bakterier kan kun benytte sig af fermentation og dræbes i en iltatmosfære, f.eks. Bacteroides og Clostridium. Dette skyldes, at ilt i bakterierne reduceres til iltradikaler, som er toksiske for bakterierne. Fakultativt anaerobe bakterier kan leve både i aerobe og anaerobt miljø, f.eks. E.coli og Klebsiella. Som de aerobe bakterier beskyttes de mod de skadelige iltradikaler af enzymerne superperoxid-dismutase og katalase. Mikroaerofile bakterier kan kun overleve ved lave iltkoncentrationer, idet deres evne til at fjerne reaktive iltradikaler er nedsat, f.eks. Campylobacter og Helicobacter pylori.

Alkalofile bakterier: Kræver højt pH, f.eks. pH 10-12.

Alkalotolerante bakterier: Tåler højt pH, f.eks. pH 7-9.

Acidofile bakterier: Kræver lavt pH, f.eks. pH 1-4.

Barofile bakterier: Kræver højt tryk.

Halofile bakterier: Kræver høje saltkoncentrationer for at vokse.

Halotolerante bakterier: Kan tåle høje saltkoncentrationer.

Psychrofile bakterier: Kan vokse ved lav temperatur, f.eks. 0-20°C.

Mesofile bakterier: Kan vokse ved lidt højere temperatur, f.eks. 20-42°C.

Thermofile bakterier: Kan vokse ved høj temperatur, f.eks. 42-110°C.

Dyrkning af bakterier: Aerob dyrkning foregår i varmeskab med atmosfærisk luft. Mikroaerofil dyrkning foregår i beholdere, hvor ilten er delvist erstattet med N<sub>2</sub>. Anaerob dyrkning foregår i et ilttæt kammer.

Respiration kontra fermentation: Respiration er den proces, hvor ilt optræder som den terminale elektronacceptor i respirationskæden ved samtidig dannelse af energi i form af ATP. Fermentation gør ikke brug af oxidation/reduktion men foregår i stedet som en simpelt spaltning. F.eks. bliver glukose via glykolysen spaltet til to molekyler laktat. Bakterier, der fermenterer, har derfor ikke brug for ilt.

Substrater:

Naturlige substrater: F.eks. bouillon eller blodbestanddele.

Syntetiske substrater: Veldefinerede kemiske sammensætninger.

Flydende substrater: Egner sig til hurtig opformering af bakterier.

Halvflydende substrater: Egner sig til at undersøge bakteriecellers bevægelighed og iltkrav.

Faste substrater: Bruges til dyrkning og isolation af bakterier.

## Test til identifikation af bakterier, taksonomi og klassifikation

Principper for identifikation af bakterier på baggrund af biokemiske reaktioner: De biokemiske reaktioner kan f.eks. have et positivt eller negativt resultat, således at et mønster af positive og negative resultater opnås for hver bakteriestamme, der derved kan identificeres.

Klassifikation af bakterier: Der findes ingen naturlig klassifikation af bakterier. I almindelig biologisk klassifikation anvendes et stringent hierarkisk system, hvor organismer inddeles med rigerne (øverst) fulgt af rækkerne, klasserne, ordnerne, familierne, slægterne og arterne.

Egenskaber hos bakterier, som anvendes til karakterisering og differentiering: Gram-farvbarhed, morfologi, iltkrav, størrelse, tilstedeværelsen af sporer og biokemiske reaktioner. Til yderligere underinddeling af arterne i typer kan anvendes forskellige antigener som cellevæggen, kapsel, flagel eller pili, der kan identificeres serologisk.

Forhold mellem bakterieart og -slægt: Bakterieslægten står over bakteriearten, hvilket vil sige, at en bakterieslægt kan indeholde flere bakteriearter.

Binominale bakterienavne: Først angives slægtsnavnet (f.eks. Streptococcus) og derefter artsnavnet (f.eks. pneumoniae). Nogle bakterier har desuden trivialnavne, f.eks. kaldes Streptococcus pneumoniae i daglig tale for pneumokok.

## Antibiotika og kemoterapeutika

Forhold, der bør tages hensyn til ved valg af antibiotika: Mikroorganismen skal være følsom, det givne antibiotikum skal kunne nå frem til infektionsstedet, behandlingens effekt skal forventes større end de ulemper, der er forbundet med brug af antibiotika (f.eks. bivirkninger og økologi).

Angrebspunkter for antibakterielle kemoterapeutika:

Hæmning af cellevægddannelsen: F.eks. penicilliner og cefalosporiner.

Hæmning af proteinsyntesen ved at ramme ribosomerne: F.eks. aminoglykosider og chloramfenicol.

Hæmning af nukleinsyresyntesen: F.eks. sulfonaminer og trimetoprim

Ødelæggelsen af cytoplasmamembranen: F.eks. polymyxiner.

Pga. antibiotikas selektivitet er de i terapeutiske doser forholdsvis atoxiske for mennesker.

Følsomhed for antibiotikum: Det, at en bakterie er følsom overfor et givet antibiotikum, betyder, at bakterien hæmmes eller dræbes, når det givne antibiotikum anvendes.

Årsager til resistens hos bakterier:

Genetisk resistens	
Ikke-genetisk resistens	Metabolisk
	Strukturel
Naturlig resistens	
Erhvervet resistens	Kromosomal
	Ekstrakromosomal

Eksempel på genetisk resistens: Staphylococcus aureus' produktion af  $\beta$ -laktamase.

Eksempel på ikke-genetisk, metabolisk resistens: Mucobakterier, der kan overleve i årevis i væv. De deler sig ikke og har således ikke en metabolisme, der kan rammes af antibiotika.

Eksempel på ikke-genetisk, strukturel resistens: Bakterielle L-former, der pga. manglen på cellevæg ikke kan rammes af antibiotika, der virker på denne struktur.

Naturlig resistens: Ikke betinget af forudgående kontakt med et bestemt antibiotikum.

Erhvervet resistens: Kan enten forekomme som følge af mutation (kromosomal) og den selektion, som brugen af antibiotika udøver på bakteriepopulationen, eller som følge af transduktion eller konjugation (ekstrakromosomal) og efterfølgende selektion.

Selektionstrykkets betydning for ændring af bakteriefloraen: Det er vigtigt at forstå, at bakterier med mutationer i genomet eller bakterier med ekstrakromosomale resistensgener kun fremelskes pga. den antibiotiske behandlings selektionstryk. Uden behandling ville disse bakterier blive udkonkurreret af vildtypen. De vigtigste lokalisationer med normalflora, hvor resistensudvikling oftest finder sted, er svælg/tarm, huden og vagina.

Forskellige faktorer, som bidrager til resistensudvikling:

Antibiotikas egenskaber: Ved brug af bredspektrede antibiotika er tendensen til resistensudvikling større end ved brug af smalspektrede.

Administrationsform: Peroral administration har større mulighed for påvirkning af normalfloraen i tarmen end intravenøs indgift.

Dosering: For store doser kan resultere i udryddelse af bakterier tilhørende normalfloraen, der ellers kun var lidt følsomme for det givne antibiotikum. For lav dosering fremmer selektion af resistens i normalfloraen.

Farer ved brugen af antibakterielle kemoterapeutika: Toxiske bivirkninger, biologiske bivirkninger samt superinfektioner, der fremkommer efter udryddelse af en stor del af normalfloraen. Enkelte resistente og potentielt patogene bakterier i normalfloraen opformerer uden konkurrence fra andre bakterier og giver anledning til infektion.

Kombinationsbehandling: Er indiceret ved: ❶ Initialbehandling af alvorlige livstruende infektioner, hvor bakteriens resistensmønster endnu ikke er kendt. ❷ Samtidig infektion med flere forskellige bakterier. ❸ Infektion med bakterier, som hyppigt udvikler resistens. ❹ Infektion med visse bakterier, hvor kombinationsbehandling er dokumenteret mere effektiv end monoterapi. Problemerne med kombinationsbehandling er: ❶ Evt. antagonisme mellem antibiotika. ❷ Evt. bivirkningsmæssig synergisme. ❸ Risiko for multiresistensudvikling. ❹ Øget risiko for udvikling af superinfektion.

Synergisme: Additiv eller supraadditiv kombinationseffekt af to antibiotika, f.eks. penicillin (vægødelæggende) + aminoglykosid (proteinsyntesehæmmer).

Antagonisme: Når kombinationseffekten af to antibiotika er dårligere end effekten af det mest effektive alene, f.eks. penicillin (bakteriocid) og tetracyclin (bakteriostatisk), idet de penicillin kun virker på celler i deling, mens delingen netop stoppes af tetracyclin.

Hvileform: Bakterier kan miste cellevæggen under antibiotisk behandling. Er de fortsat i stand til at formere sig, betegnes de L-former. Disse er naturligt resistente overfor cellevægødelæggende antibiotika.



Metoder til resistensbestemmelse:

❶ Fortyndingsmetoden: Her inokuleres bakterierne på en række agarplader med faldende koncentration af et givet antibiotikum. Den plade med den laveste koncentration, der ikke giver vækst, angiver mindste inhibitoriske koncentration (MIC). Der bruges også udtryk som mindste baktericide koncentration (MBC), mindste antibakterielle koncentration (MAC) og post-antibiotiske effekt (PAE).

❷ Diffusionsmetoden: En agarplade tilsås med bakterien, der skal undersøges, og herefter pålægges tabletter med antibiotika. Antibiotika diffunderer herefter ud i pladen, og koncentrationen af antibiotika aftager fra tablettens centrum. Er bakterien følsom, vil der ses en hæmningszone rundt om tablettens centrum, og størrelsen af denne zone udtrykker følsomheden. Er der vækst helt ind til tablettens centrum, er bakterien resistent.

Bestemmelse af antibiotikumkoncentration i vævsvæsker: I en agarplade tilsættes med en kendt følsom bakterie udstandses en række huller, som fyldes med kendte koncentrationer af det antibiotikum, som man ønsker at undersøge. I et af hullerne anbringes samme mængde af den vævsvæske, som man ønsker at undersøge. Efter måling af bakteriens hæmningszone omkring hullerne kan en standardkurve tegnes, og koncentrationen af antibiotika i vævsvæsken kan findes ved aflæsning på kurven.

In vivo  $\Rightarrow$  in vitro: ❶ Den bakterie, man har isoleret, skal repræsentere infektionens ætiologi. ❷ Bakterien skal opføre sig in vivo som in vitro (kunne f.eks. have antaget L-form eller befinde sig intracellulært). ❸ Man skal kunne opnå de tilstrækkelige koncentrationer af antibiotika i vævet, hvor bakterien befinder sig, uden at det giver for store bivirkninger.

Antibiotikadosering til børn: Udfra deres legemsvægt og for de helt små børn under 1 måned udfra legemsoverflade.

Antibiotikadosering til overvægtige: Personer med adipositas skal have standarddosis +40% af standarddosis for det, de vejer over 70 kg. Overvægtige uden adipositas skal have dosis proportional med deres vægt, hvilket også gælder for undervægtige.

Stofgrupper: Se farmakologi-kompendium!

## Sterilisation og desinfektion

Definitioner:

Sterilisation: Drab eller fjernelse af alle mikroorganismer.

Desinfektion: Reduktion af skadeforvoldende mikroorganismer i en sådan grad, at smitte ikke vil forekomme.

Drabskurven: Antallet af bakterier over tid kan aftegnes i en semilogaritmisk koordinatsystem. Den tid der går, før at sterilisation opnås, afhænger af en række faktorer: ❶ Antallet af mikroorganismer: En formindskelse af antallet af mikroorganismer ved processens start betyder en kortere sterilisationstid (parallelforskydning af drabskurven). ❷ Ændringer i sterilisationsprocessen: En højere koncentration af sterilisationsmidlet medfører en kortere sterilisationstid. ❸ Mikroorganismernes art og tilstandform: F.eks. er endosporer særligt resistente overfor sterilisation. ❹ Tilstedeværelse af organisk materiale: Organisk materiale kan nedsætte sterilisationsprocessens effektivitet ved formodentligt at koagulere og derved indkapsle bakterierne.

Fysiske metoder til sterilisation:

**Varme:** Enten autoklavering eller tørsterilisation. En autoklave er en lufttæt beholder forsynet med en vacuumpumpe, der evakuerer luften, før mættet vanddamp, 121°C i 20 min eller 134°C i 3 min, tilføres. Når vanddampen kommer i kontakt med det materiale, der skal steriliseres, kondenseres den til vand, og varmen afgives i materialet. Membraner, nukleinsyrer og proteiner i materialet denatureres derved. Autoklavering er en hurtig og meget effektiv sterilisationsmetode men kan ikke bruges på materialer, der ikke kan tåle varme eller fugt. Tørsterilisation foregår i et varmeskab, 160°C i 2 timer eller 180°C i 30 min. Ulemperne er dårlig varmefordeling.

**Ioniserende stråling:**  $\beta$ - eller  $\gamma$ -stråling medfører dannelse af reaktive radikaler, der ødelægger bakterielt DNA. Ulemperne er, at nogle materialer ødelægges, og at mange bakterier er relativt stråleresistente. UV-lys kan kun anvendes til overfladesterilisation pga. manglende penetrationsevne.

**Filtrering:** Gennem materialer med små porer, der hindrer passage af mikroorganismer. Egnet materiale er luft til operationsstuer og farmaka på væskeform. Filtrering hindrer ikke passage af meget små mikroorganismer.

**Kemiske metoder til sterilisation og desinfektion:**

**Halogener (f.eks. jod, og brom):** Reagerer med aminergrupperne i proteiner og virker desuden oxiderende på mikroorganismer. Jod anvendes hovedsageligt til huddesinfektion før operationer. Ulemperne ved jod er udvikling af allergi og ætsninger i huden.

**Aldehyder (f.eks. formaldehyd og formalin):** Udfælder proteiner. Bruges i formalinovn som damp til følsomme instrumenter. Ulemperne er bl.a. allergi og slimhindeirritation.

**Alkoholer (f.eks. ethanol, propanol og isopropanol):** Virker proteindenaturerende. Anvendes som hånddesinfektion og huddesinfektion før injektion samt som overdesinfektion af operations- og instrumentborde.

**Fenoler (f.eks. fenol):** Ødelægger cytoplasmamembranen. Anvendes til forskellige utensilier og overflader. Må ikke bruges til huddesinfektion pga. toksisk effekt.

**Biguanider (f.eks. klorhexidin):** Virker oxiderende på bakterier. Ingen effekt overfor virus. Fortrinligt middel til hånddesinfektion.

**Kvarternære ammoniumforbindelser (f.eks. benzalkon og rodalon):** Virker lipidopløsende men stort set kun på Gram-positive bakterier. Anvendelsen er derfor begrænset.

**Kontrol af sterilisation:** Det er vigtigt regelmæssigt at udtage stikprøver til kontrol af, om de anvendte metoder er effektive.

**Særligt sterilisationsresistente bakterieslægter:** Slægterne bacillus og Clostridium, idet de danner meget resistente sporer. Begge bakterieslægter dræbes dog ved autoklavering.

# Systematisk bakteriologi

## Aerobe og fakultative Gram-positive bakterier

### *Micrococcaceae*

### **Staphylococcus aureus:**

Morfologi: Ubevægelig, Gram-positive (0,5-1,5 µm) kokker, lejret i hobe.

Inddeling: *S. aureus* adskiller sig fra de andre Micrococcaceae ved sin koagulaseproduktion, der koagulerer plasma og danner en hinde af fibrin rund om bakterien. Til typeinddeling anvendes fagtypning, hvilket kan bruges til f.eks. smitteudredning ved et større udbrud af infektioner på et hospital.

Forekomst: I næsen hos omkring 30% som en del af den normale flora. Findes desuden i huden.

Smitteveje: Direkte eller indirekte kontakt og som dråbeinfektion fra luftvejene. Desuden ses hyppigt autoinfektion. *S. aureus* er en hyppig årsag til sygehusinfektioner.

Sygdom og patogenese:

Abscesser: Bakteriens produktion af koagulase menes at have betydning for abscesdannelsen og hæmning af fagocytosen. Abscesser kan opstå overalt som resultat af en hæmatogen spredning.

Sårinfektioner: F.eks. efter kirurgiske indgreb, hvor bakterien giver anledning til pusdannelse. Produktion af vævsnedbrydende enzymer som lipaser, hyluronidaser, staphylokinaser og proteinaser forhindrer effektiv sårheling.

Pneumoni: Sygdomsbilledet er en alvorlig bronchopneumoni med abscesdannelse. Ses typisk i forbindelse med sepsis men kan også ses primært hos immunsupprimerede.

Osteomyelitis: Infektion og pusdannelse i knoglerne. Ses i forbindelse med sepsis eller åbne knoglebrud.

Meningitis: Ses sjældent.

Sepsis: Ses i forbindelse med intravenøse eller arterielle katetre, sår infektioner eller hos stiknarkomaner.

Endocarditis: Alvorlig komplikation til sepsis, oftest venstresidig.

Bulløs impetigo: Kan også skyldes *Streptococcus pyogenes*. I sin mildere form kaldes den blot impetigo eller børnesår. Der ses små væskende blærer, der dog hurtigt bliver skorpedækkende, i ansigtet ved næse og mundvige, ved håndledene og på truncus.

Stafylococcal scalded skin syndrome (SSSS): Det fuldminante forløb af bulløs impetigo med total afskalning af huden pga. produktion af det epidermolytiske toxin (toxingruppe A).

Toxic-shock-syndrome: Skyldes et toxin (toxingruppe F) kaldet TSST, der produceres af nogle *S. aureus*. Det starter med rødt udslæt og senere afskalning af huden, feber og hypotension. Det sidste kan udvikle sig til shock. Syndromet kaldes undertiden "tamponsyge".

Fødemiddelforgiftning: Ses efter indtagelse af enterotoxin (toxingruppe F), som produceres af ca. 50% af stammerne. Toxinet dannes efter henstand ved stuetemperatur af færdige fødevarer forurenede med *S. aureus*. Symptomerne begynder 1-6 timer efter indtagelse. *S. aureus* er hyppig årsag til levnedsmiddelforgiftning herhjemme.

Protein A: I *S. aureus*' cellevæg findes et protein (protein A), der bindes til Fc delen af IgG-molekyler. Dette kan anvendes i diagnostisk serologi i en coagglutinationstest.

Behandling: Abscesser behandles bedst med incision. I Danmark er over 90% af *S. aureus* resistente overfor almindelig penicillin pga.  $\beta$ -laktamaseproduktion. Til behandling anvendes derfor et  $\beta$ -laktamase stabilt penicillin som meticillin eller dicloxacillin. I Danmark er under 1% af *S. aureus* meticillin-resistente. Hertil anvendes i stedet Vancomycin.

### **S. epidermidis og S. saprophyticus:**

Morfologi: Ubevægelig, Gram-positive (0,5-1,5  $\mu\text{m}$ ) kokker, lejret i hobe.

Inddeling: Er i modsætning til *S. aureus* ikke koagulaseproducerende.

Forekomst: *S. epidermidis* forekommer almindeligt på huden og i næsen. *S. saprophyticus* findes på huden, i vagina og distalt i urethra.

Smitteveje: Bakterierne afstødes fra mennesker på døde hudceller i stort antal og kan herfra spredes med luften. Der ses smitte ved både direkte og indirekte kontakt.

Sygdom og patogenese:

*S. epidermidis*: Det store antal bakterier i luften gør, at den kan forurene diverse prøvematerialer. Pga. dens evne til at klistre til overflader er den tit involveret i infektioner omkring indopererede fremmedlegemer som f.eks. kunstige hjerteklapper og hofteproteser.

*S. saprophyticus*: Overvejende associeret med urinvejsinfektioner hos yngre kvinder og infektioner hos immunsupprimerede.

Behandling: *S. epidermidis* er ofte multiresistent og eneste behandling kan være intravenøs vancomycin. Urinvejsinfektioner med *S. saprophyticus* behandles efter resistensbestemmelse med gængse antibiotika.

### ***Streptococcus* og *Enterococcus***

Morfologi: Gram-positive (0,5-1,0  $\mu\text{m}$ ) runde eller ovale kokker i kæder eller par. Nogle bakterier af slægten *Enterococcus* er bevægelige, resten er ubevægelige.

Inddeling: De vigtigste kriterier for inddeling af slægten *Streptococcus* og *Enterococcus* er baseret på hæmolyseegenskaber, antigene egenskaber og biokemiske reaktioner. Der skelnes mellem  $\alpha$ -hæmolyse (kun delvis hæmolyse med dannelse af grønt pigment rundt om bakteriekolonierne),  $\beta$ -hæmolyse (klar zone rundt om bakterierne, hvor der før var rødt) og  $\gamma$ -hæmolyse (ingen hæmolyse). De antigene egenskaber er tilknyttet polysaccharid i cellevæggen og danner basis for inddelingen i Lancefield gruppe A-V. M-protein i cellevæggen bruges til yderligere underinddeling af Lancefield gruppe A i flere M-typer.

### **S. pyogenes (Lancefield gruppe A):**

Forekomst: Del af floraen i svælg og næse.

Smitteveje og smittekilder: Smitter ved dråbeinfektion især fra personer med pågående infektion. De tåler indtørring, og bakterier i støv er derfor en potentiel smittekilde.

Sygdom og patogenese:

Pahryngo-tonsillitis (halsbetændelse): Virus er årsag til  $\frac{3}{4}$  af tilfældene og *S. pyogenes* til resten. Inkubationstiden er få dage, og sygdommen begynder med feber, tiltagende synkesmerter og hovedpine. Slimhinden på fauces er hørjød evt. med belægninger. Idet der er mange M-typer kan man få mange tonsilliter med *S. pyogenes*.

Scarlantia (skarlagensfeber): Fremkaldes af et erytrogen toxin (toxingruppe E) i forbindelse med *S. pyogenes* infektion. Optræder kun én gang hos samme person. Eksanthemet er diffust og hørjød i ansigtet bredende sig til halsen, truncus og ekstremiteter. Efter fire dage ses den karakteristiske røde hindbærtunge. Eksanthemet varer en uge, hvorefter afskalning begynder.

Puerperalfeber (barselsfeber): Infektion af uterus efter abort eller fødsel. Ses i dag kun i forbindelse med komplicerede fødsler.

Erysipelas (rosen): Ses efter infektion af små rifter eller sår. Karakteriseret ved rødme, hævelse, varme og ømhed. Rødmen breder sig men er skarpt afgrænset. Der kan hurtigt komme almensymptomer og høj feber. Infektionens spredning er forårsaget af produktion af hyaluronidase (toxingruppe A), der nedbryder bindevævs indhold af hyaluronsyre.

Sårinfektioner, sepsis, endocarditis, pneumoni og meningitis.

Febris rheumatica (gigtfeber): Inflammatorisk, reumatisk sygdom hos unge, der forudgås af en infektion med bestemte M-typer af *S. pyogenes* i svælget. Kardinalsymptomerne er polyarthritis, carditis og symptomer fra CNS. Hyppig årsag til hjerte- og klapinsufficiens. Sygdommen skyldes sandsynligvis et antigen-fællesskab mellem bakterien, myocardieceller og celler i synovialis i leddene.

Akut glomerulonefritis: Ses 1-2 uger efter infektion i svælget eller huden med visse M-typer af *S. pyogenes*. Der ses diffus degeneration af glomeruli i nyrene formentligt forårsaget af udfældninger af antigen-antistof-komplekser.

Toxiner: Foruden det erytrogene toxin og hyaluronidasen producerer *S. pyogenes* streptolysin O og S (kan lysere erythrocytter), streptokinase (katalyserer reaktionen plasminogen til plasmin, der herefter virker fibrinolytisk) og streptonordase (opløser DNA).

Immunitet: Erhverves kun overfor den aktuelle M-type.

Behandling: I Danmark er *S. pyogenes* som regel følsomme for penicillin, og resistensundersøgelse er normalt ikke indiceret ved tonsillitis. Den tidligere hovedindikation for penicillin-behandling, forhindring af febris rheumatica, er ikke længere tilstede, idet denne komplikation næsten er forsvundet.

### ***S. agalactiae* (Lancefield gruppe B):**

Forekomst: I fæces og vagina.

Infektioner: Bakterien kan være årsag til neonatal sepsis og meningitis i op til 3 måneder efter fødslen. Børnene smittes i fødselsvejen. Den kan desuden være årsag til puerperalfeber, urinvejsinfektioner og underlivsbetændelse.

Behandling: Ved sepsis og meningitis kombinationsbehandles med penicillin og aminoglykosid for at opnå synergisme.

**Andre pyogene streptokokker (Lancefield gruppe C, F, G):**

Disse bakterier kan sommetider forårsage pharyngitis og sårinfektioner.

**Enterococcus faecalis og andre Enterococcus (Lancefield gruppe D):**

Forekomst: Disse bakterier forekommer som en del af normalfloraen i mave-tarmkanalen hos mennesker og dyr.

Sygdom og patogenese: Bakterierne er årsag til urinvejsinfektioner, galdevejsinfektioner, sårinfektioner og endocarditis.

Behandling: Bakterierne bliver forholdsvis let resistente, og resistensbestemmelse er derfor vigtig. Ved penicillinallergi eller -resistens kan anvendes vancomycin.

**Orale streptokokker:**

Forekomst: Del af normalfloraen i mund, svælg og øvre luftveje hos mennesker og dyr.

Egenskaber: Overvejende  $\alpha$ - eller ikke-hæmolytiske.

Sygdom og patogenese: Kan være årsag til endocarditis f.eks. efter tandudtrækning; påvises ved bloddyrkning. Kan desuden findes i hjerneabscesser; påvises ved punktur. Spiller muligvis en rolle i udviklingen af caries og parodontitis.

Behandling: Orale streptokokker har et varierende resistensmønster, og resistensbestemmelse er derfor vigtig. Som initialbehandling ved endocarditis eller hjerneabsces kan gives penicillin i kombination med aminoglykosid.

**S. pneumoniae (pneumokok):**

Inddeling: Disse streptokokker adskiller sig fra andre  $\alpha$ -hæmolytiske streptokokker ved deres følsomhed for optokin, hvilket anvendes diagnostisk. Til typeinddeling af *S. pneumoniae* anvendes et kapselpolysaccharid, K-antigen. På denne måde kan mere end 80 typer defineres.

Forekomst: Del af normalfloraen i svælget hos op til 40% af befolkninger.

Smitteveje: Overføres fra menneske til menneske ved kontakt- og dråbeinfektion. Hos svækkede individer ses desuden autoinfektion.

Sygdom og patogenese:

Pneumoni: Er ætiologi til mindst 50% af de bakterielle pneumonier. Aspiration af svælgsekret er ofte første led i patogenesen. Symptomerne er feber, kulderystelser, bryst smerter, hoste og ekspektoration. Ofte ses samtidig bakteriæmi. Der kan enten være tale om en lobær pneumoni eller en bronchopneumoni. Sidstnævnte er en mindre dramatisk forløbende forløbsform, som oftest ses hos børn og ældre.

Meningitis: Ses efter bakteriæmi eller ved spredning fra mellemøret. Symptomatologien er den samme som ved meningitis med *N. meningitidis*.

Otitis media: Ses hyppigt. Infektionen sker typisk fra nasopharynx gennem det Eustachii'ske rør.

Behandling: Penicillin er hovedbehandlingen, men resistensbestemmelse bør alligevel udføres.

Profylakse: Vaccination med oprenset polysaccharid fra 23 pneumokoktyper gives til særligt modtagelige (f.eks. ældre og HIV-positive) samt til alle, der får fjernet milten.

### *Listeria*

Morfologi: *Listeria monocytogenes* er en lille Gram-positiv stav

Sygdom og patogenese: Kan vokse ved køleskabstemperatur i madvarer og kan være årsag til sepsis, meningitis og til intrauterine infektioner af fosteret, der bliver smitte gennem fødselsvejen eller hæmatogent.

Forekomst: Udbredt i naturen og i tarmkanalen hos mange dyr.

Smitteveje: Mennesket inficeres via forurenede levnedsmidler såsom kød, mælk og grøntsager.

Profylakse: God levnedsmiddelhygiejne.

Behandling: Penicillin eller ampicillin.

### *Corynebacterium*

#### **C. diphtheriae:**

Morfologi: Ubevægelig Gram-positiv (0,3-0,8 x 1,0-8,0 µm) stav. Den er som regel opsvulmet i den ene ende, hvorfor den ligner en kølle. Ved mikroskopi af ses ofte en lejring af bakterien, der minder om kinesiske skrifttegn.

Forekomst: Sygdommen difteri forekommer i Østeuropa, herunder det tidligere Sovjetunionen, og er vidt udbredt i udviklingslandene.

Sygdom og patogenese: *C. diphtheriae* er ikke invasiv. Den adhærer til mukøse membraner i pharynx og larynx, hvor den formerer sig og producerer toxin (toxingruppe C). Toxinet består af to dele, A og B. Fragmentet B binder sig til receptorer på epitelet og faciliterer transport af fragment A ind i cellen. Fragment A virker ved at forhindre peptidsammensætning og dermed proteinsyntese. Dette fører til nekroser og inflammation i epitelet, der efterhånden dækkes af en hvid pseudomembran. Ved fortsat vækst af bakterierne produceres yderligere toxin, der spredes systemisk. Dette kan medføre nekroser i myocardiet, degeneration af kraniennerver og senere af perifere nerver med paralysen til følge. Nyresvigt ses også. Døden kan indtræde som følge af obstruktion af luftvejene, paralysen af respirationsmuskulaturen eller hjertestop.

Behandling: Indgift af difteriantitoxin er den vigtigste behandlingsmæssige foranstaltning og kan være livsreddende. Selve bakterien er følsom for penicillin eller erythromycin. Respiratorbehandling kan komme på tale.

Profylakse: I Danmark vaccineres med rensede difteritoxoid i 5, 6 og 12 måneders samt i 5 års alderen. Vaccinen beskytter i 15-20 år. Revaccination anbefales ved rejser til områder med endemisk difteri.

## Forgrenede bakterier

### *Actinomyces*

#### **A. israelii:**

Morfologi: Gram-positive (0,4-1,0 x 1,5-5,0 µm) pleomorfe, forgrenede stave, som in vivo danner 10-50 µm lange filamenter. De er ikke syrefaste. De vokser bedst under anaerobe eller mikroaerofile forhold.

Sygdom og patogenese: *A. israelii* kan medføre en kronisk granulomatøs eller suppurativ lidelse kaldes actinomycose. Det er typisk en blandingsinfektion udgående fra tænderne. Der ses rødme og hævelse, som efterhånden kan abscedere med fisteldannelse til overfladen. Lungeactinomycose kan ses i forbindelse med kroniske lungelidelser, og bækkenactinomycose kan ses hos kvinder med spiral.

Diagnose: Mikroskopi af Gram-farvet pus og anaerob dyrkning sammenholdt med klinikken.

Behandling: Penicillin i høje doser.

### *Nocardia*

Morfologi: Ubevægelige Gram-positive (0,5-1,2 x 1,5-5,0 µm) pleomorfe, stavformede bakterier med ægte forgreninger. De er svagt syrefaste og vokser strikt aerobt.

Sygdom og patogenese: Kan hos immundefekte være årsag til pulmonal nocardiose efter inhalation af bakterien. Det giver anledning til en kronisk suppurativ infektion. Den kan spredes til andre organer.

Diagnose: Mikroskopi af Gram- og modificeret Ziehl-Neelsen farven præparat viser de karakteristiske Gram-positive og let syrefaste stave. Desuden udføres aerob dyrkning.

Behandling: Sulfonamid i kombination med trimethoprim i 4-6 uger, evt. kirurgisk sanering.

## Syrefaste bakterier

### *Mycobacteriaceae*

#### **M. tuberculosis:**

Morfologi: Ubevægelig syrefast slank stav (0,3-0,6 x 1-4 µm).

Dyrkning: *M. tuberculosis* vokser meget langsomt med en generationstid på minimalt 6 timer under optimale omstændigheder. Vækst på et medie ses først efter 2-6 uger, og negativt svar kan først gives efter 8 uger uden vækst. Resistensbestemmelse udføres rutinemæssigt i Danmark, da der i nogle lande er problemer med multiresistente stammer.

Forekomst: Sygdommen blev især udbredt i sidste århundrede, hvor overbefolkning i dårlig bebyggelse, dårlig ernæring og hygiejne skabte et godt grundlag for smitte. Siden da er hyppigheden af sygdommen faldet kraftigt i den vestlige verden. Det er et kendt fænomen, at antallet af tuberkuloseinfælde var begyndt at falde i år 1900, før vaccinationen blev almindelig omkring 1920.

Smittekilder og -veje: Smitte kræver længerevarende kontakt med en inficeret person samt en vis grad af modtagelighed (f.eks. ved AIDS, steroidbehandling, diabetes, cytostatikabehandling eller alkoholisme).



Modstandsdygtighed underfor organismen: Bakterierne er resistente overfor indtørring og kan overleve under sådanne omstændigheder i måneder, hvis de ikke udsættes for sollys.

Sygdom og patogenese: Primærinfektion ses hos ikke-immune individer og fås efter inhalation af bakterierne. Infektionen starter perifert i lungen i de små bronchier eller alveoler, hvor bakterierne optages af makrofager. De formerer sig intracellulært i makrofagerne og bæres til de regionale hiluslymfeknuder. I de fleste tilfælde udvikles i løbet af 2-6 uger hypersensitivitet og T-celle medieret immunitet overfor tuberkulosebakterierne (påviselig ved, at Mantouxreaktionen bliver positiv). Samtidig dannes en klassisk histologisk tuberkel på stedet for tuberkulosebakteriernes formering med granulomdannelse, multinukleære kæmpeceller og en omgivende bræmme af lymfocytter. Primærinfektionen ophæler oftest spontant. Ganske få vil udvikle miliær tuberkulose, der er en hæmatogen spredning til mange organsystemer. Hvert enkelt fokus fremtræder som en eller nogle få tuberkler. Alvorligst er spredning til meninges med tuberkuløs meningitis til følge. Reaktivering af primær infektion kan ses ved almen svækkelse, hvor værtens forsvarsmekanismer er ikke længere kan holde bakterierne i skak. Reaktivering forekommer hyppigst i lungernes apex men kan også forekomme i andre organer som nyrer, knogler, knoglemarv, lymfeknuder, CNS og tarm.

Prøvetagning og påvisning: Af prøvemateriale anvendes oftest ekspektorat eller sekret fra ventriklen i form af ventrikelskyllevand. Ved tuberkulose i andre organer end lungerne kan biopsier anvendes. Diagnosen kan primært sandsynliggøres ved direkte mikroskopi af Ziehl-Neelsen farvet præparat eller ved fluoroscensmikroskopi. Dyrkning er som sagt tidskrævende men udføres altid. Hurtigdiagnostik ved PCR på bakterielt DNA er på vej.

Behandling: I Danmark anvendes en kombinationsbehandling af isoniazid, rifampicin, pyrazinamid og etambutol i 3 måneder efterfulgt af isoniazid og rifampicin i endnu 3 måneder. Indikationen for kombinationsbehandling er tilstedeværelsen af en svært tilgængelig og hurtigt resistensudviklende bakterie.

Profylakse: Vaccination sker med den levende svækkede *Bacillus Calmette-Guérin*, der er en ikke-virulent tuberkelbacille. Vaccinationen appliceres intradermalt. Tuberkulintesten eller Mantoux testen kan bruges til at afgøre, om folk vil have gavn af vaccinen. Tuberkulin er et proteinkoncentrat af *M. tuberculosis*, der injiceres intracutant. Efter 48-72 timer giver det anledning til den forsinkede T-celle medierede hypersensitivitetsreaktion (type IV), hvis man har været udsat for bakterien før. En positiv reaktion betyder derfor, at vaccination er overflødig.

### **M. bovis og andre Mycobacteriaceae:**

*M. bovis* kan også være årsag til tuberkulose. Desuden findes der en række mindre patogene mykobakterier, herunder *M. avium*, som i et Ziehl-Neelsen farvet præparat ikke kan skelnes fra *M. tuberculosis*. Disse kan hos patienter med AIDS forårsage lungeinfektioner, der minder som almindelig human tuberkulose.

### **M. leprae:**

Morfologi: Bakterien vil i et Ziehl-Neelsen farvet præparat fremtræde som en stor rød stav (0,3-0,6 x 1-4µm), ofte intracellulært lejret.

Dyrkning: Bakterien kan ikke dyrkes in vitro.

Forekomst: Sygdommen spedalskhed forekommer hovedsageligt udbredt i Asien, Afrika, Syd- og Mellemerika.

Smittekilder og -veje: Reservoiret for bakterien er inficerede mennesker, og smitte sker via sekreter fra slimhinder og eksudater fra læsioner i huden. Sygdommen betegnes af nogle som den mindst smitsomme infektionssygdom, idet smitte kræver længerevarende tæt kontakt med inficeret person.

Sygdom og patogenese: Bakterien er årsag til spedalskhed. Inkubationstiden er pga. den langsomme vækst år eller årtier. To hovedformer for sygdommen findes: Den tuberkuloide med høj T-celle immunitet, lav B-celle immunitet og lavt bakterietal, karakteriseret ved erythematøse macula i hud og lokal anæstesi ved involvering af nerverne. Den anden hovedform er den lepromatøse med høj B-celle immunitet, lav T-celle immunitet og højt bakterietal, karakteriseret ved ekstensive hudlæsioner, knogle- og bruskinvolvering med knudedannelse, deformiteter og tab af fingre, osv.

Behandling: Kemoterapeutisk behandling forefindes. Den lepromatøse form for sygdommen responderer dårligst på behandling.

## Gram-positive endosporedannende stave

### *Bacillus*

#### **B. anthracis:**

Morfologi: Store ubevægelige Gram-positive (0,5-1,2 x 2,5-10 µm) stave. De er endosporedannende, og sporen er placeret centralt eller udelukkende perifert.

Dyrkning: B. anthracis er fakultativ anaerob, men aerobe forhold kræves for sporedannelse.

Forekomst: Bakterien forekommer ikke i Danmark men kan teoretisk importeres med skind og uld fra Afrika og Asien.

Smittekilder: Bakterien inficerer hovedsageligt dyr, oftest heste, køer og får, og kan herfra overføres til mennesker, hvilket dog sjældent sker. Smittekilden kan dog også være støv indeholdende anthraxsporer, da bakterien kan overleve meget længe i det fri.

Smitteveje: Enten optages sporer gennem små rifter i hud eller slimhinde, hvilket giver anledning til den kutane form for anthrax, eller ved inhalation af sporer, hvilket giver anledning til inhalationsanthrax.

Sygdom og patogenese: Bakteriens virulens skyldes dels dens kapsel, der effektivt modvirker fagocytose, dels produktionen af et 3-komponent exotoxin (toxingruppe B): Protective antigen (PA), edema factor (EF) og lethal factor (LF). Infektion med B. anthracis, kaldet anthrax eller miltbrand, kan manifestere sig på to måder. Den kutane form ses efter optagelse af sporer gennem rifter i hud eller slimhinde. Efter 2-3 dage ses fremkomsten af en lille, kløende papul, der tørrer ind og efterlader et sår kaldet den maligne pustel. Herfra kan infektionen i enkelte tilfælde spredes til de regionale lymfeknuder og videre til blodbanen med letal sepsis til følge. Mere alvorlig er inhalationsanthrax, hvor der indtræder pludselig feber, dyspnø og brystmerter. Det efterfølges næsten altid af sepsis med nær 100% dødelighed selv med antibiotisk behandling.

Behandling: Penicillin i høje doser.

Profylakse: Anvendelse af masker og handsker ved omgang med skind og huder fra Afrika og Asien. Vaccination er mulig men anvendes ikke herhjemme. I tilfælde af smitte hos dyr foretages hurtig nedslagtning og forbrænding.

### **B. cereus:**

*B. cereus* kan formere sig i vegetabilsk føde og her producere et enterotoxin (toxingruppe F), der er årsag til kvalme, opkastninger, mavesmerter og diaré.

### *Clostridium*

### **Cl. tetani:**

Morfologi: Bevægelige Gram-positive (0,5 x 2,5 µm) sporedannende stave. Sporerne er runde, placeret terminalt og er bredere end bakterierne, der derved kommer til at ligne trommestikker.

Dyrkning: Bakterien kræver anaerob atmosfære med 2-10% CO<sub>2</sub>.

Forekomst, smittekilder og -veje: *Cl. tetani* forekommer i fæces fra dyr og vidt udbredt i jord. Bakterien overføres ved direkte kontakt mellem traumatiske eller kirurgiske sår og inficeret materiale.

Sygdom og patogenese: Bakterien forårsager tetanus, kaldet stivkrampe. Selve bakterien er ikke invasiv men forbliver i såret, hvor den producerer sit exotoxin, tetanospasmin (toxingruppe D), der ved retrograd axonal transport føres til CNS. Her blokeres den postsynaptiske inhibition af motorneuronerne, hvilket medfører muskelrigiditet, kramper og hyperrefleksi. Særligt alvorligt bliver det, hvis respirationsmuskulaturen involveres.

Prøvetagning og påvisning: Diagnosen tetanus stilles oftest alene på det kliniske billede og anamnesen. Anaerob dyrkning er højst positiv i 40% af tilfældene.

Behandling: Symptomatisk behandling med antikonvulsiva, sedering, kunstig ventilation og injektion af antitoxin til neutralisering af frit toxin. Herudover omhyggelig sårrevidering og behandling med penicillin.

Profylakse: I Danmark vaccineres børn i 5, 6 og 12 måneders samt i 5-års alderen med renset tetanustoxoid og er så beskyttet til de er mindst 20 år. Der bør herefter "boostes" med 10 års mellemrum. Den forebyggende behandling består i indgift af antitoxin, hvor sår kan mistænkes for infektion med *Cl. tetani*, og hvor vaccination ikke er sikkert dækkende.

### **Cl. botulinum:**

Morfologi: Bevægelige Gram-positive (0,9 x 4-6 µm) endosporedannende stave. Sporerne er placeret subterminalt eller terminalt og er bredere end bakterierne.

Dyrkning: Bakterien kræver anaerob atmosfære med 2-10% CO<sub>2</sub>.

Inddeling: Der defineres syv forskellige undergrupper af *Cl. botulinum*, der inddeles efter de antigen forskellige men virkningsmæssige ens toxiner, A-G. Specielt typerne A, B og E er associeret med sygdom hos mennesker.

Forekomst: Bakterien og dens sporer forekommer frit i naturen.

Smittekilder: Forurene og uhensigtsmæssigt opbevarede fødevarer er den hyppigste kilde til sygdom, idet sporer her under anaerobe forhold udvikles til bakterier og producerer toxin.

Sygdom og patogenese: Bakterien er årsag til botulisme, kaldet pølseforgiftning. Ved indtagelse af toxin, absorberes dette i tarmen og transporteres med blodet til resten af kroppen. Her hindrer det frigørelsen af acetylcholin i de neuromuskulære synapser. 18-96 timer efter indtagelsen af toxinet fås pareser, syns- og koordinationsproblemer, og døden indtræder efter respirations- eller hjerteinsufficiens. Spædbarnsbotulisme er en speciel form for botulisme, hvor spædbørn får koloniseret tarmen med *Cl. botulinum* formentligt fra kontamineret honning smurt på sutten. Toxinet inaktiveres ved opvarmning til 100°C i 2 min.

Behandling: Polyvalent botulismeantitoxin (mod A, B og E) fra immuniserede heste binder frit toxin men kan ikke neutralisere bundet toxin. Herudover behandles symptomatisk- især respirationsunderstøttende.

Profylakse: Konservering ved saltning, lavt pH, tilsætning af nitrit ved pølsefremstilling og frysning forhindrer bakterievækst og toxindannelse. Mad og fæces mistænkt for at indeholde toxin gives til mus, hvoraf nogle har fået beskyttende antitoxin, mens andre ikke har. Til personer, der eventuelt har været udsat for toxinet, gives injektion med antitoxin.

### **Cl. difficile:**

Morfologi: Bevægelige Gram-positive (0,5 x 6-8 µm) sporedannende stave. Sporerne er ovale og placeret subterminalt.

Toxiner: En del af stammerne producerer toxin A og B. Toxin A er et enterotoxin med nogen cytotoxisk aktivitet og øger væskesekretionen i tarmen. Toksin B virker udelukkende cytotoxisk. Den samlede effekt af de to toxiner bliver tarmslimhindeskade og sekretion af vand til tarmen.

Dyrkning: Bakterien vokser anaerobt. Toksin påvises immunologisk vha. ELISA.

Forekomst: *Cl. difficile* er en del af den normale tarmflora hos 2-4% af befolkningen men er kun tilstede i små mængder.

Sygdom og patogenese: Efter langvarig antibiotisk behandling ses af og til en pseudomembranøs colitis forårsaget af *Cl. difficile* toxin. Bakterien er først og fremmest blevet selekteret pga. dens antibiotikaresistens og siden opformeret som følge af den rigelige mængde substrat efter behandlingen. Symptomerne er diaré, der kan være blodig. Infektionen er et godt eksempel på en superinfektion.

Profylakse: Langvarig bredspektret antibiotisk behandling bør undgås.

Behandling: Vancomycin (absorberes ikke i tarmen) eller metronidazol.

### **Cl. perfringens:**

Morfologi: Ubevægelige Gram-positive (0,8-2,4 x 4-8 µm) sporedannende stave. Sporene ses sjældent men er ovale, tykkere end bakterien og centralt eller subterminalt placeret.

Dyrkning: Anaerob.

Forekomst, smittekilder og -veje: Forekommer overalt i naturen og i tarmkanalen hos dyr og mennesker. Fækal forurening eller forurening fra omgivelserne af traumatiske eller kirurgiske sår er ofte udgangspunkt for infektion.

Sygdom og patogenese: Bakteriens virulens skyldes produktionen af en hel række toxiner, der bl.a. nedbryder cellemembraner, virker nekrotiserende og øger karpermeabiliteten. *Cl. perfringens* er kun patogen, når den introduceres i normalt væv, men den kan hurtigt udvikle en ødelæggende infektion kaldet gasgangren i væv med kompromitteret blodforsyning, f.eks. i operationssår eller traumatiske sår. Omkring såret opstår ødemer og nekroser, og i det subkutane væv og muskler opstår luftansamlinger pga. fermentering af kulhydrater. Patienten har smerter og feber. Ubehandlet fører infektionen til shock og død. Visse typer af *Cl. perfringens* producerer et enterotoxin (toxingruppe F), der kan være årsag til levnedsmiddelforgiftning.

Behandling: Kirurgisk fjernelse af alt nekrotisk væv, store doser G-penicillin samt indgift af antitoxin. Evt. kan patienten placeres i kompressionskammer med hyperbar oxygen.

Profylakse: Effektiv sterilisation af kirurgiske instrumenter og grundig fjernelse af nekrotiserende væv fra forurenede læsioner.

## Anaerobe Gram-negative stave

### *Bacteroides*

#### **B. fragilis:**

Morfologi: Ubevægelig Gram-negativ (0,8-1,3 x 1,6-8,0 µm) stav.

Dyrkning: Kun anaerob.

Forekomst: Bakterien tilhører normalfloraen i mave-tarmkanalen. Den forekommer i meget stort antal og er således en af de vigtigste bakterier i menneskets normalflora.

Smitteveje: *B. fragilis* er kun årsag til sygdom, når den optræder udenfor sit naturlige miljø som efter perforeret appendicit eller i forbindelse med postoperative sårinfektioner.

Sygdom og patogenese: Typiske ses lokal abscesdannelse efter en colonoperation eller perforeret appendicit. Endvidere kan bakterien give bakteriæmi og sepsis. Rådden lugt følger ofte med anaerobe infektioner.

Behandling: Først og fremmest kirurgisk drænage. Desuden behandling med metronidazol.

## Aerobe Gram-negative diplokokker og kokkobaciller

### *Neisseria*

#### **N. meningitidis (meningokok):**

Morfologi: Ubevægelig Gram-negativ (0,6-1 µm) kok. Den optræder som diplokok liggende parvis "side-to-side". I et spinalvæskepræparat vil bakterierne typisk være intracellulært lejrede i de neutrofile granulocytter.

Inddeling: *N. meningitidis* kan på grundlag af kapselpolysaccharidet inddeles i de antigent forskellige typer A, B, C, W-135 og Y.

Forekomst, smittekilder og -veje: Forekomsten af raske bærere med meningokokker i nasopharynx er ca. 10%. Under epidemier stiger frekvensen. Smitte sker ved dråbeinfektion og kræver relativ tæt kontakt, hvorfor ”større” udbrud herhjemme kun ses hos familiemedlemmer til syge, på kaserner og i børneinstitutioner.

Sygdom og patogenese: *N. meningitidis* adhærer vha. pili til ikke-ciliebærende epitel i nasopharynx og beskadiger dette, hvilket kan give en lettere pharyngit. Herfra kan den sprede sig til submucosa og videre til blodbanen for at ende i meninges. Dens kapsel hindrer effektivt fagocytose, og en IgA-spaltende protease ødelægger slimhindens første linie af forsvar. Sygdomssymptomerne menes at kunne tilskrives endotoxin, der aktiverer komplementsystemet, lymfokinproduktionen (dissemineret intravaskulær koagulation = DIC). I svære tilfælde kan der forekomme shock med bilateral destruktion af binyrerne. De sygdomme, der forekommer, er meningokoksepsis og meningokokmeningitis og af og til meningokokpneumoni. Symptomerne ved meningitis er først og fremmest hovedpine, kvalme, opkastninger og nakkerygstivhed. Sidstnævnte symptom ses sjældent hos børn under 1 år, men her kan til gengæld en spændt fontanelle iagttages.

Prøvetagning og påvisning: Bloddyrkning, spinalvæske til dyrkning og mikroskopi (Gram-farvning og methylenblåt farvning). Lumbalpunktur bør først foretages, når ophthalmoskopi har vist, at der ikke er stasepapil (og dermed har udelukket forhøjet intrakranielt tryk). Desuden bør der podes fra næsesvælg.

Behandling: Store doser G-penicillin indgår altid i den initiale behandling. Ved fund af *N. meningitidis* fortsættes med penicillin monoterapi.

Profylakse: Quinolonet ciprofloxacin gives som engangsdosis til patientens nærmeste omgangskreds.

### ***N. gonorrhoeae* (gonokokker):**

Morfologi: Ubevægelig Gram-negativ (0,6-0,8 µm) kok. Den optræder som diplokok liggende parvis ”side-to-side”. I prøvemateriale vil bakterierne typisk være intracellulært lejrede i de neutrofile granulocytter.

Forekomst, smittekilder og -veje: Bakteriens reservoir er asymptomatiske smittebærere. Smitte sker ved direkte slimhindekontakt eller fra mor til barn under fødslen.

Sygdom og patogenese: *N. gonorrhoeae* er årsag til gonoré. Pili og IgA-proteaser menes at være vigtige for koloniseringen af slimhindeepitelcellerne i kønsorganerne (urethra og vagina), rectum og svælg. Gonokokkerne trænger ind i epitelcellerne og videre til submucosa, hvorefter det akutte inflammationsrespons optræder og dermed symptomerne på gonoré. Hos kvinder forårsages underlivsbetændelse, og dette kan medføre sterilitet. Hos mænd optræder urethritis og epididymitis. Sequelae er urethrastraktur. Hos nyfødte kan optræde en alvorlig gonokok-øjenbetændelse, som tidligere forebyggedes ved lapidrypning efter fødslen.

Prøvetagning og påvisning: Til bakteriologisk diagnose tages sekret fra urethra og hos kvinder desuden fra cervix. Mikroskopi af methylenblåfarvet præparat af pus viser karakteristisk intracellulært lejrede diplokokker. Desuden dyrkes fra urethra, svælg og rectum. Ved komplicerede gonoré-tilfælde kan påvisning af antistofudvikling mod pili understøtte diagnosen.

Behandling: Ceftriaxon eller ciprofloxacin til tilfælde erhvervet i Danmark. Resistensbestemmelse er vigtig - specielt ved importerede tilfælde, hvor resistens kan forventes.

Profylakse: Smitteopsporing og -behandling samt brug af kondom er den mest effektive profylakse.

## Andre Neisseria-arter:

Andre Gram-negative Neisseria-arter forekommer som en del af den normale humane flora og er sommetider årsag til infektioner.

## Små, kræsne Gram-negative stave

### *Bordetella*

#### **B. pertussis:**

Morfologi: Små ubevægelige Gram-negative (0,3-0,5 x 0,5-2,0 µm) stave.

Dyrkning: Særligt beriget medium er krævet.

Forekomst, smittekilder og -veje: Sygdommen pertussis eller kighoste forekom i 1995 med 368 dyrkningspåviste tilfælde herhjemme. Sygdommen overføres ved dråbeinfektion. Inkubationstiden er 1-3 uger.

Sygdom og patogenese: *B. pertussis* adhærer til cylinderepitelets cilier i trachea og bronkier og formerer sig her. Epitelet bliver ikke angrebet, men bakterierne frigiver forskellige lokalirriterende substanser med betydelig inflammation til følge. Kighoste kan stadieinddeles i det kataralske og det konvulsive stadium. Det kataralske stadium begynder snigende med hoste og let feber. Senere tiltager hosten, og der kommer et mukøst ekspektorat. Stadiet varer i ca. 10 dage. Det konvulsive stadium er præget af hosteanfald, og hvert anfald afsluttes med en maksimal inspiration, hvorved en "kigende" lyd frembringes. Stadiet varer i 2-8 uger. Sygdom efterlader immunitet, men denne forhindrer ikke reinfektion senere.

Prøvetagning og påvisning: Diagnosen kighoste er klinisk men støttes af bakteriepåvisning ved dyrkning. Podning tages fra nasopharynx og sendes i Stuarts transportmedium, idet bakterien ikke tåler indtørring. I det kataralske stadium vil 90% af podningerne være positive faldende til ca. 10% i 5. uge af det konvulsive stadium.

Behandling: Tidligt i forløbet kan erythromycin eller et af de nyere makrolider mildne symptomerne og gøre patienten mindre smittefarlig. I øvrigt er behandlingen symptomatisk.

Profylakse: I Danmark vaccineres med acellulær vaccine af pertussistoxinet i svækket form (toxoid). Vaccinen gives til børn i 3, 5 og 12 måneders alderen og beskytter effektivt mod kighoste i et par leveår, hvor kighoste er en farlig sygdom.

#### **B. parapertussis:**

*B. parapertussis* er årsag til sygdom mindende om pertussis men med et mildere forløb. Der ses ingen krydsimmunitet mellem de to bakterier.

### *Brucella*

#### **B. melitensis, B. abortus og B. suis:**

Morfologi: Små ubevægelige Gram-negative (0,6-0,8 x 0,8-1,5 µm) stave.

Forekomst: *B. melitensis* ses hos får og geder. *B. abortus* hos kvæg, får, geder, hunde og heste. *B. suis* hos svin, rensdyr og harer. Bakterierne forekommer ikke i Danmark, men importerede tilfælde ses.

Smitteveje: Hyppigst ved kontakte med inficerede dyr eller ved indtagelse af kontaminerede fødevarer.

Sygdom og patogenese: Bakterierne trænger ind via tarmkanalen, slimhinder eller rifter i huden. De transporteres til de regionale lymfeknuder og videre til blodbanen. Bakterierne placerer sig i reticuloendotheliale celler i lever, knoglemarv og milt, hvor de giver anledning til granulomdannelse. Fra granulomerne afgives der gentagne gange bakterier til blodbanen, hvilket giver anledning til svingfeber, der kan vare ved i måneder. Der ses forstørret lever, milt og lymfeknuder, og der kan forekomme utilpashed og træthed. Sygdomsbillerne kaldes brucellose.

Prøvetagning og påvisning: Enten tages blodprøve eller også tages biopsi fra lymfeknuder og milt. Dyrkning kan tage 2-4 uger. Serologisk kan antistoffer påvises. Dette gøres ved at tilsætte *Brucella*-antigener, der herved agglutinerer (ad modum Widal).

## *Haemophilus*

### **H. influenza:**

Morfologi: Små ubevægelige Gram-negative (0,3-0,5 x 0,5-1,0 µm) stave.

Inddeling: Inddeles i kapsulate og non-kapsulate. De kapsulate kan yderligere underinddeles i 6 typer, a-f, efter kapselantigen.

Forekomst, smittekilder og -veje: De non-kapsulate former er sædvanligvis apatogene og forekommer i respirationsvejene hos en stor del af befolkningen. Af de kapsulate former er især type b helt dominerende ved alvorlige infektioner. Bakterierne overføres ved dråbeinfektion fra syge og raske smittebærere.

Sygdom og patogenese: De kapsulate former kan i luftvejene give anledning til epiglottitis, otitis og pneumoni. Herfra eventuel bakteriemisk spredning med sepsis, arthritis eller meningitis til følge. Sidstnævnte er dog blevet en sjældenhed pga. vaccination mod *H. influenza* type b.

Prøvetagning og påvisning: Prøvemateriale tages fra nasopharynx, ekspektorat, blod, pus eller CSV. Mikroskopi af Gram-farvet eller methylenblåt farvet præparat. Kapselantigener bruges diagnostisk, idet man ved tilsætning af anti-b serum kan se en kapselsvulstreaktion af *H. influenza* type b i mikroskopet.

Profylakse: Som profylakse mod specielt meningitis og akut epiglottitis vaccineres børn mod *H. influenza* type b i 5, 6 og 12 måneders alderen. Vaccinen består af oprenset kapselpolysaccharid bundet til tetanus-toxoid. Den giver livslang immunitet.

Behandling: De fleste stammer er fuldt følsomme overfor ampicillin, men ampicillinresistente stammer forekommer. I så fald bruges et 3. generations cefalosporin.

## *Pasturella*

*P. multocida* kan overføres ved hunde- eller kattebid og efterfølgende giver sårinfektion og meget sjældent sepsis. Ved antibiotikaprofylakse efter bid gives erythromycin, der også dække andre bakteriearten end *P. multocida*. Ved påvist infektion er behandlingen penicillin.



## *Gardnerella*

*G. vaginalis* er medlem af normalfloraen i vagina og kan være associeret med non-specifik vaginitis. Behandlingen er metronidazol.

## **Ikke-fermenterende Gram-negative stave**

### *Acinetobacter og Flavobacterium*

Sygdom og patogenese: Bakterierne kan være årsag til opportunistiske infektioner hos svækkede personer.

### *Pseudomonas*

#### **P. aeruginosa:**

Morfologi: Bevægelig Gram-negativ (0,5 x 1,5-3,0 µm) stav.

Dyrkning: Ved vækst på mediet danner bakterien to karakteristiske pigmenter, et gulgrønt og et blågrønt.

Inddeling: Til epidemiologisk udredning af pseudomonas-infektioner anvendes lipopolysaccharid (O-antigen) i cellevæggen og eventuelt fagtypning.

Forekomst: Vidt udbredt i naturen og i fugtige omgivelser på hospitaler. Hos nogle mennesker er bakterien en del af den normale flora i tarmen.

Smitteveje: Smitte sker hovedsagelig ved indirekte kontakt.

Sygdom og patogenese: Bakterien optræder som en typisk opportunist pga. dens store tilpasningsevne og resistens overfor de fleste antibiotika, og den er derfor en vigtig årsag til sygehusinfektioner. *P. aeruginosa* ses sjældent hos raske mennesker, dog ses otitis externa hos dykkere, keratitis hos kontaktlinsebrugere og folikulitter hos folk, der bader i swimmingpool eller boblebad. Derimod ses den ofte hos immunsupprimerede personer, hos kronisk lungesyg med cystisk fibrose, ældre, præmature, leukæmisyge og ved længerevarende antibiotisk behandling. Den er årsag til sårinfektioner (f.eks. brandsår), urinvejsinfektioner i forbindelse med urinkateter, pneumoni i forbindelse med respiratorbehandling og sjældent sepsis og meningitis.

Behandling: *P. aeruginosa* varierer meget i deres følsomhed for antibiotika. Derfor er resistensbestemmelse nødvendig, før behandling startes.

## **Aerobe, kræsne Gram-negative vandbakterier**

### *Legionella*

#### **L. pneumophila:**

Morfologi: Slank bevægelig Gram-negativ (0,5-0,7 x 2-20 µm) stav.

Dyrkning: Specielle dyrkningsbetingelser kræves for vækst af bakterien.

Forekomst: Findes i varme omgivelser, bl.a. i jord og ferskvand.

Smitteveje: Bakterien er påvist i varmtvandsforsyning og ventilationsanlæg og kan smitte via aerosoler dannet fra disse.

Sygdom og patogenese: Asymptomatiske tilfælde er hyppige. Pontiac feber er en mild infektion med let feber, utilpashed, hovedpine og evt. hoste. Forløbet er overstået på en uge. Legionella pneumoni kan udvikle sig med hastigt stigende feber, kulderystelser, tør hoste, brystmerter, dyspnø, kvalme og diaré. Dødeligheden kan være så høj som 30%.

Prøvetagning og påvisning: Til påvisning af bakterien i ekspektorat, pleuravæske eller lungebiopsi kan anvendes direkte fluoroscensmikroskopi, PCR på bakterielt DNA og dyrkning på speciel BCYE-agar. Endvidere kan antigener påvises i patientens urin (LUT = Legionella Urin Test). Oftest bruges dog påvisning af antistoffer mod *L. pneumophila* vha. indirekte fluoroscensmikroskopi.

Profylakse: Legionella-arter dør ved  $>70^{\circ}\text{C}$ , hvilket kan udnyttes til desinfektion.

Behandling: Erythromycin, evt. i kombination med rifampicin.

## Fakultativt anaerobe Gram-negative stave

### *Enterobacteriaceae*

Familien enterobacteriaceae omfatter slægterne *Escherichia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* og *Proteus*. Bakterier i de fem sidstnævnte slægter er naturligt forekommende tarmbakterier, som kan være årsag til urinvejsinfektioner og sygehusinfektioner, herunder sårinfektioner og bakteræmi.

Morfologi: Enterobacteriaceae er Gram-negative (0,3-1,0 x 1,0-6,0  $\mu\text{m}$ ) stave, hvoraf nogle er bevægelige.

Dyrkning: Man anvender selektiv rendyrkning på substrater til isolation af Enterobacteriaceae i fæcesprøver. McConkey agar er et sådant selektivt substrat.

Inddeling: Inddeles i arter vha. forgæringsreaktioner. Bakterien tilsættes forskellige forgæringssubstrater, kaldes forgæringsrækken, og efter aflæsning af reaktionernes udfald kan bakterien identificeres vha. et identifikationsskema. Bakterierne kan yderligere underinddeles i typer vha. antisera mod O-, H-, og K-antigener (hhv. LPS-, flagel- og kapselantigener).

Sygdom og patogenese: Enterobacteriaceaes cellevæg indeholder LPS, der ved lysering af cellen frigives og herefter betegnes endotoxin. De forskellige slægters endotoxiner har identiske patogenetiske effekter, f.eks. feber, hypotension, dissemineret intravasculær koagulation (DIC). Der er tale om bakterier, som hovedsageligt forekommer i mave-tarmkanalen. *Salmonella*, *Shigella* og *Yersinia enterocolitica* er dog såkaldte "tarmpatogene bakterier", idet de er primært patogene og ikke forekommer som en del af den normale flora. Resten af bakterierne er kun patogene, når introduceres udenfor deres naturlige habitat.

Behandling: Resistensundersøgelser før behandling er af stor betydning, idet bakterierne har evnen til at udveksle DNA-stykker indeholdende forskellige gener for resistens.

### *Escherichia*

#### ***E. coli***:

**Inddeling:** Der inddeles efter O-, H- og K-antigen, hvor der findes ca. 150, 100 og 50 typer respektivt. Formålet med typeinddelingen er udredning af smitekilder og -veje samt kendskabet til, at bestemte antigene typer er særligt patogener.

**Forekomst:** Udbredt i tarmen hos dyr og mennesker og udskilles i store mængder med fæces. De overlever ikke længe udenfor den menneskelige organisme, hvorfor bakterierne ikke findes fritlevende i naturen. Påvises E. coli i vand er det ensbetydende med frisk fækal forurening.

**Smitteveje:** Fæko-oral smitte forekommer hyppigst. Der ses også autoinfektioner.

**Sygdom og patogenese:**

**Urinvejsinfektioner:** Meget hyppigt fremkaldt af E. coli. Symptomerne er svie og smerte ved vandladning, og der kan påvises leukocytter i urinen.

**Bakteriæmi og sepsis:** Ses efter operative indgreb på mave-tarmkanalen eller i forbindelse med cystitis.

**Meningitis:** Kan opstå i tilslutning til bakteriæmi eller primært, især hos spædbørn, hvor det er den hyppigste årsag sammen med S. agalacticae.

**Sygehusinfektioner:** Hyppigst cystitis og postoperative sårinfektioner.

**Tarminfektioner:** Tarminfektioner med diaré kan fremkaldes på fire forskellige måder af E.coli:

**Enterotoxiske E. coli (ETEC):** Årsag til omkring halvdelen af "turist diaréer". Bakterien danner et varmelabilt toxin (LT), som virker, er opbygget som og krydsreagerer med choleratoxinet.

**Enteropatogene E. coli (EPEC):** Årsag til epidemier af diaré hos spædbørn, især i ulandene. De indeholder et stort plasmid, der koder for evnen til at adhærere til tyndtarmens epitel og ødelægge mikrovilli.

**Enteroinvasive E. coli (EIEC):** Kan invadere tyktarmsepitetet og give anledning til celledød og inflammation. Herved fås mavesmerter og blodige pusfyldte diaréer mindende om en Shigellainfektion.

**Verotoxinproducerende E. coli (VTEC):** Bakterien giver anledning til hæmorrhagisk diaré. Verotoxinet optages i tyktarmsepitetet, hvor det hæmmer proteinsyntesen og giver anledning til celledød. Verotoxinet er næsten identisk med Shiga-toxinet, der produceres af Shigella dysenteria type I.

## ***Shigella***

### **S. dysenteriae, S. flexneri, S. boydii og S. sonnei:**

**Forekomst:** Shigella forekommer kun hos mennesker og aber. Arterne findes ikke endemisk i Danmark men importeres af og til. Alle arterne findes endemisk i tropiske områder. S. sonnei forekommer desuden i Middelhavsområdet, og S. flexneri importeres hyppigst fra Indien og Pakistan.

**Smitteveje:** Via den fæko-orale rute.

**Sygdom og patogenese:** Inkubationstiden er 1-4 dage. Bakterierne invaderer tyktarmsepitetet, og der ses vævsdestruktion og inflammation med blodige pusfyldte diaréer til følge. Shigella dysenteriae

type 1 producere Shiga-toxinet, et verotoxin, hvilket medfører sværere symptomer med almen påvirkning og 10-20% mortalitet. Infektionerne med *Shigella* er altid symptomatiske, og udskillelsen efter endt infektion er kortvarig.

Prøvetagning og påvisning: Fæcesprøver kan dyrkes på selektive substrater og identificeres vha. biokemiske og serologiske tests. *Shigella* overlever meget dårligt udenfor værten, og hurtig forsendelse er derfor af afgørende betydning.

Behandling: Ciprofloxacin foruden væske- og elektrolytsubstitution.

### ***Salmonella***

Inddeling: Serologisk efter O-, H-, og Vi-antigen (sidstnævnte er kapselantigenet hos *Salmonella*). Efter Kauffmann & Whites skema kan der herefter defineres mere end 2200 serotyper.

#### **S. typhi og S. paratyphi:**

Forekomst, smitekilder og -veje: *S. typhi* findes kun hos mennesker, *S. paratyphi* hovedsageligt hos mennesker. Bakterierne spredes ved direkte eller indirekte kontakt, via fødevarer og vand kontamineret med fæces eller urin. Reservoir er bl.a. kroniske bærere, der fortsætter med at udskille bakterier efter sygdomsforløbet.

Sygdom og patogenese: *S. typhi* giver anledning til tyfus, *S. paratyphi* til paratyfus, der er en mildere form for tyfus. Inkubationstiden er 10-14 dage. Bakterien invaderer tarmslimhinden og transporteres via lymfebanen til blodet. Den spredes under et billede af sepsis til forskellige organer, hvor den formerer sig i den reticuloendotheliale system. Galdeblæren, tarmkanalen og blæren kan inficeres, og nu kommer der diaré, og bakterierne udskilles med urin og fæces. Sygdommens spontanforløb varer i ca. 3 uger. Herefter vil nogle blive kroniske bacilbærere, og fokus vil tit være i galdeblæren.

Prøvetagning og påvisning: Påvisning af *Salmonella* i fæces, blod, urin mv. fra patienter eller fra raske smittebærere ved dyrkning. Serologisk kan påvises antistoffer mod *Salmonella* med Widal-reaktionen, der er en agglutinationsreaktion. Reaktionen bliver først positiv i anden sygdomsuge.

Behandling: Ciprofloxacin i 14 dage. Kroniske bærere skal behandles i 3-4 uger, og hvis behandlingen svigter, kan cholecystectomi komme på tale.

Profylakse: Opsporing af smitekilder. Desuden levnedsmiddelkontrol og -hygiejne samt varmebehandling af mad og drikke. Den bedste vaccine består af levende, ikke-patogene *S. typhi* administreret oralt, idet den giver op mod 75% beskyttelse i 3 år.

#### **Zoonotiske *Salmonella*-typer: *S. typhimurium* og *S. enteritidis*:**

Forekomst, smitekilder og -veje: *S. typhimurium* og *S. enteritidis* forekommer naturligt i tarmkanalen hos mange forskellige dyrearter. Fjerkræ, grise får og kvæg er særligt ofte inficerede, hvorfor kød, mælk og æg fra disse er den hyppigste smittekilde for mennesker.

Sygdom og patogenese: Inkubationstiden er 12-48 timer. Bakterierne invaderer tarmslimhinden overfladisk og ytrer sig ved ublodige diaréer, abdominalsmerter, let feber, kvalme og evt. opkastninger. Sygdommen varer sjældent mere end få dage.

Prøvetagning og påvisning: Fæcesprøver dyrkes på selektive medier, og bakterierne identificeres ved biokemiske og serologiske tests.

Profylakse: Levnedsmiddelkontrol og -hygiejne. Salmonella dræbes ved opvarmning til 60°C i 20 min.

Behandling: Antibiotisk behandling er sjældent indiceret. Erstatning af væske- og elektrolyttab er vigtigst.

## *Yersenia*

### **Y. pestis:**

Forekomst: Naturlig forekomst hos gnavere især i Asien, Afrika, Sydamerika og USA.

Smitteveje: Bakterien overføres med lopper fra dyr til dyr og således også til mennesker. Ved lungepest kan smitten gå direkte fra menneske til menneske.

Sygdom og patogenese:

Byldepest: Infektionen erhverves ved loppebid og giver i første omgang anledning til en lille pustel. *Y. pestis* spredes ny med lymfebanen til regionale lymfeknuder, som bliver hævede og ømme (byldepest). Oftest sker en yderligere spredning hæmatogent til lever, milt og evt. meninges, hvor der opstår parenchymatøse læsioner med blødning og dissemineret intravaskulær koagulation (DIC). Desuden kan der ses sekundær pneumoni. Sygdommen ender i 60% af tilfældene med septisk shock og død i løbet af 3-5 dage.

Lungepest: Enten sekundær til byldepest eller erhvervet fra andre med lungepest. Der ses en hæmorrhagisk nekrotiserende bronchopneumoni med blodigt opspyt. Mortaliteten er ubehandlet 100%.

Prøvetagning og påvisning: Akut mikroskopi af Gram-farvet prøvemateriale vil vise en bipolar farvet Gram-negativ stav. Prøvematerialet kan være blod eller lymfeknudebiopsi ved byldepest og opspyt ved lungepest.

Behandling: Et aminoglykosid eller tetracyclin.

### **Y. enterocolitica:**

Forekomst, smitekilder og -veje: Bakterien forekommer hos gnavere og husdyr, især svin, hund og kat. Mennesker inficeres ved direkte kontakt med disse dyr eller ved indtagelse af fødevarer eller vand kontamineret ved deres fæces. Bakterien kan overleve ved køleskabstemperatur. Der findes flere forskellige serogrupper, som inddeles på baggrund af O-antigen.

Sygdom og patogenese: Infektion med *Y. enterocolitica* giver diaré, abdominalsmerter, ledsymptomer og hudforandringer. Bakterien omfattes derfor af begrebet "tarmpatogene bakterier".

Diagnose: Stilles ved dyrkning og/eller serologisk undersøgelse.

Behandling: Normalt ikke indiceret, evt. ciprofloxacin.

Profylakse: Varmebehandling af mad og drikke.

## *Vibrionaceae*

Familien Vibrionaceae indeholder slægten *Vibrio* samt flere andre slægter, der ikke skal omtales nærmere

### **V. cholerae og V. El Tor:**

Forekomst og epidemiologi: Den klassiske kolera, forårsaget af *V. cholerae*, forekommer endemisk i Indien og Sydøstasien. Herfra er den så blevet spredt til resten af verden med handels- og pilgrimsrejsende og har været årsag til store pandemier. *V. El Tor* forårsager den mildere El Tor kolera. I Danmark ses kun importerede tilfælde.

Smitteveje: Typisk vandbåren, idet fækal forurenede vand drikkes.

Sygdom og patogenese: Inkubationstiden er 1-4 døgn. Bakterien formerer sig i tyndtarmens basiske miljø, og den producerer her et exotoxin kaldet cholera toxin. Toxinet tilhører toxingruppe D og er opbygget af to subunits. Subunit B bindes til tarmslimhinden og fremmer optagelsen af subunit A, der herefter påvirker adenylylcyklasen til et højere intracellulært niveau af cAMP. Dette medfører hypersekretion fra cellerne til tarmlumen. Patienten bliver svimmel, får kvalme og kaster op, og der ses de karakteristiske risvandstynende diaréer på op til 30 l dagligt. Pga. stor bicarbonatudskillelse ses acidose, der sammen med hypovolæmi kan medføre kredsløbskollaps og død.

Prøvetagning og påvisning: Fasekontrasmikroskopi af fæces samt dyrkning på selektivt medium.

Behandling: Ciprofloxacin kan afkorte sygdomsforløbet, men vigtigst er erstatning af væske og elektrolytter.

## **Krumme og skrueformede kræse bakterier**

### ***Campylobacter***

#### **C. jejuni:**

Morfologi: Bevægelig Gram-negativ (0,2-0,5 x 0,5-5 µm) spiral- eller S-formet stav.

Dyrkning: Der kræves mikroaerofil dyrkning.

Inddeling: Bakterien omfattes af begrebet "tarmpatogene bakterier".

Forekomst, smittekilder og veje: Bakterien findes hos dyr, især fjerkræ, som en del af normalfloraen. Mennesker inficeres ved indtagelse af levnedsmidler forurenede med bakterien.

Sygdom og patogenese: Bakterien formerer sig i tyndtarmen og koloniserer epitelet. Her giver den anledning til inflammation, og der ses voldsomme mavesmerter samt blodige og purulente diaréer, feber og påvirket almentilstand. Sygdommens varighed er som regel en uges tid. Guillain-Barré syndrom er stærkt associeret med *Campylobacter*-infektion og betragtes som en immunologisk følgesygdom.

Diagnose: Dyrkning af bakterierne fra fæces. Der kan også udføres direkte mikroskopi af fæces.

Behandling: Antibiotisk behandling (f.eks. ciprofloxacin) er kun indiceret i svære tilfælde. Tilførsel af vand og elektrolytter er vigtigt.

### *Helicobacter*

#### **H. pylori:**

Morfologi: Bevægelig Gram-negativ (0,5-0,8 x 3 µm) bøjet eller S-formet stav.

Dyrkning: Mikroaerofil atmosfære kræves.

Sygdom og patogenese: H. pylori menes at udvikle af gastrit, ulcus ventriculi og ulcus duodeni. Den er desuden sat i forbindelse med ventrikelcancer, oesophagitis og ulcus i oesophagus. Bakterien producerer urease, der spalter urinstof og får pH til at stige i omgivelserne. Dette menes at være årsagen til, at H. pylori kan overleve i ventriklens sure miljø.

Diagnose: Direkte påvisning ved dyrkning og mikroskopi af biopsimateriale. Indirekte påvisning kan ske ved ureasetest på materialet, der påviser ureaseaktivitet.

Behandling: Én af flere forskellige kombinationer bestående af antibiotika, bismut eller syrehæmmere.

### *Spirochaetaceae*

Spirochaetaceae er heliske celler. De har yderst en membran eller skede, som helt omgiver den protoplasmatiske cylinder, der består af den protoplasmatiske og den nukleære region omgivet af cytoplasmamembran-cellevegs komplekset. De er bevægelige med individuelle periplasmatiske lejrede flageller. Fire slægter er beskrevet, hvoraf kun Treponema, Borrelia og Leptospiraceae har humanpatogen interesse.

#### **Treponema**

#### **T. pallidum:**

Morfologi: Bevægelig lang og tynd Gram-negativ (0,1-0,15 x 7-8 µm) spiralformet bakterie.

Dyrkning: Kan ikke dyrkes in vitro men kan opformerer i kanintestes.

Forekomst, smittekilder og -veje: Bakterien forekommer kun hos mennesket. Den overføres ved seksuel kontakt, ved blodtransfusioner eller transplacentært. Udenfor den menneskelige organisme er bakteriens overlevelsessevne meget begrænset.

Sygdom og patogenese:

Akkvisit syfilis: Inddeles i flere stadier. Bakterierne trænger ind i organismen gennem intakt epitel eller passivt gennem rifter. De formerer sig lokalt og spredes via lymfestadiet til andre organer.

Primærlæsionen (primærstadiet), et indureret sår (chancre), udvikles så lokalt efter 2-10 ugers inkubationstid, som regel på kønsorganerne, i rectum eller fauces. Herefter går bakterien over i det disseminerende sekundære stadium med hududslæt, læsioner på slimhinderne, feber, forstørrede lymfeknuder og evt. meningitis. Hos en mindre del af de ubehandlede optræder der måneder til mange år senere det tredje stadium af sygdommen med destruktive granuløse læsioner og endarteritis. Hud, slimhinder, knogler, kar og CNS afficeres af læsionerne. Symptomerne i sidste stadium menes at være en forsinket hypersensitivitetsreaktion.

Kongenit syfilis: Den nyfødte har papler på kroppen og leverforstørrelse. Senere ses labyrintær døvhed, interstitiel keratit og tandanomalier.

Prøvetagning og påvisning: Bakterierne kan påvises ved mørkefelts- eller fasekontrastmikroskopi af sekret fra primær- eller sekundærlæsionerne. De fleste tilfælde diagnosticeres serologisk. Som første undersøgelse anvendes påvisning af non-treponemale antistoffer mod cardiolipin ved Wassermanns reaktion (komplementbinding). Hvis der påvises antistoffer herved, undersøges der ved ELISA også for IgG- og IgM-antistoffer rettet mod flageller på *T. pallidum*. Falsk positivt testresultat kan ses ved andre infektioner og ved bindevævssygdomme, men de er i reglen kun positive i én af reaktionerne.

Behandling: Penicillin i 10 dage.

Profylakse: Anvendelse af kondom beskytter mod syfilis. Smitteopsporing er vigtig.

### *Borrelia*

#### **B. burgdorferi:**

Morfologi: Bevægelig Gram-negativ (0,18-0,25 x 4-30 µm) spiralformet bakterie med flageller.

Dyrkning: Kan dyrkes på specielt sammensat substrat.

Forekomst, smittekilder og -veje: *B. burgdorferi* overføres til mennesker med flåter, der således er vektorer for bakterien. Flåtlarver og -nymfer suger blod på mus, der er hovedreservoir for bakterien. Både nymfer og voksne flåter kan smitte mennesker ved bid - især om foråret og sommeren.

Sygdom og patogenese: *B. burgdorferi* er årsag til Lyme borreliose. Efter en inkubationstid på ca. 10 dage ses omkring bidstedet en lille papel, der udvikler sig til et afgrænset erythem som breder sig. Infektionen bliver herefter systemisk med influenzalignende symptomer, og uger senere kan der forekomme arthritis, myocarditis, perifer neuritis og meningitislignende symptomer betegnet neuroborreliose. Måneder til år senere kan der forekomme kronisk reaktiv arthritis og fortsatte neurologiske symptomer, der nu kaldes kronisk neuroborreliose.

Diagnostik: Serologisk ved ELISA-påvisning af IgG og IgM rettet mod bakteriens flagel. Testen er først positiv efter 4 ugers infektion.

Behandling: Store doser penicillin.

### *Leptospiraceae*

#### **L. interrogans:**

Morfologi: Bevægelig Gram-negativ (0,1 x 3-20 µm) spiralformet bakterie.

Dyrkning: Specielt sammensat substrat er krævet.

Inddeling: Mere end 20 forskellige serogrupper forekommer. Der ses krydsreaktioner serogrupperne imellem.

Forekomst, smittekilder og -veje: Reservoir for bakterien er gnavere. Bakterien holder til i urinvejene og udskilles med urinen. Således kan andre dyr som kvæg, grise, heste og hunde blive værter. Herfra



sker smitten, igen via urinen, til mennesker. Bakterien trænger ind gennem små rifter i hud eller slimhinder. Særligt udsatte er personer i landbruget.

Sygdom og patogenese: Sygdommen debuterer med høj feber associeret med bakteriæmi. Hovedpine, muskelsmerter, GI-gener og conjunctivitis ses i det videre forløb. Et andet stadium kan opstå med icterus, hæmorrhagisk eksantem, nyre- og leversvigt. Sygdomsbilledet kaldes leptospirose.

Prøvetagning og påvisning: Mørkefeltmikroskopi kan af og til afsløre *L. interrogans* i blod eller urin. Antistoffer kan også påvises.

Behandling og profylakse: Penicillin. Profylaktisk kan husdyr vaccineres.

## Chlamydiales

Morfologi: Chlamydia er en stor gruppe af Gram-negative bakterier. Den infektiøse form er en partikel på 0,2-0,3 µm i diameter og rund eller oval.

Dyrkning: Bakterien er obligat intracellulær, og dyrkning skal derfor foretages i en vævskultur. Den infektiøse partikel, kaldet elementarlegemet, kan ikke dele sig men derimod overleve ekstracellulært i kort tid. Ved fagocytose optages elementarlegemet i værtscellen, hvor det omdannes til retikulærligemet, der ikke er i stand til at inficere men derimod til multiplicering. Ved delingen produceres nye elementarlegemer, der kan frigives til ekstracellulærrummet.

### **C. trachomatis:**

Forekomst, smittekilder og -veje: Mennesket er det eneste kendte reservoir. Smitte sker ved direkte kontakt (enten seksuelt overført eller overført ved fødslen). Non-gonorrhøisk urethritis med chlamydia er langt hyppigere her i landet end gonorrhøisk urethritis.

Sygdom og patogenese: Der eksisterer mange forskellige serotyper, der hver især kan knyttes til et af understående sygdomsbilleder.

Endemisk trachom: Overføres fra øje til øje med fingrene og viser sig med conjunctivitis. Dette udvikler sig til keratitis og kan ende med blindhed pga. ardannelse.

Lymphogranuloma venerum: Karakteriseret ved hævede lymfeknuder i lysken. Huden ovenover er blå-rød, og der kan opstå perforation med fisteldannelse og udtømming af pus. Sygdommen er udbredt i Afrika og Sydamerika.

Urethritis, cervicitis, salpingitis, epididymitis og inklusionsconjunctivitis hos voksne samt pneumoni hos nyfødte.

Prøvetagning og påvisning: *C. trachomatis* kan påvises i celleholdigt materiale fra conjunctiva, urethra, cervix eller trachea med ELISA-teknik. Bakterierne kan desuden dyrkes på McCoy celler, og man kan også serologisk påvise specifikke antistoffer mod bakterieantigener.

Behandling: Erythromycin eller tetracyclin. Ved genitale infektioner er det vigtigt at huske partnerbehandling.

### **C. psittaci og P. pneumoniae:**

Forekomst, smittekilder og -veje: *C. psittaci* forekommer i fugles luftveje og tarmkanal. Mennesker smittes ved inhalation af dråber eller støv indeholdende fæces fra inficerede fugle. *C. pneumoniae* smitter fra menneske til menneske ved dråbeinfektion.

Sygdom og patogenese: *C. psittaci* er årsag til papegøjesyge, som er en interstitiel pneumoni ofte med et alvorligt forløb. *C. pneumoniae* er også årsag til pneumoni, der dog som regel er mildere end ved papegøjesyge. Desuden forårsager den akutte luftvejsinfektioner. Der er i flere tilfælde vist sammenhæng mellem forekomst af bakterien og tilstedeværelse af arteriosklerose og coronarocclusion.

Prøvetagning og påvisning: Antistoffer i serum kan påvises. Dyrkning er også mulig.

Behandling: Begge bakterier behandles effektivt med erythromycin.

## **Rickettsiales**

### **Rickettsia:**

Morfologi: Korte ubevægelige Gram-negative (0,3-0,5 x 0,8-2,0 µm) stave.

Dyrkning: *Rickettsia* er obligat intracellulære paracitter, og dyrkning må derfor ske i en cellekultur.

Forekomst, smittekilder og -veje: Rickettsioser er eksotiske sygdomme med zoonotisk reservoir. Lus er vektorer ved epidemisk plettyfus, flåter ved Spotted fever og mider ved Scrub typhus.

Sygdom og patogenese: Ved infektion, rickettsiose, fås pludselig høj feber og hovedpine fulgt af et hududslet. Endvidere ses lever- og miltførstørrelse. Patogenesen bag udslettet er vaskulitis betinget af infektionen.

Prøvetagning og påvisning: Felix-Weil reaktionen udnytter det antigene fællesskab, der er mellem nogle bakterier af slægten *Proteus* og *Rickettsia*. Serum fra patienten vil pga. antistoffer kunne agglutinere bakterier af slægten *Proteus*. Der findes desuden mere specifikke antistoftests.

Profylakse: Udryddelse af vektoren.

Terapi: Tetracyclin.

### ***Coxiella***

### **C. burnetii:**

Morfologi: Minder morfologisk om rickettsierne.

Dyrkning: Bakterien er ligesom rickettsierne obligat intracellulær paracit.

Forekomst, smittekilder og -veje: *C. burnetii* er årsag til Q-feber, der forekommer i eksotiske lande og i Sydeuropa. Bakterien reservoir er kvæg, får og geder, hvorfra mennesker smittes ved støvinhalation eller ved indtagelse af upasteuriseret mælk. Bakterien er meget resistent overfor indtørring.

Sygdom og patogenese. Q-feber starter med høj feber, hovedpine, tør hoste og synkesmerter. Der kan tillige ses eksantem.

Prøvetagning og påvisning: Diagnose stilles klinisk men kan bekræftes ved serologisk undersøgelse.

Profylakse: Pasteurisering af mælk.

Terapi: Tetracyclin.

## **Mycoplasmatales**

### **Mycoplasma**

Morfologi: Meget små Gram-negative (0,3-0,8 µm) pleomorfe bakterier. De har ingen cellevæg.

Forekomst, smittekilder og -veje: Der forekommer flere apatogene arter hos mennesket. *M. pneumoniae* er dog sikkert patogen for mennesker. Den forekommer udelukkende hos mennesker og smitter ved dråbeinfektion. Der forekommer epidemier ca. hvert 4. år.

Sygdom og patogenese: Efter inhalation adhærer bakterien til epitelet i luftvejene og forårsager let inflammation. Der ses forkølelse, halssmerter og tør hoste. Senere kan tilståde interstitiel pneumoni, der kan være alvorlig.

Prøvetagning og påvisning: Diagnosen kan stille serologisk ved påvisning af kuldeagglutinationstiterstigning. Dyrkning på specielt substrat kan også udføres.

Behandling: Tetracyclin.

### **Normalflora**

Betydningen af normalfloraen er omfattende. Den medvirker til fordøjelsen i colon og danner K- og B-vitamin. Den forhindrer kolonisering med patogene bakterier. Der udvikles antistoffer mod antigener fra bakterier i normalfloraen, hvilket kan medføre immunitet mod andre patogene bakterier.

#### **Vigtigste bakterier i menneskets normalflora:**

Hud: *S. epidermidis*, *P. acnes* og coryneforme stave.

Conjunctiva og cavum nasi: *S. epidermidis* og coryneforme stave.

Cavum oris og fauces: Orale streptokokker, *M. catarrhalis*, *Neisseria*, coryneforme stave og *Haemophilus*. Op til  $10^9$  bakterier / ml spyt.

Colon: bacteriocides, *Clostridium*, *Enterococcus*, *E. coli* og andre *Enterobacteriaceae*. 25% af fæces' vægt er bakterier, ca.  $10^{10}$ - $10^{11}$  bakterier / g fæces.

Vagina og vulva: *Lactobacillus*, *G. vaginalis*, *Bacteriocides*, *Enterococcus* og *S. agalactiae*.

# Klinisk bakteriologi

## **Prøvetagning, forsendelse og prøvebehandling**

### **Metoder til ætiologisk diagnostik af bakteriel infektion:**

**Mikroskopi:** Lys-, fasekontrast- eller mørkefeltmikroskopi. Desuden anvendes immunofluorescensmikroskopi, hvor specifikt mærkede antistoffer tilsættes prøvematerialet. Dette er alle hurtigmetoder.

**Dyrkning:** Tidskrævende og ikke altid muligt.

**ELISA-teknik:** Specifikke antistoffer er bundet til enzymer, hvis aktivitet man måler, når antistoffet har bundet sig til antigenet.

**Agglutinationsteknikken:** Synlig udfældning af antigen-antistof-komplekser, hvor bakterien kan være antigenet.

**Indirekte immunologiske metoder:** Antistoffer i blod eller væskefaser mod bakterien påvises.

**Påvisning af DNA eller RNA:** F.eks. PCR.

### **Prøvetagning, opbevaring og transport:**

Prøvematerialet skal generelt tages fra det infektiøse fokus helst tidligt i forløbet, og før antibiotisk behandling startes. Forurening med normalflora søges undgået.

**Blod:** Blod til bloddyrkning tages i 4 kolber af 10 ml blod (2 til anaerob og 2 til aerob dyrkning). Der tages veneblod efter omhyggelig rengøring af huden 2 gange med jod eller sprit. Der inkuberes ved 37°C, og aflæsning sker dagligt i 7 dage.

**Spinalvæske:** Mindst 1 ml udtages i sterilt glas med skruelåg efter omhyggelig rengøring af huden 2 gange med jod eller sprit. Der udføres akut mikroskopi af methylenblåt og Gram-farvet præparat samt aerob og anaerob dyrkning ved 37°C. Evt. negativt svar gives efter 3 dage.

**Urin:** Opsamles i steril beholder som midtstråleurin efter aftørring omkring urethra med sterilt vand. Der foretages aerob dyrkning ved 37°C. Bakteriefund  $\geq 10^5$  pr. ml urin anses for signifikant bakteriuri. Resistensbestemmelse udføres for disse bakterier. Er antallet lavere regnes det sædvanligvis for forurening. Positivt svar afgives efter 2-3 dage, negativt efter 1-2 dage.

**Spjældgødninger:** Tages med en pødepind fra tonsillernes overflade. Dyrkning foretages på blodagarplade med henblik på påvisning af hæmolytiske streptokokker. Materialet inkuberes aerobt ved 37°C. Svar afgives efter 1-2 døgn.

**Ekspektorat:** Kan med fordel opsamles om morgenen i en steril ekspektoratkop. Der vil altid ske en tilblanding med materiale fra mundhule og spjældg. På laboratoriet foretages en mikroskopi af materialet, hvorved mængden af tilblandet spjældgsekret bedømmes. Ved aerob dyrkning på forskellige medier ved 37°C kan bakterier isoleres, og svar gives efter 2-3 dage.

**Fæces:** Undersøges med henblik på påvisning af patogene tarmbakterier. Forskellige selektive medier anvendes for at undgå overvækst med normal tarmflora. Prøvematerialet udsås aerobt og mikroaerofilt samt undertiden anaerobt. Inkubation ved 37°C.

**Abscesmateriale:** Bør opsamles og sendes til laboratoriet i form af aspirat og ikke på en pødepind, idet sidstnævnte ikke kan anvendes til primær mikroskopi. Udsås aerobt og anaerobt ved 37°C på blod- og chokoladeagarmedier og besvares efter 2-3 døgn.

**Opbevaring og transport:** Bloddyrkningsudtag i bloddyrkningskolber skal straks anbringes i varmeskab ved 37°C indtil transporten til laboratoriet. Alle øvrige prøver anbringes i køleskab. Særligt

labile bakterier (f.eks. *N. gonorrhoeae*, *Helicobacter* og anaerobe bakterier) kan med fordel opbevares og transporteres i Stuarts transportmedium, som er ilt- og næringsfattigt, således at overvækst med andre bakterier undgås.

### **Ætiologisk diagnose ved mikroskopi:**

Ved pneumoni kan man ved Gram-farvning ses karakteristiske Gram-positive kokker lejret "end-to-end", og med pneumokok antiserum kan kapselsvulstreaktion påvises i det fugtige præparat. Den ætiologiske diagnose *S. pneumoniae* kan herefter stilles. Ved meningitis kan karakteristiske Gram-negative diplokokker lejret "side-to-side" ses. Den ætiologiske diagnose *N. meningitidis* kan herefter stilles.

### **Organisationen af klinisk mikrobiologisk diagnostik i Danmark:**

Alle amter i Danmark, på nær Bornholm, har oprettet klinisk mikrobiologiske afdelinger. Statens Seruminstitut varetager mikrobiologisk diagnostik, hvor et prøvesvar er mindre hastende, og hvor der kræves særlig ekspertise.

## **Infektion, smitteveje og smitemåder**

Patogenitet og virulens: Patogen betyder sygdomsfremkaldende (kvalitativ angivelse), mens virulens er en kvantitativ beskrivelse af en bestemt mikroorganismes evne til at fremkalde infektion, en sum af de enkelte virulensfaktorer. Bakterielle virulensfaktorer kan f.eks. være pili hos *N. gonorrhoeae*, der gør adhæsion til urinvejsepitellet lettere, eller produktion af vævsnedbrydende toxiner.

Endogen infektion: Forårsaget af bakterie tilhørende ens egen normalflora.

Exogen infektion: Forårsaget af en udefra kommende bakterie.

Vigtigste indgangsporte: Naturlige legemsåbninger, herunder øjne, luftveje, mave-tarmkanal, urinveje og kønsorganerne. Desuden er huden en vigtig indgangsport, men forudsætningen for bakterieadgang er her et brud på overfladen.

Vigtige udskillelsessteder: Samme områder som indgangsportene.

Smittekilde: Det sidste sted, hvor bakterierne formerede sig, før de blev overført til mennesket.

Smittevej: Den måde, hvorpå bakterien blev overført fra smittekilde til mennesket.

Smittereservoir: Kan være dyr, som bærer humant patogene bakterier.

"Herd immunity": Antallet af immune individer i en befolkning kan være af en størrelsesorden, så at en bestemt sygdom ikke vil kunne få et epidemisk forløb, fordi der er for "langt" mellem de modtagelige individer, såkaldt "herd immunity". Dette kan f.eks. skyldes vaccination.

## **Infektionspatogenese**

### **Forløbet af en akut invasiv infektion:**

Første trin er adhæsion af bakterien vha. pili og kapsel til receptorer på værtens celler. Andet trin er invasion og multiplikation, som fremmes af bakterielle toxiner. Tredje trin er neutralisation og elimination. Lykkes dette ikke, vil mennesket dø eller få en kronisk infektion.

**Vigtigste mekanisme, der kan medføre svigtende elimination af bakterier:**

Adhæsion af bakterier til fremmedlegemer med samtidig biofilmdannelse. Biofilm er et tykt lag af polysaccharid, der dannes rundt om bakterierne.

Avaskulært væv: Forhindrer immunforsvar og antibiotika i at nå deres mål.

Intracellulært beliggende bakterier: Forhindrer også immunforsvar og antibiotika i at nå deres mål.

Svigtende cellemedieret immunitet: Afgørende for bekæmpelsen af infektioner med *M. leprae*.

Antigeneftersligning: Medfører at organismen ikke opfatter bakterien som fremmed.

Antigenvariation: Gør det svært at mobilisere et specifikt immunrespons på et givet stimuli, idet det hele tiden ændrer sig (f.eks. ved mutationer).

**Karakteristiske bakterielle infektioner ved immundefekter:**

Manglende milt: Disponerer til infektioner med kapsulater bakterier som *S. pneumoniae* og *H. influenzae*.

Agammaglobulinæmi: Samme problem som ved manglende milt.

Manglende produktion af IgA: Disponerer til bakterielle infektioner i luftvejene.

Komplementdefekter: Kan give anledning til sepsis og meningitis med *N. meningitidis*.

B- og T-celle defekter: Giver anledning til alle slags bakterielle infektioner.

Granulocytopeni: Kan medføre en lang række infektioner med både Gram-positive og -negative bakterier.

**Sygehusinfektioner og sygehushygiejne**

Sygehusinfektioner, også kaldet nosokomielle infektioner, er infektioner erhvervet under indlæggelsen på et sygehus. De hyppigste er:

Urinvejsinfektioner med *E. coli*, andre *Enterobacteriaceae* og *Enterococcus* ses hos ca. 6%.

Postoperative sårinfektioner med *S. aureus*, *S. epidermidis* og *Enterobacteriaceae* ses hos ca. 3%.

Luftvejsinfektioner med *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa* og *S. aureus* ses hos ca. 1%.

Hudinfektioner med *S. aureus*, *S. epidermidis* og *Enterobacteriaceae* ses hos ca. 1%.

Isolationsforanstaltninger: Det kan i nogle tilfælde være nødvendigt at isolere patienter, dels når det drejer sig om patienter, der er særligt smittefarlige, og dels når der drejer sig om patienter, der er særligt smittemodtagelige.

Procedurerelaterede forholdsregler: Rutiner, som er alment rettet mod smittespredning, f.eks. anvendelse af handsker ved blodprøvetagning.

Diagnoserelaterede forholdsregler: Kan være brugt af isolationsstuer til patienter med mistænkte eller diagnosticerede særligt smitsomme sygdomme, f.eks. pest.

# Generel mykologi

## **Svampes placering i det universelle fylogenetiske univers:**

Svampe, også kaldet fungi, tilhører grenen eukaryoter sammen med planter, dyr og flageller. Svampe kan være encellede organismer, men - modsat bakterierne - også flercellede. Hyfer er en trådformet dannelse af sammenhængende svampeceller. Hyfer er forgrenede, og mange hyfer i et netværk udgør et mycelium. De sygdomme, som svampe er årsag til, kaldes mykoser.

## **Svampes formering:**

Svampe formerer sig både ved asekuel og ved seksuel sporedannelse. Sporen vil senere blive til den fuldt udviklede svamp. Ved den aseksuelle formering foregår sporedannelsen ved almindelig mitose, mens den seksuelle sporedannelse foregår ved sammensmeltning af haploide celler og senere meiose.

## **Sammensætning af selektivt svampemedium:**

Til dyrkning af svampe bruges selektive medier, idet man ellers vil få overvækst af uønskede svampe og bakterier. For at forhindre bakterievækst kan dyrkning foregå ved pH 4, og det kan tilsættes antibiotika.

## **Toxindannelse:**

Svampe kan danne toxiner, der kan være årsag til forgiftninger eller fremkalde allergi.

# Speciel mykologi

## **Gærsvampe**

### **Candida albicans:**

Morfologi: Efter dyrkning ses Gram-positive runde til ovale knopskydende organismer. Aflange former i kæder kaldes pseudohyfer. Størrelsen er 3-24 µm.

Dyrkning: Dyrkning foretages på specielt substrat, og der går 1-3 dage, førend der ses kolonier.

Forekomst, smittekilde og -veje: *C. albicans* forekommer overalt i naturen og desuden som normalflora på menneskets slimhinder. Den kan overføres ved direkte kontakt, men vil dog sjældent give anledning til infektion. *C. albicans* har en særlig evne til at adhærere til fremmedlegemer.

Sygdom og patogenese: Infektioner med *C. albicans*, candidiasis, ses som hovedregel i forbindelse med nedsat immunforsvar. Svampen er årsag til:

Dermatitis: Viser sig mellem fingre, i lysken, som bleddermatitis hos spædbørn og i mundvigene hos tandprotesebærere. Infektionen præsenterer sig ved rødme og let skeldannelse.

Paronychier: Betændelse af neglene med opblødning af neglevoldene.

Trøske: Infektion i mundhulens slimhinde visende sig ved rødme og ”flødeskindslignende” belægninger. Tilstanden ses oftest hos små børn.

Oesophagitis: Trøske i spiserøret. Ses især hos AIDS-patienter.

Vaginitis: Viser sig som trøske og medfører intens kløen og brænden. Det ses især hos gravide og hos personer med diabetes mellitus.

Bronchitis: Vil ikke primært skyldes *C. albicans*, men svampen vil kunne være med til at forværre eller vedligeholde sygdommen.

Cystitis: Ses især i forbindelse med blærekateter og adskiller sig ikke symptomatisk fra bakteriel cystitis.

Extern otitis: Vil ikke primært skyldes *C. albicans*, idet der tit er tale om en blandingsinfektion.

Disseminerende infektioner: F.eks. septikæmi med efterfølgende meningitis og endocarditis. Ses som regel kun hos personer med stærkt nedsat immunforsvar.

Behandling: Til overfladiske mykoser kan lokalt anvendes nystatin, amphotericin B og azolderivater. Ved mere alvorlige mykoser anvendes systemisk amphotericin B.

### **Cryptococcus neoformans:**

Morfologi: Gram-positive runde til ovale (2,5-8 µm) knopskydende organismer omgivet af en kapsel.

Mikroskopi, dyrkning og antigenpåvisning: Påvisning af *Cr. neoformans* med kapsel i spinalvæske ved mikroskopi lettes efter tusch-tilsætning. Ved dyrkning på specielt medium vil der gå op til 10 dage, førend kolonier ses.

Forekomst, smitekilder og -veje: *Cr. neoformans* er vidt udbredt i naturen. Infektion foregår som regel efter inhalation indeholdende gærsvampen.

Sygdom og patogenese: Giver anledning til cryptococcosis. Efter inhalation kan ses pulmonal cryptococcosis. Herfra kan den spredes videre til CNS og give anledning til meningitis. Desuden ses kutan, knogle eller visceral cryptococcosis. Ofte ses sygdommen hos personer med nedsat immunforsvar.

Behandling: Amphotericin B i kombination med flucytosin i flere uger.

### **Malassezia furfur:**

*M. furfur* er årsag til hudaffektionen pityriasis versicolor, der viser sig som landkortagtige hyper- og hypopigmenteringer samt rødme af især brystet og især øverste del af ryggen.



## Skimmelsvampe

### *Dermatophyter*

#### **Epidermophyton, Microsporum og Trichophyton:**

Forekomst, smittekilder og -veje: Svampene forekommer over hele verden. Nogle er geofile, andre zoofile, og andre igen ses kun hos mennesker. Smitte sker ved direkte kontakt med jord, dyr eller mennesker.

Sygdom og patogenese: Svampene forårsager kun infektion i keratinholdigt væv som hud, hår og negle. Affektionen kaldes tinea og har navn efter lokaliseringen, f.eks. tinea capitis, tinea unguium, tinea cruris, tinea pedis og tinea corporis.

Prøvetagning og påvisning: Prøvematerialet skræbes fra randzonen af hudaffektionerne eller hår og negle. Det opløses i kaliumhydroxid, og der foretages fasekontrastmikroskopi af fugtigt præparat. Svampene kan også dyrkes på specielt medium, hvor kulturerne skal henstå i op til 14 dage.

Behandling: Lokalbehandling med azolderivater er som regel tilstrækkelig. Til udtalte hudforandringer bruges systemisk griseofulvin.

### *Aspergillus*

#### **A. fumigatus:**

Morfologi: Gram-positive (5-6 µm) forgrenede hyfer. Ved dyrkning ses de karakteristisk lejrede knopformede frugtlegemer, der ligner vandstrålen fra en vandhane.

Forekomst, smittekilder og -veje: *A. fumigatus* forekommer i jord, rådne plantedele, støv, luft og kan iagttages som mugkolonier på overgæmte madvarer. Smittevejen er typisk inhalation af støv indeholdende svampen.

Sygdom og patogenese: *A. fumigatus* er årsag til aspergillose. Pulmonal aspergillose ses efter inhalation og kan give akut lungeaspergillose eller kronisk nekrotiserende pulmonal aspergillose med hæmoptyse. En speciel form er dannelse af et aspergillom i lungen, hvilket er vækst af *A. fumigatus* i et præformeret rum, f.eks. i en tuberkel. Der ses desuden infektioner i bihulerne, øregangen, huden og neglene. Sjældent ses dissemineret aspergillose.

Behandling: Intravenøs amphotericin B.

## Svampetroxiner

Aflatoxiner kan dannes under nogle *Aspergillus* svampes vækst på fødevarer i tropen og subtropen og kan måske forårsage levercancer hos mennesker, idet dette er vist hos forsøgsdyr.

## Allergi

Skimmelsvampe (f.eks. *A. fumigatus*) kan være årsag til allergi i luftvejene.

# Generel virologi

## Klassifikation

Definition: Virus er mikroorganismer, hvis genom er nukleinsyre, og som formerer sig inden i levende celler ved at benytte cellernes synteseapparat. Herved produceres elementer, der kan inficere andre celler.

Kriterier til klassifikation:

- ❶ Nukleinsyre og -struktur
- ❷ Nukleinsyrens molekylvægt
- ❸ Virionets størrelse
- ❹ Nukleokapsidets struktur og opbygning
- ❺ Tilstedeværelse af en ydre kappe

## Virus hovedkarakteristika

### Morfologi og nukleinsyre:

Nukleinsyre: DNA eller RNA. Alle DNA-virus indeholder dobbeltstrengt DNA undtagen parvovirus. Alle RNA-virus indeholder enkeltstrengt RNA undtagen reovirus. Positivt strengt RNA kan direkte translateres som mRNA, mens negativt strengt RNA først skal kopieres vha. en i virus medbragt RNA-polymerase til en positiv RNA-streng, der så kan fungere som mRNA.

Kapsid: Proteinkapsel, som omgiver nukleinsyren.

Nukleokapsid: Kapsid sammen med nukleinsyren. I virus med kubiske symmetri findes nukleinsyren inden i kapsidet, mens den i virus med helisk symmetri indgår forbindelse med protein og derved danner nukleokapsidet.

Capsomerer: Morfologiske enheder, som i EM kan observeres på overfladen af icosahedrale virus. De optræder som enzymer og/eller antigener.

Envelope (kappe): Lipidholdig membran, der omgiver visse virus. Den dannes som en evagination af værtscellens kerne- eller cytoplasmamembran under virusreplikationen.

Virion: Betegner hele viruspartiklen, dvs. nukleokapsid + evt. envelope. Alle virus med kubisk symmetri er icosahedrale, dvs. at kapsidet har 20 flader, som alle er lige store ligesidede trekanter. I virus med helisk symmetri er nukleinsyren vha. protein-subunits spundet op i en helix. Dette protein-nukleinsyre kompleks er omgivet af en lipidenvelope. Alle kendte virus med helisk symmetri indeholder RNA. Der findes også virus, som er mere komplekst opbygget.

### Stabilitet:

Stabile virus: Enterovirus, HAV.

Ustabile virus: Rhinovirus

Æterfølsomhed: Æter er et fedtopløseligt stof, hvorfor det kan hæmme aktiviteten af virus med envelope.

Termisk stabilitet: Fleste virus destrueres ved opvarmning til 50-60°C i 30 min. Icosahedrale er almindeligvis relativt varmostabile.

Salte: Forskellige salte har en varmostabiliserende effekt på forskellige typer af virus. Dette udnyttes bl.a. i vacciner.

Størrelse: Små (<40 nm), mellemstor (40-100 nm) og store (>100 nm). Størrelsen bestemmes vha. filtration, ultracentrifugering eller EM.

### **Virusmultiplikation:**

Dyrkning: Værtssystemer til dyrkning af virus: 

- ❶ Kyllingefostre (befrugtede hønseæg)
- ❷ Cellekulturer
- ❸ Levende forsøgsdyr (virus inokuleres heri)

Primær cellekultur: Trypsinbehandlede celler direkte fra værten.

Cellestammer: Celler med normalt diploidd kromosomtallet i første 30-40 passager (dør herefter).

Cellelinier: Typisk cancerceller med heteroploidd kromosomtallet og uendeligt antal passager.

### **Infektionscyklus:**

- ❶ Adsorption: Virus hæfter til receptorer på værtscellen.
- ❷ Penetration: Minder om pinocytose. Hvis virus har en envelope, fusionerer denne med cellemembranen og nukleokapsidet frigives til cytoplasma.
- ❸ Uncoating: Proteinkapslen fjernes (formodentligt vha. cellulære enzymer), og nukleinsyren frigives til cytoplasma (RNA-virus) eller til nukleus (DNA-virus på nær Pox-virus).
- ❹ Proteindannelse: DNA-virus anvender DNA-transkriptaser, som allerede findes i værtscellen. Negativt-strengt RNA-virus medbringer egen RNA-polymerase, mens retrovirus medbringer en revers-transkriptase, der kan danne DNA ud fra RNA. Translationen sker for alle virustyper vha. værtscellens ribosomer. Initialt produceres polymeraser, ligaser, suppressorproteiner og lignende non-strukturelle proteiner, og først senere produceres de strukturelle proteiner, der skal indgå i nye viruspartikler. De strukturelle proteiner transporteres for DNA-virus' vedkommende til kernen.
- ❺ Nukleinsyredannelse: Foregår for RNA-virus' vedkommende i cytoplasma og for DNA-virus' vedkommende i nukleus.
- ❻ Kondensation: Nydannede kapsider kondenseres omkring de nysyntetiserede virusgenomer.
- ❼ Frigørelse: Viruspartiklerne frigøres fra kernen (DNA-virus) eller cytoplasmaet (RNA-virus). Virus med envelope evaginerer enten kernemembranen eller cytoplasmamembranen på vej ud. Dette sker på steder, hvor der er blevet indbygget virusproteiner i membranen.

### **Virus genetik og interaktion:**

Virus-mutanter: Mutation sker enten spontant, ved induktion med kemiske stoffer eller ved bestråling. Mutationsfrekvensen i RNA-virus er meget højere end for DNA-virus, fordi RNA-polymeraser og revers-transkriptaser er meget mindre præcise og mangler "proofreading". En

muteret virus kan f.eks. have ændret temperaturfølsomhed, plaquemorfologi eller værtsforhold, hvilket benyttes i levende virulenssvækkede vacciner.

Genetisk rekombination: En del af virusgenomet splejser med genomet fra et andet virus. Det resulterende afkom vil være genetisk stabilt med forskelligt fra begge de oprindelige virus.

Genomet hos f.eks. infulenzavirus er segmenteret, hvorfor rekombination kan ske indenfor den samme virustype ved, at de enkelte dele af genomet samles på en ny måde (reassortment).

Interferens: Opstår når multiplikationen af et virus hæmmes ved tilstedeværelsen af et andet virus, f.eks. ved interferon-produktion.

### **Interferon:**

Interferoner er artsspecifikke proteiner, der dannes ved forskellige stimuli af mesodermale celler. Interferonerne hæmmer værtscellens ribosomale syntese af virusspecifikke proteiner, hæmmer virusreplikationen, hæmmer cellevækst og -differentiering og stimulerer monocytter og makrofager.

### **Cytopatisk effekt (CPE):**

CPE er karakteristiske ændringer i cellekulturer, forsøgsdyr eller patientmateriale, f.eks. cellelyse, nekrose, dannelse af inklusionslegemer, dannelse af kæmpeceller og dannelse af cytoplasmatiske vakuoler. CPE udnyttes bl.a. i neutralisationstesten.

### **Titrering af virus:**

Koncentrationsbestemmelse af virus i forsøgsdyr eller cellekulturer kan ske ved fysiske eller biologiske metoder.

Fysiske metoder: EM, hæmagglutination, RIA, ELISA.

Biologiske metoder: ❶ Plaque-titrering: Seriefortyndinger af virus tilsættes cellekulturer, som efter en passende inkubationstid vaskes og overhældes med medium + agar. Efter størkning af agaren kan virus ikke spredes i mediet men kun fra celle til celle. Efter nogle dages henstand iagttages områder (plaques), hvor der er sket udvikling af CPE. Titeren kan beregnes ud fra antallet af plaques ved en given fortynding (f.eks. PFU/ml).

❷ Endpoint-titrering: Fast volumen af stigende fortyndinger af virus tilsættes cellekulturer, hvorefter CPE observeres. Titeren angives som TCID-50 og er den reciprokke værdi af den fortynding, som fremkalder reaktion hos 50% af de inokulerede cellekulturer. LD-50 er den reciprokke værdi af den fortynding, der medfører død hos 50% af inokulerede forsøgsdyr.

### **Inhibition af virusmultiplikationen:**

Det ideelle antivirale kemoterapeutikum ❶ virker selektivt på virus uden at påvirke værtsorganismen, ❷ dræber virus i både hvile- og replikationsfasen, ❸ er effektivt i koncentrationer, der kan opnås, hvor virus befinder sig, ❹ er nemt at administrere, ❺ er billigt at fremstille og ❻ medfører kun ringe resistensudvikling.

Aciclovir:

**Virkningsmekanisme:** Phosphoryleres i den herpesvirus-inficerede celle og opkoncentreres derfor heri. Hæmmer herpesvirus DNA-polymerase, hvorved replikationen af virus bremses.

**Indikationer:** Infektioner med herpetoviridae - især herpes simplex og varicella-zoster.

**Bivirkninger:** Ved peroral anvendelse kvalme, opkastning, mavesmerter diarré. Ved intravenøs anvendelse venebeskadigelse, trombosedannelse. Ved lokal anvendelse rødme, udtørring. Ved anvendelse som øjensalve irritation.

**Amantadin:**

**Virkningsmekanisme:** Hæmmer influenzavirus' penetration ind i værtsorganismen.

**Indikationer:** Influenza A infektion efter sygdomsudbrud eller profylaktisk til ikke-vaccinerede målgrupper under influenza-epidemier.

**Bivirkninger:** Kvalme og CNS-symptomer (f.eks. koncentrationsbesvær og søvnforstyrrelser).

**Zidovudin:**

**Virkningsmekanisme:** Nukleosidanalogue og dermed hæmmer af den HIV-specifikke revers-transkriptase.

**Indikationer:** Symptomatisk HIV-infektion.

**Bivirkninger:** Hos AIDS-patienter knoglemarvsdepression med anæmi, trombocyto- og neutropeni. Dyspeptiske gener og hovedpine.

**Indinavir:**

**Virkningsmekanisme:** Hæmning af HIV-specifik protease.

**Indikationer:** Kombinationsbehandling med andre anti-HIV-midler ved fremskreden eller progressiv HIV-infektion.

**Bivirkninger:** Kvalme, diarré, nefrolitiasis, leverpåvirkning og hovedpine.

## **Sygdomsudvikling og symptomer**

### **Inkubationstid:**

Inkubationstiden er den tid, der går, fra smitteoverførslen har fundet sted, til de første symptomer er klinisk erkendelige. Denne kan variere fra få dage (f.eks. rhinovirus) til op til et halvt år (f.eks. rabiesvirus).

### **Patogenese:**

Ved patogenese forstår man omstændighederne ved en sygdoms opståen og udvikling. Nogle virus forårsager sygdom ved indgangsporten, mens de øvrige virus først må spredes i værtsorganismen til deres målorganer, før de medfører sygdom. Denne spredning sker oftest via blod- eller lymfebanen men kan også ske via perifere nerver. I målorganet forårsager virus celledestruktion, hvorved de fysiologiske forandringer, der danner ophav til de kliniske symptomer, finder sted. En del af

symptomerne kan dog også skyldes organismens reaktion på virusinfektionen. Det cellulære immunforsvar aktiveres med lyse af de inficerede celler til følge. Antistoffer mod virale antigener udvikles dog også i løbet af infektionen.

Virulensfaktorer: Ved virulens forstås den pågældende virusstammes evne til at trænge ind i vores celler og fremkalde sygdom. For nogle virusarters vedkommende kendes det gen, som det pågældende virus sygdomsfremkaldende evne.

Værtscellereceptorer: Receptormembranproteiner er i høj grad bestemmende for vores modtagelighed overfor virusinfektioner. Disse værtsbestanddele, der skaber kontakten med pågældende virus som indledning til enten fusion med viruskappen eller endocytose, kendes i detaljer ved nogle få humanpatogene virus. F.eks. for rabiesvirus er det acetylcholinreceptoren på værtscellen og for HIV-virus er det CD4 overflademolekylet på værtscellen.

## Epidemiologi og immunitet

Endemisk forekomst: Virusinfektionen forekommer regelmæssigt uden store sving i incidensen i et bestemt område.

Epidemisk forekomst: Når incidensen pludselig stiger ud over det normale.

Pandemisk forekomst: Hvis epidemien bliver verdensomspændende.

Incidens: Antallet af nye tilfælde i en population i løbet af et givet tidsrum.

Prævalens: Antallet af eksisterende sygdomstilfælde i en population på et givet tidspunkt.

Smittekilde: Det sidste sted, hvor virus formerede sig, inden det blev overført til mennesket. For langt de fleste virus' vedkommende er smitekilden andre mennesker.

Smitteveje:

Fra menneske til menneske: Luftbåren dråbeinfektion (f.eks. Orthomyxoviridae), fæko-oral rute (f.eks. Enterovirus), seksuel kontakt (f.eks. HIV-virus), blodkontakt (f.eks. HBV), hånd-mund, hånd-øje, mund-mund (f.eks. Rhinovirus).

Fra dyr til menneske: Bid (f.eks. Rabiesvirus), luftbåren dråbeinfektion (f.eks. arenavirus), transmission med insekt som vektor (f.eks. ARBO-virus).

## Diagnostik

### Materiale:

Blod: 8-10 ml helblod tappes i glas og transporteres om muligt nedkølet til 4°C.

Respirationsvejssekret: Der podes fra pharynx' bagvæg, og podepinden overføres til transportmedium.

Aspiration: Plaskateter føres via næse ned i pharynx, og der suges materiale over i et plastrør tilsat transportmedium.

Vesikler: Med en injektionssprøjte suges indhold af vesikler op og overføres til glasbeholder evt. tilsat transportmedium.

Spinalvæske: Efter lumbalpunktur overføres spinalvæsken til kølebeholder.

Urin: Urinen lades i prøveglas indeholdende 2 ml transportmedium. Hurtig transport.

Fæces: 3-5 g fæces tages med en ske og anbringes i en lille glasbeholder.

Biopsi: Et vævsstykke overføres til en lille glasbeholder, som tilsættes transportmedium eller glycerol.

## Diagnostiske undersøgelser

### Direkte påvisning:

Prøvetagning: Bør tages i sygdommens akutte stadium og bør sendes nedkølet til laboratoriet hurtigst muligt.

Lysmikroskopi: Vesikelindhold eller biopsi kan undersøges for inklusionslegemer. Urin kan undersøges for cytomegale celler.

EM: Kan anvendes ved pox-, herpes- eller hepatitisinfektioner.

Gelprecipitation: I en gel får antigen og antistof mulighed for at diffundere mod hinanden. Hvis de bindes til hinanden, vil der udfældes antigen-antistof komplekser, hvilket ses som præcipitationslinier i gelen.

Immunfluorescens: Fluorescerende farvestoffer bindes til antistoffer og observeres i fluorescensmikroskop.

Krydset immunoelektroforese: Antistof og antigen anbringes i hver sin brønd. Ved elektroforese vil de bevæge sig mod hinanden og evt. danne præcipitationslinier. Herved kan antigenet i en prøve identificeres.

### Indirekte påvisning:

Prøvetagning: Der tages mindst 8-10 ml helblod. 1. blodprøve tages så tidligt i forløbet som muligt, mens 2. blodprøve tages 2-3 uger senere. Prøverne bør fremsendes nedkølet så hurtigt som muligt. Antistoffer er først påviselige i serum et stykke tid efter, at sygdommen er blevet klinisk erkendelig. Til at begynde med drejer det sig om IgM, der senere erstattes af IgG. For at bekræfte infektion, må der enten kunne måles IgM antistoffer eller ske en stigning i antistoftiteren (almindeligvis 4-fold) i løbet af infektionen.

Hæmagglutinationsinhibition: Patientserum tilsættes erythrocytter og kendte specifikke virusantigener. Hvis serum indeholder antistoffer mod det pågældende virus/antigen, vil der ikke ske agglutination. Den reciprokke værdi af den højeste serumfortynding, der hæmmer agglutination fuldstændig, giver HI-titeren.

ELISA: Et kendt antigen bindes til en fast flade. Herefter tilsættes patientserum, hvoraf overskud afvaskes. Der tilsættes nu enzymerkædet antistof mod humant antistof. Specifikke antistoffer mod det kendte antigen vil herefter kunne påvises ved tilsætning af det substrat, som enzymet katalyserer.

Immunoelktroforese: Antigen tilsættes brønde, der er udboret i en agarplade. Efter flere timers elektroforese tilsættes patientserum, og det iagttages, hvor der sker præcipitation. Herved identificeres specifikke antistoffer i serum.

Neutralisationstest (Nt): Hæmningen af CPE i en cellekultur, der i forvejen er tilsat virus, er udtryk for, at patientprøven indeholder neutraliserende antistoffer imod det pågældende virus. Som kontrol observeres CPE i cellekulturer, hvor virus tilsættes alene.

Complementfixationstest (CF): Patientserum tilsættes et medium indeholdende virusantigen og komplement i underskud. Herefter tilsættes fåreerythrocytter og antistoffer mod disse. Hvis erythrocytterne ikke lyserer, har patienten indeholdt CF-antistoffer mod det pågældende antigen, hvorved komplement i mediet er blevet opbrugt.

## Systematisk virologi - DNA-virus

### Parvoviridae

#### I Gruppens hovedkarakteristika:

Virus: Adeno-associeret virus samt parvovirus B19.

Morfologi: Små (ca. 20 nm). Indeholder som den eneste DNA-virus enkeltstretet DNA. Kubisk symmetri. Ingen envelope.

#### Sygdomsudvikling og symptomer:

Vigtigste sygdomsbilleder: B19-virus er ætiologien til erythema infectiosum. Denne sygdom starter med influenzalignende symptomer af 2-3 dages varighed. Herefter opstår et rødt eksantem i ansigtet, på truncus og på ekstremiteternes strækkesider. En stor del af primærinfektionerne er subkliniske. I efterforløbet af sygdommen kan forekomme forbigående anæmi og ledsymptomer. Føtale infektioner med B19-virus kendes endnu ikke som ætiologi til misdannelser, men de forårsager undertiden hydrops føtalis, aborter eller dødfødsler.

Patogenesen ved anæmien: Skyldes, at forskellige erythroide celler hæmmes, mens dette ikke gælder for monocyt- eller grannulocytforstadier.

Hyppeghed af fosterskader: Ved maternel infektion med B19-virus ses fosterskader hos 5-10%.

#### Epidemiologi og immunitet:

Smittevej: Dråbeinfektion til respirationsveje.

Epidemisk optræden: Med 3-4 års mellemrum.

#### Diagnostik:

Diagnostisk metode: Påvisning af antistoffer ved RIA eller ELISA.

### Papovaviridae

#### Gruppens hovedkarakteristika:



Virus: Humane papilloma- og polyomavirus samt SV 40-virus.

Morfologi: Små (ca. 40 nm). Indeholder dobbeltstretet cirkulært DNA. Kubisk symmetri. Ingen envelope.

Induktion af celletransformation: HPV-genomet består af en "early", en "late" og en "non-coding" region. Svarende til læserammerne i den tidlige region dannes en række proteiner, hvoraf flere er af betydning ved celletransformationer, især E5-, E6- og E7-proteinerne.

Inddeling af papillomavirus: Vha. hybridiseringsteknik og Southern blot kan påvises mere end 70 forskellige papillomavirustyper. De kan opdeles i "high risk" typer (medfører typisk ondartede tumorformer, f.eks. HPV 16 og 18) og "low risk" typer (medfører typisk godartede tumorformer, f.eks. HPV 6 og 11).

Dyrkning: Papillomavirus kan ikke dyrkes i vævskultur, mens dette kun vanskeligt lader sig gøre for polyomavirus.

### **Sygdomsudvikling og symptomer:**

Vigtigste sygdomsbilleder:

Papillomavirus: Er årsag til papillomatøse, stærk forhornede hudtumorer (vorter), hvis udseende afhænger af lokaliseringen. De findes hyppigst på hænder og fødder. Virus kan også være årsag til kondylomer, der typiske overføres ved seksuel kontakt. Kondylomerne er papillomatøse og hvide eller lyserøde.

Polyomavirus: Giver sjældent anledning til progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) hos immunsvækkede patienter. Dette skyldes en infektion af gliacellerne i CNS.

### **Epidemiologi og immunitet:**

Smittekilde: Andre inficerede mennesker.

Smitteveje: HPV spredes ved autoinfektion (kradsning) eller ved direkte eller indirekte kontakt (badegulve, håndklæder og lignende).

### **Diagnostik:**

Metode til direkte påvisning:

Papillomavirus: Typisk DNA-hybridiseringsteknik.

Polyomavirus: F.eks. ELISA.

## **Adenoviridae**

### **Gruppens hovedkarakteristika:**

Humanpatogene virus: Inddeles i grupperne A-F på basis af molekylvægt, struktur af virale polypeptider og viralt DNA.

Morfologi: Mellemstore (80 nm). Indeholder lineært dobbeltstrenget DNA. Kubisk symmetri. Ingen envelope. Kapsidet består af 252 kapsomerer. 240 af disse betegnes hexoner og udgør kanterne og fladerne af kapsidet. De resterende 12 betegnes pentoner og udgør hjørnerne.

Typeantigener: Antigen C: Svarer til fiberen i pentonerne. Der er mindst 41 forskellige typer adenovirus.

Gruppeantigener: Antigen B: Svarer til pentonernes basis.

Multiplikationscyklus: Adsorption, penetration, uncoating, transport til nukleus, inhibition af værtscellens metabolisme, tidlig transskription, tidlig translation, DNA-replikation i nukleus, sen transskription, sen translation, samling af kapsidet, frigørelsen af virus med lyses af cellen.

### **Sygdomsudvikling og symptomer:**

Hyppigste sygdomsbilleder:

Respirationsvejslidelser: Forkøleliseslignende symptomer, pharyngitis eller pneumoni. Hyppigst hos børn. Kun få % af vores akutte respirationsvejslidelser skyldes adenovirus. Særligt modtagelige individer er immunsupprimerede patienter.

Øjensygdomme: Epidemisk keratoconjunctivitis (akut conjunctivitis og hævede lokale lymfekirtler), pharyngoconjunctival feber (feber, conjunctivitis, pharyngitis, hævede cervicale lymfekirtler og medtaget almentilstand).

Tarmsygdomme: Infantil akut gastroenteritis (AGE). Adenovirustyperne 40 og 41 er ætiologi til 5-15% af AGE-tilfælde hos børn under 2 år.

### **Epidemiologi og immunitet:**

Smittekilder: Andre inficerede mennesker, især i den akutte fase., hvor virusudskillelsen er særlig stor.

Smitteveje: Enten fæko-oral eller dråbeinfektion via den respiratoriske rute. Reaktivering er desuden iagttaget hos immunsupprimerede patienter.

Immunitet: Der ses efter overstået infektion neutraliserende IgG-antistoffer, der giver en høj grad af beskyttelse overfor reinfektion med samme virustype.

### **Diagnostik:**

Påvisning af virus: Virus kan isoleres fra hals, conjunctiva, rectum, urin og fæces og dyrkes i humane vævskulturer. Der benyttes immunfluorescens til direkte påvisning.

Serologisk identifikation af typeantigener: ELISA.

## **Herpetoviridae**

### **Gruppens hovedkarakteristika:**

Humanpatogene virus: Herpes simplex virus type 1 og 2 (HSV-1 og 2), cytomegalovirus (CMV), varicella-zoster virus (VZV), Epstein-Barr virus (EBV), humant herpesvirus 6, 7 og 8 (HHV-6, 7 og 8).

Morfologi: Store (120-200 nm). Indeholder dobbeltstrenget DNA. Kubisk symmetri. Omgivet af envelope.

Stabilitet: Er æterfølsom. Stabil ved 4°C og kan derfor overleve i f.eks. køleskab i måneder.

Beslægtethed mellem HSV-1 og 2: Serologisk ses krydsreaktion i 90% af tilfælde. Der ses 50% DNA-homologi mellem de to typer.

Multiplikationscyklus: Adhæsion, penetration, uncoating, transport til nukleus, transskription, translation af både strukturelle og non-strukturelle proteiner, DNA-syntese, samling af nukleokapsid, evagination af kernemembranen, hvorved envelope dannes, frigørelse af virus via tubuli eller via vakuoler.

Gruppeinddeling:

Alpha-herpesvirus: Karakteriseret ved, at virus ikke er snævert værtsspecifik, har en kort reproduktionscyklus, hurtig spredning i cellekultur og tendens til etablering af latente infektioner i nerveceller. Indeholder HSV-1 og 2 samt VZV.

Beta-herpesvirus: Typisk meget værtsspecifikke. Den reproduktive cyklus er lang og den cytopatogene effekt karakteriseret ved dannelse af kæmpeceller med nukleært inklusionslegeme. Indeholder CMV, HHV-6 og 7.

Gamma-herpesvirus: Yderst værtsspecifikke. Desuden specifik for B- eller T-lymfocytter. I den latente fase er virus i lymfoidt væv. Indeholder EBV og HHV-8.

### *ad herpes simplex virus*

#### **Sygdomsudvikling og symptomer:**

Kliniske billeder:

HSV-1 primærinfektion: Talrige små grå-gule vesikler i munden, på læberne og på huden omkring munden. Når vesiklerne brister, danner de små sår. Ses især hos børn.

HSV-1 rekurrense infektioner: Herpes labialis, der er karakteriseret ved små vesikler på læber og omkring munden. Når de brister, efterlader de små sår (forkølelssår). Læsionerne optræder igen og igen med forskellige intervaller.

HSV-2 primærinfektion: Op til 80% er subkliniske, idet tidligere infektion med HSV-1 giver en vis beskyttelse mod sygdomssymptomer. Hos kvinder ses herpeslæsioner på labia og cervix. Tilstanden er smertefuld inkluderende dysuri. Hos mænd er herpeslæsioner fortrinsvis lokaliseret til glans penis og præputiet men kan findes overalt i genitalregionen. Ledsages af feber og hævede regionale lymfeknuder.

HSV-2 rekurrense infektioner: Primærinfektionen ledsages af flere recidiver indenfor det næste år - derefter aftager recidivfrekvensen. Der ses typisk mildere symptomer end ved primærinfektionen.

Alvorlige herpesvirus-betingede sygdomme: Forekommer især hos immunsupprimerede (f.eks. AIDS-patienter). Også herpes neonatorum har ubehandlet en høj mortalitet. Her eksponeres barnet for virus i fødselskanalen.

Latent HSV-infektion: Efter den primære infektion er virus skjult for immunsystemet i sensoriske ganglier og kan formodentligt persistere her i resten af individets levetid. Det virale DNA kan være til stede, dels indbygget i kromosomet, dels indeholdt i episomer i værtscellen. Ved en svækkelse af immunsystemet (f.eks. ved graviditet, menstruation, stress, kulde, varme, lyspåvirkning eller infektioner) kan virus reaktiveres og medføre rekurrente infektioner. Der er to hovedteorier for denne reaktivering: ❶ Den statiske latensmodel (her ”vækkes” det virale genom til virusproduktion, og virus transporteres centrifugalt via nerverne til periferien) og ❷ Den dynamiske latensmodel (her foregår en kontinuerlig produktion af virus fra gangliet, og den generelle/lokale modstandskraft afgør derefter, om det kontinuerlige ”tilbud” af virus fører til klinisk udbrud).

### **Epidemiologi og immunitet:**

Smittekilder: Andre inficerede individer.

Smitteveje: Direkte eller indirekte kontakt (for HSV-2 særlig seksuel kontakt).

Prævalens af antistoffer hos voksne: ca. 90% har antistoffer mod HSV. Primære infektioner med HSV-1 forekommer hyppigst hos børn mellem ½-3 år. Primære infektioner med HSV-2 ses særligt hos personer i den tidlige pubertet.

### **Diagnostik:**

Hurtigdiagnostik: Med ELISA kan virusantigener fra skrabs fra bunden af herpeslæsioner påvises i løbet af timer.

Antistofpåvisning: Bestemmelse af IgG-antistoffer giver oplysninger om immunstatus, foreliggende primær infektion samt om typen af virus.

### **Profylakse og terapi:**

Kemoterapeutika: Aciclovir inhiberer viral DNA-syntese. Kan bruges både lokalt som salve eller øjendråber eller systemisk til behandling af alvorlige infektioner.

### *ad cytomegalovirus*

### **Sygdomsudvikling og symptomer:**

Kongenitte infektioner: I alle aldersklasser dominerer asymptomatiske infektioner. Hos nyfødte ses symptomer kun ved 10% af alle tilfælde. Børnene fødes med lav fødselsvægt, trombocytopeni, hepatosplenomegali, retinitis og neurologiske udfaldssymptomer (f.eks. døvhed). Alvorlige generaliserede infektioner hos fosteret forekommer næsten udelukkende som følge af primær CMV-infektion tidligt i graviditeten hos moderen.

Akkvisitte infektioner: Hos unge voksne giver virus anledning til et mononukleoselignende sygdomsbillede med universel lymfeknudesvulst og splenomegali. Hos nyre- og knoglemarvstransplanterede patienter ses hos ca. 10% symptomatisk infektion karakteriseret ved feber og lymfocytose. Problemet er, at symptomerne minder om en rejektionskrise.

### **Epidemiologi og immunitet:**

Smittekilder: Andre inficerede mennesker.

Smitteveje: CMV udskilles i spyt, urin, sæd, mælk og andre sekreter, men kræver tæt fysisk kontakt. Infektionen kan også overføres med frisk leukocytholdig blod, knoglemarv og donororganer - især nyrer.

Incidens af kongenit CVM-infektion i DK: 1/250 nyfødte.

Incidens af kongenit CMV-syndrom i DK: 1/2500 nyfødte.

### **Diagnostik:**

Direkte påvisning: Virus kan isoleres fra svælgsekret, urin, blod eller afficerede organsystemer og kan herefter dyrkes i fibroblastkulturer, hvor karakteristisk CPE (kæmpeceller med inklusionslegeme) kan observeres. ELISA kan også benyttes. For nyretransplanterede har der vist sig god overensstemmelse mellem forekomst af CMV antigenholdige grannulocytter i blod og aktiv CMV-infektion.

Indirekte påvisning: ELISA. Ved reaktivering/reinfektion ses kun stigning i IgG og evt. IgM.

### **Profylakse og terapi:**

Antiviral terapi: Ganciclovir. Anvendes både profylaktisk og terapeutisk.

### ***ad HHV-6 og 7***

#### **Virus struktur og egenskaber:**

Relation: HHV-6 og 7 er relateret til CMV.

Dyrkning: HHV-6 og 7 kan dyrkes i CD4 T-lymfocytter.

#### **Sygdomsudvikling og symptomer:**

Sygdom: Børnesygdommen exanthema subitum, roseola infantilis (tredagesfeber) karakteriseret ved pludselig indsættende feber, der varer 2-5 dage, fulgt af et lyserødt makulært eksantem, der langsomt afbleges.

#### **Epidemiologi og immunitet:**

Alder for primærinfektion: Typisk 2-4 år gamle børn.

Sandsynlig smittevej: Spyt.

### ***ad varicella-zoster virus***

#### **Sygdomsudvikling og immunitet:**

Inkubationstid: Ca. 14 dage.

Vigtigste symptomer:

Varicella (skoldkopper): Børnesygdom, der hyppigst rammer 3-8 årige. Evt. forudgået af let feber og utilpashed ses små røde pletter, til at begynde med i ansigtet, siden bredende sig til

ekstremiteterne og hovedbunden. Et par dage senere omdannes vesiklerne til skorper, der afstødes uden ardannelse. Efter en uges forløb ses ingen nye udbrud.

Herpes zoster (helvedesild): Skyldes reaktivering af latent VZV. Almindeligvis angribes kun et hudområde svarende til forsyningen af en enkelt sensorisk nerve. Her ses udslæt, der fuldstændig ligner udslættet ved varicella, men samtidig ses brændende paræstesier. Forekommer med tiltagende hyppighed med alderen.

Vigtigste komplikationer: VZV pneumonitis, VZV encephalitis og misdannelser hos foster (ardannelser i huden, afsnøring af lemmer, cerebral atrofi, chorioretinitis og katarakt, ses særligt ved infektion tidligt i graviditeten).

Patogenese: Er i det store og hele ukendt. Primærinfektionen (varicella) er en generaliseret infektion, som antages at løbe gennem tre faser: ❶ Initial etablering af infektion i respirationsveje. ❷ Spredning herfra via monocytter/makrofager. ❸ Infektion af huden samt af neuroner i sensoriske ganglier, hvor virus herefter forbliver latent.

Reaktivering: Formodes at forekomme ved svækket specifik immunitet mod VZV kombineret med generelt svækket immunfunktion pga. høj alder eller immunsuppression. Reaktiveringen involverer normalt et helt ganglie, og virus transporteres centrifugalt til huden.

### **Epidemiologi og immunitet:**

Smittekilder: Andre inficerede personer.

Smitteveje: Direkte kontakt og ved dråbeinfektion fra bristede vesikler, oftest i luftvejene, sjældnere på huden. Patienter er smitsomme fra 3 dage før til 5 dage efter eksantemets udbrud.

Forekomst af varicella: Hyppigst hos børn mellem 3-8 år, sjældent hos voksne. 98-99% af den voksne befolkning har antistoffer mod varicella. Infektionen kan have et alvorligt forløb hos især immunsupprimerede og leukæmipatienter.

Forekomst af zoster: 10% af 70-80 årige lider af zoster.

### **Diagnostik:**

Direkte og indirekte påvisning af VZV: ELISA.

### **Terapi:**

Aktiv immunprofylakse: Svækket levende vaccine giver næsten 100% beskyttelse mod infektion.

Passiv immunprofylakse: Humant immunglobulin fremstillet fra donorer med nyligt overstået zoster. Gives til seronegative risikopatienter.

### ***ad Epstein-Barr virus***

### **Sygdomsudvikling og symptomer:**

Symptomer ved infektiøs mononukleose (IM): Inkubationstiden er 30-45 dage. Der findes almindeligvis et forstadium på 30-45 dage, hvor patienten føler sig tiltagende træt, sløj, har

muskelsmerter og hovedpine. Herefter ses feber, synkesmerter og generel lymfeknudehævelse - især på halsen. Sygdommen er præget af tonsillitis, og i mange tilfælde opstår splenomegali.

EBV-associerede lymfoproliferative sygdomme: Burkitts lymfom, nasopharynx carcinom og Hodgkins T-celle lymfom.

Angrebet organsystem og celler: Lymfesystemet samt milt. EBV har særlig affinitet overfor B-celler.

Patogenese til lymfoblastoide celler i blodet ved IM: EBV medfører aktivering af de inficerede B-celler, som igen medfører polyklonal T-celleaktivering. Derfor ses der mange lymfoblastoide celler i blodet ved IM.

EBV-proteiner, der karakteriserer EBV-infektioner i lymfocytter: F.eks. lymfocyt-detected membrane-antigen (LYDMA), EBV nukleært antigen kompleks (EBNA) og early antigen (EA).

### **Epidemiologi og immunitet:**

Smittekilder: Andre inficerede personer.

Smitteveje: Virus udskilles med spyt i op til et år efter infektion og overføres ved direkte kontakt. Det er anført, at meget tæt kontakt er påkrævet (heraf navnet kysesyge). Herhjemme ses infektionen særligt hyppigt i aldersgruppen 15-25 år.

Forekomst af antistoffer: 90% af 20 årige i DK har antistoffer mod EBV.

### **Diagnostik:**

Påvisning af heterofile antistoffer: Paul-Bunnell reaktionen: Sandsynligvis grundet den polyklonale aktivering af B-celler vil en stor del af EBV-inficerede individer udvikle heterofile agglutiner mod fåreerythrocytter. Paul-Bunnell reaktionen er positiv hos 80-90% i den tredje uge af infektionen og op til tre måneder efter.

Indirekte påvisning: ELISA. IgG kan påvises i op til et år efter infektionen, IgM kun i tre måneder.

### ***ad HHV-8***

#### **Virus struktur og egenskaber:**

Relation: HHV-8 er relateret til EBV.

Maligne lidelser, som HHV-8 er en mulig ætiologisk faktor: Karposis sarkom, abdominale B-celle-deriverede lymfomer.

## **Poxviridae**

### **Gruppens hovedkarakteristika:**

Humanpatogene virus: Variola (udryddet siden 1979), kokoppevirus, abekoppevirus, molluscum contagiosum, paravacciniavirus og orfvirus.

Morfologi: Store (230-300 nm). Indeholder lineært dobbeltstretet DNA. Komplex symmetri. Omgivet af en envelope.

Multiplikation: Foregår i værtcellens cytoplasma og ikke i kernen som for andre DNA-virus' vedkommende.

### **Sygdomsudvikling og symptomer:**

Symptomer ved kokopper: Forekommer primært hos køer. Ved direkte kontakt (f.eks. ved malkning) kan infektionen overføres til mennesket, hvor den giver anledning til lokal læsion (typisk på hænderne), feber og lymfeknudesvulst. Kun sjældent ses generaliseret eksantem.

Symptomer ved abepox: Som for variola: Vesikler og pustler på hud og slimhinder samt generel lymfeknudesvulst. Mortaliteten er på ca. 10%.

Symptomer ved molluscum contagiosum: Små (1-2 mm) gullig-røde, kugleformede dannelser i huden. Den er almindelig hos børn, hvor den er lokaliseret til ansigt og krop. Hos voksne ses affektionen ofte på eller omkring kønsorganerne.

Anvendelse af vaccinia-vaccine-virus: Kan bruges som vektor for fremmede gener, der koder for immuniserende antigener. Fremmed DNA splejses ind i plasmid sammen med vaccinia-thymidinkinase, vaccinia-DNA-sekvenser og en vaccinavirus promotor. Det pågældende plasmid transfekteres derpå ind i celler i cellekulturer. Nydannet vaccinia-virus, der indeholder det pågældende antigen, vil da eventuelt blive dannet ved rekombination i cellekulturen og kan så bruges som vaccine. Der er flere af sådanne vacciner under afprøvning i øjeblikket, men ingen af disse anvendes endnu som rutinevaccination.

## **Onkogene DNA-virus**

Forekomst af virus-DNA i tumorceller: Ved infektion af ikke-naturlige værtsceller formerer virus sig ikke men kan til gengæld transformere cellerne og medføre tumorudvikling. Ved det tumorigene forløb inkorporeres virusgenomet i værtcellens genom, hvorved virusgenerne kan nedarves til værtscellens datterceller (vertikal smitte).

Smitte: Der forekommer ikke horisontal smitte, idet virus jo ikke formerer sig i de transformerede celler. Derimod forekommer som sagt vertikal smitte.

Papillomavirus: Forårsager eksperimentelt og naturligt tumorer hos en lang række pattedyr inklusive mennesker. Der er desuden fundet epidemiologisk sammenhæng mellem forekomst af virus og urogenitale cancer.

Polyomavirus: Forårsager eksperimentelt en række forskellige tumortyper hos forskellige gnavere og transformerer også celler i kultur.

Adenovirus: Er ikke vist at medføre naturlig tumorudvikling.

HSV-2: Kan inducere tumorer hos hamstere og er epidemiologisk blevet forbundet med cancer cervix uteri hos mennesker.

EBV: Kan inducere tumorer hos aber og er epidemiologisk tydelig samt i forbindelse med Burkitts lymfom, nasopharynx cancer og Hodgkins T-celle lymfom.



Hepatitis-B virus (HBV): Tumorceller fra hepatocellulære carcinomer er blevet vist at indeholde HBV, ligesom der også er epidemiologiske holdepunkter for denne sammenhæng.

## Systematisk virologi - RNA-virus

### **Picornaviridae = Enterovirus + rhinovirus**

#### *ad enterovirus*

#### **Gruppens hovedkarakteristika:**

Humanpatogene enterovirus: Poliovirus (type 1-3), coxsackievirus (A type 1-24, B type 1-6) og ehcovirus (type 1-34). Nyopdagede enterovirus hedder blot enterovirus og et nummer (således er der fundet enterovirus type 68-72, hvor type 72 er hepatitis-A virus).

Morfologi: Små (20 nm). Indeholder enkeltstrenget RNA. Kubisk symmetri, hvor kapsidet dannes af proteinkomponenterne VP1, VP2, VP3 og VP4. Ingen envelope.

Virus' stabilitet: Syrestabile. Har ingen envelope og er derfor ikke æterfølsomme. Inaktiveres ved opvarmning til 55°C i 30 min. Stabiliseres af forskellige salte. Alt i alt gør det, at virus kan overleve i spildevand og dermed smitte ad fæko-oral rute.

Baggrund for inddeling af enterovirus: Neutralisationsreaktionen er den vigtigste serologiske metode til typebestemmelse af enterovirus. De epitoper, der kommer stærkest til udtryk i Nt-reaktionen, sidder på VP1 og i mindre omfang på VP2 og VP3.

Hovedfaser i enterovirus' multiplikation: Adhæsion, penetration af cellemembran, frigørelse i cytoplasma, translation (idet RNA er positivt strenget) af stort polyprotein, kløvning af polyprotein til strukturelle og non-strukturelle proteiner, syntese af negativ strenget komplementær RNA-streng vha. RNA-polymerase, replikation af virusgenomet til nye positivt kædede RNA-streng, kapsiddannelse vha. strukturelle proteiner, indsættelse af RNA-genom, frigørelse af virus ved cellyse.

Eksempel på værtscellereceptor for picornavirus: Polio bindes til protein af IgG-superfamilien.

#### *ad poliovirus*

#### **Sygdomsudvikling og symptomer:**

Inkubationstid: Almindeligvis 7-14 dage.

Karakteristiske forløbsformer for infektion:

- ❶ Subklinisk forløb: Forekommer i de fleste tilfælde. Kun 1% af alle infektioner menes at diagnosticeres.
- ❷ Abortivt forløb: Mild infektion med feber, træthed, svimmelhed, opkastning, forstoppelse og pharyngitis.
- ❸ Serøs meningitis: temperaturforhøjelse, hovedsmerter og GI-symptomer samt stivhed i ryg og nakke. Typisk helbredelse uden sequelae.

④ Paralytisk poliomyelitis: Alvorligt forløb, hvor der i løbet af kort tid udvikles slap parese af skeletmuskulaturen pga. destruktion af forhornscellerne. Der ses til tider desuden smertefulde spasmer. Infektionen kan blive livstruende, hvis respirationsmuskulaturen inddrages. Fuld helbredelse ses almindeligvis i løbet af 6 måneder, men paresen kan forblive længe, evt. resten af livet.

Virus' spredning i organismen: Virus træder ind i organismen via munden. Den multipliceres i tonsillerne, i lymfeknuderne på halsen og i tyndtarmen. Herfra spredes den med blodet eller via axonerne i perifere nerver til CNS, hvor neuronerne invaderes. Særligt afficeres motorneuronerne i rygmargens forhorn. I nervecellerne multipliceres virus og medfører derved ødelæggelse af cellerne.

Binding til værtscellereceptor: VP1-proteinerne er lokaliseret til pentamerernes spidser og er adskilt fra VP2 og VP3 af en kløft, som man formoder er bindingsstedet for værtscellereceptormolekyler.

### **Epidemiologi og immunitet:**

Smittekilder: Andre inficerede personer.

Smitteveje: Typisk fæko-oral vha. kontamineret drikke- eller badevand.

Varighed f immunitet: Efter infektion ses livslang immunitet.

### **Diagnostik:**

Patientmateriale: Virus kan som regel kun isoleres fra patienter i begyndelsen af sygdommen. Dette kan ske fra svælget, rectum eller fæces.

Diagnostisk metode: Foruden Nt-reaktionen kan PCR benyttes.

Serologiske undersøgelser: Bruges sjældent.

### **Profylakse og terapi:**

Vaccinationsprogram i DK: Den inaktiverede vaccine gives til børn i alderen 5, 6 og 15 måneder (sammen med difteri-, kighoste og tetanusvaccinen). Den levende, orale vaccine gives til børn i alderen 2, 3 og 4 år. Fordelen ved den levende vaccine er bedre opnået modstandskraft pga. dannelse af både humoral og cellulær immunitet og let administration. Ulemper ved den er risikoen for infektion, der dog er forsvindende lille.

### ***ad coxsackie og echovirus***

### **Sygdomsudvikling og symptomer:**

Vigtigste kliniske manifestationer:

Coxsackie type A kan give anledning til:

Serøs meningitis: Som for poliovirus.

Herpangina: Pludselig indsættende feber, ondt i halsen, anoreksi, dysphagi, opkastninger og mavesmerter. I cavum oris ses karakteristiske vesikler. Sygdommen rammer især små børn.

Hånd-, fod- og mundsyge: Der ses små sår i mund og pharynx og et vesikulært udslæt på håndflader og fodsåler bredende sig til arme og ben.  
Forkølelse.

Coxsackie type B kan give anledning til:

Serøs meningitis: Som for poliovirus' vedkommende.

Myocarditis eller pericarditis.

Neonatal sygdom: Karakteriseret ved spiseværing, opkastning, letargi og i alvorlige tilfælde myocarditis eller pericarditis. Infektionen kan have et hurtigt fatalt forløb.

Echovirus kan give anledning til: Serøs meningitis, eksantemer, forkølelse, neonatal sepsis.

### **Epidemiologi og immunitet:**

Smittekilder: Andre inficerede personer.

Smitteveje: Fæko-oral rute eller ved dråbeinfektion fra de øvre luftveje. Sandsynligvis bidrager fluer også til spredningen.

Forskelle i forekomst: Enterovirus- og echovirus-infektioner ses hyppigst i ulande blandt befolkningsgrupper med lav hygiejnisk standard.

### **Diagnostik:**

Egnet patientmateriale til virusisolering: Svælgsekret, fæces eller CSV.

Subkliniske infektioner: Forekommer ofte.

Diagnostiske metoder:

Coxsackie-virus: Identificeres på basis af patologiske læsioner på babymus.

Echo-virus: Identificeres ved Nt-test. PCR anvendes i stigende omfang til påvisning af enterovirus RNA i især CSV-prøver fra patienter.

### **Profylakse og terapi:**

Vaccination: Er ikke mulig at gennemføre pga. de mange antigene typer af virus.

Profylakse: Generelle hygiejniske forholdsregler, der nedsætter smittespredningen.

### ***ad rhinovirus***

#### **Gruppens hovedkarakteristika:**

Humanpatogene virus: Over 100 forskellige serotyper.

Morfologi: Små (20 nm). Indeholder enkeltstrenget RNA. Kubisk symmetri. Ingen envelope.

Labilitet: Virus er syrelabile, hvilket forklarer hvorfor virus ikke kan isoleres fra fæces.

### **Sygdomsudvikling og symptomer:**

Inkubationstid: 1-3 dage.

Typisk syndrom: Forkølelse (akut rhinitis): Sygdommen debuterer med symptomer fra svælget i form af tørhed, brænden eller irritation. Herefter kommer de nasalstenose, nyseanfald og vandigt sekret fra næsen. Der kan evt. være let medtaget tilstand. Feber ses kun ved sekundær bakteriel infektion. Varigheden af syndromet er ca. en uge. Andre mikroorganismer kan fremkalde et lignende sygdomsbillede, f.eks. corona-, coxsackie- og echo-virus samt mycoplasma pneumoniae.

Virus lokalisation i organismen: Infektionen er begrænset til slimhinde og submucosa i de øvre luftveje.

Benyttet værtscellereceptor: ICAM-1.

### **Epidemiologi og immunitet:**

Smittekilder: Andre inficerede individer.

Smitteveje: Sandsynligvis har selvinokulation efter kontamination af fingrene større betydning end direkte luftbåren smitte.

Sæsonvariation: Optræder specielt om vinteren. Det er endnu ikke afklaret, om afkøling disponerer til infektion.

Erhvervet immunitet: Infektion giver anledning til dannelse af antistoffer såvel i serum (IgM og IgG) som i luftvejssekret (IgA). Antistofferne er kun rettet mod den samme serotype og persisterer kun i kortere tid, hvorfor reinfektion med samme virustype kan forekomme på et senere tidspunkt.

### **Profylakse og terapi:**

Vaccination: Er ikke praktisk gennemførlig pga. de mange serotyper og pga. antistoffernes korte tilstedeværelse i nasalsekret.

### ***ad aphovirus (mund- og klovsyge virus)***

Vigtigste medlem i denne genus: Cardiovirus, som er musepatogen. Inficerer yderst sjældent mennesker.

## **Reoviridae**

### ***ad rotavirus***

### **Gruppens hovedkarakteristika:**

Virus' forekomst: Meget nært beslægtede virus findes hos de fleste pattedyr.

Morfologi: Middelstore (75 nm). Indeholder som den eneste RNA-virus dobbeltstrengt RNA, der forekommer i 11 segmenter. Kubisk symmetri med et indre og et ydre kapsid, der er adskilt fra hinanden. Ingen envelope.

Stabilitet: Rotavirus er usædvanligt resistente overfor de fleste fysiske og kemiske påvirkninger. Ætylalkohol (95%) er et effektivt desinfektionsmiddel overfor virus.

Lokalisation af gruppeantigen: I indre kapsidlag.

Lokalisation af typeantigen: I ydre kapsidlag.

Humane medlemmer: Ses i gruppe A, B og C.

### **Sygdomsudvikling og symptomer:**

Inkubationstid: 2-4 dage.

Karakteristiske symptomer: Sygdommen debuterer med diaré, feber og mavesmerter fulgt af opkastninger og evt. dehydrering. Typiske fuldstændig helbredelse i løbet af 3-5 dage. Rotavirus er årsag til hovedparten af diaré-tilfælde hos børn over hele verden. Omkring 50-60% af alle tilfælde af akut gastroenteritis (AGE) på hospitaler forårsages af rotavirus. Adeno- og astrovirus kan være årsag til lignende symptomer hos børn.

Formering i organismen: Sker i tyndtarmens vili.

### **Epidemiologi og immunitet:**

Smittekilder: Andre inficerede mennesker.

Smitteveje: Via den fæko-orale rute.

Varighed af virusudskillelse i fæces: 8-10 dage.

Ramte aldersgruppe: Infektionen ses typisk hos børn mellem 6 måneder og 12 år.

Forekomst: Rotavirusinfektioner forekommer epidemisk (sjældent) eller endemisk (almindeligvis).

### **Diagnostik:**

Egnet patientmateriale: Fæces.

Diagnostisk test: Immundiffusion.

## **Caliciviridae**

### **Gruppens hovedkarakteristika:**

Virus: Norwalk agent og Hepatitis-E virus.

Egenskaber ved Norwalk agent: Norwalk agent klassificeres som et calicivirus ud fra fund vedrørende morfologi, vægtfylde og enkeltkædet RNA med positiv polaritet. Det er et lille virus (27-32 nm) med kubisk symmetri.

### Sygdomsudvikling og symptomer:

Norwalk agent: Vigtig årsag til epidemisk optrædende AGE.

Hepatitis-E virus: Årsag til enteralt overført nonA-nonB-hepatitis.

### Epidemiologi og immunitet:

Smittekilder: Andre inficerede personer.

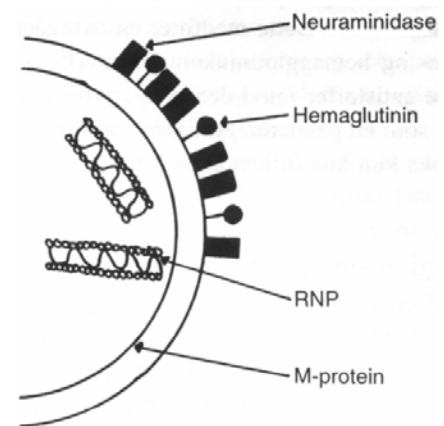
Smitteveje: Fæko-oral rute via kontamineret drikkevand eller fødevarer.

## Orthomyxoviridae

### Gruppens hovedkarakteristika:

Humanpatogene influenzavirus: Influenza A, B og C. Influenza A forekommer også hos dyr som fugle, grise og heste.

Morfologi: Middelstore (90 nm). Indeholder enkeltstretet RNA segmenteret i 8 segmenter. Nukloproteinet RNP er associeret til det type-specifikke S-antigen. På basis af S-antigen inddeles orthomyxoviridae i typerne A, B og C. Uden om nukleoproteinet findes et proteinlag, hvori matrixproteinet (M-protein) sidder, og uden om dette er et dobbeltlag af lipid (envelope). Herfra afgår to forskellige proteinkomponenter: Hemagglutinin (ansvarlig for virus' agglutination til erythrocytter) og neuraminidase (ansvarlig for virus' destruktion af cellereceptorer).



Orthomyxovirus' struktur

Inddeling: Influenzavirus inddeles i type A, B og C på baggrund af NP og M-protein, mens type A underinddeles i subtyper på baggrund i antigenforskelle mellem hemagglutinin og neuraminidase.

Virus stabilitet: Influenzavirus er relativt labile. De inaktiveres af pH 3, fedtopløselige midler og af opvarmning til 60°C i 30 min.

Hovedfaser i infektionscyklus: Adhæsion, receptormedieret endocytose, frigørelse af nukleokapsid i cytoplasma, transport af nukleokapsid til nukleus, transskription (idet RNA har negativ polaritet), translation, samling af virus i cytoplasma, afsnøring af virus fra cellen.

### Sygdomsudvikling og symptomer:

Inkubationstid: 1-2 dage.

Hovedsymptomer ved influenza: Kulderystelser, feber, stærk hovedpine, hæshed, tør hoste, medtaget almentilstand.

Alvorlige komplikationer: Sjældent ses myocarditis, meningoencephalitis, polyradiculitis (hurtig indsættende lammelse) eller polyneuritis.

Virus' indgangsport i organismen: Øvre luftveje via dråber eller dråbekerner.

Virus lokalisation under opformering: Cylinderepitelet i øvre luftveje.

### **Epidemiologi og immunitet:**

Smittekilder: Andre inficerede mennesker eller evt. inficerede fugle, grise eller heste.

Smitteveje: Luftbåren dråbeinfektion.

Ramte aldersgrupper: Alle aldersgrupper rammes af influenza, men det er særligt hos ældre og spædbørn, at infektionsforløbet er alvorligst.

Infektionens epidemiske natur: Influenza A epidemier forekommer hvert 2-3 år, mens influenza B epidemier forekommer hvert 3-6 år. Influenza C optræder kun sporadisk. En epidemi forløber således, at toppen nås i løbet af 2-3 uger, hvorefter kurven falder igen de næste 4 uger.

Mekanismer, der ligger til grund for den antigene variation:

Antigen drift: Punktmutation i virus' RNA. Dette kan evt. medføre en virusepidemi.

Antigen shift: Rekombination eller reassortment af virusgenomets segmenter. Dette medfører dybtgående ændringer i opbygningen af neuraminidase- og hemagglutininkomponenterne, som evt. kan føre til en pandemi.

Antistoffers betydning: I tilslutning til primærinfektionen dannes der IgA-, IgM og IgG-antistoffer. Patientens resistens overfor reinfektioner er relateret til såvel IgA som IgG i sekret, hvor mængden af IgA dog er langt størst. Sekret-IgA-antistoffer kan påvises 14 dage efter sygdomsstart og persisterer i 3-5 måneder herefter. Antistofferne beskytter mod reinfektion med samme type og subtype.

Nedkæmpelse af virusinfektionen: Både interferon og cellulær immunitet (både CD4 og CD8) er vigtig for bekæmpelsen af virus.

### **Diagnostik:**

Egnet patientmateriale: Sekret fra respirationsvejene.

Serologisk diagnostik: Da mange raske mennesker har antistoffer i serum kræves en 4-fold stigning i antistoftiteren, før end at diagnosen er sikker.

Hurtigdiagnostisk metode: Hæmadsorption.

Indirekte påvisning: HI- eller Nt-reaktionen.

### **Profylakse og terapi:**

Vaccine: I Danmark anvendes en formalindræbt helcellevaccine. Vaccinen beskytter kun 75%, og immuniteten varer kun et halvt år. Den gives, hvis en alvorlig epidemi er i anmarch, til svækkede personer, spædbørn, ældre personer og personale på livsvigtige offentlige institutioner. På internationalt plan findes et overvågningsprogram, der både omfatter mennesker og dyr, så man hele tiden ved, hvilke typer og subtyper, der er i omløb.

Kemoterapi: Amantadin er vist at have antiviral effekt overfor influenza A virus.

## Paramyxoviridae

### Gruppens hovedkarakteristika:

Humanpatogene influenzavirus: Parainfluenzavirus, parotitisvirus (fåresygevirus), morbillivirus (mæslingevirus) og respiratorisk syncytial virus (RSV).

Morfologi: Store (150-300 nm). Indeholder enkeltstrenget RNA. Helisk symmetri. Er omgivet af envelope, der bærer to typer glykoprotein, HN (har hemagglutinin- og neuraminidaseaktivitet) og F (fusionsprotein med hæmolytisk aktivitet).

Forskellige antigene typer:

Parainfluenzavirus: 4, hvoraf kun 1-3 er humanpatogene.

Parotitisvirus: 1

Morbillivirus: 1

RSV: 2

Karakteristiske CPE: Flere af virus giver anledning til syncytiedannelse (ved fusion mellem inficerede og ikke inficerede celler) og cytoplasmatiske inklusioner i inficerede celler.

Sted for multiplikationen: Foregår for parainfluenza- og parotitisvirus' vedkommende i cytoplasma.

### *ad humane parainfluenzavirus*

### Sygdomsudvikling og symptomer:

Sygdom: Hos mindre børn kan parainfluenzavirus give anledning til laryngotrachitis, bronchitis, brochiolitis eller pneumoni. Reinfektion senere i livet vil som regel kun medføre afrebril forkølelse eller et subklinisk forløb. I en alder af 10 år har de fleste børn været udsat for alle tre typer virus.

### Epidemiologi og immunitet:

Smittekilder: Andre inficerede personer.

Smitteveje: I overvejende grad dråbeinfektion og undertiden kontaktinfektion.

Sygdommens optræden: Epidemisk (sjældent) eller endemisk (almindeligvis).

Antistoffers betydning: Tilstedeværelse af antistof i serum beskytter ikke imod infektion. Derimod giver sekretorisk IgA i næse/svælg-sekret delvis beskyttelse i nogle måneder.

### Diagnostik:

Diagnostisk hurtigmetode: ELISA eller immunofluorescensmikroskopi.

### *ad parotitisvirus*



**Sygdomsudvikling og symptomer:**

Inkubationstid: 12-25 dage.

Vigtigste symptomer ved parotitis epidemica: Først ses utilpashed og temperaturstigning, og efter et par døgn bliver den ene eller begge parotisglandler hævet. Patienten bliver er desuden alment medtaget. Sygdommen klinger af i løbet af en uges tid.

Komplikationer ved parotitis epidemica: Affektion af meninges og/eller kønskirtler ses hos ca. ¼ af patienterne med fåresyge. Testesaffektionen ses oftest hos unge mænd og medfører forbigående aspermi og ved dobbeltsidig affektion infertilitet. Andre komplikationer er døvhed, arthritis, myocarditis og encephalitis.

Sandsynlig patogenese: Indgangsporten er epitelceller i øvre respirationsveje. Efter multiplikation her og svarende til lokale lymfekirtler, optræder en kortvarig viræmi med spredning af virus til forskellige organer inklusive gl. parotis.

**Epidemiologi og immunitet:**

Smittekilder: Andre inficerede mennesker. Ca. 1/3 af alle tilfælde er subkliniske og har stor betydning for udbredelsen af smitten.

Smitteveje: Virus erhverves ved dråbeinfektion.

Ramt aldersgruppe: Infektionen ses hyppigst hos skolebørn og unge voksne.

Varighed af immunitet: Livslang efter infektion. IgM antistoffer persisterer i 2-3 måneder efter sygdomsforløbet.

**Diagnostik:**

Egnet prøvemateriale: Virus kan isoleres fra sput, CSV eller urin inde for 4 dage efter sygdommens udbrud.

Diagnostisk rutinemetode: Da parotitisvirus er vanskelig at dyrke, udgør antistofpåvisning (specielt af IgM-antistoffer) den vigtigste rutinediagnostiske metode.

**Profylakse:**

Vaccination i DK: MFR-vaccinen (mæslinge-, fåresyge- og rubella-virus) gives i 15 måneders og i 12 års alderen.

***ad mæslingevirus*****Virus' hovedkarakteristika:**

Viruspartiklens hovedbestanddele: Helisk nukleokapsid omgivet af en lipid-envelope.

**Sygdomsudvikling og symptomer:**

Inkubationstid: 8-10 dage.

Symptomer ved mæslinger: Efter et initialstadium på 13-14 dage med feber, conjunctivitis, lysskyhed, laryngitis, tracheobronchitis, snue og hæshed udvikles et eksantem bestående af 1-2 mm store røde pletter. Eksantemet forsvinder igen i løbet af 3-5 dage, og feberen falder. Herefter bedres symptomerne.

Bakterielle komplikationer: Bronchopneumoni og otitis media.

Virale komplikationer:

Pneumoni.

Myocarditis: Ses hos ca. 5%.

Meningoencephalitis: Langt den alvorligste komplikation. Ses hos ca. 1 promille. Barnet bliver somnolent, får feber, kramper og parese.

Subakut, sclerocerende panencephalitis (SSPE): Langsomt progredierende demyelinisering i CNS.

Fosterdød: Ved infektion af gravide kvinder er der risiko for infektion af fosteret, som dermed kan gå til grunde.

Patogenese: Indgangsporten er respirationsvejene. Virus opformerer i lokale lymfeknuder, hvorefter de spredes med blodet til resten af organismens lymfoide væv. Her sker en sekundær opformering og nogle dage efter en sekundær spredning til hud og slimhinder, hvor epidermis og endothel inficeres. Den mest sandsynlige patogenese for SSPE er en autoimmun reaktion.

### **Epidemiologi og immunitet:**

Smittekilder: Andre inficerede personer. Patienten er smittefarlig fra sygdommens begyndelse til 5 dage efter eksantemets udbrud.

Smitteveje: Overføres luftbåren med dråber eller dråbekerner.

Epidemisk optræden: I uvaccinerede befolkningsgrupper ses epidemier hvert 2-3 år afhængigt af befolkningstætheden.

Immunitetens varighed: Livslang efter overstået infektion. Særligt det cellulære immunforsvar har betydning for nedkæmpelse af infektionen.

### **Diagnostik:**

Direkte påvisning: FA-teknik ved brug af monoklonale antistoffer.

Indirekte påvisning: ELISA. Der kræves en 4-fold titerstigning eller påvisning af specifikke IgM-antistoffer.

### **Profylakse og terapi:**

Vaccination i DK: MFR-vaccinen (mæslinge-, fåresyge- og rubella-virus) gives i 15 måneders og i 12 års alderen.

Passiv immunisering: Sygdomsforløbet kan svækkes vha. passiv immunisering i form af gammaglobulin givet im. Dette anvendes til gravide og børn fra 4 måneder til 2 år.

### *ad respiratorisk syncytial virus (RSV)*

#### **Sygdomsudvikling og symptomer:**

Vigtigste sygdomsbilleder: Virus er den vigtigste ætiologi til nedre akutte respirationsvejslidelser hos børn under 1 år - især til bronchiolitis og pneumoni. Hos ældre børn og voksne er infektionen begrænset til de øvre luftveje og ligner mest forkølelse eller influenza. Gentagne infektioner forekommer, men de bliver af mildere og mildere karakter.

#### **Epidemiologi og immunitet:**

Smittekilder: Andre inficerede personer.

Smitteveje: Virus overføres ved dråbeinfektion især via personale på børneinstitutioner og hospitaler.

Patientgrupper med alvorligt klinisk forløb: F.eks. immunsupprimerede, transplanterede patienter.

Sygdommens forekomst: RSV-sygdommen forekommer typisk epidemisk med årlige epidemier af 3-4 måneders varighed.

#### **Diagnostik:**

Hurtigdiagnostisk metode: ELISA eller FA-teknik.

#### **Profylakse og terapi:**

Begrænsning af nosokomial spredning: F.eks. forbedret håndhygiejne.

Kemoterapi: Ribavirin har været anvendt som aerosol og har vist at medføre klinisk bedring.

## **Rhabdoviridae**

#### **Gruppens hovedkarakteristika:**

Humanpatogen virus: Rabiesvirus

Morfologi: Stort stavformet virus (70 x 175 nm). Indeholder enkeltstrenget RNA. Helisk symmetri. Er omgivet af en envelope, der overalt er dækket af et stort glykoprotein kaldet overfladeprotein-G.

Antigenvariation: Kun én antigen hovedtype forekommer.

Hovedtræk i multiplikation: Foregår som andre kappeklædte virus med negativ polaritet.

#### **Sygdomsudvikling og symptomer:**

Inkubationstid: Fra 7 dage til et år.

Væsentlige kliniske symptomer:

Hos dyr: Først ses feber, ændret karakter, herefter tiltagende irritabilitet og nervøsitet. Dernæst får dyret fråde om munden og begynder at bide for til sidst at blive paralytisk, gå i koma og dø.

Hos mennesker: Først tiltagende utilpashed, hovedpine, svimmelhed, kvalme, opkastning. Herefter ses en fase med tiltagende urolighed og nervøsitet samt spasmer og synkebesvær. Der ses tåre- og spytflåd. Efterhånden tiltager kramperne, og til slut går sygdommen evt. over i et paralytisk stadium, og patienten dør.

Patogenese: Virus opformerer lokalt i muskelceller og bindevæv efter overførsel ved dyrebid. Herefter spredes virus med perifere nerver til CNS. Her sker en yderligere opformering, og virus spredes nu til flere andre organer via perifere nerver - bl.a. spytkirtlerne.

### **Epidemiologi og immunitet:**

Dansk reservoir for virus: I Jylland katte, råvildt og ræve. I hele landet flagermus.

Smitteveje: Mennesket får sygdommen efter at være blevet bidt af inficeret dyr.

### **Diagnostik:**

Metode til hurtig diagnostik på materiale fra smitekilden: Aflivning af dyr og undersøgelse af hjernesnit vha. FA-teknik.

### **Profylakse og terapi:**

Vaccination: Rabiesvaccine består af dræbte rabiesbaciller og gives ved mistanke om infektion (sammen med humant rabies immunoglobulin) eller profylaktisk før rejse til område med høj forekomst af rabies.

Profylaktiske indgreb: Vaccination af tamdyr og udryddelse af potentielle rabiesbærere.

## **Retroviridae**

### **Virusfamiliens hovedkarakteristika:**

Genus: Lenti- (HIV 1 og HIV 2) og oncovirus (HTLV-1 og 2)

Morfologi af HIV-virus: Store (100-120 nm). Indeholder to stk. ens positivt enkeltstrenget RNA. Det kubiske nukleokapsid omgives af et icosahedralt kapsid, der igen er omgivet af en envelope.

HIV-virus' stabilitet: Virus dræbes af de fleste desinfektionsmidler og af ekstreme pH-værdier. I sekreter (tårer, spyt) er virus meget lidt stabilt og overlever næppe længe nok her til at udgøre en smittefare.

Antigene typer: HIV 1 (forekommer især i Europa) og HIV 2 (forekommer især i Vestafrika).

Hovedfaserne af retrovirus multiplikation: Adsorption, penetration, uncoating vha. cellulære enzymer, dannelse af DNA ved revers transskription af RNA-genomet, integration af virus-DNA i værtsgenomet, transskription, translation, syntese af RNA-genom, samling af kapsid, frigørelse af virus og evt. lyses af værtscellen.

Genomsegmenter i HIV-provirus-DNA: Gag (group antigen  $\Rightarrow$  strukturelle proteiner), pol (polymerase  $\Rightarrow$  polymerase, integrase, protease) og env (envelope  $\Rightarrow$  envelopeproteiner).

### *ad lentivirus*

#### **Sygdomsudvikling og symptomer:**

Inkubationstiden ved AIDS: Fra et par måneder til mange år.

Diagnostiske hovedkriterier ved AIDS: Tilstedeværelse af HIV-antigen eller -antistof samt sygdom/symptomer, der er forlignelige med defekt af det cellulære immunpræparat.

Opportunistiske infektioner ved AIDS:

Lunger: Pneumocystisk carinii (paracit)

Tarm: Kryptosporidier.

Cerebrum: Toxoplasma (paracit).

Patogenetiske mekanismer ved destruktion af T-hjælper celler: Efter lang periode med latens, sker der pludselig en lytisk produktion af virus, der jo er lokaliseret til CD-4 T-lymfocytterne.

#### **Epidemiologi og immunitet:**

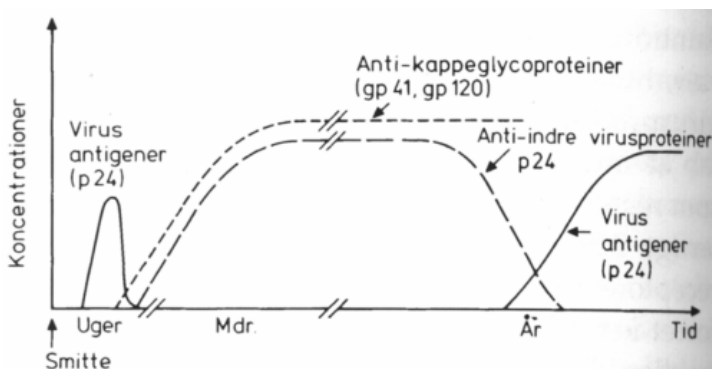
Smittekilder: Andre personer med HIV.

Smitteveje: Tæt seksuel kontakt eller blodkontakt.

Forhold mellem symptomatiske og asymptomatiske infektioner: Lille pga. effektiv behandling, der kan holde virus i skak i mange år.

Antal HIV-smittede i Danmark: Ca. 4000 er diagnosticeret med HIV.

Optræden af HIV-antistof og -antigen i blodet hos en HIV-inficeret patient:



#### **Diagnostik:**

Påvisning af HIV-Ag: ELISA

Påvisning af HIV-Ab: ELISA

Påvisning af HIV-RNA: Western blot.

### **Profylakse og terapi:**

Profylaktiske foranstaltninger mod HIV-smitte: Varmebehandling og screening af donorblod. Anvendelse af kondom ved samleje.

Eksempler på antivirale stoffer: Zidovudin (revers transkriptase hæmmer) og indinavir (HIV-specifik proteasehæmmer).

### ***ad oncovirus***

### **Sygdomsudvikling og symptomer:**

HTLV-1: Kan medføre T-celle leukæmi og tropisk spastisk parese.

HTLV-2: Kan medføre hårcelle-leukæmi.

Oncovirus transformerende evne: I modsætning til onkogene DNA-virus, der jo kun kan smitte vertikalt (dvs. fra forældre til barn), kan retro-oncovirus både transmitteres horisontalt (dvs. fra person til person) og vertikalt, idet virus er i stand til at formere sig i de inficerede celler.

### **Epidemiologi og immunitet:**

Smitteveje for HTLV-1-infektioner: Via inficerede lymfocytter, der overføres enten transplacentalt, i modermælk, i sæd eller ved blodtransfusion.

Risikogruppe for infektioner med HTLV-1 og 2: Stiknarkomaner.

## **Arbo- og robovirus**

### **Definition:**

Arbovirus: "Arthrode-borne virus". Kan inficere såvel en artropod (f.eks. en myg) som et hvirveldyr (f.eks. et menneske). Giver anledning til arbobetinget zoonose. Eksempler på familier: Toga- og flaviviridae.

Robovirus: "Robodent-borne virus". Medfører ikke-arbobetingede zoonose, hvor overførsel af infektionen sker ved kontakt mellem menneske og dyr (f.eks. en gnaver). Eksempler på familier: Arena- og filoviridae.

### ***ad togaviridae***

### **Gruppens hovedkarakteristika:**

Genus: Alfa- og rubivirus. Den eneste togavirus, som ikke er et arbovirus, er rubivirus eneste medlem: Rubellavirus.

Morfologi: Små (50 nm). Indeholder enkeltstrenget RNA. Er omgivet af en envelope.

**Sygdomsudvikling:**

Antigen variation: Rubellavirus forekommer kun i én antigen hovedtype.

**Sygdomsudvikling og symptomer:**

Inkubationstid for akkvisit rubella (røde hunde): 16-18 dage.

Symptomer ved akkvisit rubella: Der ses et karakteristisk eksantem bestående af små, blegrøde pletter, begyndende i ansigtet og bredende sig til kroppen. Forud for eksantemet ses hævede lymfeknuder, manglende appetit, conjunctivitis, rødme i fauces og oftest temperaturstigning. Eksantemet står på i op til 4 dage. Den viræmiske fase går fra ca. 7-17 dagen efter infektionens start.

Komplikationer ved akkvisit rubella: Ca. halvdelen af voksne kvinder med rubella får komplicerede arthralgier. Som relativt sjældne komplikationer ses thrombocytopeni med blødninger i hud og slimhinder samt akut encephalitis.

Symptomer ved kongenit rubella: Ved primær maternel infektion med rubella, kan fosteret inficeres i uterus. Specielt hvis infektionen sker i løbet af de første 3 svangerskabs måneder, er der stor risiko for, at barnet fødes med fosterskader. Disse inkluderer bl.a. hjertefejl, øjendefekter, hjerneskader, høreskader og væksthæmning.

Patogenese ved akkvisit rubella: Indgangsporten for virus er luftvejene, hvor der sker en virusopformering og en efterfølgende spredning med blodet til lymfekirtlerne. Her sker en sekundær opformering fulgt af en sekundær spredning til hud og slimhinder.

Patogenese ved kongenit rubella: Smittespredningen sker transplacentært. Primært inficeres sandsynligvis endothelceller i små blodkar i chorion. Disse celle løsnes og føres til forskellige organer, hvor infektion i karrene vil medføre tromboser samt multiple små nekroser. Desuden vil rubellainfektion af parenchymceller medfører en hæmning af celledelingen.

**Epidemiologi og immunitet:**

Smittekilder og smitteveje: Infektionen overføres ved dråbeinfektion fra såvel syge som raske smittebærere. Op imod 50% af infektionerne forløber subklinisk. Børn med kongenit rubellainfektion er smittefarlige i op til ½ år efter fødslen.

Immunitetens varighed: Livslang.

**Diagnostik:**

Metode til måling af antistoffer mod rubellavirus: Ved ELISA kan man skelne mellem IgG og IgM og dermed afgøre, om infektionen er af ny eller ældre dato.

**Profylakse og terapi:**

Vaccination i DK: MFR-vaccinen (mæslinge-, fåresyge- og rubella-virus) gives i 15 måneders og i 12 års alderen. Hos nogle få % af de vaccinerede ses bivirkninger i form af arthralgier eller feber.

*ad flaviviridae*

**Familiens hovedkarakteristika:**

Vigtigste humanpatogene virus: Gul feber virus, Dengue-feber virus, Japansk-B encephalitis virus (JBE-virus), russisk forårs sommer virus og centraleuropæisk encephalitis (CEE).

Morfologi: Små (50 nm). Indeholder enkeltstrengt RNA. Multiplikationen foregår i cytoplasma.

**Sygdomsudvikling og symptomer:**

Dominerende kliniske symptomer:

Gul feber virus: Varierende sygdomsforløb, der kan være subklinisk. I alvorlige tilfælde ses temperatursvingninger, ikterus, proteinuri samt hæmorrhagiske manifestationer, hvor blødninger fra mavetarmkanalen kan forekomme. Ofte bifasisk sygdomsforløb.

Dengue-feber virus: Feber, dedolationer (ukarakteristiske smerter i kroppen), eksantem, lymfadenitis, shock og hæmorrhagier.

CEE-virus: Bifasisk sygdomsforløb begyndende med et influenzalignende sygdomsbillede, der efterhånden afløses af meningo-encephalitis med paralyse.

**Epidemiologi og immunitet:**

Vektor og reservoir:

Gul feber virus: Vektor er myg. Reservoiret er myg og inficerede mennesker.

CEE-virus: Vektor er blodsugende flåter. Reservoir udgøres af en række dyrearter, bl.a. mus, grævling, hjort, ged og kvæg.

Endemiske områder:

Gul feber virus: Sydamerikas og Afrikas jungler.

Dengue-feber virus: Mellem- og Sydamerika, Afrika og Østen.

JBE-virus: Kina, Korea, Sydøstasien og Indien.

CEE-virus: Centraleuropa.

**Profylakse:**

Eksisterende vacciner: Gul feber-, JBE- og CEE-vaccine. Gul feber vaccinen består af en levende, svækket virus, der giver immunitet i mere end 10 år (nok snarere 20-30 år).

***ad bunyaviridae*****Familiens hovedkarakteristika:**

Virustyper: Genus phlebovirus er et arbovirus, mens genus hantavirus er et robovirus.

Humanpatogene virus:



Phlebovirus: Sandfluefebervirus

Hantavirus: Hantaanvirus, puumulavirus og hantavirus pulmonary syndrome (HPS).

Morfologi: Mellemstore (90-100 nm). Indeholder enkeltstrenget, segmenteret RNA med både positiv og negativ polaritet. Helisk symmetri. Omgivet af en envelope.

Transskription: Der forekommer både "reassortment" (pga. segmenteret genom) og "ambisence" (dvs. at genomer både indeholder RNA med positiv og negativ polaritet).

### **Sygdomsudvikling og symptomer:**

Koreansk hæmorrhagisk feber: Skyldes hantaanvirus. Symptomerne er feber, opkastninger, hæmorrhagiske manifestationer, proteinuri, shock og evt. nyresvigt.

Nefropatia epidemica (NE): Skyldes puumulavirus. Bifaset sygdomsforløb med indledende influenzalignende fase fulgt af en fase præget af nyreinsufficiens.

### **Epidemiologi og immunitet:**

Naturligt reservoir:

Koreansk hæmorrhagisk feber: Mus eller rotter.

NE: Rødmus.

Smittevej ved NE: Via myg.

### **Diagnostik:**

Diagnostisk test for NE: Påvisning af antistoffer ved FA-teknik.

### ***ad arenaviridae***

### **Familiens hovedkarakteristika**

Virus: Både Junin- og Lassa-feber virus er robavirus.

Nukleinsyres art: Enkeltstrenget RNA, "ambisence".

Forklaring på navnet "arena": Under morfogenesis inkorporeres værtscelleribosomer i virion, så de ligner sandkorn. "Arena" betyder sand.

### **Sygdomsudvikling og symptomer:**

Forløbsformer af Lassa-feber virus infektion: Fra lette influenzalignende symptomer til død af hæmorrhagisk feber. Karakteristisk ses høj feber, smertefuld pharyngitis, retrosternale smerter, led- og rygmerter, tør hoste, proteinuri og evt. cyanose og dyspnø.

### **Epidemiologi og immunitet:**

Forekomst af Lassa-feber virus: Vest- og Centralafrika.

### *ad filoviridae*

#### **Familiens hovedkarakteristika:**

Virus: Ebola og Marburg virus.

Morfologi: Virus kan være flere tusinde nm lange men er kun ca. 80 nm brede. Indeholder enkeltstrenget RNA med negativ polaritet. Omgivet af en værtscellederiveret envelope.

#### **Sygdomsudvikling og symptomer:**

Symptomer ved Ebola-virus betinget hæmorrhagisk feber (HF): Hovedpine, feber, muskelsmerter. Patienten bliver meget svækket i løbet af få dage. Herefter stærke smerter i bryst, hoste, diaré, blødninger fra næse, mund, tarm og vagina samt hududslæt med petecchier.

#### **Epidemiologi og immunitet:**

Forekomst af Ebola-virus betingede epidemier: I Afrika (Zaire, Sudan og Congo).

## **Coronaviridae**

#### **Familiens hovedkarakteristika:**

Humanpatogene coronavirus: 229E og OC43.

Morfologi: Store (100-160 nm). Indeholder enkeltstrenget RNA. Helisk symmetri. Er omgivet af en envelope, der er dækket af 20 nm lange kølleformede processer, således at virus minder om en krone (heraf navnet).

#### **Sygdomsudvikling og symptomer:**

Inkubationstid: Ca. 3 dage.

Sygdom: Coronavirus er den vigtigste ætiologi til typiske forkølelsetilfælde.

#### **Epidemiologi og immunitet:**

Smitteveje: Dråbeinfektion via luftvejene.

Hyppighed af infektioner: Respiratoriske coronavirus-infektioner er hyppigt forekommende.

## **Hepatitisvirus**

Hepatitis-A virus (HAV) = picornavirus

Hepatitis-B virus (HBV) = hepadnavirus

Hepatitis-C virus (HCV) = flavivirus

Hepatitis-D virus (HDV)

Hepatitis-E virus (HEV) = uafklaret klassifikation

Hepatitis-G virus (HGV) = flavivirus beslægtet med HCV

Andre virus kan også give hepatitislignende symptomer.

### **Hovedkarakteristika for de egentlige hepatitisvirus:**

Struktur og nukleinsyre:

HAV: Lille (30 nm). Indeholder enkeltstrenget RNA. Kubisk symmetri. Forekommer kun i én antigen type.

HBV: Lille (42 nm). Indeholder dobbeltstrenget DNA. Kubisk symmetri. Yderst findes en envelope indeholdende HBsAg (surface), mens kernen indeholder HBcAg (core). HBV-stammer indeholder desuden et fælles gruppeantigen med betegnelsen a.

HCV: Enkeltstrenget RNA-virus beslægtet med flavivirus.

HDV: Dette agens består af et enkeltstrenget RNA-genom omgivet af en HBsAg-kappe. Det drejer sig formodentlig om et defekt virus, der kun formerer sig ved tilstedeværelse af HBV.

Stabilitet af HAV: Meget stabil, resistent mod behandling med æter, syre og varme (60°C i en time).

Stabilitet af HBV: Stabil ved nedfrysning til -20°C i mere end 20 år. Dræbes i løbet af 1 min. ved opvarmning til 100°C. Virus kan ikke tåle lavt pH og dør derfor i ventriklen.

Dyrkning: Kun HAV lader sig dyrke i cellekulturer.

### **Sygdomsudvikling og symptomer:**

Inkubationstid:

HAV: 3-5 uger.

HBV: 2-3 måneder.

HCV: 6-8 uger.

Vigtigste symptomer ved akut virushepatitis: Klassiske symptomer er mørkfarvet urin, lerfarvet fæces, ikterus af sclera og hud samt en række dyspeptiske gener (f.eks. opkastning og diarré). Symptomer er for HAV aldersrelaterede, idet kun 5% af børn under 3 år, der får infektionen, bliver ikteriske, mens størstedelen af voksne patienter bliver ikteriske.

Kronisk hepatitis: Udvikles undertiden ved infektioner med HBV, HCV og HDV.

Udvikling af antigenbærertilstand: HBV: 5-10%, HCV: Ca. 50%.

Akut HAV: Der ses kortvarig optræden af HAV i blod og fæces.

Akut HBV: Der ses forekomst af HBsAg og HBeAg (tegn på aktiv multiplikation og høj infektiositet af HBV) i serum.

Ætiologisk betydning ved levercancer: Kronisk hepatitisinfektion disponerer til levercancer.

Patogenese til leverskade ved HBV-infektion: Der er sandsynligvis tale om en immunologisk patogenese, hvor CD-8 T<sub>c</sub>-lymfocytter angriber de inficerede leverceller.

### **Epidemiologi og immunitet:**

Smitteveje:

HAV: Fæko-oral smittevej.

HBV, HCV og HDV: Hovedsagelig blodtransfusion, seksuel kontakt, fra mor til barn.

HEV: Fæko-oral smittevej.

Subkliniske infektioner: Størsteparten af HAV-, HBV- og HCV-infektioner er subkliniske.

Omtrentlige antal anmeldte HAV-infektioner i DK: 100-200 om året.

Udsatte befolkningsgrupper for HAV-infektioner: Børn og unge under 20 år. Smittes typisk under udlandsophold.

Udsatte befolkningsgrupper for HBV-infektioner: Narkomaner, personale i sundhedssektoren og patienter, der får blodtransfusioner.

Forekomst af HEV: I ulande i Afrika, Asien og Mellemamerika.

Immunitetens varighed efter HAV- og HBV-infektioner: Antistoffer persisterer hele livet.

### **Diagnostik:**

Rutinediagnostisk metoder:

HAV: Påvisning af IgM-antistoffer ved ELISA.

HBV: Påvisning af HBsAg i blod, fæces eller urin ved ELISA. Hvis serum indeholder HBsAg, HBV-DNA eller HBeAg er det tegn på aktiv multiplikation og høj infektiositet af HBV.

HCV: Påvisning af antistoffer ved ELISA.

### **Profylakse og terapi:**

Passiv immunisering:

HAV: Ved besøg i egne med endemisk forekomst af HAV anbefales passiv immunisering med gammaglobulin. Dette giver beskyttelse i 3-6 måneder.

HBV: Passiv immunisering er mulig ved indgift af anti-HBs immunoglobulin. Det gives umiddelbart efter formodet smitte og igen 3-4 uger senere.

Aktiv immunisering:

HAV: Der benyttes en inaktiveret vaccine adsorberet til aluminium-hydroxid, der gives 3 gange med intervaller på 1 og 6 måneder. Den beskytter i adskillige år.

HBV: Da HBV ikke kan dyrkes i cellekulturer, består tilgængelige vacciner enten af HBsAg fremstillet ved oprensning af Ag-bæreres plasma eller ved gensplejsning i gærceller. I Danmark anvendes vaccinen til patient-, personale- og befolkningsgrupper, der har særlig risiko for at pådrage sig infektionen og dels efter smitteeksposition.

Andre profylaktiske forholdsregler: Overholdelse af sterilisations- og desinfektionsprocedurer samt rutinemæssig screening af donorblod for HBsAg vha. RIA.

Antiviral terapi: F.eks. specifikt humant immunoglobulin eller interferon  $\alpha$ .

## Langsomme virusinfektioner

### Konventionelle virus:

Eksempler på kroniske encephalitter med fremadskridende degenerative forandringer i CNS forårsaget af konventionelle virus:

Subakut scleroserende panencephalitis (SSPE): Forårsages af morbilli-virus.

Progressiv multifokal leukoencephalopati: Forårsages Papova-JC virus.

Subakut encephalitis: Forårsages af HIV-virus.

### Prioner:

Prioner har en størrelse som vore mindste virusarter og kan passere filtre med porestørrelser på 50 nm. De er meget resistente overfor fysiske-kemiske påvirkninger og er endvidere stabile overfor forskellige nukleaser. Prioner er sandsynligvis proteiner, som ved induktion af modificerende enzymer kan omdanne et normalt forekommende membranprotein til en patologisk form.

Histologiske fund: Ved prion-betingede lidelser i CNS findes histologisk en spongioform degeneration, der viser sig som 1-5  $\mu$ m store vakuoler i neuronernes udløbere. Endvidere ses astrocytose samt mangel på inflammatoriske reaktioner.

Prionsygdomme:

Creutzfeldt-Jacob (CJD): Viser sig som progredierende præsenil demens i alderen 50-65 år, der ender fatalt i løbet af 6-12 måneder efter symptomdebut. Symptomerne er cerebellar ataxi, myoklonier og forstyrrelser i corticale funktioner.

Kuru: Overførbart spongioform encephalopati med samme patologisk-anatomiske forandringer i CNS som ved CJD.

Scrapie: Alvorlig sygdom hos får præget af ataxi, tremor, afkræftelse, paralyser og stærk kløe (heraf navnet).

Bovin spongioform encephalopati: Forekommer hos kvæg - især i England. Sygdommen og de patologisk-anatomiske forandringer i CNS ligner CJD.

# Generel parasitologi

**Parasit:** En parasit er en levende organisme, der i sit livsforløb har en anden levende organisme (vært) som biotop.

**Parasitose:** Tilstedeværelse af en parasit.

**Parasitsygdom:** Sygdom pga. tilstedeværelsen af en parasit.

**Zoonose:** Sygdomme overført fra hvirveldyr til mennesker.

**Vært:** En organisme, som huser parasitten i en del af dennes livsforløb. En mellemvært huser udviklingsstadier af parasitten, mens en hovedvært huser de kønsmodne stadier. En ventevært er en vær, hvori der ikke sker nogen udvikling af parasitten. I en schizogonievært ved malaria (mennesket) sker der en ukønnet formering af parasitten, mens der i en sporogonievært ved malaria (myggen) sker en kønnet formering af parasitten.

**Vektor:** Overfører parasitter mellem værter, f.eks. ved myggestik. I en mekanisk vektor sker der ingen udvikling af parasitten, mens dette er tilfældet i en biologisk vektor.

**Externe inkubationstid:** Den tid, der medgår til parasittens udvikling i vektoren. Ved vektorbårne parasitoser er denne tid ca. 1-3 uger.

**Intern inkubationstid:** Den tid, der går fra infektionstidspunktet til de første symptomer registreres.

**Direkte patogen effekt:** Kan være toksisk effekt af ekskretorer eller sekretioner, interferens med vitale enzymfunktioner, blokering af immunsystemet, invasion i og destruktion af værtens væv eller forbrug af essentielle stoffer.

**Indirekte patogen defekt:** Fremkaldt af værtens immunreaktion på parasittens tilstedeværelse.

**Naturlig og specifik resistens:** Både humoral og cellulær immunitet spiller en rolle i værtens forsvar mod parasitterne. Foruden IgM, IgG og IgA spiller IgE en væsentlig rolle. Hertil kommer den naturlige immunitet, som her specielt varetages af makrofager og eosinofile granulocytter.

**Immun evasion:** Der er flere forskellige måder, hvorpå parasitter kan undgå eller overvinde værtens resistensmekanismer. En af dem er internalisering af overfladeantigener straks efter penetration. En anden måde er overfladecamouflage med værtsantigener. Desuden producerer nogle parasitter antistofødelæggende enzymer.

**Direkte diagnostik:** Identifikation af parasitter kan ske direkte med det blotte øje (f.eks. spoleorm) eller mikroskopisk. Andre metoder til direkte diagnostik er ELISA, RIA og PCR.

**Indirekte diagnostik:** Nogle parasitter er meget vanskelige at påvise direkte, dels er de vanskeligt tilgængelige, dels forekommer de ofte i meget ringe antal. Påvisning af sådanne parasitter er derfor indirekte, baseret på påvisning af specifikke antistoffer med kendte serologiske metoder, bl.a. komplementbindsreaktion (CF), indirekte hæmagglutination (IHA), RIA og ELISA. Malaria-infektion diagnosticeres indirekte ved påvisning af antistoffer.

Prøvekategorier:

Hud: Skrab, biopsier, knuder.

Tarm: Fæces, biopsi, analaftryk.

Blod: Blodudstrygninger, knoglemarv.

CNS: Cerebrospinalvæske, hjernebiopsi.

Lunger: Sputum, induceret sputum, bronchial skylning, trachealsug, biopsi.

Muskulatur: Biopsi.

Urinveje: 24-timer urin, fluor vaginalis, urethralflåd.

Øjne: Corneaafskrab, cilier.

Lever: Biopsi, aspiration fra "amøbeabsces".

Medikamina til behandling af parasitoser hos mennesker:

Malaria: Proguanil, doksycyclin, primakin, klorokin, meflokin, kinin.

Amøber/protozoer: Metronidazol.

Ormeinfektioner: Mebendazol, niklosamid.

Ektoparasitter: Permetrin, malation, pyretrin.

## Speciel parasitologi

### Protozoer

Protozoer er encellede organismer. De består af en eller to cellekerner og et protoplasma. Formeringen kan være kønnet eller ukønnet. Amøbens bevægelige stadium kaldes trophozoitten, mens de ubevægelige stadium, der oftest er det transmissive stadium, kaldes en cyste.

#### **Entamoeba histolytica:**

Morfologi: Trophozoitterne er 12-60 µm lang, indeholder ofte fagocyterede erythrocytter. Cysterne er 10-20 µm, runde eller ovale. Der ses op til 4 kerner.

Lokalisation hos mennesker: Typisk i colon, evt. i lever.

Smittekilder: Inficerede personer.

Smitteveje: Hyppigt fæko-oral med kontamineret føde eller ved seksuel kontakt (homoseksuelle mænd).

Karakteristiske kliniske sygdomsbilleder:

Akut intestinal amøbiasis: Mavesmerter, 3-15 grødede, ildelugtende afføringer pr. dag.

Amøbe colitis: Mavesmerter, periodevise ublodige diaréer, forstoppelse og vægttab.

Komplikationer: Tarmperforation kan forekomme, hvilket kan føre til peritonitis. Desuden kan der ske spredning af amøberne til lever og sjældent lunger og hjerte.

Diagnostik: mikroskopi af fæces.

Behandlingsmuligheder: Metronidazol, diloxanid furoat.

Profylaktiske foranstaltninger: God levnedsmiddelhygiejne og opvarmning af madvarer.

Geografisk forekomst: Over hele kloden men især i tropiske og subtropiske områder med dårlig hygiejne (Mexico, Sydøstasien, Sydafrika).

### **Pneumocystisk carinii:**

Morfologi: Trophozoit er 0,5-12  $\mu\text{m}$  store med en tynd cellevæg og 1 kerne. Cysterne er 4-7  $\mu\text{m}$ , runde eller ovale med en tyk cellevæg.

Lokalisation hos mennesket: I lungerne - enten lokalt eller diffust.

Smittekilder og -veje: Indtil nu kendes kun aerogen smitte mellem mennesker. Noget tyder dog på, at der eksisterer et zoonotisk reservoir.

Kliniske symptomer ved pneumocystisk pneumoni: Dyspnø, tør uproduktiv hoste, let feber. Der kan evt. opstå lungeødem.

Faktorer med betydning for udvikling af pneumocystisk pneumoni: B- eller T-celledefekter. Ses f.eks. ofte hos AIDS-patienter.

Diagnostik: Mikroskopi af sputum eller lungebiopsi, evt. ELISA eller PCR.

Behandling: Kombination af trimetoprin og sulfametizol.

Geografisk forekomst: Over hele kloden.

### **Gardia lamblia:**

Morfologi: Trophozoit er 13 x 7  $\mu\text{m}$ , har 2 kerner, 6-8 flageller og form som en overskåret pære. Cyster er 11 x 8  $\mu\text{m}$  og har 2-4 kerner.

Lokalisation hos mennesker: Øvre del af tarmkanal, evt. galdeveje.

Smitteveje: Fæko-oral smitte ved optagelse af cyster enten direkte eller ved indtagelse af cystekontaminerede fødevarer eller vand.

Kliniske symptomer giardiasis: Lyse, fedtede diaréer, abdominalsmerter, evt. flatulens og obstipation.

Diagnostik: Mikroskopi af fæces.

Behandlingsmuligheder: Metronidazol.

Profylaktiske foranstaltninger: God levnedsmiddelhygiejne og opvarmning af mad.

Geografisk forekomst: Over hele kloden men med varierende prævalens (særligt i områder med dårlige hygiejniske forhold). Det er den hyppigst forekommende parasit i tarmkanalen hos mennesker.



**Trichomonas vaginalis:**

Morfologi: Trophozoitten er 5-30 µm lang. Den har 3-5 fremadrettede og en bagudrettet flagel.

Lokalisation: Hos kvinder findes trophozoitten i vagina, mens den hos mænd findes i urethra, prostata, præputium og i vesiculae seminales.

Smitteveje: Trophozoitten overføres ved seksuel kontakt.

Kliniske symptomer på trichomoniasis: Fluor vaginalis, kløe, ømhed, rødme af slimhinde. Hos mænd er infektionen ofte subklinisk, men udflåd kan forekomme.

Diagnostik: Mikroskopi af frisk materiale fra vagina eller urethra.

Behandlingsmuligheder: Metronidazol.

Profylaktiske foranstaltninger: Behandling af seksualpartner.

Geografisk forekomst: Over hele kloden.

***Leishmania***

**L. donovani, årsag til visceral leishmaniasis, kalaazar.**

**L. tropica, L. major, årsag til kutan leishmaniasis, orientbyld.**

**L. aetiopica, årsag til kutan leishmaniasis.**

**L. mexicana, årsag til kutan leishmaniasis.**

**L. braziliensis, årsag til mukokutan leishmaniasis, espundia.**

Morfologi: Hos mennesket ses 1,5-4 µm store ovale amastigoter altid lejret intracellulært i makrofager. Hos sandfluen ses ekstracellulære promastigoter, der er større end amastigoterne og bevægelige.

Udviklingscyklus: I sandfluens tarmkanal transformeres optagne amastigoter til promastigoter, der formere sig ekstracellulært i sandfluens tarm. De migrerer så til sandfluens spytkirtel, hvorfra de kan overføres til mennesker ved blodsugning. I mennesket bliver promastigoterne til amastigoter, som lejr sig intracellulært.

Kliniske hovedformer af leishmaniasis:

Kutan leishmaniasis: Efter stik fremkommer stærkt kløende papel, og der dannes et sår med central vævsdestruktion (ligner månekrater). Samtidig ses hævede regionale lymfeknuder. Såret forsvinder ofte spontant under ardannelse.

Mukokutan leishmaniasis: Der ses ofte flere og større sår end ved kutan leishmaniasis. Desuden ses spredning til mukøse membraner i mund og næsehule, der kan medføre borterrosion af den bløde gane og det nasale septum.

Visceral leishmaniasis: Der ses feber, hepatomegali, anoreksi og udtalt cachexia med tab af både muskulatur og fedtvæv. Sygdommen er fremadskridende med tiltagende afmagring, anæmi og stadig mere opsvulmet abdomen. Parasitterne forekommer intracellulært i RES-celler i hele organismen men især i lever, milt og knoglemarv.

Diagnostik: Mikroskopi, dyrkning, podning på hamstre, serologisk.

Profylakse: Sandflueprofylakse.

Parasittens geografiske forekomst: Omkring middelhavet, Sydamerika, Afrika, Asien.

### *Trypanosoma*

- ❶ **T. brucei gambiense, årsag til vestafrikansk sovesyge.**
- ❷ **T. brucei var. rhodesiense, årsag til østafrikansk sovesyge.**
- ❸ **T. cruzi, årsag til sydamerikansk trypanosomiasis (Chagas' sygdom).**

Morfologi: I mennesker ses trypanosomerne som trypomastigoter, der er 20-30 µm lange og har én flagel. I vektorerne ses trypanosomerne som epimastigoter, der kan skelnes fra trypomastigoterne.

Udviklingscyklus: ❶ og ❷ overføres fra inficeret menneske til blodsugende flue. I fluernes tarmkanal sker både kønnet og ukønnet formering. Parasitterne vandrer ud i fluernes spytkirtler og overføres ved blodsugning til et nyt menneske. ❸ har sydamerikanske tæger som vektor. De afsættes med fæces efter et blodmåltid.

Lokalisation i mennesker: Alle trypanosomer er lokaliseret i blodet hos mennesker.

Vigtigste symptomer:

Vestafrikansk sovesyge: Øm hævelse omkring stiksted, generel lymfadenit, feber af 2-3 dages varighed med en uges mellemrum, depression, træthed, afmagring, sløvhed, efter måneders forløb død.

Østafrikansk sovesyge: Som vestafrikansk sovesyge men mere akut. Typisk død pga. myocarditis.

Chagas' sygdom: På bidstedet betændelsesreaktion, hævede og ømme regionale lymfeknuder, feber, muskelsmerter, senere universer lymfadenit samt svulst af lever og milt, evt. meningoencephalitis.

Diagnostik: Mikroskopi og undersøgelse for specifikke antistoffer.

Behandlingsmuligheder: Der findes medicinsk behandling, f.eks. Suramin og eflonithine.

Profylaktiske foranstaltninger: Vektorbekæmpelse.

Geografisk forekomst: ❶ Vestafrika, ❷ Østafrika og ❸ Syd- og Mellemerika.

### **Toxoplasma gondii:**

Morfologi: Parasitterne ses intracellulært og er 5 x 3 µm store. De kan være lokaliseret i alle kerneholdige celler i organismen.

Udviklingscyklus: I katte foregår både kønnet og ukønnet formering, og katten er således schizogonial-sporogonial vært. Mennesker inficeres ved indtagelse af fødevarer kontamineret med det kønnede stadium. Vævscysterne opløses i tarmkanalen og vandrer ud i blodbanen og optages nu i mange kerneholdige celler rundt omkring i organismen. I mennesket foregår kun ukønnet formering, og mennesket er derfor sporogonialvært.

Smittekilder og -veje: Indtagelse af inficeret kød eller drikkevand eller ved direkte kontakt med katte og deres fæces. Desuden forekommer transplacentær smitte.

Vigtigste kliniske symptomer:

Akkvisit toxoplasmose: Generel lymfadenopati med eller uden feber, muskelsmerter, træthedsfølelse. I sjældne tilfælde symptomer på meningoencephalitis, pneumoni, hepatitis og myocarditis.

Kongenit: Encephalomyelitis, hydrocephalus, microcephali, microophthalmi og cerebrale forkalkninger.

Vigtigst inficerede organsystem ved reaktiveret toxoplasmose hos AIDS-patienter: CNS i form af encephalitis.

Diagnostik: Direkte påvisning ved mikroskopi, evt. påvisning af antistoffer.

Profylaktiske foranstaltninger: Provokeret abort hos seronegative kvinder, der er blevet inficeret efter konceptionen.

Parasittens geografiske forekomst: Over hele kloden.

### **Cryptosporidium parvum:**

Morfologi: Forekommer enten som ovcyster eller sporozoitte.

Lokalisation hos mennesker: Intracellulært i tarmceller lige under plasmamembranen.

Udviklingscyklus i mennesker: Ved excytering af ovcysten fremkommer 4 sporozoitte, der adhærer og penetrerer enterocytter. Fertilisering finder sted i tarmen. De fleste zygoter omgives med en tyk kapsel og udskilles med fæces. De resterende omgives med en tynd kapsel og kan excytere og dermed fortsætte infektionen.

Vigtigste symptomer ved cryptosporidiasis: Diaré af 1-2 ugers varighed.

Diagnostik: Ziehl-Neelsen-farvning bruges til diagnostik af *Cryptosporidium parvum* i fæcesprøver.

Geografisk forekomst: I den 3. verden.

### ***Plasmodium***

***P. falciparum*, årsag til falciparum malaria, malign 3. dags feber.**

***P. vivax*, årsag til vivax malaria, benign 3. dags feber.**

***P. ovale*, årsag til ovale malaria, benign 3. dags feber.**

***P. malariae*, årsag til malariae malaria, 4. dags feber.**

Morfologi: Parasittens tidlige stadium kan mikroskopisk ved Giemsa-farvning ses intracellulært i erythrocytterne hos en inficeret person. Den ligner en signetring, en rødlig kerne med blåligt cytoplasma omkring en ufarvet central vakuole.

Lokalisation i mennesker: Sporozoitte ses i leverceller, merozoitte ses i erythrocytter og frit i blodet.

Udviklingscyklus: Hunmyg suger blod fra inficerede personer med cirkulerende gametocytter i blodet. I myggens tarmkanal sker fertilisering, og zygoter dannes. De bevægelige zygoter, ookineterne, penetrerer mavevæggen og lejr sig udenpå mavevæggen under serosa, og sporogonien begynder (ukønnet formering). Der dannes i løbet af 8-35 dage mange hundrede sporozoitte, der vandrer ud overalt i myggens krop, bl.a. til spytkirtlerne, hvorfra de kan blive overført til en ny vært, når myggen suger blod næste gang. De under blodsugning overførte sporozoitte føres til leveren og invaderer aktivt leverparenchymceller. Mens nogle sporozoitte straks begynder ukønnet opformering intracellulært i levercellerne, kan andre have en længere hvilefase (hypnozoitte). Sådanne kan uger eller måneder senere starte et nyt anfald. Leverfasen er helt uden kliniske symptomer og varer 1-6 uger, hvorefter tusinder af nydannede merozoitte frigøres til blodet, hvor de invaderer erythrocytterne. De begynder omgående at konsumere erythrocytternes indhold. Der dannes fra hver inficeret erythrocyt 8-36 nye merozoitte i løbet af 24-72 timer. Symptomer begynder i reglen efter 2-3 døgn. Et malaria-anfald starter hver gang, der frigøres merozoitte til blodet, og de frigjorte merozoitte kan inficere nye erythrocytter. Efter nogen tid bliver infektionen i erythrocytterne synkron, og der fremkommer de karakteristiske feberkurver (3. dags feber eller 4. dags feber).

Extern inkubationstid: 8-35 dage.

Intern inkubationstid: 8-40 dage.

Vigtigste kliniske symptomer på malaria: Et typisk malaria-anfald viser sig ved pludselige kulderystelser, patienten "fryser", og temperaturen stiger. Dette varer 2-6 timer, hvorefter patienten begynder at svede voldsomt og får det bedre. Sådanne anfald kommer igen og igen de næste 2-10 uger. Ved vivax malaria kan der komme gentagne tilbagefald de næste 5-10 år.

Komplikationer ved falciparum malaria: Cerebrale, renale (akut glomerulonefritis), enterale, vaskulære og evt. immunologiske (Blackwater fever og hæmolytisk anæmi).

Sene symptomer ved malariae malaria: Akut glomerulonefritis.

Diagnostik: Mikroskopi af Giemsaifarvet blodudstrygning.

Behandlingsmuligheder:

Suppressiv behandling: Klorokin, proguanil, meflokin, kinin.

Kurativ behandling: Primakin.

Profylaktiske foranstaltninger: Kemoprofylakse (klorokin evt. suppleret med proguanil), personlig profylakse mod myggestik samt myggebekæmpelse.

Geografisk udbredelse af malaria: Sygdommen ses i tropiske og subtropiske områder.

Relativ hyppighed af importerede malaria-tilfælde: Malaria er den hyppigste anmeldte tropesygdom I Danmark. Den er altid importeret.

## Orme - ikter

### *Shistosoma*

**S. mansoni (Sm), S. haematobium (Sh) og S. japonicum (Sj), årsag til schistosomiasis, billharziose:**

Morfologi: De kønsmodne ikter er 22-25 x 0,3-6 mm, hunnen mindre end hannen. Æggene er 70-150 x 50-60 mm og har en apolær torn.

Lokalisation hos mennesker: Store veneplekser omkring blære (Sh) eller omkring tarmvenerne (Sm og Sj).

Udviklingscyklus: Hunnikte afsætter æg i venoler, der trænger gemmen blære- eller tarmvæg og afgår med urin eller fæces. Æggene klækkes i ferskvand og opsøger en passende mellemværtsnegl. I sneglene udvikler miracidierne sig til en sporocyster, og fra disse dannes mange cercarier i løbet af de næste 5-7 uger. Cercarierne er ca. 1 mm lange og kan kun overleve i op til 48 timer. De kan penetrere hud eller slimhinder og kaldes efter penetrationen schistosomuler. Disse når med lymfe- og blodbanen til lungerne, hvor de opholder sig 1-2 uger. Herefter migrerer de til leveren, hvor den sidste del af udviklingen sker. Efter parring bevæger ormene sig ned til veneplekserne omkring blærer eller tarm.

Smitteveje: Badning, leg eller arbejde i ferskvand.

Vigtigste kliniske symptomer: De fleste infektioner er subkliniske. Under migrationsfasen kan ses hoste, feber og urticaria. Efter ægdeponeringen kan ses betændelse og ulcerationer i tarm eller blære, hvilket fører til blodig diaré eller hæmaturi. Desuden kan ses hydronefrose, hepatomegali, pulmonal hypertension og cor pulmonale.

Diagnostik: Påvisning af æg i fæces, urin eller biopsier.

Behandlingsmuligheder: Der findes medicinsk behandling, praziquantel.

Profylaktiske foranstaltninger: Bedre sanitære forhold, biologisk bekæmpelse af mellemværtsnegle.

Geografisk forekomst af schistosomiasis: Subtropiske og tropiske områder i Afrika (Sh, Sm), Mellem- og Sydamerika (Sm) og Asien (Sj).

## Orme - bændelorm

**Diphyllobothrium latum, menneskets brede bændelorm, fiskebændelormen, mennesket hovedvært.**

**Taenia saginata, oksebændelormen, mennesket hovedvært.**

**Taenia solium, svinebændelormen, mennesket hoved- og mellemvært.**

**Echinococcus granulosus, Echinococcus multilocularis, ekinokokker, årsag til cestodiasis og mesocestodiasis, mennesket mellemvært.**

Morfologi: En bændelorm består forrest af et hoved (scolex), hvorpå der sidder fasthæftningsredskaber. Efter hovedet følger strobila, der udgøres af mange segmenter (proglottider), af hvilke der kan være fra tre til flere tusinde. Ormenes længde kan variere fra mm til flere meter. Hele ormen kan opfattes som en koloni af individer. Larvestadiet af ormen er 0,5-1,5 cm lange og massive eller blæreagtige.

Lokalisation i mennesker: Tyndtarmen.

Lokalisation i mellemværter: I særlige væv, f.eks. tarm, muskelvæv, lever, hjerne eller lunger.

Udviklingscyklus: Æg optages i mellemvært. Der frigøres i tarmen et embryon, der vandrer via blodbanen til særlige væv, hvor den videre udvikling finder sted. Larven indkapsler sig i vævet og videreudvikler sig først i hovedværten, når den er blevet fordøjet fri i tarmen hos denne. I hovedværten udvikler larven sig til den kønsmodne bændelorm.

Smitteveje: Indtagelse af kød (fisk-, okse- eller svinekød) eller optagelse af æg via inficeret materiale.

Kliniske symptomer: Der ses sjældent kliniske symptomer, når mennesket er hovedvært, evt. anæmi og eosinofili. Mennesket kan imidlertid også være mellemvært for nogle af ormene, og her afhænger symptomerne af larvernes placering, f.eks. ses muskelsmerter, myositis, epilepsi og blindhed.

Diagnostik: Direkte påvisning af æg eller proglottider i fæces, når mennesket er hovedvært. Røntgen, ultralyd, serologisk undersøgelse eller biopsi, når mennesket er mellemvært.

Behandling: Mebendazol, når mennesket er hovedvært. Kirurgisk og medicinsk behandling, når mennesket er mellemvært.

Profylaktiske foranstaltninger: Gennemstegning af kød, bedre madhygiejne, levnedsmiddelkontrol.

Geografisk forekomst: Bændelorme forekommer over hele kloden men er dog relativt sjældne i Danmark.

## **Orme - nematoder**

### **Trichuris trichiura, piskeorm, årsag til trichuriasis:**

Morfologi: Ligner en pisk og er 3-5 cm lang.

Lokalisation hos mennesker: Caecum.

Udviklingscyklus: Æg afgår med fæces og embryonerer i det fri. Mennesker inficeres ved at spise mad kontamineret med æg. Æggene klækkes i tyndtarmen og lejres i villi. Senere vandrer de kønsmodne orme til caecum.

Smitteveje: Fæko-oral.

Kliniske symptomer: Ved massive infektioner kan ses dysenteri med blod og slim i afføringen.

Behandlingsmuligheder: Mebendazol

Geografisk forekomst: Over hele kloden, især i tropenerne, hvor 800-900 mio. mennesker menes at være inficeret.

### **Trichinella spiralis, trikiner, årsag til trichinellosis, trikinosis:**

Morfologi: Lille orm, der måler 1-4 x 0,005 mm.

Lokalisation hos mennesker: Mennesker kan både være hovedværter og mellemværter. Hos hovedværter ses trikiner i mukosa i tarmen. Hos mellemværter ses trikiner i den tværstribede muskulatur.

Udviklingscyklus: Efter spisning af trikinholdigt kød, frigøres larverne i tarmen. De penetrerer mukosa og udvikler sig her til voksne trikiner. Parring sker i tarmlumen. Hunnerne afsætter herefter larver i mukosa. Disse penetrerer til blodbanen og cirkulerer, indtil de når tværstribet muskulatur, hvor de udvikles til infektiøse larver, der indkapsles.

Smitteveje: Mennesket inficeres ved at spise råt, saltet eller røget kød indeholdende trikinlarver.

Kliniske symptomer: Under tarminvasionen kan ses feber, kvalme, opkastning, mavesmerter, diaré. I migrationsfasen kan ses muskelsmerter og vasculitis.

Behandlingsmuligheder: Mebendazol og evt. corticosteroider.

Geografisk forekomst: I store dele af verden, særligt hyppigt i USA, visse Østeuropæiske lande, i Afrika og i arktiske områder.

### **Ascaris lumbricoides, spoleorm, årsag til ascariasis:**

Morfologi: Ormene er 15-30 cm lange og 2-4 cm tykke.

Lokalisation hos mennesker: Tyndtarm

Udviklingscyklus: Æg afgår med fæces og embryoneres i det fri. Mennesker inficeres ved at spise embryonerede æg. Disse klækkes i tyndtarmen, penetrerer tarmvæggen, vandrer til lungerne og herfra til svælget, hvor de synkes og således når frem til tarmen igen.

Kliniske symptomer: Lette infektioner forløber subklinisk. Evt. ses abdominale smerter, hepatitis, ikterus og fokal pneumoni.

Behandlingsmuligheder: Mebendazol.

Geografisk forekomst: I mange lande med dårlig hygiejne især i Afrika, Sydøstasien og tropisk Amerika.

### **Enterobius vermicularis, børneorm, årsag til enterobiasis:**

Morfologi: Lille orm (0,2-0,5 x 8-15 mm).

Lokalisation hos mennesker: I appendix, colon og rectum.

Udviklingscyklus: Gravide hunner afsætter deres æg i analregionens hudfolder. De lagte æg embryoneres og kan ved oral optagelse frigøre larver til tarmlumen.

Smitteveje: Fæko-oral.

Kliniske symptomer: Fleste infektioner er asymptomatiske. Analkløe og små ulcerationer kan forekomme.

Behandlingsmuligheder: Mebendazol.

Geografisk forekomst: Overalt i verden, hyppigst hos børn.

### **Ancylostoma duodenale og Necator americanus, hageorm, årsag til ancylostomiasis:**

Morfologi: Små, blodsugende orme, der måler 5-20 x 0,5 mm. Hovedet er bøjet næsten vinkelret på kroppens længdeakse.

Lokalisation hos mennesker: Tyndtarm.

Udviklingscyklus: Æg afgår med fæces, og klækkes i det fri. Larverne udvikles i jorden og kan så penetrere huden, som regel på fødderne. De går herefter med lymfe-blodbanen til lungerne, hvor de penetrerer alveolerne, synkes, og herefter befinder sig i tarmen, hvor de udvikles til voksne orme.

Kliniske symptomer: Penetration gennem huden giver anledning til intens kløe. Ved massive invasioner kan der optræde hoste, feber og pneumoni, og mange orm i tarmen kan give anledning til diaré.

Behandlingsmuligheder: Mebendazol.

Geografisk forekomst: Udbredt i tropiske og subtropiske områder.

### **Wuchereria bancrofti, filarie, årsag til bancroft filariasis, elefantitis:**

Morfologi: De voksne orme er 6-10 cm lange. Hunnerne er vivipara (føder levende unger).

Lokalisation hos mennesker: De voksne orme forekommer i lymfekar og lymfekirtler. Mikrofilarierne cirkulerer i blodbanen.

Udviklingscyklus: Hunfilarierne føder larver, der cirkulerer i blodbanen. Disse kan optages af myg ved blodsugning. I myggen udvikles larverne til infektiøse filiaforme larver, der migrerer til myggens spytkirtel, hvorfra de ved blodsugning kan komme ind i et menneskes blodbane. Fra blodbanen når de over i lymfebanen, hvor de færdigudvikles.

Smitteveje: Med myg som vektor.

Kliniske symptomer: Der kan ses remitterende feber samt filariasis med kroniske manifestationer (elefantitis). Forandringerne menes at være fremkaldt af en allergisk reaktion. Lymfekirtlerne bliver hævede og ømme, og bristning af lymfekar giver anledning til lymphocele, der kan medføre forstørrelse af scrotum, labia, ben eller arme. Kronisk lymfødeme vil med tiden føre til hyperplasi af bindevævet, og hævelserne bliver hårde og permanente.

Behandlingsmuligheder: Der findes medicinsk behandling.

Profylaktiske foranstaltninger: Myggeudryddelse.

Geografisk forekomst: I tropiske og subtropiske områder i Afrika, Asien, Syd- og Mellemamerika.

### **Strongyloides stercoralis, den lille tarm-trådorm, årsag til strongyloidiasis:**

Morfologi: Små orme (2 x 0,04 mm).



Lokalisation hos mennesker: De voksne orme findes i jejunum.

Udviklingscyklus: I tarmen penetrerer gravide hunner mukosa og lægger æg i eller under slimhinden. Larverne klækkes her, søger ud i tarmlumen og afgår med fæces. I det fri forvandles larverne til infektiøse larver, der kan penetrere intakt hud og via lymfe-blodbane, lunger, luftrør og spiserør kan nå tyndtarmen, hvor de udvikler sig til kønsmodne orme. Larver, der ikke afgår med fæces, kan imidlertid også blive infektiøse i tarmkanalen. Disse penetrerer tarmvæggen og starter en somatisk vandring, der kan persistere i 20-30 år hos normale.

Kliniske symptomer: Kløe under penetrationen, hoste og pneumoni. Massive infektioner giver anledning til abdominalsmerter, opkastninger og diaré.

Behandlingsmuligheder: Mebendazol.

Geografisk forekomst: Udbredt i tropiske og subtropiske områder i Sydamerika, og i Sydøstasien.

## Arthropoder - insekter

- ❶ **Pediculus capitis, hovedlus, årsag til pediculiasis.**
- ❷ **Pediculus humanus, kroppluss, årsag til pediculiasis.**
- ❸ **Phthirus pubis, fladlus, årsag til phthiriasis.**

Morfologi: Lus er 1-4 mm lange, dorsoventralt fladtrykte, vingeløse insekter. De er obligate ektoparasitter.

Lokalisation hos mennesker: ❶ på hovedet, ❷ og ❸ på kroppen.

Udviklingscyklus: Hunnen lægger æg, der klækkes, og nymfer undergår 3 forvandlinger og er herefter kønsmodne. Både voksne og nymfer suger blod 2-5 gange dagligt.

Smitteveje: ❶ og ❷ smitter ved tæt kontakt med smittet person, ❸ ved tæt kontakt (typisk venerisk).

Kliniske symptomer: ❶ og ❷ giver kløe, mens ❸ foruden kløe giver blålige pletter i huden.

Behandling: Shampoo eller creme med malation eller pyretrin.. Tøjvask ved over 60°C.

Profylakse: God hygiejne.

Geografisk forekomst: Over hele kloden. Kroppluss og fladlus er sjældne i Danmark.

Lusenes rolle som vektorer: Kun kroppluss er i stand til at overføre sygdomme; Rickettsia og Borrelia.

### **Pulex irritans, menneskets loppe.** **Ctenocephalides felis, kattens loppe.**

Morfologi: Lopper er generelt 1-2 mm lange, sortbrune, vingeløse insekter med en lateralt sammentrykt krop og kraftigt udviklede bagben. De er obligate ektoparasitter.

Lokalisation hos mennesker: På kroppen - især på benene.

Udviklingscyklus: Hun lægger 300-500 æg i værtens omgivelser. Larver udklækkes, forvandler sig og forpupes. Herefter er de kønsmodne.

Symptomer: Kløe samt allergiske reaktioner.

Behandlinger: Loppespray, der bruges på omgivelserne.

Geografisk forekomst: Over hele kloden.

Loppers rolle som vektorer: Lopper er vektorer for bakterien *Yersenia pestis* (giver pest) og rickettsier.

## **Arthropoder - flåter, mider**

### ***Ixodes ricinus*, europæisk skovflåt:**

Morfologi: Flåterne har 4 par ben, er vingeløse, og hoved bryst og krop er sammenvokset.

Udviklingscyklus: Hun lægger æg og dør. Larver udklækkes, suger blod, forvandles til nymfer, suger blod og forvandles så til kønsmodne flåter. Udviklingen tager ialt 1-3 år.

Symptomer ved stik af flåter: Typisk ømhed og hævelse omkring stiksted. Desuden kan der komme tick paralysis, idet der fra flåtens spytkirtel frigøres et toxin, som interferer med acetylcholin-syntesen i muskelfibrenes endeplader, hvilket medfører paralyse af de pågældende muskler.

Flåter som vektorer: Flåter kan overføre både virus og bakterier (f.eks. *Francisella tuberculosis*, *Borrelia burgdorferi* og rickettsier).

### ***Sarcoptes scabiei*, gårsag til sarcoptiasis, fnat:**

Morfologi: Miderne er 0,2-0,4 mm store, små, ovale og uden øjne.

Lokalisation hos mennesker: I gange i den forhornede del af epidermis.

Udviklingscyklus: Hun lægger æg i gravegang, der udklækkes til larver. Larverne forvandles flere gange, før de til slut er kønsmodne.

Smitteveje: Direkte kontakt, hvor der sker en overførsel af nyligt befrugtede hunner.

Symptomer ved fnat: Primærinfektionen er symptomløs, og først efter 4-6 uger sker en sensibilisering, der medfører kløe og erythem i huden.

Diagnostik: Påvisning af gravegange og mider.

Behandling: Creme.

Geografisk forekomst: Over hele kloden.