

Vorlesung Biologie/Mikrobiologie für Mediziner

Autor: Dr. Oliver Nolte
Hygiene-Institut
Abt. Hygiene & Medizinische Mikrobiologie
INF 324
69120 Heidelberg

di5@ix.urz.uni-heidelberg.de

Dieses soll Skript einen **Überblick** (!) über das in der Vorlesung behandelte Stoffgebiet geben. Begleitend bzw. zur Vertiefung werden Standardlehrbücher der Mikrobiologie, Medizinischen Mikrobiologie oder Biologie (allg.) empfohlen.

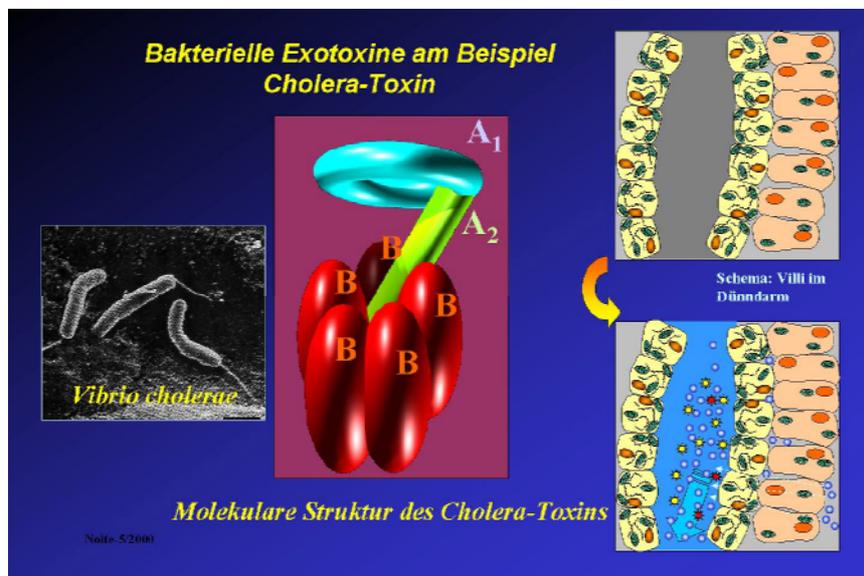
Im vorliegenden Skript finden sich Hyperlinks, die es ermöglichen im Gesamtstoff zu quer verweisenden Informationen zu „springen“ Um weiterführende Informationsquellen zu Nutzen sind im Skript Hyperlinks zu Inhalten im WWW enthalten. Deren Aktualität wurde überprüft (Stand: 15.04.2004). Sowohl die Text-internen Hyperlinks als auch die externen Hyperlinks sollten in der WORD Version als auch in der pdf-Version (bei Verwendung ab Acrobat Reader 6.0 oder vergleichbar) funktionieren. Das vorliegende Skript ist als html-Version auf der Website des Verfassers (<http://www.olivernolte.de>) online verfügbar. Angegebene weiterführende Literatur kann in Einzelfällen beim Dozenten eingesehen werden.

Fragen, Anregungen, Wünsche und Kritik an oliver_nolte@med.uni-heidelberg.de

Soldiers have rarely won wars.

They more often mop up after the barrage of epidemics. And typhus, with his brothers and sisters – plague, cholera, ... dysenteriae- has decided more campaigns than Caesar, Hannibal, Napoleon, and all the ... generals of history. The epidemics get the blame for the defeat, the generals the credit for the victory. It ought to be the other way round.

– Hans Zinsser –



Das vorliegende Skript wurde mit großer Sorgfalt erstellt. Dennoch kann keine Gewähr dafür übernommen werden, dass alle Aspekte vollkommen fehlerfrei dargestellt wurden. Die Benutzung des Skripts für die Vorbereitung auf Prüfungen etc. erfolgt daher durch den Nutzer ausdrücklich auf dessen eigene Verantwortung. Sollten sich Fehler eingeschlichen haben, so ist der Verfasser dieses Skripts für Hinweise dankbar.

Probleme bei der Betreuung der Dissertation?
Fragen zur Dissertation oder Beratung vor
Beginn einer Dissertation?
Coaching für Vorträge,
Rigososum, etc.?



info@diss-consult.de
www.diss-consult.de

© Dr. Oliver Nolte
Das Skript einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechts ist ohne Zustimmung des Autors unzulässig. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Anfragen bezüglich weiterer Verwendung von Skriptinhalten per E-mail an den Verfasser.
Skript in der Version 3.1 für das Sommersemester 2004, Universität Heidelberg, mit 27 Abbildungen und 10 Tabellen.

1.	Einführung Mikroorganismen.....	5
1.1.	BEGRIFFSDEFINITIONEN	5
1.2.	ALLGEMEINES ZU BAKTERIEN UND ZUR BAKTERIENSYSTATIK	8
2.	Allgemeiner Überblick über die Bedeutung und Einteilung von Mikroorganismen	10
2.1.	ZEITLICHER ÜBERBLICK.....	10
2.2.	„INTIMATE STRANGERS“	10
2.3.	DIE ORGANISMENREICHE	15
2.4.	ÜBERBLICK ÜBER DIE DER MIKROBIOLOGIE ZUGERECHNETEN ORGANISMEN.....	15
3.	Mikroorganismen und ihr Vorkommen/ihre Lebensräume	17
3.1.	BAKTERIEN.....	17
3.2.	PILZE	18
3.3.	BACTERIOPHAGEN	19
3.4.	VIREN IM HUMANMEDIZINISCHEN BEREICH.....	19
3.5.	PRIONEN.....	19
4.	Einführung in die Ultrastruktur und den Stoffwechsel der Bakterien	20
4.1.	VERGLEICH DER STRUKTURELLEN ORGANISATION DER ORGANISMENGRUPPEN.....	20
4.2.	STRUKTUR UND FUNKTION DER BAKTERIELLEN ZELLWAND	21
4.3.	BACTERIAL (MICROBIAL) LIFESTYLE	24
4.4.	STOFFWECHSEL.....	25
4.5.	ZELLTEILUNG DER BAKTERIEN.....	27
5.	Genetik: Besonderheiten der Bakteriengenetik	29
5.1.	STRUKTUR DER DNA	29
5.2.	UNTERSCHIEDE ZWISCHEN DER EUCARYONTEN- UND PROCARYONTENGENETIK.....	30
5.3.	GENETISCHE REGULATION	31
5.4.	GENETISCHE REKOMBINATION	33
5.5.	VORTEILE GENETISCHER VARIABILITÄT — ANPASSUNG AN DAS MILIEU	34
6.	Viren.....	36
6.1.	ALLGEMEINE MERKMALE UND EINTEILUNG DER VIREN	36
6.2.	VORGÄNGE BEI DER VERMEHRUNG VON VIREN.....	36
6.3.	INFEKTIONSABWEHR BEI VIRALEN INFEKTIONEN	37
6.4.	VIRUS-BEDINGTE ERKRANKUNGEN.....	37
6.5.	DIAGNOSTIK VIRALER ERKRANKUNGEN	38
7.	Interaktionen und die Pathogenese von Infektionskrankheiten!.....	39
7.1.	MÖGLICHKEITEN DER INTERAKTION ZWISCHEN PRO- UND EUCARYONTEN	39
7.2.	IMMUNSYSTEM, INFEKTIONSPROPHYLAXE BZW. ANTI-EPIDEMISCHE MAßNAHMEN	40
7.3.	DIE ROLLE VON PATHOGENITÄTSFAKTOREN BEI DER KRANKHEITSENTSTEHUNG.....	42
7.4.	TOXINE ALS PATHOGENITÄTSFAKTOREN.....	43
7.5.	PATHOGENESE DER SALMONELLOSE	44
7.6.	PATHOGENESE DER PARODONTOSE	44
7.7.	PATHOGENESE VON S. AUREUS ABSZESSEN	45
7.8.	PATHOGENESE DER TUBERKULOSE	45
7.9.	THE MALE KILLING BACTERIUM	46

Zum Inhalt dieser Vorlesung

Die Vorlesung zum vorliegenden Skript soll einen Überblick über das Fach Mikrobiologie mit seinen unterschiedlichen Facetten geben. Dabei stehen sowohl die Medizinische Mikrobiologie wie auch die Allgemeine Mikrobiologie im Fokus der Vorlesung. Zentrales Thema ist die wechselhafte Beziehung zwischen Mensch und Mikrobe, die sowohl positive Aspekte aufweist (symbiontisches Zusammenleben) als auch verheerende Ausmaße annehmen kann (Infektionskrankheiten stellen noch immer die Todesursache Nr. 1 dar).

Die Vorlesung ist zwar thematisch untergliedert, soll jedoch als zusammenhängendes Ganzes gesehen und verstanden werden. Ein einzelner Aspekt der Vorlesung sollte nicht isoliert betrachtet werden sondern immer nur im Zusammenhang mit anderen Aspekten dieses Faches.



1. Einführung Mikroorganismen

Mikroorganismen, insbesondere Bakterien und Pilze, sind nur vergleichsweise selten an der Entstehung von Krankheitsprozessen beteiligt. Vielmehr stellt der überwiegende Teil der Procaryonten einen weitgehend unauffälligen Bereich des täglichen Lebens dar. Die weitaus meisten Mikroorganismen sind in den Stoffkreisläufen der Natur an der Remineralisation beteiligt. Es handelt sich also um weitgehend saprophytäre Lebensformen, die praktisch keinen Einfluss auf die Gesundheit des Menschen nehmen. Daneben gibt es den Teil der Mikroorganismen, die sich entweder temporär oder langfristig auf das Zusammenleben mit dem Menschen eingestellt haben. Hierbei handelt es sich um die physiologische Körperflora, ohne die ein Mensch normalerweise auch nicht leben kann. Beinahe der ganze Körper, von wenigen Ausnahmen primär steriler Körperbereiche oder – flüssigkeiten wie Blut oder Liquor einmal abgesehen, bietet der physiologischen Flora einen weitgehend stabilen Lebensraum. Störungen dieses Zusammenlebens sind vergleichsweise selten. Entweder gelangen von außen eindringende Mikroorganismen in den Körper (exogene Infektion) oder die Abwehrsysteme des Körpers lassen nach (dies kann altersbedingt der Fall sein oder auf Krankheiten [Diabetes, Alkoholismus] oder medizinische Therapien [OP's, Organtransplantationen] zurückzuführen sein) wodurch Angehörigen der physiologischen Flora die Möglichkeit eröffnet wird, endogene Infektionen auszulösen.

1.1. Begriffsdefinitionen

Für das Zusammenleben von Mikroorganismen und Menschen wird häufig der Begriff der „Gast-Wirt-Beziehungen“ gebraucht. Unter diesem Oberbegriff summiert sich eine Reihe von Definitionen (Tabelle 1), mit denen die unterschiedlichen Möglichkeiten der Interaktion zwischen beiden Partnern beschrieben werden.

Tabelle 1: Die wichtigsten Definitionen zur Charakterisierung des „Zusammenlebens von Mensch und Mikrobe“.

Besiedlung (Kolonisierung)	<i>Anwesenheit von Mikroorganismen auf Haut, Schleimhaut, oder anderen Kompartimenten des Wirtes; es handelt sich nicht um eine Infektion sondern um die physiologische Flora (Normalflora). Diese kann resident sein (über längere Zeiträume den Wirt besiedelnd) oder transient (den Wirt nur vorübergehend besiedelnd). Auch Krankheitserreger wie der „Eitererreger“ <i>Staphylococcus aureus</i> können zur Normalflora gehören.</i>
Infektion	<i>Besiedeln oder Eindringen von pathogenen oder fakultativ pathogenen, i.d.R. nicht zur residenten Flora gehörenden Mikroorganismen in den Wirt und auslösen einer Immunantwort. Von Infektion spricht man auch, wenn Mitglieder der physiologischen Flora durch Standortwechsel oder Zusammenbruch des Immunsystems zur Erkrankung führen.</i>
stumm/inapparent	<i>stille Feiung, nach der Infektion treten keine (oder nur sehr milde) klinische Symptome auf, die Immunantwort führt jedoch zum Aufbau eines immunologischen Gedächtnisses (diesen Effekt macht man sich beim Impfen zu Nutze).</i>

latent	<i>zwischen Phasen mit klinischen Symptomen liegen Phasen ohne klinische Symptome (latent), typischerweise anzutreffen bei der Tuberkulose, bei der Syphilis (Lues) oder auch bei der HIV-Infektion. Während der Latenzzeit ist die Infektion „inapparent“!</i>
manifest/apparent	<i>Infektion mit messbaren Symptomen bzw. sichtbaren/fühlbaren Krankheitszeichen (subakut, akut, fodyoyant, chronisch, rezidivierend)</i>
Parasiten	<i>leben auf Kosten des Wirtes und schädigen ihn (wohl alle Krankheitserreger)</i>
Symbionten	<i>leben mit dem Wirt in gegenseitiger Vorteilsnahme. Hierfür gibt es eine Reihe sehr guter Beispiele, etwa Escherichia coli der Darmflora: die Bakterien zersetzen Nahrungsbestandteile und stellen aus ihrem eigenen Stoffwechsel Metaboliten wie Vitamine oder Coenzyme bereit. Etwa 10% des täglichen Energiebedarfs des Menschen wird über mikrobielle Stoffwechselprodukte der Darmflora bereitgestellt. Daneben schützt eine intakte Darmflora zumindest in Grenzen vor eindringenden pathogenen Erregern. Die Bakterien haben den Vorteil des vergleichsweise stabilen Lebensraums und der Nährstoffkonstanz¹.</i>
Saprophyten	<i>Destruenten, zersetzen tote organische Materie (der größte Teil der in der „freien Natur“ vorkommenden Bakterien sowie ein wesentlicher Teil der Darmflora)</i>
endogene Infektionen	<i>Infektionen, die durch die körpereigene Flora ausgelöst werden (klassisches Beispiel: Harnwegsinfekte durch Darmbakterien auf Grund ungenügender oder falscher Intimhygiene)</i>
Opportunisten	<i>fakultativ pathogen, Krankheits-auslösend also nur bei entsprechender Disposition des Wirtes (z.B. eingeschränkte Abwehrlage, Immunsuppression)</i>
nosokomiale Infektionen	<i>im Krankenhaus erworbene Infektionen, oft durch Opportunisten (sog. Hospitalismus)</i>

Die Beispiele in der obigen Tabelle kennzeichnen die individuellen Formen des Zusammenlebens. Von besonderer Bedeutung für den Mikrobiologen und für die Kontrolle von Infektionskrankheiten sind aber auch die übergeordneten Beziehungen, sprich dass räumliche und zeitliche Auftreten von Infektionen bzw. Infektionskrankheiten in Bevölkerungskollektiven oder geographischen Regionen. Die zeitliche und räumliche Erfassung und Kontrolle von Infektionskrankheiten ermöglicht es Behörden und Institutionen, auf aktuelle Entwicklungen zu reagieren und z.B. Impfeempfehlungen zu geben oder zu aktualisieren. Dies ist auf

- **nationaler Ebene** Aufgabe des Robert-Koch Instituts (RKI; <http://www.rki.de>),
- **auf europäischer Ebene** <http://www.eurosurveillance.org> und

¹ 1.) eine empfehlenswerte Abhandlung zur Darmflora findet sich in GIBSON GR & RASTALL RA (2004): "When we eat, which bacteria should we be feeding?" , ASM News 70(5):224-231 (online über <http://www.asm.org>).

— **global** die Weltgesundheitsorganisation (WHO, <http://www.who.org>).

Die Metaanalyse der Interaktionen zwischen Menschen und Mikroorganismen führt zu folgenden Begriffen und Definitionen:

Tabelle 2: Begriffe zur Beschreibung des geographischen und/oder zeitlichen Vorkommens von Krankheiten.

endemisches Vorkommen einer Krankheit (Endemie)	<i>Vorkommen einer (Infektions-)Krankheit in einem Bevölkerungskollektiv ohne zeitliche Begrenzung</i>
Pandemie	<i>zeitlich gehäuftes Auftreten einer (Infektions-)Krankheit ohne örtliche Begrenzung</i>
Epidemie	<i>örtlich und zeitlich gehäuftes Auftreten einer (Infektions-) Krankheit</i>

Als weiteres wichtiges Element erfolgt die statistische Beschreibung von Krankheitshäufigkeiten und Begleiterscheinungen (Tabelle 3). Die Relevanz der statistischen Erfassung von Krankheitshäufigkeiten und der Sterblichkeit durch Krankheiten erlaubt erst eine verlässliche Risikoabschätzung für die Bevölkerung. So handelt es sich bspw. bei dem durch *Neisseria meningitidis* (Meningokokken) ausgelösten Waterhouse Friderichsen Syndrom (WFS) auf Grund der Schwere um eine der am meisten gefürchteten Erkrankungen. Obwohl Meningokokken in der Bevölkerung im Allgemeinen nicht selten sind (bei ca. 10-25% der Bevölkerung kommen Meningokokken als Bestandteil der transienten Flora vor ohne zur Erkrankung zu führen) ist das WFS mit ca. 250 Fällen pro Jahr in der BRD doch vergleichsweise selten.

Tabelle 3: Statistische Begriffe in der Medizinischen Mikrobiologie.

Inzidenz	<i>Erkrankungshäufigkeit, Zahl der Erkrankten in einem Bevölkerungskollektiv pro Zeiteinheit (i.d.R. Anzahl pro 100.000 pro Jahr)</i>
Prävalenz	<i>Häufigkeit einer Erkrankung in einem Kollektiv zu einem bestimmten Zeitpunkt („Moment-“ oder Bestandsaufnahme); Bestand an Erkrankten.</i>
Mortalität	<i>Zahl der Todesfälle an einer bestimmten Krankheit in einem Bevölkerungskollektiv</i>
Letalität	<i>Sterbewahrscheinlichkeit, Anzahl der Verstorbenen in Bezug auf die Zahl der Erkrankten</i>

Alle genannten Begriffe dienen damit letztendlich der Beschreibung von Krankheitshäufigkeiten, von Sterblichkeiten und der Verbreitung von Krankheiten und damit der Beschreibung der Epidemiologie. Die Epidemiologie stellt eine Disziplin innerhalb des Fachs Hygiene und Medizinische Mikrobiologie dar. Die Aufgaben der Epidemiologie sind noch weiter verzweigt als durch die oben gegebenen Begriffe. So gehört im Krankenhaus auch die Aufklärung von Infektketten (Übertragungen nosokomialer Art, Ausbrüche) zu den Aufgaben der Epidemiologie.

1.2. Allgemeines zu Bakterien und zur Bakteriensystematik

Bakterien sind Procaryonten und weisen somit keinen Kern auf. Charakteristisches Merkmal von Bakterien ist die Zellwand, die in wenigen Fällen (z.B. Mycoplasmen) fehlen kann. Die Zellwand verleiht den Bakterien ihre jeweils charakteristische Form (Kokken, Stäbchen, Spiralförmige und gewundene Bakterien), schützt vor Umwelteinflüssen und bedingt die Anfärbbarkeit der Bakterien. Der überwiegende Teil der medizinisch relevanten Bakterien lässt sich mit der Standardfärbung nach Gram anfärben. Im Ergebnis unterscheidet man Gram negative Bakterien (Rotfärbung, Beispiel *E. coli* oder Meningokokken, die Bakterien haben eine dünne Zellwand mit äußerer Membran, siehe Kapitel 4.2. Zellwand) und Gram positive Bakterien (blau-violette Färbung, Beispiel *S. aureus*, die Bakterien sind durch eine mächtige Zellwand gekennzeichnet, der eine äußere Membran fehlt). Einige Bakterienarten lassen sich nur schlecht oder gar nicht nach Gram anfärben, wie bspw. die Mykobakterien. Zu ihrem Nachweis bedient man sich spezieller Färbemethoden. Anfärbbarkeit und Form der Bakterien geben erste Hinweise im Schema der Merkmale, die im Rahmen der Routinediagnostik von Infektionserregern abgeprüft werden:

Mikromorphologie (Form und Färbung)			
Gram positiv		Gram negativ	
Kokken	Stäbchen	Kokken	Stäbchen

Die Einteilung nach diesen einfachen mikroskopischen Merkmalen erlaubt dem Mikrobiologen eine erste Orientierung über die Natur des zu identifizierenden Erregers. Weitere Merkmale, die zur Identifikation notwendig sind, ergeben sich aus der Anzucht der Bakterien und aus ihren jeweiligen spezifischen Nährstoffbedürfnissen. Hierbei wird zunächst nach dem Sauerstoffbedarf unterschieden. Für obligat anaerobe Bakterien, die Zucker im Stoffwechsel nur spalten und nicht oxydieren können, ist Sauerstoff toxisch (Beispiel: Clostridien). Das andere Extrem sind Bakterien, die nur bei Anwesenheit von Sauerstoff überleben können und damit nur zur Oxydation von Zucker befähigt sind (obligat areobe Bakterien, z.B. *Pseudomonas aeruginosa*). Die vergleichsweise beste Anpassung an wechselnde Umweltbedingungen zeigen fakultativ anaerobe Bakterien, die bei Anwesenheit von Luftsauerstoff diesen zur Oxydation des Zuckers verwenden und bei Abwesenheit von Sauerstoff bzw. verringerten Konzentrationen an Luftsauerstoff zumindest bedingt in der Lage sind Stoffwechsel zu betreiben und zu überleben. Der überwiegende Teil der medizinisch relevanten Bakterien gehört zu diesem Stoffwechseltyp. Prominente Vertreter sind z.B. *S. aureus* oder *E. coli*. Das Schema zur Differenzierung von Bakterien ergänzt sich wie folgt:

Mikromorphologie (Form und Färbung)			
Gram positiv		Gram negativ	
Kokken	Stäbchen	Kokken	Stäbchen
Kultur: Sauerstoffbedarf			
<ul style="list-style-type: none"> • aerob • anaerob • fakultativ anaerob 	<ul style="list-style-type: none"> • aerob • anaerob • fakultativ anaerob 	<ul style="list-style-type: none"> • aerob • anaerob • fakultativ anaerob 	<ul style="list-style-type: none"> • aerob • anaerob • fakultativ anaerob

Mit dieser vergleichsweise einfachen Hierarchie lassen sich Mikroorganismen während der Identifizierung schon relativ weit eingrenzen. Zur weiteren Bestimmung bzw. Identifizierung werden dann individuelle Leistungen des Stoffwechsels (siehe [Kapitel 4.4.](#)) oder der Nachweis bestimmter Pathogenitätsfaktoren (siehe [Kapitel 7.3](#)) hinzugezogen. So würde bspw. bei fakultativ aeroben, Gram positiven Kokken der Nachweis von Katalase-Aktivität (Atmungskettenenzym) und der Koagulase (Pathogenitätsfaktor) zur Identifikation von *Staphylococcus aureus* führen. Obgleich das gegebene Beispiel die Identifikation recht einfach erscheinen lässt darf nicht übersehen werden, dass zur Bestimmung anderer Bakterien u.U. komplizierte Testsysteme notwendig sind.

Mikromorphologie (Form und Färbung)			
Gram positiv		Gram negativ	
Kokken	Stäbchen	Kokken	Stäbchen
Kultur: Sauerstoffbedarf			
<ul style="list-style-type: none"> • aerob • anaerob • fakultativ anaerob 	<ul style="list-style-type: none"> • aerob • anaerob • fakultativ anaerob 	<ul style="list-style-type: none"> • aerob • anaerob • fakultativ anaerob 	<ul style="list-style-type: none"> • aerob • anaerob • fakultativ anaerob
Biochemische Leistungen, sonstige Merkmale			
Identifikation	Identifikation	Identifikation	Identifikation

Die folgende Tabelle gibt einen ersten Überblick über Bakterien und die durch sie hervorgerufenen Erkrankungen unter Berücksichtigung des obigen Schemas.

Tabelle 4: Auswahl an Erregern, die für die Medizinische Mikrobiologie von Bedeutung sind. In der Spalte Eigenschaften sind die Merkmale gemäß dem im obigen Text angegebenen Differenzierungsschema angegeben.

Erreger	Eigenschaften	Erkrankung
<i>Bacillus anthracis</i>	Gram positiv, Stäbchen, aerob	Milzbrand
<i>Clostridium tetani</i>	Gram positiv, Stäbchen, anaerob	Tetanus
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Gram positiv, Stäbchen, fakultativ anaerob	Diphtherie
<i>Staphylococcus aureus</i>	Gram positiv, Kokken, fakultativ anaerob	nosokomiale Infektionen
<i>Haemophilus influenzae</i>	Gram negativ, Stäbchen, fakultativ anaerob	Meningitis
<i>Salmonella typhi</i>	Gram negativ, Stäbchen, fakultativ anaerob	Typhus
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Gram negativ, Stäbchen, aerob	nosokomiale Infektionen
<i>Neisseria meningitidis</i>	Gram negativ, Kokken, fakultativ anaerob	Meningitis
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	nicht nach Gram anfärbbar, Stäbchen, aerob	Tuberkulose

2. Allgemeiner Überblick über die Bedeutung und Einteilung von Mikroorganismen

2.1. Zeitlicher Überblick...

... über die Entstehung der Erde und die sich entwickelnden Organismenkategorien:

Urknall, Erde, Archaea, Procaryonten, Eucaryonten, Metazoa

Bakterielle Lebensformen waren die ersten Organismen auf der Erde. Vor etwa 3,8 Milliarden Jahren entwickelten sich erste Urbakterien, die denen der heutigen [Archaeobakterien](#) möglicherweise recht ähnlich waren. Sie haben sich im Laufe der Evolution immer wieder an neue Lebensumstände wie auch an neu auftretende Lebensformen adaptieren können! Die heute lebenden Bakterien stellen das momentane Ende dieser evolutionären Entwicklung dar. Die Verschiedenheit der einzelnen Bakterien-Taxa (Gattungen, Familien) wird in der heute gültigen Bakterien-systematik reflektiert.

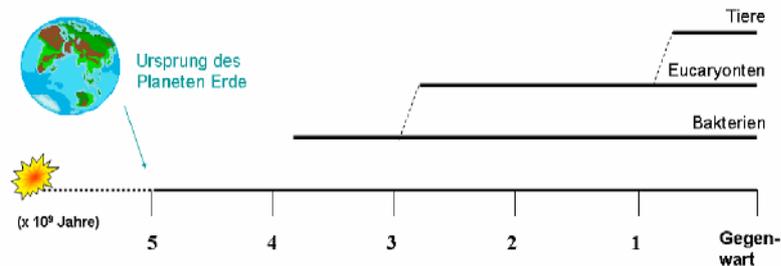


Abb. 1: Entwicklung von Lebensformen auf der Erde.

Erst etwa 1 Milliarde Jahre nach dem geschätzten Auftreten erster procaryotischer Lebensformen entwickelten sich Formen einfacher Eucaryonten. Im weiteren Verlauf der Evolution gingen Pro- und Eucaryonten zumindest zweimal sehr enge → [Symbiosen](#) ein:

- (I) Aus primitiven Blaualgen (Cyanobakterien) entstanden nach Integration in phylogenetisch alte Eucaryontenzelle die heutigen Plastiden (die rezenten, Photosynthese treibenden Chloroplasten) und
- (II) aus primitiven Eubakterien entstanden nach Integration die Mitochondrien, welche in den rezenten Eucaryonten den Energiestoffwechsel betreiben.

Die mittlerweile durch eine Reihe von Indizien gestützte Annahme der Evolution von Eucaryonten durch Eingehen der Symbiosen wird durch die sogenannte Endosymbiontenhypothese erklärt.

2.2. „intimate strangers“

Mikroorganismen und Menschen

Mikroorganismen bzw. durch sie ausgelöste Krankheiten haben von je her das Leben des Menschen in vielfältiger Weise beeinflusst. Krankheiten wie die Pest im Mittelalter und die „Weiße Pest“ (Tuberkulose) im 19. Jahrhundert haben zu deutlichen Einschnitten in der Bevölkerungsdichte und teilweise zu Veränderungen in der Gesellschaftsstruktur des Menschen geführt. Tod und Siechtum waren daher nicht selten Motive der zeitgenössischen Kunst. Noch heute zeigen die Erfahrungen mit SARS oder Milzbrand, welche Wirkung Krankheitserreger sogar auf den modernen, aufgeklärten Menschen haben.

2.2.1 historische Aspekte:

- Darstellung der Infektionskrankheiten in der **zeitgenössischen Kunst** am Beispiel der Pest in Form eines apokalyptischen Reiters. Der damaligen Bevölkerung war die Natur der Pest als durch den Rattenfloh übertragene Erkrankung nicht bewusst. Dennoch war die Bedeutung der Pest an sich für die mittelalterliche Bevölkerung außerordentlich. In der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts war die Darstellung Schwindsüchtiger (an Tuberkulose erkrankte Patienten) durch zeitgenössische Künstler wie etwa KROGH oder MUNCH ein beliebtes Motiv.
- Mikroorganismen und die **gesellschaftliche Entwicklung**: Historiker gehen davon aus, dass die Pest im Mittelalter durch die hohe Letalität und den damit verbundenen Rückgang an Arbeitskräften gewaltige Umstrukturierungen in der Gesellschaftsform getriggert hat und damit langfristig zu Entwicklung moderner Gesellschaftsstrukturen beigetragen hat. Die mittelalterlichen Seuchenzüge haben ca. ein Viertel der gesamten Weltbevölkerung das Leben gekostet.
- **Mikroorganismen und Kriege** (Mittelalter): In der Regel aus Unkenntnis über die Natur von Infektionskrankheiten gerieten Schlachten bzw. Militärschläge auf Grund von Infektionskrankheiten zu Niederlagen. Als Beispiel seien der Russlandfeldzug Napoleons und das Fleckfieber genannt. Napoleon verlor den größten Teil seines Heeres durch Fleckfieber und später durch Einwirkung von Kälte aber nur einen geringen Teil der Soldaten durch direkte Kampfeinwirkung! Von 600.000 Soldaten, mit denen Napoleon in den Russlandfeldzug ging kamen nur ca. 3000, davon die meisten ernsthaft krank, zurück. Selbst noch zu Beginn des 20. Jahrhunderts bis in die Mitte des 20. Jahrhunderts konnten Infektionskrankheiten den Ausgang militärischer Operationen beeinflussen, da es an geeigneten Behandlungsstrategien mangelte (so starben z.B. in den Weltkriegen mehr Soldaten an Infektionen, die auf Grund ihrer Verletzungen entstanden als an Schussverletzungen selbst).

2.2.2. heutige Bedeutung der Mikroorganismen für den Menschen

- **Kontagiosität** (Ansteckungsgefahr) und **Prävention**. Die medizinische Mikrobiologie und die Hygiene haben die Lebensräume von Infektionserregern, die Übertragungswege, die Interaktionen mit dem Immunsystem des Menschen und die Lebensbedingungen der Mikroben weitgehend aufgeklärt. Die größten Erfolge in der Medizin lagen in der Entwicklung zielgerichteter Präparate zur Bekämpfung der Erreger (Antibiotika) sowie in der Entwicklung von Impfstoffen zur Vermeidung von Infektionen. Dennoch stellen Infektionskrankheiten noch immer die häufigste Todesursache dar (siehe unten).
- **Pathogenitäts- und Virulenzmechanismen** - wie entstehen Krankheiten. Einige Erkrankungen sind mittlerweile bis ins kleinste Detail verstanden. Beim Verständnis der Wirt-Parasit-Interaktionen leistet die Sequenzierung der chromosomalen DNA von Bakterien entscheidende Hilfe. Von einem großen Teil der humanmedizinisch wichtigen Bakterien wurde mittlerweile das Gesamtgenom entschlüsselt, ebenso das Gesamtgenom des Menschen.
- **Funktionen des Immunsystems** → mit Hilfe dieses Wissens gezielte Entwicklung von Impfstoffen (Vakzinen)
- **emerging infections**: von Zeit zu Zeit beobachten Mediziner, dass bestimmte Erreger bzw. Infektionskrankheiten plötzlich zunehmen (*emerging!*). Die Situation kann unterschiedlich ausgehen, manche dieser *emerging infections* werden nur kurze Zeit beobachtet, andere entwickeln sich zu ernsthaften Problemen für die Medizin (auch die HIV-Infektion war einmal eine „*emerging infection*“). Ein aktuelles Bei-

spiel für eine *emerging infection* ist das West Nile Virus, welches zurzeit in den USA eine Ost-West Ausbreitung zeigt und ursprünglich aus Afrika kommt. (aktuelle Trends unter <http://www.cdc.gov> bzw. <http://www.cdc.gov/mmwr>). Auch die in den letzten 2 Jahren aufgetretene Erkrankung SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*) sowie die neu aufgetretene Variante der Vogelgrippe in den ersten Monaten des Jahres 2004 fallen unter die Kategorie „*emerging infections*“. Durch die Medien werden Ausbrüche solcher Infektionen/Erkrankungen gerne in unangemessener Weise hochstilisiert.

- **nosokomiale Infektionen** als moderne Herausforderung der Hygiene: Die hochtechnisierte Medizin ermöglicht enorme diagnostische und therapeutische Möglichkeiten, vermag Organe zu transplantieren und Stammzellen zu manipulieren, dennoch stellen Infektionskrankheiten ein hohes Risiko für den hospitalisierten Patienten dar.
- **Antibiotika-Resistenzen** als Herausforderung der Mikrobiologie. Der wohl wichtigste Erreger nosokomialer Infektionen, *Staphylococcus aureus*, imponiert durch eine weitreichende Ausstattung an Antibiotika-Resistenzen. Der überwiegende Teil klinischer Stämme von *S. aureus* ist mittlerweile gegen Penicilline resistent (bei Einführung des Penicillins gab es keine resistenten Stämme!). Ein ebenfalls zunehmender Teil der Stämme hat darüber hinaus Resistenzen auch gegen alle zum Penicillin strukturverwandten Antibiotika entwickelt (sog. MRSA für Methicillin-resistente *S. aureus*). Während die MRSA Stämme noch empfindlich gegen das Vancomycin sind wurden bereits vor einigen Jahren Isolate mit einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber Vancomycin detektiert. Neue Antibiotika-Klassen sind zurzeit nicht in der Entwicklung, vielmehr haben einige große Pharmafirmen die Antibiotika-Entwicklung mittlerweile zurück gefahren.
- **Biologische Kriegsführung und Bioterrorismus**: Der Bioterrorismus und die biologische Kriegsführung sind keine Erfindungen des beginnenden 21. Jahrhunderts. Bereits in der Schlacht von Kaffa (1346) war die biologische Kriegsführung Teil der Strategie. Damals wurden Leichen von an Pest Verstorbenen über die Mauern der Stadt Kaffa geschleudert. Beispiele für den Einsatz von Krankheitserregern zu militärischen oder terroristischen Zwecken finden sich bis in das 21. Jahrhundert.

(Hinweis: Die Informationen zum Thema Bioterrorismus sowie die hierzu gezeigten Dias entstammen zum Teil dem Vortrag „Bioterrorismus“ von Prof. Dr. H.K. GEISS im Infektiologischen Arbeitskreis am 16.10.2001!)

Nachdem über viele Jahre kaum etwas zum Thema Biologische Waffen oder Bioterrorismus publiziert wurde, hat das Thema im Nachgang zu den Ereignissen, die mit dem 11.09.2001 begannen, enorm an Bedeutung gewonnen (vergl. z.B. websites wie etwa <http://www.medical-tribune.de/GMS/bericht/biokiller>). In wissenschaftlichen Fachzeitschriften erscheinen zunehmend Fachartikel über die als mögliche Biowaffen in Frage kommenden Mikroorganismen (z.B. über *Bacillus anthracis*: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/pastcon.htm> ; Volume 8; Nr. 10; Oct. 2002 anklicken). Länder wie Israel, die USA oder jüngst England bereiten sich auf mögliche Anschläge mit dem Pockenvirus vor. (Zur Bedeutung des Pockenvirus siehe z.B. DRAZEN JM (2002): „Perspectives: Smallpox and Bioterrorism“ New England Journal of Medicine 346 Vol. 17:1262-1263; <http://www.nejm.org>)

Weitere aktuelle Informationen zu *B. anthracis* („Anthrax“) und anderen potentiellen biologischen Waffen auch unter <http://www.cdc.gov/>!

2.2.3. Globale Situation im Hinblick auf das Vorkommen von Infektionskrankheiten und damit assoziierten Problemen für die humane Gesamtpopulation:

- **Übersicht: Todesfälle durch Infektionskrankheiten: Industrienationen vs. Entwicklungsländer.** Hier besteht ein klares Gefälle. Impfstoffe und Medikamente sind in den reichen Ländern für den größten Teil der Bevölkerung verfügbar, in den Entwicklungsländern hingegen reichen die pro Kopf und Jahr verfügbaren Finanzmittel nicht einmal annähernd, um auch nur die wichtigsten Impfungen oder Therapien durchzuführen.

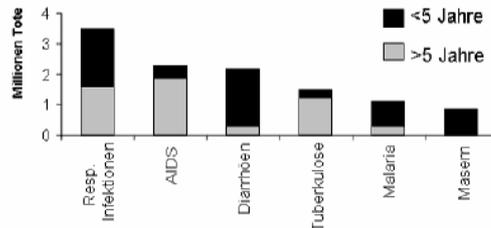


Abb. 2: Sterblichkeit durch Infektionskrankheiten weltweit im Jahr 1998 (Daten: WHO).

- **WHO Statistik: Letalität unter der Population der 0-44 jährigen Gesamtbevölkerung bzw. der 0-4 jährigen Gesamtbevölkerung, aufgeschlüsselt nach Ursachen.** → knapp die Hälfte (0-44 jährige) bzw. fast 2/3 (0-4 jährige) aller Todesfälle gehen zu Lasten der Infektionskrankheiten (obwohl einige der wichtigsten Infektionen mittlerweile impfpräventabel sind)! Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass trotz enormer Forschungsanstrengungen noch keine (wirksamen) Impfstoffe gegen die so genannten „big three“ (HIV, Malaria, Tuberkulose) verfügbar sind.

- **WHO Statistik: Infektionskrankheiten,** Überblick über die wichtigsten bzw. weltweit häufigsten Infektionskrankheiten (Daten der WHO für 1999 für die Tuberkulose, sexuell übertragbare Erkrankungen [STD], Durchfallerkrankungen und HIV-Infektionen (!) bzw. AIDS-Fälle).

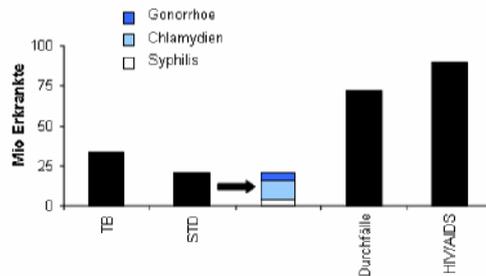


Abb. 3: Die häufigsten Infektionskrankheiten weltweit im Jahr 1999 (Daten: WHO).

- Als Beispiel für die Bedeutung einer der „großen“ Infektionskrankheiten sei die globale Epidemiologie der Tuberkulose dargestellt.

Die [Tuberkulose](#) stellt die weltweit häufigste durch einen einzigen Krankheitserreger verursachte Infektionskrankheit dar. Die WHO (<http://www.who.org>) listet für das Jahr 2002 insgesamt mehr als 30 Millionen gemeldete Fälle weltweit auf. An **Neuerkrankungen** wurden 8.798.000 Fälle verzeichnet was einer Inzidenz (weltweit) von etwa 144/100.000 entspricht (zum Vergleich Deutschland: 7866 Erkrankungsfälle entsprechend einer Inzidenz von 9,6/100.000 im Jahr

2001²). In den industrialisierten Ländern ist die Häufigkeit der Tuberkulose rückläufig (z.B. Deutschland: 1950: 264,7/100.000; 2000: 9,6/100.000; Angaben des Robert Koch Instituts Berlin; <http://www.rki.de>). In den ärmeren bzw. unterentwickelten Ländern der Erde beobachtet man nach wie vor extrem hohe Erkrankungszahlen, die im Gefolge der AIDS-Pandemie noch weiter im Ansteigen begriffen sind. Mehr als 90% der Erkrankungen und der durch die Tuberkulose verursachten Todesfälle entfallen auf die unterentwickelten Länder! Im Jahr 2002 starben weltweit 1.566.000 Menschen an der Tuberkulose.

Tabelle 5: Epidemiologische Daten zur Tuberkulose (Angaben in 1000) für das Jahr 2002 lt. WHO Bericht 2004, aufgeschlüsselt nach WHO Regionen (Quelle: WHO, Tuberculosis fact sheet, <http://www.who.org>).

WHO Region	Todesfälle	Neuerkrankungen
The Americas	46	370
Europe	69	472
East Mediteranean	138	622
Africa	348	2354
West Pacific	366	2090
South-East Asia	599	2890

Infektionskrankheiten sind global betrachtet eines der wichtigsten Probleme und die häufigste Todesursache: Die Situation entspricht einem klassischen Nord-Süd-Gefälle!

Die Häufigkeit von Infektionskrankheiten hängt ganz wesentlich von den allgemeinen Lebensumständen (Ernährungssituation, hygienische Standards, etc.) einer Bevölkerung ab. Gerade in den Entwicklungsländern führen politische oder religiöse Konflikte und das daraus resultierende „Chaos“ fast zwangsläufig immer wieder zu Seuchen, die in den entwickelten Ländern beinahe unbekannt oder zumindest seit langem „vergessen“ sind. So stieg zum Beispiel die Anzahl der Cholera-Fälle in Monrovia (Liberia) im Zuge des Bürgerkriegs im Jahre 2003 beinahe Explosionsartig an (Abb. 4; MMWR 2003, Vol. 52 No. 45 S. 1095 (als pdf zum download unter <http://www.cdc.gov>))

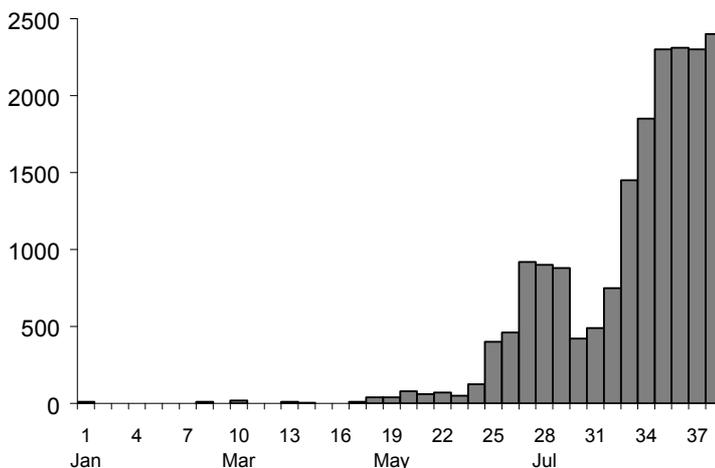


Abb. 4: Entwicklung der Cholera-Inzidenz in der liberianischen Hauptstadt Monrovia während der Bürgerkriegs-ähnlichen Unruhen im Sommer 2003. Angeben sind die Kalenderwochen und die Monate des Jahres 2003 bis September. (Daten aus MMWR 52 Vol 45).

² Quelle: Robert Koch Institut (2003): Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für das Jahr 2001.

Die genannten Zahlen und Beispiele sollen die profunde Bedeutung der Infektionskrankheiten und damit ihrer Erreger verdeutlichen, die diese immer noch für den modernen Menschen haben. Obwohl die Vorgänge, die zu einer Infektionskrankheit führen, heute sehr genau verstanden werden, stellen Infektionen immer noch DIE Herausforderung an die Medizin dar!

2.3. Die Organismenreiche

Stammbaum zur Verdeutlichung der verwandtschaftlichen Beziehungen der Organismenreiche. Man unterscheidet heute die ARCHAEBAKTERIEN, die gewissermaßen noch den Urtyp der Bakterien repräsentieren, die Gruppe der PROCARYOTA (PROCARYA), die heute auch als BACTERIA bezeichnet wird, und die EUCARYONTEN, die mit ihren Zellorganellen (Mitochondrien, Plastiden) Elemente früher Procaryontenflora enthalten. Man unterscheidet einzellige Eucaryonten, mehrzellige Eucaryonten und Metazoa.

2.4. Überblick über die der Mikrobiologie zugerechneten Organismen

2.4.1. Archaeobakterien

— es handelt sich hier um Bakterien, die in extremsten Lebensräumen leben und sich an diese Lebensräume hervorragend angepasst haben. Hierzu zählen die extrem [thermophilen](#) Arten, die in heißen Quellen beispielsweise des nordamerikanischen Yellowstone Nationalparks zu finden sind. Medizinisch sind Archaeobakterien bedeutungslos! Diese Bakterien stellen jedoch eine interessante Bereicherung der Naturwissenschaften dar, da man die extrem Temperatur resistenten Enzyme dieser Arten biotechnologisch nutzt. Die vor etwa 20 Jahren entwickelte Methode der Polymerase Kettenreaktion (PCR) ist heute ein wesentliches diagnostisches Instrument der medizinischen Mikrobiologie und eine Standardmethode in der Forschung. Ohne die an sehr hohe Temperaturen (Temperaturoptimum: 72 °C) angepasste DNA-Polymerase des thermophilen Bakteriums *Thermus aquaticus* wäre diese Methode nicht durchführbar.

Einen völlig neuen Zweig im Stammbaum der Mikroorganismen haben Wissenschaftler 2002 beschrieben:

Das Bakterium *Nanoarchaeum equitans* (soviel wie „Reitender Urzweig“) ist ausgesprochen klein (Ø 400 nm; Volumen 160 mal geringer als das eines typischen Bakteriums wie *Escherichia coli*) und wächst nur in kochendem Wasser unter anaeroben Bedingungen, braucht Schwefel und vulkanische Gase zum Wohlbefinden. Darüber hinaus lebt er nach derzeitigen Erkenntnissen in einer tiefen Symbiose (deswegen „Reiter“) mit dem etwas größeren Bakterium *Ignicoccus spec.*, welches unter ähnlichen Bedingungen existiert. (weitere Informationen in: HUBER H. HOHN MJ. RACHEL R. FUCHS T. WIMMER VC. STETTER KO. *A new phylum of Archaea represented by a nanosized hyperthermophilic symbiont. Nature. 417(6884):63-7, 2002*). *N. equitans* hat kein humanpathogenes Potential.

2.4.2. Procarya (Bacteria)

Die Gruppe der Eubakterien und damit der Bakterien im Allgemeinen stellt die größte Gruppe die innerhalb der medizinischen Mikrobiologie behandelt wird. Alle procaryontischen Krankheitserreger gehören hierher.

2.4.3. Pilze (*Mycota*)

Pilze gehören zu den eucaryontischen Krankheitserreger (Vorhandensein eines Zellkerns). Von Interesse für den medizinisch tätigen Mikrobiologen sind die niederen Pilze.

2.4.4. Viren

Viren stellen eine wichtige Gruppe innerhalb der Infektionserreger. Sie sind für eine Reihe schwerer Krankheiten verantwortlich. Anders als die anderen Gruppe handelt es sich bei Viren nicht um Lebewesen sondern um unbelebte, infektiöse Partikel.

3. Mikroorganismen und ihr Vorkommen/ihre Lebensräume

3.1. Bakterien

3.1.1. Lebensräume bzw. Vorkommen von Bakterien...

- **...in der Natur:** Bakterien besitzen eine zentrale Bedeutung in ökologischen Stoffkreisläufen in denen sie die Rolle der Destruenten einnehmen. Stoffkreislauf in der belebten Natur: Aufnahme von CO₂ und H₂O durch Produzenten und Assimilation zu Biomasse (Zellkohlenstoffe = Zucker). Hierdurch entsteht Biomasse als Nahrungsquelle primärer Konsumenten (Organismen, deren Nahrungsgrundlage pflanzliche Primärproduzenten sind). Diese wiederum dienen Konsumenten höherer Ordnung als Nahrungsquelle. Bei Absterben von Lebewesen kommt es zur Remineralisation der anorganischen Stoffe durch Bakterien (bzw. saprophytische Mikroorganismen, dies können auch Pilze sein). Die dabei freiwerdenden Mineralien werden wieder in den Stoffkreislauf eingespeist und dienen damit als Grundlage für die erneute Assimilation von Biomasse durch die Produzenten. Die meisten Bakterien gehören zu solchen Arten, die in der Umwelt vorkommen und dort saprophytär leben. Nur ein vergleichsweise geringer Teil der bekannten Bakterienarten tritt als Krankheitserreger in Erscheinung.
- **...in Lebensmitteln.** Lebensmittel sind nie steril, eine Besiedlung durch diverse Mikroorganismen ist vollkommen normal. Man sollte auch die Rolle von Mikroorganismen (Bakterien und Pilze) in der Lebensmittelindustrie nicht unterschätzen (Herstellung von Käse, Joghurts, etc., alkoholische Gärung). Dennoch können Mikroorganismen auf oder in Lebensmitteln unter Umständen zu Erkrankungen führen. Beispiele mikrobieller Besiedlung von Lebensmitteln mit dem Potential, Erkrankungen auszulösen sind Salmonellen in Geflügel oder anderen tierischen Produkten, das Vorkommen von *Mycobacterium bovis* oder anderen Erregern wie Listerien in Rohmilchprodukten, Listerien auf Salaten oder an Räucherlachs, etc.
- **...beim Menschen:** Überblick über das zahlenmäßige Vorkommen von Bakterien bzw. Mikroorganismen beim Menschen. Diese Flora wird als **Normalflora** bezeichnet, viele Elemente dieser Normalflora erfüllen die Kriterien eines **Symbionten**, andere werden lediglich als **Kommensalen** angesehen (die Unterscheidung zwischen Symbionten und Kommensalen ist nicht immer einfach!). Die Dichte der Besiedlung mit der Normalflora variiert in Abhängigkeit vom Individuum und von der Lokalisation. Einer relativ geringen Dichte von ca. 10³ Bakterien/cm² im Gehörgang steht eine Dichte von ca. 10¹² Bakterien bzw. Pilzen pro Gramm Stuhl im Dickdarm gegenüber. Einige Kompartimente/ Organe des Menschen sind strikt frei von physiologischer Flora, hierzu zählen Blut, Liquor, Hirn und einige weitere. Das Vorkommen von Mikroorganismen in diesen primär sterilen Bereichen stellt damit **immer** eine **Infektion** dar, die Mikroorganismen selbst werden als **Parasiten** (bzw. Krankheitserreger) bezeichnet (siehe auch Kap. [7.1. Möglichkeiten der Interaktion ...](#)). Ein Teil der den Menschen besiedelnden Bakterien ist fakultativ pathogen. Während diese Bakterien beim immunkompetenten Menschen im Regelfall keine Erkrankung hervorrufen, können Sie unter bestimmten Bedingungen (Immunsuppression) krankheitsauslösend sein.

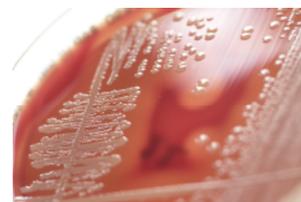


Abb. 5: *Staphylococcus aureus*, isoliert von der Nasenscheidewand eines Keimträgers. (Photo: Winter, Medienzentrum HD)

Die Zuordnung ob ein Mikroorganismus ein Parasit oder Symbiont ist, ist nicht statisch. So können die ansonsten symbiontischen *E. coli* der Darmflora Harnwegsinfektionen hervorrufen und sind unter diesen Umständen eher als Parasiten zu bezeichnen.

Schwierigkeiten kann in der Praxis auch die Zuordnung eines Mikroorganismus zu einer Infektionskrankheit bereiten. Um bei einem Auftreten eines bis dahin unbekanntes Mikroorganismus den Zusammenhang mit einem Krankheitsbild zu beweisen müssen die sogenannten KOCH-HENLE'schen Postulate erfüllt werden. Diese sind keineswegs historisch. Zuletzt musste während der SARS Epidemie der Nachweis erbracht werden, dass ein bestimmtes Corona-Virus der für SARS verantwortliche Erreger war. Nur wenn ein Erreger sicher als Ursache einer bestimmten Infektionskrankheit nachgewiesen ist, können sinnvolle Strategien zur Behandlung und/oder Prävention (etwa Entwicklung von Impfstoffen) erarbeitet werden.

KOCH-HENLE'sche Postulate (vereinfacht):

- I.) Der Mikroorganismus muss regelmäßig im infizierten Körper vorkommen.
- II.) Der Mikroorganismus muss in Reinkultur aus dem infizierten Körper isoliert werden können.
- III.) Es muss möglich sein, mit dieser Reinkultur ein identisches/vergleichbares Krankheitsbild wieder zu erzeugen.

3.2. Pilze

Der größte Teil der Pilze in den gemäßigten Zonen hat keine oder nur eine geringe medizinische Bedeutung. Nur wenige Pilze sind tatsächlich obligat pathogen. Dennoch kann man einige wesentliche Bereiche benennen, in denen Pilzen eine medizinische Bedeutung zukommt:

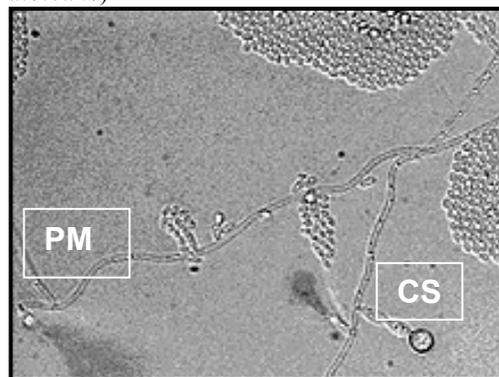
- ▶ Produzenten von Toxinen (z.B. das Aflatoxin),
- ▶ Allergieauslöser (vor allem Schimmelpilzsporen),
- ▶ Erreger systemischer oder lokaler Mykosen (in Mitteleuropa zwar noch selten aber mit zunehmender Tendenz) und
- ▶ Produzenten natürlicher antibiotischer Substanzen (z.B. PENICILLIN aus *Penicillium notatum*).

Bewährt hat sich die Einteilung der Pilze in Dermatophyten, Hefen (= Sprosspilze) und Schimmelpilze (als DHS System abgekürzt). Diese Einteilung ist jedoch rein medizinischer Natur und spiegelt keine systematisch begründete Einteilung wieder.

Abb. 6: Beispiel für die Mikromorphologie von Schimmelpilze (Konidienträger von *Aspergillus fumigatus*.)



Abb. 7: Beispiele für die Mikromorphologie von Sprosspilze (fadenförmiges Pseudomycel [PM] und Chlamydospore [CS] von *Candida albicans*)



3.3. Bacteriophagen

Bacteriophagen sind Viren —unbelebte infektiöse Partikel— die zur Vermehrung auf eine Bakterienzelle angewiesen sind. Die Bacteriophagen lassen ihr Erbgut in das der Wirtszelle integrieren und lassen sich so vermehren. Unter bestimmten Umständen können so dem Wirtsbakterium zusätzliche Eigenschaften verliehen werden. Beispiele hierfür sind die Erreger der Diphtherie (*Corynebacterium diphtheriae*), die nach Lysogenisierung mit einem Bacteriophagen das Diphtherietoxin produzieren. *Streptococcus pyogenes* erhält durch einen Bacteriophagen das Gen für das Scharlachtoxin.

Bedeutung bei der Transduktion

3.4. Viren im humanmedizinischen Bereich

zur Virologie

Viren, die nicht auf Bakterien als Wirtszellen angewiesen sind sondern auf eucaryontische Wirtszellen sind für die medizinische Mikrobiologie von hohem Interesse. Virus-bedingte Krankheiten wie das durch HIV ausgelöste Immunschwächesyndrom AIDS haben in den zurückliegenden Jahrzehnten zu einem Umdenken in der Gesellschaft im Hinblick auf das Sexualverhalten geführt und damit ebenfalls (wie für die → Pest im Mittelalter besprochen) zu z.T. tiefgreifenden — wenn auch zeitlich begrenzten— gesellschaftlichen Veränderungen geführt. Diese gesellschaftlichen Veränderungen durch Infektionserreger werden bei der folgenden Gruppe infektiöser Partikel besonders deutlich:

3.5. Prionen

(infektiöse Partikel, die soweit man heute annimmt keine Nukleinsäure enthalten und sich durch eine außergewöhnliche Temperatur Resistenz hervorheben)

Prionen-assoziierte Erkrankungen sind seit längerem bekannt, wurden früher allerdings als *Slow Virus Infektionen* bezeichnet. Hierzu zählen das auf Papua Neuguinea lange Zeit endemische Kuru (neurodegenerative Erkrankung deren Ursache in kanibalistischen Beerdigungsriten lag), Creutzfeld-Jacob-Erkrankung (CJD) mit einer normalen Erkrankungshäufigkeit von etwa 0,1 auf 100.000 Menschen, Scrapie, bekannt als Traberkrankheit bei den Schafen sowie die vor einigen Jahren beschriebene bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE). In Nordamerika werden zurzeit vermehrt BSE-ähnliche Erkrankungen bei Weißwedelhirschen sowie einige Fälle einer Creutzfeld-Jacob-ähnlichen Erkrankung bei Jägern beschrieben. (vergl. hierzu z.B. <http://www.spiegel.de/spiegel/0,1518,209178,00.html>)

Ein möglicher Zusammenhang mit dem Verzehr von Rindfleisch von BSE erkrankten Rindern und dem Auftreten einer neuen Variante der CJD wird immer noch diskutiert. Eindeutige Beweise für einen Zusammenhang oder aber gegen einen Zusammenhang stehen noch aus. Prinzipiell sind Prionen aber übertragbar. So sind iatrogene Übertragungen von Prionen aus Hirnen CJD Erkrankter auf andere Patienten beschrieben.

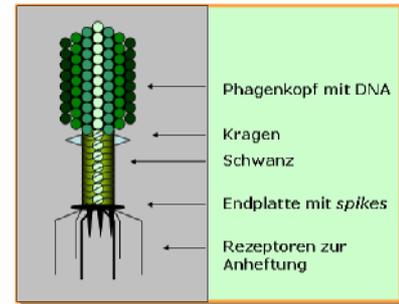


Abb. 8: Schematischer Aufbau von Bacteriophagen

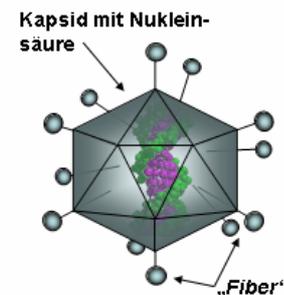


Abb. 9: Schematischer Aufbau eines human-pathogenen Adenovirus (*Keratoconjunctivitis epidemica*)

4. Einführung in die Ultrastruktur und den Stoffwechsel der Bakterien

4.1. Vergleich der strukturellen Organisation der Organismengruppen

4.1.1. Unterschiede zwischen Pro- und Eucaryonten.

Bakterien vertreten die Procaryonten. Per Definition handelt es sich dabei um Lebensformen, deren zelluläre Organisation ohne einen Zellkern auskommt, d.h., das Erbgut liegt im Cytoplasma vor. Höhere Lebewesen sind gekennzeichnet durch das Vorhandensein eines Zellkerns in ihren Zellen (wobei es hiervon Ausnahmen gibt, so sind z.B. die Erythrocyten kernlos). In diesen Kernen liegt die gesamte Erbinformation in Form von Chromosomen vor. Neben dieser namensgebenden Eigenschaft, die Pro- und Eucaryonten unterscheidet, gibt es noch einige grundsätzlich wichtige Merkmale, die in der unten stehenden Tabelle zusammen gefasst sind.

Tabelle 6: Wesentliche Unterschiede zwischen Pro- und Eucaryonten.

Vergleich	Procaryonten	Eucaryonten
Größe:	ca 1 µm	10 - 100 µm
Zelluläre Organisation	<p>einzellig</p> <p>keine Organellen</p> <p>keine Differenzierung</p>	<p>ein-, mehr-, vielzellig</p> <p>Organellen (z.B. Mitochondrien und Chloroplasten)</p> <p>Differenzierung zu Geweben und Organen möglich</p>
Organisation des Erbgutes	<p>Chromosomen-Äquivalent im Cytoplasma</p> <p>kein höherer Ordnungszustand</p>	<p>Chromosomen im Zellkern</p> <p>DNA auf Histone gespult und superspiralisiert</p>
Vermehrung	einfache Zellteilung (asexuelle Vermehrung)	asexuelle und/oder sexuelle Vermehrung Mitose und Meiose

Die strukturellen Unterschiede zwischen Eucaryonten und Procaryonten schlagen sich in der Möglichkeit nieder, parasitische Procaryonten mit selektiv toxischen Antibiotika zu bekämpfen, während sie den Makroorganismus, ihren Wirt, besiedeln. Die **selektive Toxizität der Antibiotika** wird dadurch gewährleistet, dass in solchen Fällen, in denen es Homologien zwischen (molekularen) Strukturen der Bakterien und den Zellen des Wirtes gibt, die entsprechenden homologen Entwicklungen einen genügend großen Unterschied aufweisen (vergl. weiter unten z.B. die [Ribosomen](#): Ribosomen gibt es zwar bei Pro- und Eucaryonten, ihre Funktion ist im Prinzip identisch, in der Feinstruktur unterscheiden sie sich jedoch zwischen beiden Zelltypen sehr deutlich).

Auf solche Unterschiede, welche die selektive Toxizität der Antibiotika gewährleisten, wird im Zuge der Vorlesung immer wieder hingewiesen. (vergl. auch die Hinweise zur [Resistenz gegen Antibiotika](#) im Kapitel 5 Genetik).

4.1.2. Unterschiede zwischen Procaryonten und Viren

Viren stellen eine Sonderform in der Natur dar. Obwohl sie in der Lage sind, z.T. lebensbedrohliche Erkrankungen auszulösen, handelt es sich doch streng genommen um unbelebte Partikel, das sie zu einer eigenständigen Vermehrung wie auch zu einem selbstständigen Stoffwechsel nicht in der Lage sind. Auf die Viren wird in [Kapitel 6](#) näher eingegangen, so dass hier nur die wesentlichen Unterschiede zu den Procaryonten aufgelistet werden.

- Typ des Erbguts (Viren weisen i.d.R. nur einen Typ Nukleinsäure (RNA oder DNA) auf, nur in Ausnahmen beide Typen)
- kein eigener Stoffwechsel
- keine zelluläre Organisation
- nicht selber vermehrungsfähig
- Viren sind keine Lebewesen sondern infektiöse Partikel.

4.2. Struktur und Funktion der bakteriellen Zellwand

Die meisten Bakterien sind gegenüber dem umgebenden Milieu durch eine Zellwand abgeschottet. Funktionen dieser Zellwand sind die Formgebung (Stäbchen, Kokken etc.) und der Schutz gegenüber schädigenden Substanzen. Die bakterielle Zellwand ist in ihrer molekularen Struktur (Grundbaustein: Murein, Peptidoglycan) in der belebten Welt einzigartig. In dieser Zusammensetzung gibt es die Zellwand nur bei den Bakterien. Damit wird die bakterielle Zellwand zum bevorzugten Ziel für antibiotische Substanzen! Das Penicillin, dessen Entdeckung den Beginn des antibiotischen Zeitalters markierte, wirkt auf die Zellwandsynthese der Bakterien ein (Abb. 10), ebenso wie eine mittlerweile große Anzahl Strukturverwandter Antibiotika aus der Gruppe der Penicilline und Cephalosporine. Die Zellwand der Pflanzenzellen (Grundbaustein: Cellulose & Pectin) und Pilzzellen (Grundbaustein: Chitin) unterscheidet sich von der Bakterienzellwand grundsätzlich.

Im Gesamtsystem der Bakterien weist die Zellwand Variationen desselben Themas auf. So gibt es neben zellwandlosen Bakterien (z.B. *Mycoplasma* ssp.) zwei grundsätzliche Typen der Zellwand, welche man auch mit Färbemethoden die in der Routinediagnostik verwendet werden, unterscheiden kann. Es handelt sich hierbei um die Zellwand der Gram positiven und die der Gram negativen Bakterien. Die sogenannte Gram-Färbung erlaubt die Unterscheidung beider Zellwandtypen im Mikroskop und erlaubt damit im Routinelabor auch eine erste Einteilung isolierter Bakterien.

4.2.1. Aufbau der Gram positiven Zellwand

(Beispiele: [Staphylococcus aureus](#), [Streptokokken](#), Milzbranderreger)

Grundbaustein ist das Murein, ein Polymer aus N-Acetylmuraminsäure (NAc) und N-Acetylglucosamin (NAcGlc). An den NAc-Resten sind i.d.R. fünf Aminosäuren gebunden (daher die chemische Bezeichnung Peptidoglycan):



oder



Über diese Aminosäurereste erfolgt mit Hilfe von Pentapeptiden (5 Glycinreste) eine Quervernetzung der Mureinstränge unter Abspaltung des Endständigen D-Ala (Abb. 10). Diese quervernetzte Struktur ist von außerordentlicher Festigkeit und verleiht der Bakterienzelle ihre äußere Form. In der Gram positiven Zellwand findet man einen „mächtigen“ Polylyer aus Mureinsträngen als Hauptbestandteil der Zellwand (siehe auch Abb. 12). Gram positive Bakterien erscheinen im Lichtmikroskop blauviolett. Es gibt jedoch einige Bakterien wie z.B. die Mitglieder des Genus *Mycobacterium*, die zwar eine im Aufbau Gram positive Zellwand aufweisen, sich jedoch auf Grund feiner struktureller Unterschiede nicht mit der Gramfärbung sondern nur mit speziellen Färbemethoden anfärben lassen.

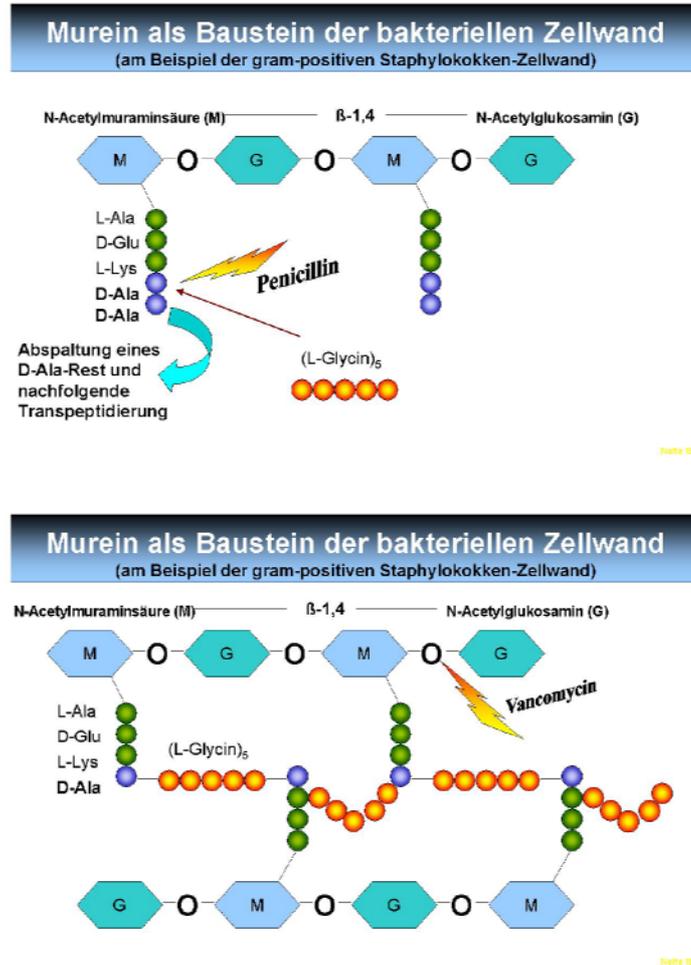


Abb. 10: Grundbausteine und vereinfachte Schritte der Synthese der bakteriellen Zellwand bei Gram positiven Erregern. Die untere Abbildung zeigt die Quervernetzung des Peptidoglycans unter Abspaltung des endständigen D-Ala Restes zur fertigen Zellwand. Angriffspunkte für Antibiotika sind markiert. Vancomycin hemmt die glykosidische Bindung der Einzelzucker zum Polymer während Penicillin den Transpeptidierungsschritt während der Quervernetzung hemmt. Es wird deutlich, dass Antibiotika ihre Wirkung nur auf Teilungsaktive Bakterien ausüben können. Eine bereits bestehende Quervernetzung wird durch Antibiotika nicht mehr gestört. Der Angriff bspw. des Penicillins erfolgt auf spezifische Enzyme, welche die Transpeptidierung katalysieren.

4.2.2. Aufbau der Gram negativen Zellwand

(Beispiele: *Neisseria meningitidis*, *E. coli*, *Salmonellen* u.a.)

Grundbaustein ist auch hier Murein, allerdings erfolgt die Quervernetzung i.d.R. ohne Pentapeptide direkt über die seitenständigen Aminosäuren des NAc (Abb. 11). Die Zellwand besteht nur aus einem Mono- oder Bilayer. Darüber befindet sich als Abschluss nach außen eine äußere Membran (Charakteristikum der Gram negativen Zellwand). Nach Gramfärbung erscheinen Gram negative Bakterien im Lichtmikroskop rötlich. Auch in diesem Fall gibt es jedoch Abweichungen im Feinbau der Gram negativen Zellwand. So lassen sich z.B. die strukturell Gram negativen Spirochäten (u.a. die Erreger der Syphilis, *Treponema pallidum*) i.d.R. nicht nach Gram anfärben.

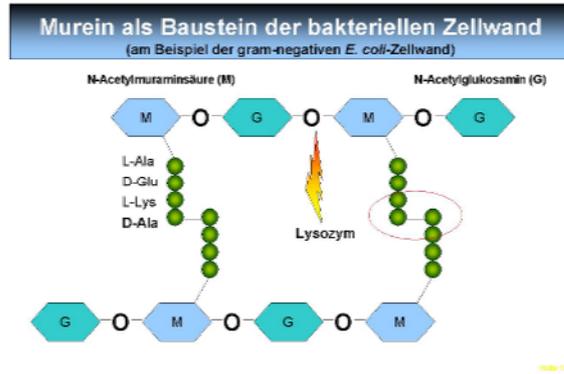


Abb. 11: Aufbau der bakteriellen Zellwand bei Gram negativen Erregern. Beachte die im Vergleich zu Gram positiven Bakterien (Abb. 10) unterschiedliche Art der Quervernetzung des Peptidoglycans. Angriffspunkte für Antibiotika sind markiert (anders als Vancomycin oder Penicillin ist das Lysozym eine sehr weit verbreitete antibiotische Substanz, welche man z.B. in Tränenflüssigkeit nachweisen kann).

Die Synthese des Mureins kann in verschiedenen Stadien durch Antibiotika gestört werden (vergl. Abb. 10/Abb. 11). Die bereits bestehenden Zellwandstrukturen werden von Antibiotika in der Regel nicht mehr zerstört. Die Gruppe der Penicilline und Cephalosporine gehört z.B. zu den Substanzklassen, die in die Zellwandsynthese der Bakterien eingreifen.

Gram positive und –negative Erreger unterscheiden sich nicht nur in der Art der Quervernetzung des Mureins sondern auch in einigen grundsätzlichen Punkten im groben Aufbau der Zellwand (Mächtigkeit der Mureinschicht; äußere Membran bei Gram negativen Bakterien; siehe Abb. 12). In die Zellwand eingelagert oder aufgelagert sind unterschiedliche Proteine, Polysaccharide etc., welche zum Teil wichtige Rollen in der Pathogenese von Erkrankungen spielen.

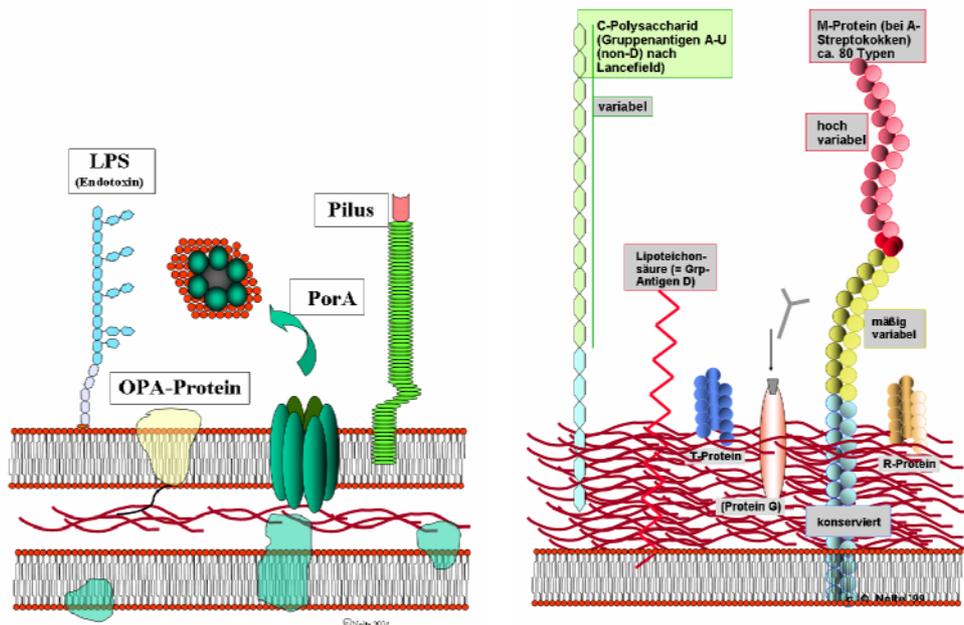


Abb. 12: Beispiele für den Aufbau der Gram negativen Zellwand (links am Beispiel der Meningokokken) bzw. der Gram positiven Zellwand (rechts am Beispiel der Streptokokken). Die in der Membran liegenden Proteine bzw. die der Membran oder der Zellwand aufgelagerten Polysaccharide und Lipopolysaccharide (Gram negative) bzw. Lipoteichonsäure (Gram positive) stellen [Pathogenitätsfaktoren](#) der Bakterien dar.

4.3. Bacterial (microbial) lifestyle ...

... oder das Leben kann so schön sein!

4.3.1. Abiotische Wachstumsfaktoren

Bei den Umgebungsfaktoren, die das bakterielle Leben und den bakteriellen Stoffwechsel beeinflussen werden die Faktoren Temperatur, Wasserstoffionenkonzentration (pH-Wert) des Milieus, osmotische Verhältnisse sowie Sauerstoff und Kohlendioxid Partialdruck in der gasförmigen Umgebung unterschieden. Einige dieser Faktoren werden nachstehend beleuchtet.

4.3.1.1. Temperatur:

Man unterscheidet in der Allgemeinen Mikrobiologie folgende Temperaturanpassungen bei Bakterien:

→ **psychrophil**, kältetolerante Arten, die ein Temperaturoptimum bei 15 °C aufweisen,

→ **mesophil**, Bakterien mit einem Temperaturoptimum bei 37 °C (Abb. 13) und

→ **thermophil**, solche Bakterien, die an Extremstandorte angepasst sind. Das Temperaturoptimum liegt bei >55 °C und kann im Extremfall 110 °C erreichen.

Wachstumskonstante/Effekt von Temperatur auf Wachstum
(für *E. coli*; nach INGRAM & MARR 1996)

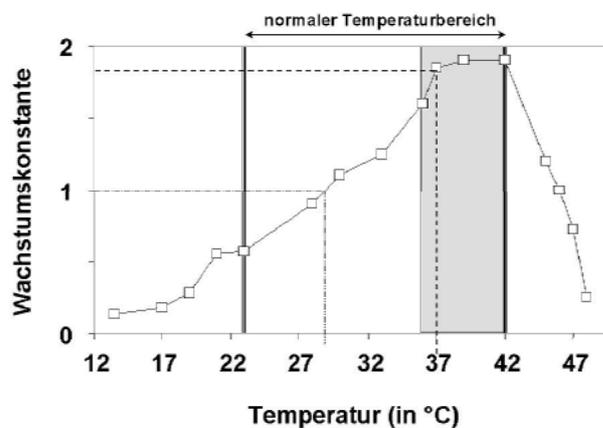


Abb. 13: Temperaturpräferenz von *E. coli*.

Die Temperaturpräferenz mesophiler Bakterien stellt eine hervorragende Anpassung an die Körpertemperatur des Menschen dar (Abb. 13). Medizinisch relevante Bakterienarten sind immer vom mesophilen Typus. **Aber:** man kann mesophile Bakterien nichtsdestoweniger bei tiefen und tiefsten Temperaturen (z.B. im flüssigem Stickstoff) einfrieren, ohne dass sie vollständig abgetötet werden. In der Regel sind auch lange Zeit tief- oder tiefstgefrorene Bakterien wieder anzüchtbar (dies trifft z.B. auf Erreger wie die Salmonellen zu, die an tiefgefrorenem Hühnerfleisch vorkommen und nach dem Auftauen im Abtauwasser vermehrungsfähig sind)! Problematisch sind auch solche Bakterien, die bei Kühlschranktemperaturen noch deutliche Vermehrung zeigen, wie z.B. *Listeria monocytogenes* (Listerien-

Embryopathie nach Infektion während der Schwangerschaft möglich, Meningitis bei immunsupprimierten Patienten).

4.3.1.2. Wasserstoffionenkonzentration (pH-Wert) des Milieus

Beispiele für Bakterien in neutraler und saurer Umgebung. Der Großteil der medizinisch relevanten Bakterien bevorzugt die pH-neutrale Umgebung. Einige Bakterien sind jedoch auch auf saures Milieu adaptiert bzw. stellen dieses Milieu durch ihre Stoffwechselprodukte auf eine leicht sauren pH ein. Beispiele sind die Lactobacillen in der Vaginalflora (pH ca. 5) und *Helicobacter pylori* in der Magenschleimhaut (der allerdings durch Stoffwechselprodukte eine Neutralisation seines Mikromilieus erreicht).

4.3.1.3. Herkunft des Zellkohlenstoffs und Energiestoffwechsel

Bakterien benötigen für ihren Gesamtstoffwechsel Kohlenstoff. Dieser Kohlenstoff (in vielen Fällen Zucker) stellt den Anfangspunkt des bakteriellen Energiestoffwechsels dar. Die Herkunft des Kohlenstoffs kann sehr unterschiedlich sein, man unterscheidet autotrophe und heterotrophe Ernährungstypen, je nach Herkunft des Zellkohlenstoffs (Abb. 14):

- **autotrophe** (dabei handelt es sich oft um phototrophe, d.h. Photosynthese treibende Bakterien) Sie sind in der Lage, Zucker unter Ausnutzung der im Sonnenlicht enthaltenen Energie direkt aus CO_2 und H_2O zu assimilieren und die Lichtenergie so chemisch zu speichern.
- **heterotrophe** Bakterien benötigen eine externe Kohlenstoffquelle und akquirieren den Zucker daher aus der Umgebung → die Zuckerverwertung (d.h. die Fähigkeit zur Verstoffwechslung ganz bestimmter Zucker → siehe [lac-Operon](#)) ist ein wesentliches Merkmal in der Differenzierung von Bakterien im Routinelabor.

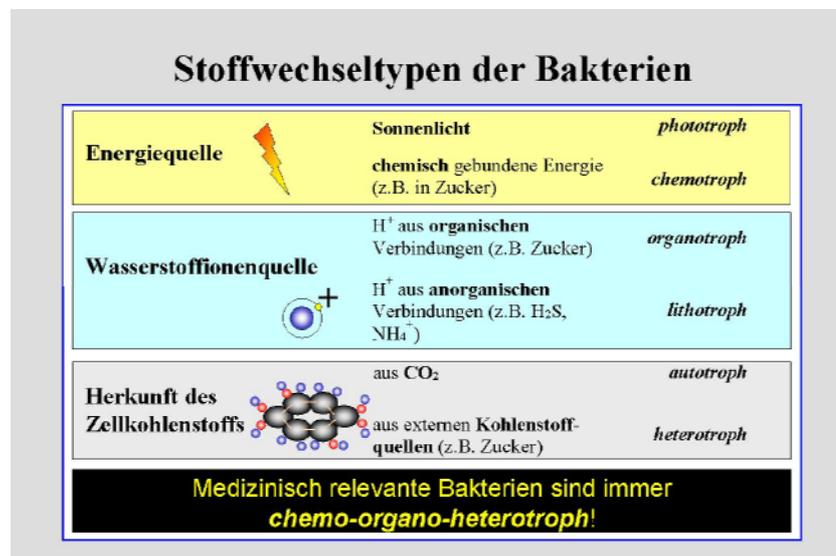


Abb. 14: Grundsätzliche Stoffwechselltypen von Bakterien.

4.4. Stoffwechsel...

... oder Katabolismus + Anabolismus = Metabolismus

Der Gesamtstoffwechsel gliedert sich in die beiden Bereiche Katabolismus (Energiegewinnung durch Oxidation von Kohlenstoffen → **aerober** Stoffwechsel; oder durch Gärung bzw. Fermentation von Zucker → **anaerober** Stoffwechsel; Abb. 15) und den Anabolismus, der Teil des Gesamtstoffwechsels, in dem aus einfachen Vorstufen biologische Makromoleküle unter Energieverbrauch synthetisiert werden. Aerobe Bakterien benötigen für die Oxidation des Zuckers Sauerstoff (und weisen eine höhere Energieausbeute auf), während für anaerobe Bakterien der Sauerstoff

bestimmte Enzyme der Atmungskette nachweisbar sind oder nicht (Katalase, Oxidase). So ist z.B. der Erreger der eitrigen Gehirnhautentzündung, *N. meningitidis*, in der Lage in Kultur Maltose umzusetzen. Der nahe verwandte und äußerlich kaum unterscheidbare Erreger des Trippers, *Neisseria gonorrhoeae* kann nur Glucose umsetzen, so dass diese beiden Erreger durch die Zuckerverwertung gut voneinander unterschieden werden können. Bei anderen Bakterien kann mitunter die Abprüfung mehrerer stoffwechselphysiologischer Leistungen notwendig werden. Hierfür gibt es vorgefertigte Miniaturtestsysteme für den manuellen Einsatz (z.B. API Streifen³) als auch für den automatischen Einsatz (z.B. das Phoenix-System, welches nach beimpfen eines „panels“, in dem stoffwechselphysiologische Leistungen geprüft werden, eine automatische Speziesbestimmung vornimmt). Gemeinsam mit den anderen Merkmalen wie Form der Bakterienzelle und Anfärbbarkeit nach Gram oder mittels spezieller Färbungen reflektieren die Unterschiede im Stoffwechselverhalten auch die systematische Zugehörigkeit der Bakterien.

4.5. Zellteilung der Bakterien...

... und daraus resultierende Wachstumskurve

Die kurze Generationszeit der meisten medizinisch wichtigen Bakterien bringt den Vorteil der schnellen Anzüchtbarkeit im Labor. Die Generationszeiten der für die humanmedizinisch wichtigen Bakterien liegen in Kultur bei ca. 20 min (*Escherichia coli*; sichtbares Wachstum auf festen Nährböden über Nacht) bis hin zu ca. 20 hrs (*Mycobacterium tuberculosis*; sichtbares Wachstum auf festen Nährböden nach 4 bis 8 Wochen). Schnelles Wachstum ist die Grundlage für die Einteilung von Bakterien an Hand spezifischer kultureller Merkmale und nur so kann eine schnelle Erregerdiagnostik erfolgen.

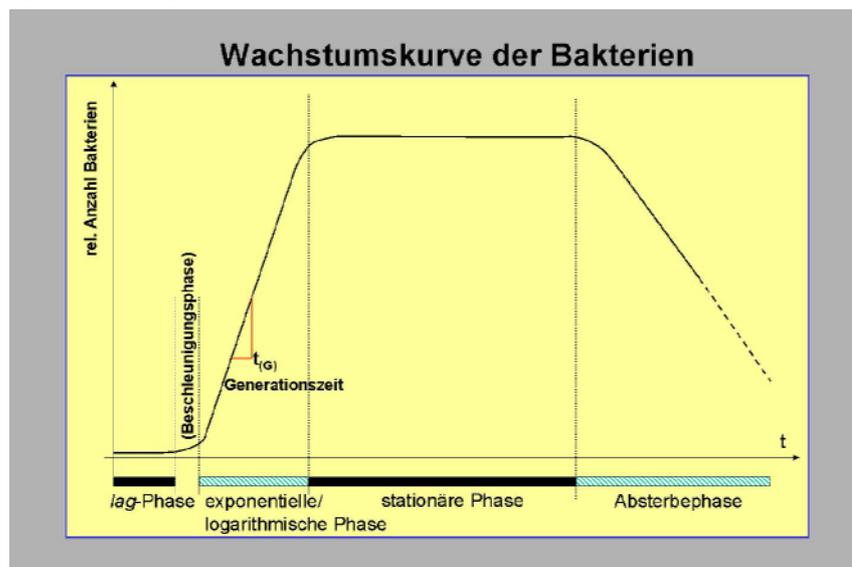


Abb. 16: Wachstumskurve der Bakterien. Ausgehend von der Annahme einer frisch angesetzten Kultur zeigt die Kurve die Entwicklung der gesamten Population in dieser Kultur.

Die Vorgänge in einer Kultur lassen sich durch die Wachstumskurve für **bakterielle Populationen** beschreiben (Abb. 16). Man unterscheidet die sogenannte **(i)** lag-Phase, während derer die Anpassung der Bakterien an das Milieu stattfindet, gefolgt von der **(ii)** exponentiellen Wachstumsphase —gekennzeichnet durch schnell-

³ hier genannte Produkte sind in der Regel nur exemplarisch aus einer Anzahl verschiedener verfügbarer Produkte gewählt, da der Verfasser selbst mit diesen Produkten gearbeitet hat. Aus der Nennung des Produkts ergibt sich keine Wertung über den Nutzen des Produkts.

le Vermehrung unter optimalen Wachstumsbedingungen (in dieser Phase wird die Generationszeit der Bakterien bestimmt), die **(iii)** stationäre Phase, in der keine makroskopische Zunahme der Population zu beobachten ist, absterbende und durch Teilung neu hinzu kommende Bakterien halten sich die Waage [makroskopischer Stillstand, es setzen dichteabhängige Regulationsmechanismen ein] und schlussendlich die **(iv)** Absterbephase in der die Population auf Grund Überschreitens der Nährstoffkapazität des Milieus und durch Anhäufung hemmender oder toxischer Substanzen zu Grunde geht.

Die Kenntnis dieser Wachstumskurve hat durchaus praktischen Wert, sowohl für die Routinediagnostik als auch für die experimentelle Forschung, da man davon ausgehen muss, dass sich Bakterien nur innerhalb der exponentiellen Wachstumsphase „*typisch*“ in Bezug auf ihre charakterisierenden Eigenschaften verhalten.

Wachstumskurve für **Populationen im Allgemeinen** (global und bezogen auf einzelne definierte Lebensräume):

Jeder Lebensraum kann eine bestimmte Populationsgröße am Leben erhalten. Wird die Populationsgröße kritisch, so greifen Regulationsmechanismen. Dies führt in einer bakteriellen Kultur z.B. über die Anhäufung toxischer Produkte zum Eintritt in die Absterbephase. In der menschlichen Population bestimmter Regionen können Naturkatastrophen zum Regulationsmechanismus für überbevölkerte Landstriche werden. In anderen Bereichen kennzeichnen Unterernährung auf Grund mangelnder Ressourcen eine dem Lebensraum unangepasste Populationsgröße. Erste theoretische Abhandlungen über die Beziehung zwischen Bevölkerungswachstum und Vorhandensein von Ressourcen wurden bereits von Thomas R. MALTHUS in seinem „Bevölkerungsgesetz“ 1798 verfasst. Die moderne Populationsbiologie spricht von *dichteabhängigen Wachstum* sowie *dichteabhängigen Faktoren*.

5. Genetik: Besonderheiten der Bakteriengenetik

5.1. Struktur der DNA

Grundsätzliche Kenntnisse über die molekulare Struktur der Nucleinsäure werden für dieses Kapitel vorausgesetzt. An dieser Stelle wird lediglich ein Kurzüberblick gegeben.

Der Träger der genetischen Information, die DNA (für engl. Deoxyribonucleic acid) ist in ihrer Grundstruktur bei allen Organismen sowie den Viren weitgehend identisch. Vier Basen repräsentieren den genetischen Code wobei jeweils drei Basen die Information für ein Triplet darstellen; ein Triplet codiert für eine Aminosäure. Die Basen liegen in Form von Nucleotiden vor, welche in spezifischer Weise verknüpft eine DNA-Doppelhelix ergeben. Innerhalb dieser Doppelhelix kommt es über Wasserstoffbrückenbindungen zu komplementären Basenpaarungen. Biologischer Sinn der Doppelhelix ist die Möglichkeit der semikonservativen Reduplikation, die es ermöglicht, dass bei der Zellteilung beide Tochterzellen eine (zumindest theoretisch) identische Ausstattung an Erbgut erhalten. Mutationen, die in gewissen Abständen die DNA-Sequenz verändern, führen zu [genetischer Variation](#) und werden damit zum Motor für Anpassung, Adaptation und Evolution. Mutationen können ohne Folgen bleiben (z.B. weil eine Mutation die dritte Position in einem Triplet betrifft und damit mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht zu einer Aminosäuresubstitution führt), Mutationen können zum Nachteil des Individuum sein (z.B. letale Mutationen oder solche, welche die Fitness des Individuums reduzieren), oder sie können —entweder sofort oder bei einem Wechsel der Umweltbedingungen— dem Individuum einen Vorteil bringen (→ siehe [Antibiotikaresistenzen](#)).

Die wesentlichen Unterschiede bezüglich des Erbgutes liegen bei Pro- bzw. Eucaryonten in der Organisation des Erbgutes. Neben nachstehenden Informationen zum grundsätzlichen Aufbau der DNA sind die weiteren Unterschiede in → Tabelle 6 (S. 29) zusammengefasst:

- **Eucaryonten:** Die DNA wird durch Histone (Histonproteine) stabilisiert. Diese Histone liegen in regelmäßigem Abstand vor. Der solchermaßen stabilisierte „DNA-Faden“ wird mehrfach spiralisiert so dass eine Kondensierung zu mikroskopisch sichtbaren Chromosomen erfolgt.
- **Procaryonten:** Keine Chromosomen sondern Chromosomenäquivalent, d.h. der „DNA-Faden“ liegt als superspiralisierte Struktur vor. Es gibt weder Histone noch eine Bildung von Chromatin.

5.2. Unterschiede zwischen der Eucaryonten- und Procaryontengenetik

Tabelle 7: Wesentliche Unterschiede zwischen den Pro- und Eucaryonten im Hinblick auf die Genetik:

Struktur	Procaryonten	Eucaryonten
Chromosomen	Chromosomen-Äquivalent, ringförmige DNA	echte Chromosomen
	immer haploid	(haploide), diploid (tetraploid oder polyploid)
Genomgröße (in bp)	Vorkommen von Plasmiden 2-4 x 10 ⁶	keine Plasmide 10 ⁹ und mehr
DNA Struktur	kein höherer Ordnungszustand	DNA auf Histonproteine aufgespult und superspiralisiert
genetische Regulation	Gen als funktionelle Einheit	Gene oft aus Introns und Exons aufgebaut
		räumliche Trennung von Transkription und Translation
	polycistronische mRNA kein splicing	monocistronische mRNA splicing der RNA

Neben den unten angesprochenen Unterschieden auf Ebene der Regulation der DNA bzw. genetischer Vorgänge bestehen noch weitere Unterschiede betreffend der Ribosomen und den an genetischen Prozessen beteiligten Enzyme. Ribosomen und die RNA-Polymerase stellen unabkömmliche, essentielle Bestandteile jeder Zelle dar, da sie eine zentrale Rolle in der Proteinbiosynthese spielen. Die Grundstruktur der beiden Komponenten ist jedoch unterschiedlich, wenn man Eucaryonten und Procaryonten vergleicht. Diese Strukturunterschiede erlauben es, die bakteriellen Strukturen gezielt durch Antibiotika zu hemmen ohne die entsprechenden eucaryontischen Strukturen in ihrer Funktion zu beeinträchtigen (verg. aber → [Mutationen](#) → [Antibiotika-Resistenzen](#) und → [genetische Variabilität](#)).

Eine gute Abhandlung über die strukturellen Besonderheiten der bakteriellen RNA-Polymerase und die Wirkung des Rifampicin gibt: CAMPBELL et al (2001): Structural Mechanism for Rifampicin Inhibition of Bacterial RNA Polymerase. Cell 104:901-912.

Bacteria			Eucaryonten		
	RNA	Proteine		RNA	Proteine
30 S - Untereinheit	16 S-rRNA	21	40 S - Untereinheit	18 S-rRNA	ca. 30
50 S - Untereinheit	23 S-rRNA 5 S-rRNA	32	60 S - Untereinheit	28 S-rRNA 5,8 S-rRNA 5 S-rRNA	ca. 40
70 S			80 S		

Abb. 17: Unterschiede in der Struktur der Ribosomen von Bakterien (70S Ribosomen) und Eucaryonten (80S Ribosomen) im Hinblick auf die Ultrastruktur (Proteine, rRNA's)

5.3. Genetische Regulation

5.3.1. Struktur der Gene und Transkription:

5.3.1.1. Eucaryonten:

- Gene bestehen aus Introns und Exons als alternierende subgenische Abschnitte (Abb. 18). Die Exons beinhalten die genetische Information für das Protein, die Introns sind nicht codierend und werden nachfolgend durch das → splicing aus der mRNA entfernt.
- *splicing* der mRNA: Entfernen der Introns und Anhängen eines sogenannten poly-A tails → reife mRNA
- monocistronische mRNA's, d.h., eine mRNA codiert für ein einziges Protein.
- Trennung von Transkription, splicing (im Zellkern) und Translation (im Cytoplasma)

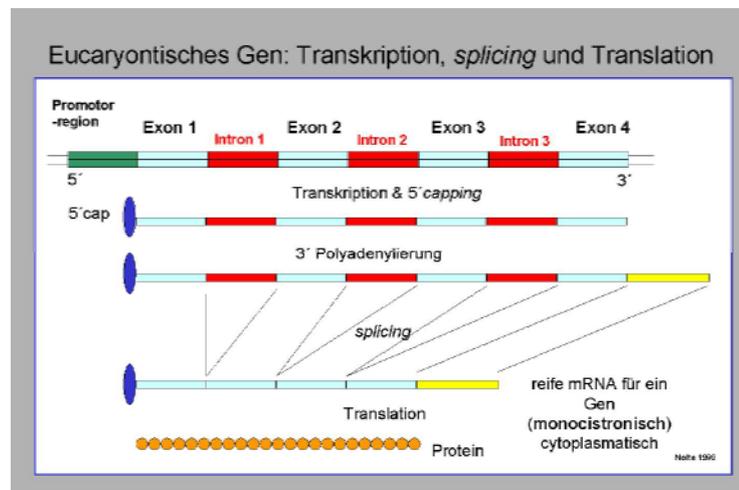


Abb. 18: Organisation, Transkription und Reifung von eucaryontischen Genen bzw. mRNA's. Nicht dargestellt sind mögliche posttranslationale Ereignisse auf Proteinniveau.

5.3.1.2. Procaryonten

- keine Unterteilung der Gene in Introns und Exons (Kolinearität der Gene und Proteine, Abb. 19).
- keine weitere Reifung der mRNA, diese wird sofort der Translation (Proteinsynthese) zugeführt.
- procaryontische mRNA's können polycistronisch sein, d.h. es werden mehrere, oft zu einer strukturellen Einheit gehörende Gene (→ Operons) in einer mRNA zusammengefasst.
- keine Trennung von Transkription und Translation: schon während der Transkription beginnen Ribosomen an der noch „unfertigen“ RNA mit der Translation.

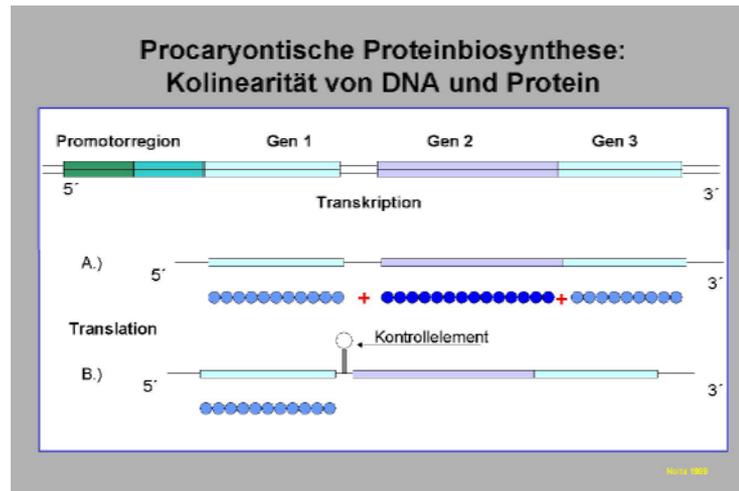


Abb. 19: Organisation und Transkription von procaryontischen Genen bzw. mRNA's. Nicht dargestellt sind mögliche posttranslationale Ereignisse auf Proteinniveau.

5.3.2. Operons

(intelligent gesteuerte genetische Einheiten)

Mit Hilfe von Operons sind Bakterien in der Lage, schnell, flexibel und energetisch günstig ihren Stoffwechsel an neue Milieubedingungen zu adaptieren. Operons sind oft Substrat-kontrolliert, die Genprodukte kommen erst zur Expression, wenn das Substrat welches abgebaut werden soll, eine bestimmte Konzentration in der Zelle erreicht. Beispiel:

lac-Operon

Das *lac*-Operon oder Laktose-Operon ist das Beispiel einer Kassette von Genen, deren Genprodukte eine funktionelle Einheit bilden (Zusammenwirken unterschiedlichster Proteine beim Stoffwechsel der Laktose: spezifisches Transportprotein = Permease, Transacetylase und β -Galactosidase) und einer intelligenten Regulation durch das zu Zielsubstrat unterliegen. Der *lac*-Repressor, der das Operon in Abwesenheit von Laktose negativ reguliert, wird bei Ansteigen des intrazellulären Laktosespiegels durch Bindung der Laktose in seiner Konformation sterisch verändert und gibt das Operon so lange frei, bis die Laktose im Milieu wieder limitierend wird.

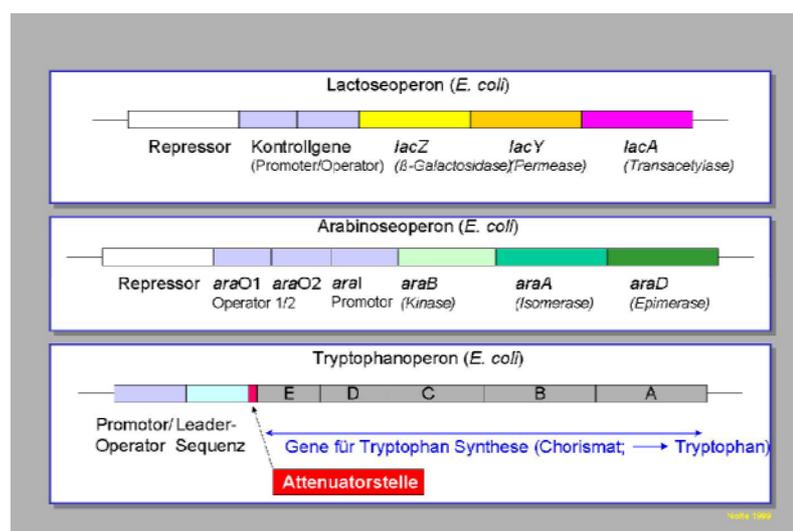


Abb. 20: Struktur bekannter Operons: *ara*-Operon (Arabinose-Stoffwechsel) *his*-Operon (Histidin-Biosynthese) *trp*-Operon (Tryptophan-Biosynthese)

Allen genannten Operons ist gemeinsam, dass sie einer Regulation durch das Substrat unterliegen. Der genetische Mechanismus variiert dabei, das Grundprinzip ist aber vergleichbar.

Im Routinelabor nutzt man die unterschiedlichen Fähigkeiten der Bakterien bestimmte Kohlenhydrate oder andere Substanzen zu verstoffwechseln (→ [Stoffwechsel](#)), um aus Untersuchungsmaterial angezüchtete Bakterien zu differenzieren (zu identifizieren). Bakterienarten haben i.d.R. ein für ihre jeweilige Art spezifisches Stoffwechselprofil, welches man mit Identifikationssystemen abprüfen kann. In Verbindung mit der äußeren Form der Bakterien und dem Färbverhalten (→ [Zellwand](#)) kann so eine Bakterienart identifiziert werden (siehe auch [Kap. 1.1](#)).

5.4. Genetische Rekombination ...

... oder: „Bakterien haben Geschlechtsverkehr“!

Sexualität ist im Grunde nichts anderes als der Austausch und die Rekombination von Erbgut. Diese Vorgänge finden auch bei Bakterien statt und sorgen neben den [Mutationen](#) für eine stetige Veränderung und Durchmischung (Rekombination) des Erbgutes und damit für eine stetige Anpassung an sich ändernde Lebensräume. Dabei geschieht die Veränderung des genetischen Materials der Population (sogenannter *gene pool*) stetig und unabhängig von tatsächlich stattfindenden Umweltbedingungen. Vielmehr wird die entstehende genetische Variabilität unter sich tatsächlich verändernden Umweltbedingungen bedeutsam (→ [genetische Variabilität](#)).

5.4.1. Konjugation

Austausch von Plasmiden (kurze, ringförmige DNA`s mit zusätzlicher genetischer Ausstattung wie z.B. Resistenzgene). Plasmide können innerhalb einer Population einer bestimmten Bakterienart weitergegeben werden oder sogar zwischen verschiedenen gram-negativen Bakterien. Modellcharakter hat der sogenannte F-Pilus (auch Sex-Pilus) bei *E. coli*. Über diesen F-Pilus übertragen F+-Bakterien das Plasmid auf F- Empfängerbakterien.

5.4.2. Transduktion

Veränderung der Bakterien durch Bacteriophagen, diese transferieren entweder bakterielle DNA zwischen den Bakterien (klassische Transduktion) oder verändern Bakterien durch Einbau zusätzlicher Phagen-kodierter Gene (Lysogenisierung z.B. von *Corynebacterium diphtherie* (wird dann zum Toxinbildner) oder *Streptococcus pyogenes* (wird ebenfalls zum Toxinbildner)).

5.4.3. Transformation

ungerichtete Aufnahme freier DNA aus dem Milieu (DNA lysierter Mikroorganismen kann von einigen Bakterien wie Neisseria-Arten [u.a. Erreger der Gehirnhautentzündung und der Gonorrhoeae] aufgenommen werden). Hierbei treten unter Umständen Rekombinationsereignisse ein, welche die genetische Variabilität der Bakterien erhöhen.

Die beschriebenen Vorgänge dienen dem Austausch und der damit verbundenen Rekombination von Erbgut. Rekombination führt zur Erhöhung genetischer Variabilität. Genetische Variabilität ist Grundlage der Adaptation an wechselnde Umweltbedingungen und damit Motor der Evolution.

Frage zur eigenen Auseinandersetzung mit dem Stoff:

Überlegen Sie sich die praktische Relevanz welche die Weitergabe von Resistenzfaktoren über Plasmide in der Umwelt hat.

5.5. Vorteile genetischer Variabilität — Anpassung an das Milieu

Genetische Einheitlichkeit stellt eine Sackgasse dar. Nur Populationen, die eine gewisse genetische Variabilität aufweisen können, sind in der Lage sich auf wechselnde Umweltbedingungen einzustellen (**genetische Variabilität ist eine Eigenschaft von Populationen, nicht von Individuen**, Abb. 21). Die mit genetischer Variabilität verbundene **Anpassungsfähigkeit** kann eine Eigenschaft der Population sein (unter optimalen Umweltbedingungen hält der *gene pool* der Population genügend Variabilität für eventuell wechselnde Umweltbedingungen vor). Bei schnellen und extremen Veränderungen in der Umwelt oder bei Besiedlung neuer Lebensräume stellt Anpassungsfähigkeit eine Individuelle Eigenschaft dar. Der unter veränderten Umweltbedingungen geeignete Ausschnitt aus dem gesamten *gene pool* sichert das weitere Überleben der Art bzw. ermöglicht die Konstanz der von den veränderten Umweltbedingungen betroffenen Population. Die sich mit diesen Fragen befassende Disziplin der Naturwissenschaften ist die Populationsgenetik. Populationsgenetische Vorgänge haben weit mehr als nur theoretische Bedeutung. Jede Besiedlung und jede Infektion des Menschen wie auch jeder lenkende Eingriff durch Antibiotika stellt einen Eingriff in die Populationsgenetik und –dynamik der betreffenden Bakterienpopulation dar.

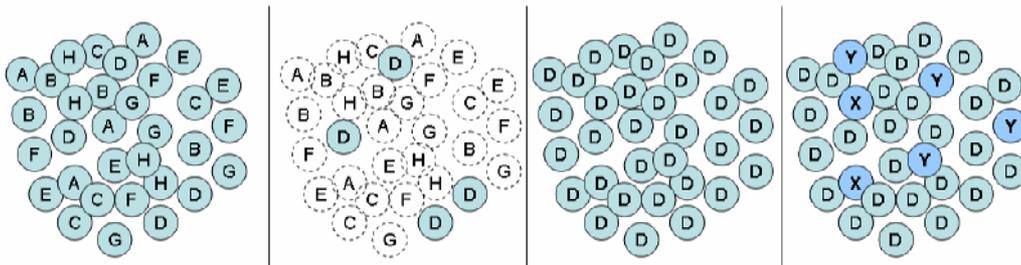


Abb. 21: Beispiel für eine Bakterienpopulation unter optimalen Umweltbedingungen. Durch genetische Rekombination und Mutation sind insgesamt 8 (A-H) unterschiedliche Varianten in der Population vertreten. Alle Varianten haben unter den normalen Bedingungen eine vergleichbare Überlebenswahrscheinlichkeit.

Ein Wechsel der Umweltbedingungen führt zum Erlöschen der nicht an die geänderten Bedingungen angepassten Individuen. Varianten, deren individuelle Eigenschaft zu den neuen Umweltbedingungen passt, sichern die Arterhaltung und das weitere Bestehen der Population. Über die Zeit wird neue genetische Variabilität entstehen.

Die Folgen dieser Betrachtung werden am Beispiel der Antibiotikaresistenzen deutlich. In einer den Menschen besiedelnden Population von Bakterien, in der zufällig eines der Bakterien durch eine Punktmutation die Eigenschaft erwirbt, resistent gegen Rifampicin (*first line* Antibiotikum gegen den Erreger der Tuberkulose, *M. tuberculosis*) zu sein (z.B. Variante D in Abb. 21), sind zunächst einmal alle Bakterien mehr oder weniger vergleichbar gut an den aktuellen Lebensraum angepasst. Verändert sich das Milieu im Sinne einer ansteigenden Konzentration auf Grund einer Behandlung mit Rifampicin haben die durch Teilung entstandenen Tochterbakterien des resistent gewordenen Bakteriums einen erheblichen Standortvorteil und sind in der Lage, den Fortbestand der Population zu sichern. Während also der Großteil der Population auf Grund Unangepasstheit an die veränderten Umweltbedingungen ausgemerzt wird (Varianten A-C und E-H in Abb. 21), sichert eine Minderheit, die einen bestimmten Ausschnitt aus dem *gene pool* darstellt, das Überleben der Art. Man spricht von Selektion der am besten angepassten Variante. Vergleichbare Vorgänge lassen sich in vielen Fällen beobachten, wenn Antibiotika z.B. nicht in ausreichender Konzentration oder über einen ausreichend langen Zeitraum gegeben werden.

Von erheblicher Bedeutung ist, dass zumindest in einigen Fällen der Erwerb der Eigenschaft Antibiotika-Resistenz dem betreffenden Träger dieser Eigenschaft unter normalen Umweltbedingungen auch einen Standortnachteil verschaffen kann. So haben z.B. die Erreger der eitrigen Meningitis, *N. meningitidis*, unter Therapie mit Rifampicin einen eindeutigen Vorteil, wenn die Mutation zur Rifampicin-Resistenz vorhanden ist. Unter normalen Umweltbedingungen jedoch kehrt sich dieser Vorteil in einen Nachteil um. Die Resistenz-vermittelnde Mutation findet im Gen für die RNA-Polymerase statt. Durch diese Mutation wird zwar die Resistenz vermittelt, offenbar wird jedoch die Polymerase in ihrer Aktivität langsamer. Dadurch verlängert sich die Generationszeit der resistenten Erreger. Diese Veränderung ist zwar nur geringfügiger Natur, reicht jedoch aus, um im Rifampicin-freien Milieu dem Wildtyp, sprich empfindlichen Stamm unterlegen zu sein. Bringt man einen resistenten und einen empfindlichen Stamm von *N. meningitidis* gleichzeitig in eine Kultur ein, so kann man mit entsprechenden Methoden eine Verdrängung messen des resistenten durch den empfindlichen Stamm messen (Abb. 22). Dieser Verdrängungsmechanismus kann bewirken, dass bei Abwesenheit des Selektionsdruckes (sprich des Antibiotikums) in der Umwelt die empfindlichen Varianten zu ungunsten der resistenten gefördert werden. Entsprechende Veränderungen sind nach Umstellen des bevorzugten Antibiotikums in Krankenhäusern beschrieben worden.

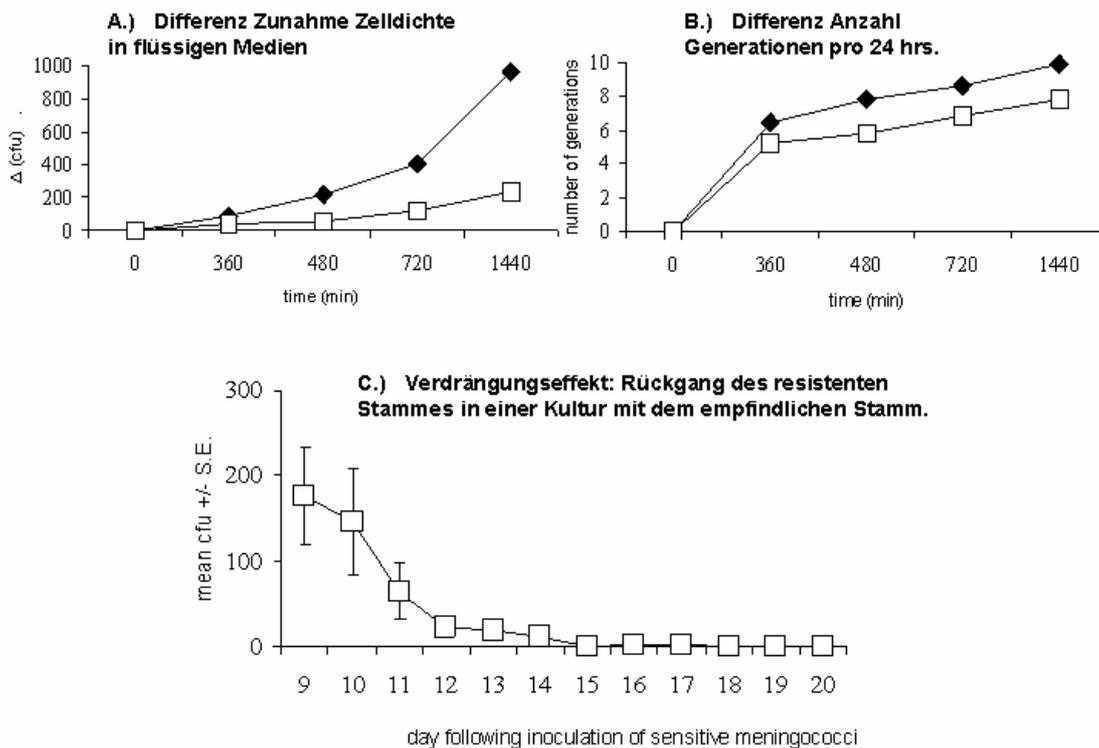


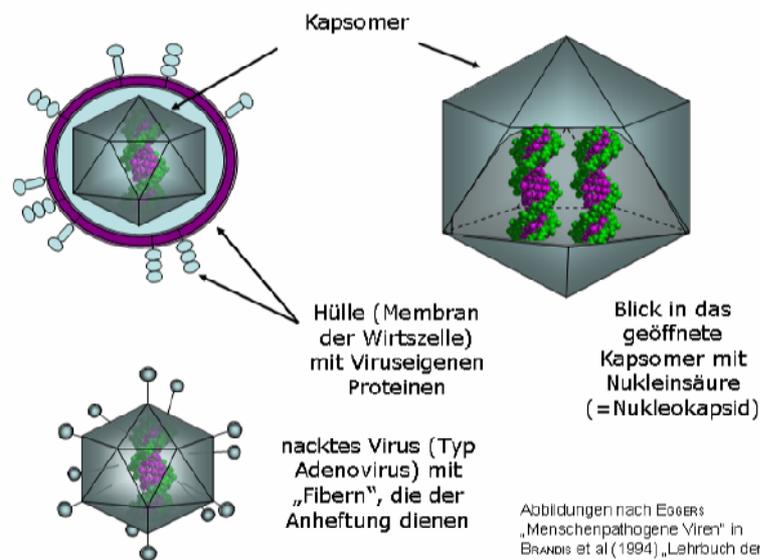
Abb. 22: Nachteil Rifampicin resistenter *N. meningitidis* in einem Milieu ohne Selektionsdruck (ohne Rifampicin). A.) Resistente (offene Rechtecke) und empfindliche (schwarze Rauten) *N. meningitidis* werden getrennt in flüssigen Kulturen angezchtet. Nach Bestimmung der Wachstumsdichte und Normalisierung zeigen die Kurven die Zunahme in der Zelldichte über 24 hrs bei gleicher Ausgangssituation. B.) Umrechnung der Daten aus A. auf die Anzahl der Generationen pro 24 hrs. C.) Ergebnisse eines Experiments, bei dem empfindliche und resistente *N. meningitidis* in gleicher Dichte zum Zeitpunkt 0 in eine flüssige Kultur eingepfht wurden. Der Kurvenverlauf zeigt den Rückgang des resistenten Stammes, der ab dem neunten Kulturtag (bei täglichem Umsetzen) sichtbar wurde. Ab dem 18. Tag waren keine resistenten *N. meningitidis* mehr nachweisbar.

6. Viren

6.1. Allgemeine Merkmale und Einteilung der Viren

Viren sind, wie bereits oben geschildert, keine Lebewesen. Es handelt sich vielmehr um infektiöse Partikel deren Nukleinsäure das eigentlich infektiöse „Prinzip“ darstellt. Zur Vermehrung sind Viren obligat auf Wirtszellen angewiesen, für die sie im Regelfall auch eine ausgesprochene Spezifität haben. Im Laufe der Infektion werden Viren von den Wirtszellen aufgenommen, das virale Genom wird freigesetzt und überwiegend zelluläre Mechanismen nutzen das virale Erbgut zur Vermehrung der Viren (siehe unten).

Die Viren werden unterteilt in die Gruppe der umhüllten Viren (ein zentrales Kapsid welches die Nukleinsäure enthält wird von einer Membran umhüllt) und die nackten Viren (Abb. 23), denen diese Membran fehlt. In beiden Gruppen wird weiter nach der Struktur des Erbgutes unterschieden. Im Regelfall weisen Viren nur einen Typ Nukleinsäure auf, entweder DNA oder RNA, nur in sehr wenigen Ausnahmen findet man beide Typen von Nukleinsäure. Je nach dem, welche Nukleinsäure vorhanden ist unterscheidet man RNA Viren und DNA Viren, wobei noch einmal in Viren mit einzelsträngiger bzw. doppelsträngiger DNA bzw. (+) oder (-) gerichteter RNA unterschieden wird [die Bezeichnung (+) bezieht sich in diesen Fällen darauf, dass eine RNA mit der Polarität einer mRNA vorliegt, die Bezeichnung (-) darauf, dass die umgekehrte Polarität vorliegt].



Note 2004

Abb. 23: Grundstruktur von umhüllten bzw. nackten Viren.

6.2. Vorgänge bei der Vermehrung von Viren

Adsorption. Hierbei handelt es sich um eine Rezeptor-vermittelte Anbindung an die Wirtszelle. Spezifische Rezeptoren der Wirtszelle werden von den Viren benutzt um über passende Kapsidproteine die Adhäsion zu bewerkstelligen. Die Blockierung entweder der zellulären Rezeptoren oder der Kapsidproteine stellt eine wirksame Strategie zur Prävention der Virusinfektion dar. Versuche haben gezeigt, dass sogar bereits adsorbierte Viren noch über Antikörper gegen die Rezeptoren inaktiviert werden können.

Penetration: Der Eintritt in die Zellen verläuft bei umhüllten bzw. nackten Viren unterschiedlich. Bei umhüllten Viren verschmilzt die Hülle mit der Membran der Wirtszelle und das Nukleinsäure enthaltende Kapsid gelangt in das Cytoplasma der Zelle, nackte Viren interagieren zwar auch mit der Membran der Wirtszelle, jedoch findet hier offenbar nur eine Konformationsänderung statt. In beiden Fällen, nackte und umhüllte Viren, werden die Viren über Endocytose in die Wirtszelle eingeschleust.

Uncoating (betrifft nackte und bekapselte Viren): Beim Vorgang des *uncoating* (der sich auch im deutschen Sprachgebrauch etabliert hat) handelt es sich um die Freisetzung der viralen Nukleinsäure aus dem Kapsid. Nachfolgend findet über je nach Virustyp unterschiedliche Mechanismen die Umwandlung der Virusnukleinsäure in eine für die Synthese der viralen Proteine notwendige mRNA statt.

Translation: Unterschiede im Ablauf je nach Nukleinsäuretyp und –beschaffenheit des infizierenden Virus. Unter Umständen werden in einem ersten Schritt Polymerasen von der Virus-eigenen oder Virus-basierten mRNA synthetisiert. Bei Retroviren z.B. kann auch Virus-eigene, Kapsid-lokalisierte Reverse Transkriptase zum Einsatz kommen, die aus der Virus-RNA zunächst eine Doppelstrang DNA synthetisieren, welche dann wiederum als Matrize für die Genese der eigentlichen mRNA dient. In einigen Fällen (z.B. Retroviren) erfolgt eine Integration der Virusnukleinsäure (bzw. eines entsprechenden Derivats der originalen Nukleinsäure) in das Genom der Wirtszelle.

Replikation: Die Replikation dient der Synthese der neuen viralen Nukleinsäure.

Reifung: Virale Proteine und Nukleinsäuren werden zu neuen Kapsiden zusammengesetzt. Dieser Vorgang ist kein spontaner, ungerichteter Prozess. Die Details der Reifung sind allerdings noch nicht verstanden.

intrazelluläre Ansammlung, findet bei einigen Viren statt, bei anderen Viren findet die sofortige Freisetzung statt.

Freisetzung: Findet entweder aktiv durch die Wirtszelle statt oder die Zelle lysiert in Folge einer massiven Ansammlung von Viruspartikeln im Cytoplasma. Umhüllte Viren werden in Form des „*budding*“ freigesetzt. Dabei tritt das Kapsid an die Innenseite der Membran der Wirtszelle. Diese Membran wird während der Ausschleusung als Hülle um das Kapsid gelegt. Die Hülle der Viren stellt damit eine durch Virusproteine veränderte Wirtsmembran dar. Eine Besonderheit stellen z.B. die Herpesviren dar, deren „*budding*“ im Austritt aus dem Kern besteht. Dabei wird Kernmembran als Hülle um das Kapsid gelegt.

6.3. **Infektionsabwehr bei viralen Infektionen**

In der viralen Infektabwehr sind beide „Arme“ des Immunsystems —humorales System (Antikörper) und zelluläres System (Überblick siehe [Kap. 7.2 Immun-system...](#))— von Bedeutung, wenn auch die Relevanz beider Arme unterschiedlich ist. Die Funktion von Antikörpern liegt vor allem in der Neutralisation zirkulierender Viren; die Adsorption der Viren an ihre spezifischen zellulären Rezeptoren soll durch Blockade der Virus-seitigen Kapsidmoleküle verhindert werden. In der Kontrolle einer bereits laufenden Virusinfektion kommt jedoch dem zellulären System erheblich mehr Bedeutung zu. Funktion vor allem der cytotoxischen Zellen ist es, bereits Virus-infizierte Wirtszellen zu eliminieren und so die Infektion zu kontrollieren.

6.4. **Virus-bedingte Erkrankungen**

Virus induzierte Erkrankungen können sehr vielfältig sein. Von besonderer Bedeutung ist bei diesen Erkrankungen jedoch, dass i.d.R. nicht das Virus selbst Schäden im Rahmen der Pathogenese verursacht. Vielmehr führt die Immunantwort auf

das Virus zu pathologischen Effekten. Diese können einerseits durch die Eliminierung der Zielzellen hervorgerufen werden (die Leberschäden bei einer chronischen Hepatitis B gehen offenbar auch auf die Immunantwort zurück). Andererseits ist beschrieben, dass es durch zirkulierende Immunkomplexe (Antikörper, gebunden an ihr Zielantigen) zumindest im Tierversuch zu einer Nephritis durch „verstopfen“ der Nierenkanälchen kommen kann. Unklar ist noch, ob die körpereigene Virusabwehr unter Umständen auch an der Genese von Autoimmunerkrankungen beteiligt ist.

Tabelle 8: Übersicht über einige wichtige Viren und der durch sie hervorgerufenen Erkrankungen. Die letzte Spalte gibt Auskunft darüber, ob bereits gegen das die angegebene Krankheit verursachende Virus geimpft wird.

Erreger (Nukleinsäure)	Erkrankung	Impfung
Filoviren (RNA)	z.B. Ebola	nein
Picornaviren (RNA)	Hepatitis A	ja
Hepadnaviren (DNA)	Hepatitis B	ja
Flaviviren (RNA)	Hepatitis C	nein
Picornaviren (RNA)	z.B. Polio	ja (weltweite Ausrottung bis 2010?)
Retroviren (RNA)	z.B. HIV	nein
Variola-Virus (DNA)	Pocken	ja (ausgerottet, aber)

6.5. Diagnostik viraler Erkrankungen

Anders als in der bakteriologischen Diagnostik, wo der kulturelle, direkte Erregernachweis eine bedeutende Rolle spielt, ist man in der Virusdiagnostik überwiegend auf indirekte Methoden angewiesen. Zwar kann in einigen Fällen viraler Infektionen eine Anzucht durchgeführt werden, deren Wert ist aber sehr viel geringer als in der Bakteriologie. Der Vorteil der Virusanzucht liegt in der Möglichkeit den Virus spezifischen cytopathischen Effekt in einer Zellkultur als Differenzierungsmöglichkeit heranzuziehen.

Als indirekte Möglichkeiten mit breitem Einsatzspektrum in der virologischen Diagnostik verfügt man über die Serologie (Nachweis spezifischer Antikörper im Serum von Patienten sowie über die molekularbiologischen Methoden (hauptsächlich PCR, Sequenzierung). Diese Methoden dienen dem Nachweis von Virus RNA oder DNA im Untersuchungsmaterial, der Quantifizierung der Viruslast (z.B. HIV) und zunehmend der Resistenzbestimmung (z.B. HIV).

Ergänzende Vorlesung im WS2004/2005:

7. Interaktionen und die Pathogenese von Infektionskrankheiten!

7.1. Möglichkeiten der Interaktion zwischen Pro- und Eucaryoten

Bezüglich des Zusammenlebens von Mikro- und Makroorganismen gibt es ein vielfältiges Spektrum von Beziehungen. Im einfachsten Fall beobachtet man eine Koexistenz ohne dass einer der beiden „Parteien“ einen Vor- oder Nachteil hat. Hier wären bei oberflächlicher Betrachtung die Mikroorganismen der → physiologischen Flora zu nennen, die jedoch bei differenzierter Betrachtung dem Makroorganismus einen Vorteil einbringen. Durch ihre Präsenz stellt die physiologische Flora eine Barriere gegenüber eindringenden Mikroorganismen dar. Erleidet einer der beiden Partner durch den anderen einen Schaden, so ist der schädigende Partner der Parasit.

Wenn beide Partner einer Beziehung Vorteile genießen, spricht man von einer Symbiose. Die wohl engste Symbiose im Lauf der Evolution sind Cyanobakterien bzw. Eubakterien mit Eucaryoten-Vorläufer eingegangen. Durch stabile Integration der Cyanobakterien entwickelten sich die Vorläufer der heutigen Pflanzenzellen, wobei die Cyanobakterien die Position der heutigen Chloroplasten einnehmen und damit der Pflanze überhaupt erst die Möglichkeit zur Kohlenstoffassimilation (Photosynthese) geben (**Grundlage für die Entwicklung höheren Lebens auf der Erde**). Die Eubakterien entwickelten sich zu Mitochondrien, die im Laufe der Evolution den gesamten Energiestoffwechsel der Eucaryontenzelle übernehmen. Die zu Grunde liegende Theorie ist die so genannte **Endosymbiontentheorie**.

Frage zur eigenen Auseinandersetzung mit dem Stoff:

Benennen sie weitere Formen der Symbiose, die Ihnen aus dem Zusammenleben von Bakterien und Menschen bekannt sind:

In der Medizinischen Mikrobiologie unterscheidet man außerdem noch zwischen einer Besiedlung und einer Infektion. Die Besiedlung kann im Rahmen einer Symbiose oder einer kommensalischen Beziehung zustande kommen, wobei durchaus auch pathogene Bakterien den Menschen besiedeln können, ohne das daraus eine Krankheit erwächst. Man spricht von transienter Besiedlung wenn es sich um eine zeitlich begrenzte Besiedlung handelt oder von der residenten Flora, wenn die Besiedlung von Dauer ist.

Von Infektion spricht man immer dann, wenn Erreger in den Makroorganismus eindringen und eine Immunreaktion auslösen. Wenn es zu einer Infektion kommt, der Makroorganismus aber nicht erkrankt sondern nur mit der Bildung von Antikörpern reagiert (Immunreaktion) liegt die sogenannte stille Feiung vor (verg. Impfung).

Kommt es nach der Infektion zu einer Erkrankung unterscheidet man zwischen manifesten und latenten Infektionen bzw. zwischen akuten oder chronischen Infektionen. Latente Infektionen sind solche, bei denen der Patient nach einer Phase klinisch manifester Symptome wieder Symptom-frei ist, den Erreger aber noch in sich trägt (verg. z.B. [Tuberkulose](#)). Die Latenz ist nicht dasselbe wie die Inkubationszeit! Infektionen können chronisch sein, wenn die manifesten Symptome über längere Zeit präsent sind.

Frage zur eigenen Auseinandersetzung mit dem Stoff:

Welche anderen Infektionskrankheiten zeigen Latenzzeiten?

7.2. **Immunsystem, Infektionsprophylaxe bzw. antiepidemische Maßnahmen**

Einführung in den Aufbau des Immunsystems des Menschen

Zur **Infektionsabwehr** verfügt der menschliche Organismus über drei Systeme: die **unspezifische** Infektabwehr, die **spezifische** Infektabwehr und das immunologische Gedächtnis. Die zweite und die dritte Verteidigungslinie richten sich immer nur gegen einen (spezifischen) Erreger. Im Gegensatz zur unspezifischen Infektabwehr werden die Leistungen der spezifischen Infektabwehr und das immunologische Gedächtnis durch den Kontakt mit den Erregern erst gebildet und moduliert, die speziellen Fähigkeiten sind also **nicht** angeboren sondern erworben. Angeboren sind nur die Grundlagen der spezifischen Infektabwehr!

7.2.1. **unspezifische Infektabwehr:**

- Haut und Schleimhäute als **natürliche Barrieren**
 - a.) mechanische Barriere
 - b.) chemische Barriere über ungesättigte Fettsäuren, die von den Talgdrüsen der Haut abgegeben werden; sog. **Säureschutzmantel**
- physiologische **Standortflora** (die Keime die zur Normalbesiedlung gehören) treten mit fremden Keimen in eine Nahrungs- und Standortkonkurrenz und scheiden Antibiotika aus.
- mechanische **Spüleffekte** durch allerlei Körperflüssigkeiten wie Tränen, Speichel, Urin usw. Tränen und Speichel beinhalten **Lysozym** (natürlich vorkommendes Antibiotikum, das bevorzugt auf Gram positive Keime wirkt und das Murein abbaut, dadurch **bakterizider** Effekt; siehe [Zellwand](#)).
- **pH-Wert** von Körperflüssigkeiten (Magensaft, Vaginalsekret usw.), die vielen Bakterien zu sauer sind (**Ausnahme** sind z.B. *Helicobacter pylori* im Magen oder Lactobacillen in der Vagina).

Hinzu kommen im Blut zirkulierende Granulozyten, Neutrophile etc. sowie Monozyten und Makrophagen, die, zunächst unspezifisch, einmal eingedrungene Erreger phagozytieren und abtöten können. Daraus resultieren Entzündungen! Entzündungen führen zu lokalen Temperaturerhöhungen die ihrerseits eine abwehrende Wirkung auf Bakterien haben. Darüber hinaus führen Entzündungen zur Freisetzung chemotaktischer Signale an Zellen des spezifischen Immunsystems.

7.2.2. **spezifische Infektabwehr**

Das **B-Zell-System** trägt die humorale Immunantwort. Jede B-Zell-Linie weist auf ihrer Oberfläche **Antigen-Rezeptoren** auf, welche die Antigenerkennung vermitteln. Im Körper eines erwachsenen Menschen kreisen etwa 10^8 verschiedene B-Zell-Linien mit **unterschiedlicher** Antigenerkennung (Spezifität).

Wenn B-Lymphocyten über den Antigen-Rezeptor ein Antigen (Epitop) erkennen, erfolgt unter Mithilfe des T-Zell-Systems (s.u.) die Aktivierung und nachfolgend die Bildung und Sekretion spezifischer Antikörper (Ak). B-Zell-Klone, die aktiviert wurden, differenzieren sich in Plasmazellen (starke Ak-Produktion) und Gedächtniszellen (reagieren bei erneutem Antigenkontakt schnell mit der Bildung von Ak's; Sekundärantwort, s.u.). Kommt das Immunsystem das erste Mal mit einem Antigen in Berührung, erfolgt die Primärantwort, während der nach einigen Tagen **IgM**-Moleküle gebildet werden (IgG spielen nur eine untergeordnete Rolle). Bei einem zweiten Kontakt reagieren die Gedächtniszellen und bilden sehr schnell hohe **IgG**-Titer im Serum (Sekundärantwort).

Das **T-Zell-System** ist der Träger der zellulären Immunantwort. T-Zellen werden nach dem folgenden Schema in Untergruppen unterteilt:

Tabelle 9: Grobeinteilung der T-Lymphocyten ohne Berücksichtigung von TH-Subpopulationen.

CD4+ oder T-Helfer-Zellen	CD8+ oder cytotoxische Zellen
Helfer- oder Induktorfunktion [CD2+, CD3+, CD4+, CD8-]	cytolytisch oder Suppressorfunktion [CD2+, CD3+, CD4-, CD8+]
<u>Funktion:</u>	<u>Funktion:</u>
B-Zelldifferenzierung	Killerzellen, lysieren Zellen nach Kontakt (Porenbildung ähnlich des Komplementsystems)
Reifung von CD8+-cytolytischen Zellen	
Makrophagenaktivierung	

CD4+ und CD8+ Zellen liegen normalerweise im Verhältnis 2:1 vor. Bei der Immunschwächekrankheit AIDS verschiebt sich das Verhältnis durch den Ausfall der CD4+ Zellen (in denen sich das HI-Virus vermehrt) auf <<1:1. CD8+-Zellen übernehmen die Virusabwehr in körpereigenen Zellen!

T-Zellen sind ebenfalls in der Lage sich in Gedächtniszellen zu differenzieren, jedoch seltener und mit geringerer praktischer Relevanz als bei B-Zellen.

7.2.3. Vorgänge während der Immunantwort

Phagozytierende Zellen (Leukozyten wie **Monocyten** oder Granulocyten) erkennen eindringende Mikroorganismen auf Grund bestimmter Oberflächenantigene. Nach Erkennung erfolgt die Phagocytose eingedrungener Bakterien (Abb. 24). Die Phagosomen verschmelzen mit Lysosomen zu Phagolysosomen in denen die Verdauung des Antigens stattfindet. Teile des Antigens werden dem zellulären Ast des Immunsystems mittels des Haupthistokompatibilitätskomplex (antigenpräsentierende Oberflächenmoleküle, englisch MHC für Major Histocompatibility Complex) präsentiert. Hierbei erfolgt die Antigen-spezifische Aktivierung von T-Zellen. CD4+-T-Zellen aktivieren daraufhin B-Zellen, wenn diese **vorher** ebenfalls Kontakt mit dem Antigen hatten. Die B-Zellen differenzieren zu Plasmazellen und reagieren dann mit der Bildung von Antikörpern. Einzelne Mikroorganismen haben die Fähigkeit entwickelt, der intrazellulären Abtötung zu entgehen (Abb. 24). Das intrazelluläre Überleben solcher Bakterien kann zur Bildung von Granulomen wie z.B. bei der [Tuberkulose](#) führen.

Beispiele für Interaktionen zwischen Bakterien und Eucaryontenzellen

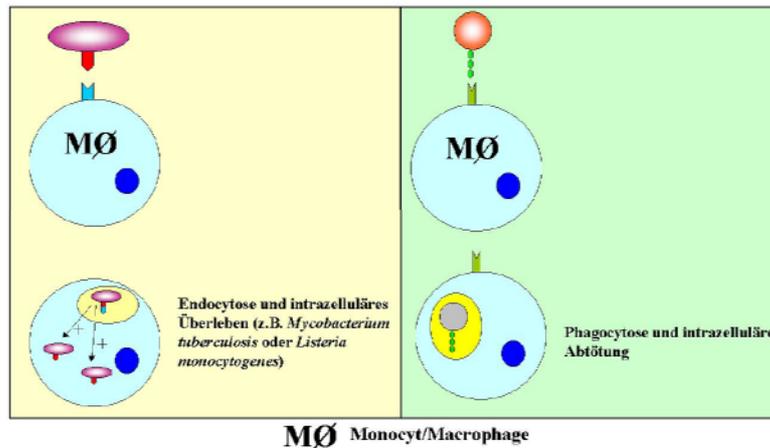


Abb. 24: Erreger werden von phagozytierenden Zellen erkannt und internalisiert (rechts). Die intrazelluläre Abtötung ist der erste Schritt in der Infektionsabwehr, während das intrazelluläre Überleben (links) zur Krankheit führen kann (z.B. → Tuberkulose; → Pathogenitätsfaktoren).

Mit Hilfe von Impfungen versucht man, die Primär- und Folgeantworten des Immunsystems auf einen gegebenen Erreger vorwegzunehmen. Ziel ist dabei die Vermeidung von Krankheiten und das Durchbrechen von Infektionsketten. Impfungen haben zumindest in den Industrienationen zu einem gewaltigen Rückgang der wichtigsten Infektionskrankheiten geführt und die Lebensqualität entscheidend verbessert (Überblick über die Entwicklung in den USA gibt: DENNEHY PH (2001): Active Immunization in the United States: Developments over the past decade. Clin. Microbiol. Reviews 14(4):872-908). Durch die damit einhergehende höhere Produktivität der Bevölkerung haben sich Impfstoffe zu den Präparaten mit dem bei weitem besten Kosten-Nutzen Verhältnis entwickelt. (Informationen zu Impfungen und zum gültigen Impfkalender in Deutschland finden sich bei der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut: <http://www.rki.de/GESUND/IMPFFEN/IMPFFEN.HTM>).

7.3. Die Rolle von Pathogenitätsfaktoren bei der Krankheitsentstehung

Gelangen Mikroorganismen in den Makroorganismus (Infektion) so entscheiden die Pathogenitätsfaktoren der Bakterien über den Erfolg oder Misserfolg der Infektion (aus Sicht des Bakteriums: Besiedlung eines neuen Lebensraum, Vermehrung und Erhaltung der eigenen Art, im optimalen Fall weitere Verbreitung). Mikroorganismen weisen eine Reihe von Merkmalen auf, die es ihnen ermöglichen, diese Ziele zu erreichen. Diese Merkmale werden wegen ihres Potentials zur Auslösung von Immunreaktionen bzw. wegen ihres Potentials, dem Erreger das Überleben im Wirt zu ermöglichen Pathogenitätsfaktoren oder Virulenzfaktoren genannt (→ Tabelle 9). Dies können sein:

- Toxine (Exotoxine, Enterotoxine) werden von Bakterien ins Milieu abgegeben.
- die Fähigkeit zum intrazellulären Überleben
- Bestandteile der Zellwand/äußeren Membran, welche der Adhärenz und Invasion der Erreger an bzw. in Wirtszellen dienen.
- sowie Merkmale oder die Fähigkeit, sich beispielsweise durch Bildung einer Schleimkapsel oder durch Bildung einer Kapsel aus wirtseigenem Material der Immunantwort des Wirtes zu entziehen.

In der Regel wirken mehrere Pathogenitätsfaktoren bzw. Eigenschaften zusammen, um die oben genannten Ziele der Mikroorganismen durchzusetzen.

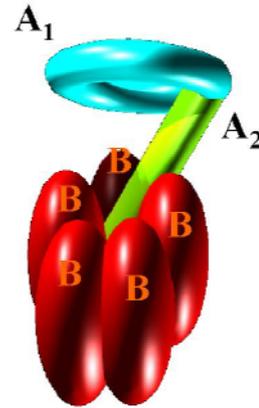
Tabelle 10: Auswahl von Pathogenitätsfaktoren und -mechanismen bzw. die Pathogenität fördernder Eigenschaften bei Bakterien

Virulenzeigenschaften	Beispiel Erreger	Pathogenitätsfaktor
Neurotoxine	<i>Clostridium botulinum</i>	Botulinum-Toxin
	<i>Clostridium tetani</i>	Tetanus-Toxin
Enterotoxine	<i>Staphylococcus aureus</i>	Enterotoxin A-E
	<i>Vibrio cholerae</i>	Cholera-Toxin
Exotoxine	<i>Prevotella spec.</i>	lysogene Phagen Enterotoxin mehrere Toxine
	<i>Acinobacillus spec.</i>	
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	
	<i>Escherichia coli</i>	
	<i>Clostridium perfringens</i>	
intrazelluläres Überleben	<i>Listeria monocytogenes</i>	in Monocyten
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	in Macrophagen
	<i>Chlamydia trachomatis</i>	
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
Endotoxin Freisetzung	<i>Neisseria meningitidis</i>	gram negative Erreger
Adhärenz	<i>Yersinia enterocolitica</i>	Adhäsine
	<i>Salmonella enterica</i>	Adhäsine
	<i>Streptococcus mutans</i>	Adhäsine
	<i>Actinobacillus actinomycescomitans</i>	Adhäsine
	<i>Prevotella spec.</i>	Adhäsine
	<i>Bacteroides spec.</i>	Adhäsine
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Pili; opacity proteine (OPA)
	<i>Neisseria meningitidis</i>	OPA?
Invasion von Wirtszellen	<i>Shigella dysenteriae</i>	
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	OPA
Abkapseln, Abszesse	<i>Staphylococcus aureus</i>	Koagulase/Clumping factor etc.

7.4. Toxine als Pathogenitätsfaktoren

Übersicht über bakterielle → Toxine und deren Wirkung auf Zellen des Makroorganismus. Bakterielle Toxine weisen nicht selten zwei Untereinheiten auf (Abb. 25), eine Rezeptorbindende Domäne (ermöglicht die Anbindung an Oberflächenrezeptoren der Wirtszelle) und eine toxische Domäne, welche in der Wirtszelle die eigentlichen Effekte auslöst.

Beispiel: Cholera toxin (**Abb. 25**): Toxin aus zwei Untereinheiten (A_1 - A_2 und $B_{(5)}$). Die B-Untereinheiten stellen die Rezeptorbindende Domäne dar, die A_1 - A_2 Untereinheit entfaltet die toxische Wirkung welche darin besteht, den intrazellulären cAMP-Spiegel zu stören und dadurch zu einer massiven Hypersekretion von Salzen und Wasser ins Dünndarmlumen zu führen (siehe Abb. auf der Titelseite). Der dadurch entstehende Wasseranstrom kann verheerende Folgen annehmen, einzelne Patienten verlieren —unbehandelt— bis zu 20 l Wasser am Tag auf Grund dieser Durchfälle.



7.5. Pathogenese der Salmonellose

Beispiel für das komplexe Zusammenspiel von Wirts- und Gastfaktoren für die Pathogenese von Erkrankungen ohne Beteiligung von toxischen Produkten der Bakterien. Die Infektion mit enteritischen Salmonellen erfolgt in aller Regel über die orale Aufnahme der Bakterien, die, wenn sie die saure Magenpassage überstehen, über folgende Ereigniskette zur Entstehung des Durchfalls führen.

- Adhärenz der Bakterien an Epithelzellen der Darmschleimhaut.
- Durchwandern der Epithelzellen bis zur *Lamina propria*
- Entzündliche Reaktion an der Infektionsstelle
- Migration von polymorphkernigen Leukozyten zur Infektionsstelle
- Ausschüttung von proinflammatorischen Substanzen (Prostaglandine)
- chemotaktische Wirkung auf weitere polymorphkernigen Leukozyten und weitere Entwicklung der lokalen Entzündungsreaktion
- Prostaglandinfreisetzung führt zur Rückresorption von Wasser ins Darmlumen und damit zum Durchfall

Der Durchfall stellt also eine Abwehrreaktion des Makroorganismus dar, welcher durch massive Ausscheidung des Erregers die Infektion zu kontrollieren versucht und dabei andererseits die weitere Verbreitung des Erregers sicherstellt. Im Ergebnis muss man daher eine sehr weitgehende Anpassungsleistung der Salmonellen an den menschlichen Organismus postulieren.

Die enteritischen Salmonellen selbst sind folglich nur ein Teil der manifesten Erkrankung, der andere Teil der manifesten Infektion ergibt sich aus der Abwehrreaktion des Makroorganismus selbst!

7.6. Pathogenese der Parodontose

Eine ähnlich gelagerte Situation ergibt sich im Hinblick auf die Entstehung der Parodontose. In diesem Fall kommt den Erregern aber wahrscheinlich ein eigenes toxisches Potential zu. Die → Adhärenz der Erreger an die Zellen des Makroorganismus sowie die Ausschüttung von Toxinen stehen bei der Parodontose im Vordergrund. Als Reaktion auf diese Vorgänge gelangen polymorphkernigen Leukozyten zum Infektionsort wo sie eine Entzündung auslösen, welche wiederum zusammen mit den Toxinen den Knochenabbau begünstigt. Als Parodontoseerreger gelten zurzeit z.B. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* und *Prophyromonas gingivalis*.

Die Pathogenese der Parodontose kann über sehr komplexe Wechselwirkungen beeinflusst werden, wie am Beispiel der Parodontose bei Kälbern in Brasilien erläutert wird. Hier wird die Entstehung der für die Kälber letalen Parodontose durch Umwelteinflüsse (Rodung und Veränderung des Mikroklimas auf Primärweiden)

getriggert, die eine Veränderung der Maulflora und damit die Parodontose bewirken.

7.7. Pathogenese von *S. aureus* Abszessen

Ein Beispiel für einen Erreger, bei dem die Wirkung von Exoenzymen und Zellwand-gebundenen Faktoren buchstäblich Hand in Hand zusammenwirken ist *Staphylococcus aureus*, ein vor allem in Kliniken gefürchteter Eitererreger, der als klassischer Erreger von → Abszessen, Furunkeln oder Karbunkeln gilt.

Nach Eindringen in die Haut erfolgt die Ausbreitung im Gewebe durch die Hyaluronidase (Exoenzym), welches Zell-Zell-Verbindungen aus Hyaluronsäure spaltet. Mit Hilfe seiner Pathogenitätsfaktoren kapselt sich dieser Erreger im Gewebe ein, in dem er eine Kapsel aus Fibrin um sich herum lagert, die vor dem direkten Zugriff der Immunantwort effektiv schützt. Beteiligt an diesem Prozess sind der Zellwand gebundene clumping factor und die freie Plasmakoagulase des Erregers. Der Makroorganismus reagiert mit der Bildung einer Entzündung um den lokalen Infektionsherd, was letztlich zum Abszess führt. Durch Fibrinolysin (Staphylokokken-eigenes Fibrinolysin = Staphylokinase), ein weiteres Exoenzym, ist der Erreger später in der Lage, sich aus dieser Kapsel zu „befreien“ und unter Umständen systemisch zu streuen.

7.8. Pathogenese der Tuberkulose

Manifeste Infektionskrankheiten stellen also oft eine Kombination aus Toxizität des Erregers und daraus resultierender Immunantwort dar. Im extremen Fall ist die Immunantwort überwiegend für die Symptome verantwortlich. So ist der Erreger der Tuberkulose (*M. tuberculosis*) an sich kaum invasiv bzw. toxisch. Vielmehr entstehen die pathologischen Veränderungen im Lungengewebe durch die Wirkung der Abwehrzellen selbst (Abb. 26/27). Nach Inhalation gelangen die Erreger in die Alveolarmakrophagen der Lunge. Zwar werden die Mykobakterien phagozytiert doch haben sie die Fähigkeit, sich intrazellulär in den Makrophagen zu vermehren (→ intrazelluläres Überleben). Im weiteren Verlauf der Tuberkulose gelangen weitere Zellen des Wirtes (CD4+ T-Helfer Zellen und Makrophagen) zur Stelle der Primärinfektion und bedingen so die Schäden am Lungengewebe (Granulome), die röntgenologisch sichtbar sind. Die Tuberkulose kann als latente Infektion vorliegen, in solchen Fällen kann es nach Jahren oder Jahrzehnten zu einer Reaktivierung kommen (oft im „Rentenalter“ auf Grund der nachlassenden Leistungen des Immunsystems).

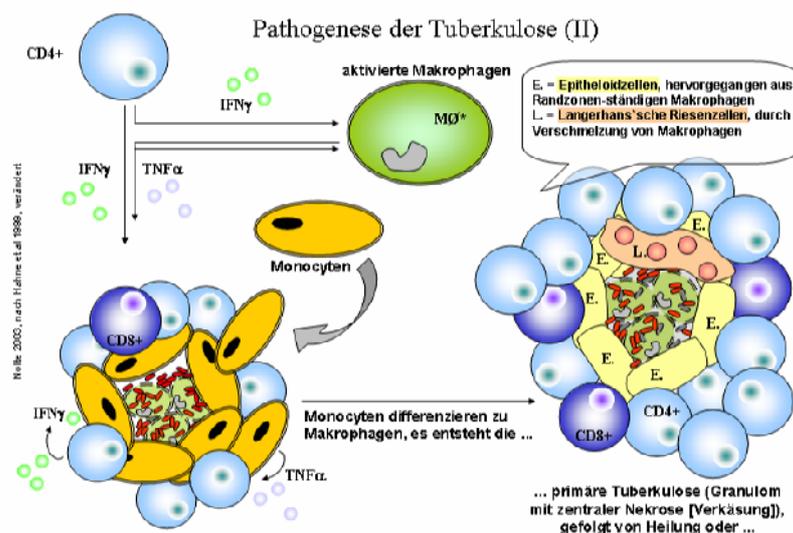


Abb. 26: Erste Schritte in der Entstehung der Tuberkulose. Das Granulom, welches die Grundlage für spätere evtl. Lungenschäden bildet, dient eigentlich primär der Abwehr des Erregers. Diese Abwehr führt auch bei dem überwiegenden Teil der Patienten zur Kontrolle

der Infektion. Bei einem Teil der Patienten entwickelt sich jedoch im weiteren Verlauf eine offene Tuberkulose:

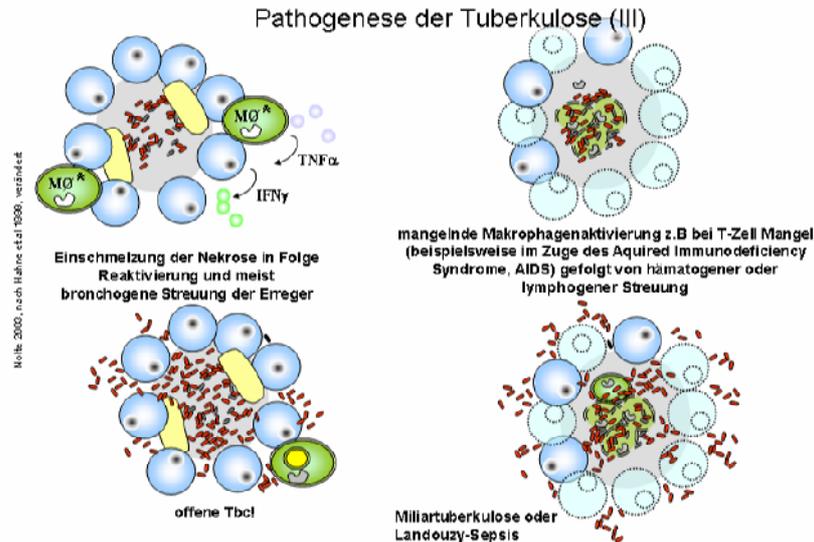


Abb. 27: Entwicklung der offenen TB aus den Granulomen.

Frage zur eigenen Auseinandersetzung mit dem Stoff:

Versuchen Sie an Hand von Lehrbüchern weitere Beispiele für Krankheiten zu finden, deren manifeste Symptomatik nicht alleine durch die Wirkung bakterieller Toxine zu Stande kommt!

Frage zur eigenen Auseinandersetzung mit dem Stoff:

Studieren Sie in Lehrbüchern die Sepsis durch Gram-negative Bakterien und überlegen Sie, welche Rolle die Bakterien selbst in der Sepsisentstehung spielen und welche Faktoren des Menschen den Verlauf der Sepsis beeinflussen!

7.9. *The male killing bacterium*

... eine besondere Form der Interaktion

Ursprünglich bei Marienkäfern hat man eine Bakterienart entdeckt, *Wolbachia* ssp., die als „Männer-mordendes“ Bakterium bekannt wurde.

Wolbachia lebt im Cytoplasma weiblicher Eizellen —einem im Vergleich zum Spermium ausgesprochen reichhaltigen Lebensraum— und hat diverse Strategien entwickelt, die Ausprägung des männlichen Geschlechts in einer befallenen Art zu verhindern (Männchen sind für *Wolbachia* nutzlos, da sie sich in ihnen nicht weiter entwickeln können). Die Mechanismen reichen von der Feminisierung männlicher Embryonen durch Freisetzung eines antiandrogenen Hormons über das Abtöten männlicher Embryonen bis hin zur cytoplasmatischen Inkompatibilität, die Verhindern soll, das mit *Wolbachia* infizierte Männchen nicht infizierte Weibchen befruchten können. Kurz, *Wolbachia* unternimmt alles, um die Entwicklung eines Männchen in der befallenen Art zu verhindern und hat damit bereits eine Schmetterlingsart an den Rande der Extinktion gebracht. *Wolbachia* lebt vermutlich in einem Fünftel aller Insekten und wurde jüngst auch in Helminthen nachgewiesen.

Bei Helminthen wurde berichtet, dass eine Behandlung der Filarien mit Tetracyclin zum Absterben der Wolbachien und damit zu einer Störung der Entwicklung der

männlichen Filarien führt. Die Methode wird unter dem Namen „Wolbachien-Depletion“ zurzeit näher untersucht und wird als ein möglicher Ansatz gesehen, das Problem der parasitischen Wurminfektion in den Entwicklungsländern unter Kontrolle zu bekommen. Erste Feldversuche in Afrika zeigen positive Resultate. Patienten mit Onchocerciasis, ausgelöst durch den parasitischen Wurm *Wucheria bancrofti*, wurden mit Doxycyclin behandelt, um gezielt die Wolbachien in den weiblichen Filarien abzutöten. Im Effekt kam es zu einer Reduktion der Filarien bei den Patienten (siehe HOERAUF *et al* 2003).

(zur näheren Information siehe: HÖRAUF, A. (2002): Wolbachien – Zielstrukturen für eine neue Chemotherapie von Filariosen. BIOforum 4/2002:234ff und darin zitierte Primärliteratur

HOERAUF A, MAND S, FISCHER K, *et al* (2003): Doxycycline as a novel strategy against bancroftian filariasis – depletion of *Wolbachia* endosymbionts from *Wucheria bancrofti* and stop of microfilaria production. Med. Microbiol. Immunol 192:211-216 [Zeitschrift z.B. in der Bibliothek des Hygiene-Instituts])