

1

Einführung in die Mikrobiologie

Zur Einführung in die Welt der Mikrobiologie und Hygiene soll das Gedicht „Überall Bakterien!“ von Alexander Moszkowski stehen, geschrieben im Berliner Dialekt und erschienen in der populären Zeitschrift „Fliegende Blätter“ in Berlin im Jahre 1887:

„Nee, ick sag schon! von Bakterien
Hat man früher nischt jewußt,
Da war's Essen noch 'ne Freude
Und det Trinken war 'ne Lust;
Aber seit man die Bazillen
Und dergleichen Zeugs erfund,
Is der Mensch total jelifiert,
Allens is jetzt unjesund.

Les' ick da, det äußerst jiftig
Heutzutag Vanillen-Eis;
Früher aß man's mit Verjnügen
Jeden Sommer massenweiß;
Heute is selbst die Vanille
Vom Bazillenherd bedroht,
Schmecken dut se ausjezeichnet,
Aber nachher is man dot.

Jrüne Aale, sonst det Beste
Wo der Mensch nur haben kann,
Sind nu ooch nich zu jebrauchen,
Seit der Fischbazillus dran;
Ißt se eener mit Verjnügen
An der Spree zum Abendbrot,
Liejt er jleich in letzten Zügen, –
Zehn Minuten später: dot.

Krebse, rechte scheene, jroße!
Wie jesund det früher war!
Heute jibt es Krebsbazillen
In dem Oderkrebs sogar;
Hat man sechs Stück ufjeprepelt,
Denkt man jleich: Schockschwerenot,
Warum is mich denn so übel?
Nächsten Morgen is man dot.

Ooch det Atmen is jefährlich:
Wenn ick gut dir raten kann.
Mitmensch, atme nich zu ville.
Sieh dir erst die Luft mal an;
Kommst de in so'n Pilzjewimmel,
Hilft dir keen Karbol und Jod,
Ziehste in den janzen Schimmel,
Fällst um un biste dot.

Holste dir 'nen netten Schmöker
Aus der Leihbibliapotheke,
Kriegste gleich 'n Schock Milliarden
Von Mikroben uf'n Weg;
Kommste uf de vierte Seite,
Wirste im Jesichte rot,
Uf der fünften kriegste's Fieber,
Bei der sechsten biste dot.

Det ick mit de Hochbahn rutsche
 Kommt mir niemals in den Sinn;
 Nee, in die Bazillenkutsche
 Da kriegt mir keen Deibel rin!
 Steigste in fidel und munter,
 Pletzlich spürste Atemnot,
 Fährste bis zum Zoo hinunter
 Steigste aus und biste dot.

Nee, ick sag'schon! Von dem Leben
 Hat man jarnischt, wie Verdruß,
 Weil man die verfluchten Dinger
 Immerzu verschlucken muß!
 Alle Dage muß man lesen,
 Wie det Kleinzeug uns bedroht,
 Und wir jroßen Lebewesen
 Fallen um – schwapp – musedot!“

1.1

Historisches

Nur wenige Jahre nach den ersten Beschreibungen und Isolierungen von Mikroorganismen durch Louis Pasteur, Robert Koch, Gerhard Hansen und anderen war der Öffentlichkeit schon eine wesentliche Eigenschaft dieser meist einzelligen Kleinstlebewesen bekannt: Sie sind ubiquitär verbreitet, d. h. überall! Auch dass sie im Körper von Mensch und Tier Fieber erzeugen oder Krankheiten hervorrufen können, teilweise mit Todesfolge, war bekannt, ebenso schon Desinfektionsmaßnahmen wie der Einsatz der erwähnten Agenzien Karbolsäure und Jod. Auch der Name „Bakterien“ ist in dem Gedicht korrekt wiedergegeben. Noch 1906 wird in der 8. Auflage des „Lehrbuchs der Botanik für Hochschulen“ von Eduard Straßburger *et al.* neben anderen Bezeichnungen von Spaltpilzen (Schizomycetes) geschrieben, die Cyanobakterien werden als Spaltalgen bezeichnet [1].

Der Mensch macht sich die Leistungen der Mikroorganismen seit Jahrtausenden zunutze, ohne jedoch sehr lange Zeit von ihrer Existenz zu wissen. Die Sumerer brauten bereits vor 5000 Jahren ein bierähnliches Getränk, und die Assyrer ließen vor ungefähr 3500 Jahren Traubensaft zu Wein vergären.

Der erste Mensch, der Mikroorganismen mit eigenen Augen sah, war wohl der holländische Tuchhändler Antony van Leeuwenhoek (1632–1723). Er experimentierte mit selbstgebauten, einlinsigen Mikroskopen, mit denen er Vergrößerungen bis 270-fach und Auflösungen bis 1,5 µm erreichte. 1675 untersuchte er einen Aufguss von Pfefferkörnern und entdeckte winzige „Tierchen“. Weitere dieser damals „*animalcula*“ genannten kleinen Lebewesen entdeckte er im Zahnbelag. Darüber erstellte van Leeuwenhoek Zeichnungen, die er 1683 per Brief an die Royal Society nach London schickte [2].

Dem französischen Chemiker Louis Pasteur (1822–1895) gelangen gleich mehrere bahnbrechende Erkenntnisse auf dem Feld der Mikrobiologie. Er widerlegte experimentell die Urzeugungshypothese, erklärte das Wesen der Fermentation am Beispiel der alkoholischen Gärung und der Milchsäuregärung, entwickelte Methoden zur Desinfektion und Sterilisation und führte Verfahren zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten durch Impfung ein (Beispiel Tollwutimpfung 1885).

Der norwegische Arzt Gerhard Hansen (1841–1912) entdeckte 1873 mikroskopisch den Erreger der Lepra, *Mycobacterium leprae*, als eines der ersten Bakterien,

die als Krankheitserreger erkannt wurden [3]. Dieses Bakterium ist bis heute in Nährmedien nicht kultivierbar. Die Diagnose geschieht mit dem Mikroskop an Biopsiematerial oder Geschabsel der Nasenschleimhaut. Die Vermehrung dieser Mykobakterien gelingt nur in der Pfote von Mäusen und im Gürteltier (*Armadillo*). Erregerspezifische DNA lässt sich mithilfe der Polymerasekettenreaktion (PCR) nachweisen.

Der deutsche Arzt Robert Koch (1843–1910) bewies 1876 am Beispiel des Milzbrandenerregers *Bacillus anthracis*, dass Mikroorganismen die Verursacher von Infektionskrankheiten sind. Er stellte vier Postulate auf:

1. Bakterien müssen im infizierten Organismus nachweisbar sein.
2. Diese Bakterien müssen isoliert und in Reinkultur gebracht werden.
3. Durch Infektion mit diesen isolierten Bakterien wird im gesunden Organismus die Krankheit wieder hervorgerufen.
4. Der gleiche Infektionserreger ist erneut aus dem Wirt isolierbar.

Koch entwickelte Nährmedien, z. B. Fleischextraktbouillon, die er anfänglich mit Gelatine verfestigte, später mit Agar-Agar. Das Kochsche Plattengussverfahren, bis zum heutigen Tage in allen bakteriologischen Laboren angewandt, geht auf ihn zurück.

Mikroorganismen werden in zwei eigenen taxonomischen Domänen zusammengefasst (Bacteria und Archaea) und so von der Domäne Eukarya (Pilze, Tiere und Pflanzen) abgehoben. Aufgrund des Zellaufbaus der Mikroorganismen werden sie in Prokaryonten (Bacteria und Archaea; griech. *bakteria* = Stab; griech. *archaios* = alt, ursprünglich) und Eukaryonten (Pilze, Hefen, Algen, Protozoen) unterteilt.

1.2

Bedeutung

Die medizinische Mikrobiologie befasst sich mit der Erforschung der für Mensch und Tier bedeutungsvollen Krankheitserreger, deren Lebensgewohnheiten und Auswirkungen auf den menschlichen bzw. tierischen Organismus; sie beschäftigt sich somit vorwiegend mit den *obligat pathogenen* (= in jedem Fall krankmachenden) und den *fakultativ pathogenen* (= unter Umständen krankmachenden) Mikroorganismen, d. h. mit Keimen, die durch Zellzerstörung oder durch Abgabe giftiger Stoffwechselprodukte als gefährlich oder als „Schädlinge“ anzusehen sind. Mikroorganismen sind aber im Allgemeinen viel eher als „Nützlinge“ zu bezeichnen; ein biologisches Gleichgewicht ohne Mikroorganismen ist überhaupt nicht möglich. Sie sorgen durch die *Mineralisation von organischer Substanz* (z. B. pflanzlichem Material) für eine Wiedergewinnung von Kohlenstoff, Stickstoff, Schwefel, Phosphor usw., die dann erneut den Pflanzen zur Verfügung stehen (*Stoffkreisläufe*). Im Magen-Darm-Trakt von Mensch und Tier kommen den Mikroorganismen wichtige Funktionen bei *Aufschluss* und *Verdauung* der Nahrung zu. Auch Haut und Schleimhäute der Menschen sind besiedelt. Zur Ver-

deutlichung der Größenordnungen: Ein Mensch besteht aus ca. 10^{13} Zellen. Im Magen-Darm-Trakt leben ca. 10^{14} und auf der Haut ca. 10^{12} Mikroorganismen, die zusammen ca. 1,25 kg wiegen [4]. Damit beherbergt der menschliche Körper mehr Mikroorganismen als er selbst an eigenen Zellen verfügt.

Mikroorganismen finden Anwendung in der *Lebensmittelindustrie*. Beispiele dafür sind:

- Hefen bei der Fabrikation von Brot, Bier, Sake und Wein,
- Milchsäurebakterien bei der Herstellung von Joghurt, Kefir, Sauerkraut, Salami,
- Essigsäurebakterien für die Zubereitung von Essig,
- Schimmelpilze bei der Käseproduktion (Gorgonzola, Roquefort usw.) und für die Aufbereitung von Sojabohnen (in Ostasien).

Mikroorganismen werden eingesetzt zur Gewinnung von:

- Vitaminen,
- Aminosäuren,
- Hormonen,
- Steroiden,
- Enzymen, z. B. Amylasen (Stärkespaltung), Proteasen (Verdauung, Ledergerbung),
- Lipasen (Fettspaltung), Pektinasen (Fruchtsaftklärung),
- Antibiotika,
- Alkoholen (Ethanol, Butanol, Butandiol, Glycerin usw.) und
- weiteren Wirkstoffen, die zum Teil auch durch genetisch veränderte Mikroorganismen produziert werden (z. B. Insulin).

Mikroorganismen sind bei der Aufbereitung von Abwasser und der Müllkompostierung unerlässlich.

1.3

Mikroorganismengruppen

Eine Übersicht über die verschiedenen Gruppierungen von Mikroorganismen und über weitere Erreger von Infektionskrankheiten vermittelt Tab. 1.1. Mikroorganismen sind mit bloßem Auge nicht sichtbar; für ihre Beobachtung benötigt man ein Lichtmikroskop, im Falle der Viren – bis auf ganz wenige Ausnahmen – ein noch stärker vergrößerndes Elektronenmikroskop.

Die mittlere Größe von Bakterien liegt zwischen 0,3 und 10 μm . Der Durchmesser von Kokken, die zur Hautflora des Menschen gehören, beträgt ca. 1 μm . Denkt man sich 500 Kokken dieser Größe aneinandergereiht, so würde der Durchmesser des Punktes am Satzende erreicht. Ein weiterer Größenvergleich: Ein Kopfhaar ist ca. 40–120 μm , im Mittel 80 μm , dick (siehe Tab. 1.2). Das menschliche Auge kann Gegenstände bis ca. 25 μm erkennen (Auflösungsvermögen).

Tab. 1.1 Gruppen von Mikroorganismen und biologischen Agenzien.

Subzelluläre biologische Objekte	Meist einzellige Lebewesen (Mikroorganismen)
Prionen	Prokaryonten:
Viroide	Eubakterien
Bakteriophagen	Chlamydien
Viren	Rickettsien
	Mykoplasmen
	Archaeen
	Eukaryonten:
	Pilze, Hefen, Algen, Protozoen

Tab. 1.2 Größenordnungen von Partikeln und von Zellen.

Zelle bzw. Partikel	Größe
Eizelle (Vogel)	Im Zentimeter-Bereich (Straußenei: $d = 15 \text{ cm}$)
Eizelle (Mensch)	$200 \mu\text{m}$
Menschliches Haar	$d = 40\text{--}120 \mu\text{m}$, durchschnittlich $80 \mu\text{m}$
Menschliche und tierische Zellen	$20\text{--}30 \mu\text{m}$
Menschlicher Erythrozyt	$7,5 \mu\text{m}$
Menschliche Samenzelle	$6,5 \mu\text{m}$ lang
Pollen	$7\text{--}100 \mu\text{m}$
Staub	$0,1\text{--}100 \mu\text{m}$
Aerosol beim Niesen	$10\text{--}300 \mu\text{m}$
Protozoen	$5\text{--}150 \mu\text{m}$
Pilze	$5\text{--}10 \mu\text{m}$
Bakterien	$0,3\text{--}10 \mu\text{m}$
<i>Nanobacterium equitum</i> (Archaeon)	$0,4 \mu\text{m}$
Mykoplasmen	$0,3\text{--}0,8 \mu\text{m}$
Chlamydien	$0,3\text{--}1,0 \mu\text{m}$
Rickettsien	$0,5\text{--}1,0 \mu\text{m}$
Viren	$0,016\text{--}2,0 \mu\text{m}$
Viroide	$2 \times 40 \text{ nm}$
Makromoleküle	$1\text{--}10 \text{ nm}$
Prionen	$< 5 \text{ nm}$
Atome	$0,1 \text{ nm}$

d = Durchmesser.

Die Welt der Mikroorganismen besteht aus den folgenden Gruppierungen (wobei es sich bei den folgenden ersten drei Gruppierungen nicht im eigentlichen Sinn um Lebewesen handelt, sondern um biologische Agenzien).

Prionen

Infektiöse Prionen PrP^{Sc} sind fehlgefaltete Formen eines kleinen (molare Masse ca. 30 000 Da) zellulären Glycoproteins. Die Fehlfaltung findet beim Rind zwischen den Aminosäuren 121 und 230 statt und ist einem Proteaseverdau nicht mehr zugänglich [5]. Den Namen leitete Stanley Prusiner von „*proteinaceous infectious particle*“ ab [6]. PrP^{Sc} verursacht Erkrankungen bei Schafen und Ziegen (engl. *scrapie*, dt. Traberkrankheit), Rindern bzw. Katzen (bovine bzw. feline spongiforme Enzephalopathie = BSE bzw. FSE), Nerzen, Hirschen und Huftieren. Auch der Mensch kann infiziert werden (Kuru, Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom). Die Inkubationszeiten können viele Jahre dauern. Im Verlauf dieser Erkrankungen zerfällt das Hirngewebe schwammartig (= spongiform). BSE trat gegen Ende der 1980er-Jahre im größeren Maßstab erstmals in Großbritannien auf, während Scrapie bereits seit mehr als 260 Jahren bekannt ist [7]. Vermutlich wurden die Prionen über unzureichend erhitztes Tiermehl, das PrP^{Sc} aus an Scrapie infizierten Schafen enthielt und das an Rinder verfüttert wurde, übertragen.

Viroide

Viroide sind zirkuläre, einsträngige RNA-Moleküle von niedriger molarer Masse (ca. 12×10^4 Da, ca. 360 Nukleotide). Die RNA ist „nackt“, d. h. nicht von Protein umhüllt. Viroide verursachen Pflanzenkrankheiten, z. B. die Spindelknollensucht der Kartoffel (*potato spindle tuber viroid*).

Viren

Viren (lat. *virus* = Gift, Schleim) sind überwiegend ultramikroskopische, obligate Zellparasiten, die nur entweder DNA (z. B. Pockenvirus, *Herpes simplex*) oder RNA (z. B. Grippe-, Schnupfen-, Tollwutviren) enthalten, keine Enzymsysteme zur Energiegewinnung und keine Systeme zur Proteinsynthese aufweisen und infizierte Wirtszellen zur Synthese der Virusbausteine veranlassen. Viren bestehen mindestens aus einem nukleinsäurehaltigen Innenkörper und einem Proteinhülle, Kapsid genannt. Sie können behüllt, d. h. mit einer Lipiddoppelschicht umgeben sein (wie die Krankheitserreger von Pocken, Herpes, Masern, Grippe, Tollwut, AIDS und SARS) oder unbehüllt sein (z. B. Erreger von Polio, Hepatitis A, Schnupfen und Maul- und Klauenseuche). Das Polio-Virus lässt sich mit der chemischen Summenformel $C_{332652}H_{492388}N_{98245}O_{131196}P_{7501}S_{2340}$ charakterisieren [8]. Am 9.12.1979 erklärte die WHO die Welt als pockenfrei.

Die Größe der Viren variiert zwischen 20 nm (Picornaviren, Arboviren) und 2000 nm (Pflanzenviren wie das Citrus-Tristeza-Virus). Viren, die Bakterien befallen, heißen Bakteriophagen. Molekularbiologisch gut untersucht sind die T-Phagen (Coli-Phagen); ihre Größe beträgt 70 nm \times 200 nm.

2003 wurden große Viren in Amöben gefunden; sie wurden Mimiviren genannt. Mit Größen bis 800 nm sind sie im Lichtmikroskop sichtbar [8]. Der Nachweis von Viren geschieht mithilfe von Gewebekulturen, Tierversuchen, Eikulturverfahren, PCR und immunologischen Methoden. Bekannt sind zurzeit ungefähr 1500 Viren, von denen etwas mehr als 200 humanpathogen sind [9].

Archaeen

Archaeen (griech. *archaios* für alt, ursprünglich) leben an extremen Standorten, beispielsweise in Salzseen (z. B. Totes Meer mit ca. 30 % an verschiedenen Salzen, entspricht einem a_w -Wert von 0,75), heißen Schwefelquellen und in der Tiefsee. Zu den Archaeen zählen methanogene (produzieren Methan, CH_4), thermophile (leben bei hohen Umgebungstemperaturen) und halophile Vertreter. Ihre Zellwand ist anders aufgebaut als die der Bakterien. Bis jetzt wurden über 250 Arten von Archaeen beschrieben, wobei pathogene Vertreter bisher nicht bekannt sind [9].

Der kleinste Vertreter der Archaeen ist *Nanoarchaeum equitum*. Dieser Organismus besitzt zwar eigene Ribosomen, ein Teil der Stoffwechselfunktionen nutzt er von der Wirtszelle. Archaeen wurden 1977 von dem amerikanischen Mikrobiologen C.R. Woese als eigenes Bakterienreich (Domäne) definiert [10].

Bakterien

Bakterien vermehren sich ungeschlechtlich durch *Querteilung*. Sie besitzen eine starre, unterschiedlich dicke, Form und Stabilität garantierende *Zellwand*. Die Kernstruktur (die kein echter Zellkern ist) wird als Nukleoid bezeichnet. Inzwischen wurden über 1000 bakterielle Genome sequenziert (die erste Sequenzanalyse gelang 1995 am Genom von *Haemophilus influenzae*). Bisher wurden ungefähr 10 000 Bakterienpezies beschrieben [11], jährlich kommen mehrere Hundert hinzu. Ungefähr 340, also 3,4 % der bisher bekannten Arten sind humanpathogen, und unter den Todesursachen belegen Infektionskrankheiten den zweiten Platz, wobei auf Platz eins die Folgen des Tabakkonsums stehen [12].

Chlamydien

Sie sind obligate Zellparasiten, die alle typischen Strukturelemente der Bakterien besitzen. Die Chlamydien durchlaufen einen Entwicklungszyklus (von den 0,3 μm großen Elementarkörperchen zu den 1 μm großen Initialkörperchen). Ein Beispiel ist der Erreger der Papageienkrankheit Psittakose, *Chlamydia psittaci*, der auch Menschen befallen kann, wobei sich grippeähnliche Symptome ausbilden. Die Infektion passiert durch Einatmen von chlamydienhaltigem Staub aus Vogelekrementen. Viele Tauben in den Städten sind mit *Chlamydia* infiziert.

Rickettsien

Sie sind ebenfalls obligate Zellparasiten von 0,5–1 μm Größe. Ihre Vermehrung erfolgt durch Querteilung mithilfe von Kofaktoren der Wirtszelle. Ein Beispiel ist der Erreger des Fleckfiebers, *Rickettsia prowazekii*. Die Bakterien werden durch Zecken, Milben, Läuse und Flöhe übertragen. Ein weiterer Erreger ist *Coxiella burnettii*. Haus- und Wildtiere werden durch Zeckenbiss angesteckt. Der Mensch infiziert sich durch coxiellahaltigen Staub von tierischen Exkrementen. Die Krankheit heißt Q-Fieber, ihre Diagnose wird serologisch erhoben.

Mykoplasmen

Zu dieser Gruppe gehören Bakterien ohne starre Zellwand; dadurch erscheinen sie polymorph und zeigen eine hohe Plastizität. Ihre Größe beträgt 0,3–0,8 µm. Beispiele sind die Erreger von Pneumonien, *Mycoplasma pneumoniae*, und Harnwegsinfektionen, *Ureaplasma urealyticum*. Zur Normalflora gehören *Mycoplasma buccale* (auf der Mundschleimhaut) und *Mycoplasma hominis* (auf der Schleimhaut des Darms). Aus *Mycoplasma genitalium* wurde das Genom sequenziert, es ist 580 kb groß und enthält nur ca. 500 Gene. In der Gramfärbung reagieren die Mykoplasmen variabel. Sie sind gegenüber Penicillinen und Sulfonamiden resistent, nicht jedoch gegen Tetracykline und Streptomycin.

Pilze

Pilze (*Mycobionta*, *Fungi*) sind eine sehr heterogene Gruppe in vielen Formen und Farben ubiquitär vorkommender eukaryontischer Lebewesen mit mehr als 110 000 Arten; sie lassen sich in vier Gruppen einteilen: Ständerpilze (Basidiomycota) mit ca. 30 000 Spezies, Schlauchpilze (Ascomycota) mit ca. 46 000 Spezies (darunter ca. 1000 Arten von Hefen oder Endomycetes), Jochpilze (Zygomycota) mit ca. 650 Spezies und *Fungi imperfecti* (oder Deuteromycota) mit ca. 30 000 Spezies. Nahezu alle human- und tierpathogenen Pilze sowie die meisten Schimmelpilze gehören in diese letzte Gruppe [13]. Aus Pilzen besteht schätzungsweise 25 % der Biomasse unserer Erde. Pilze können sogar optische Linsen in Objektiven besiedeln. Ungefähr 300 Arten sind humanpathogen [9], jedoch gehen die meisten Erkrankungen von Kulturpflanzen auf Pilze zurück. Pilze können Toxine produzieren (bisher sind mehr als 500 Mykotoxine bekannt), die für Mensch und Tier zum Teil letal sind (in Deutschland sterben jährlich ca. 50 Menschen an den Folgen von Pilzvergiftungen). Außerdem können toxische und kanzerogene Stoffwechselprodukte, vor allem von Schimmelpilzen, produziert werden: Aflatoxine, Ochratoxine, Patuline, Fusariumtoxine. Die Food and Agricultural Organization



Abb. 1.1 Weiße Schimmelpilze auf feuchtem Möbelholz im Keller, nach einem Eindringen von Regenwasser.

schätzt, dass bis zu einem Viertel der Weltproduktion von Nahrungsmitteln mit Mykotoxinen verunreinigt sind. Das allergene Potenzial der Pilze wird dagegen bisher als gering eingestuft.

Gemeinsam ist allen Pilzen eine starre Zellwand, die Chitin (ein Polysaccharid), Zellulose, Glucane usw. enthält, und der echte Zellkern. Pilze können keine Fotosynthese durchführen und ernähren sich von fertigen organischen Substanzen: Sie sind *C-heterotroph*. Pilze ernähren sich entweder von totem organischem Material (siehe Abb. 1.2) oder leben als parasitär auf oder in anderen Lebewesen. Pilze haben eine ungeschlechtliche, zum Teil auch sexuelle Vermehrung. Bei den *Fungi imperfecti* kennt man nur eine ungeschlechtliche Vermehrung, beispielsweise durch Sprossung oder Konidiosporen. Pilze sind einzellig (z. B. Sprosspilze wie die Bierhefe *Saccharomyces cerevisiae* sowie die verschiedenen Candidaarten) oder mehrzellig (z. B. Erreger von Dermatomykosen); die Pilzzellen sind deutlich größer als Bakterienzellen. Sprosspilze können bei Schwerkranken z. B. auf der Zunge, im Rachen, in den Bronchien und in der Speiseröhre auftreten. Es gibt außerdem gefährliche Erkrankungen der Hirnhaut, der Lunge, der Niere, des Darms und anderer Organe. Im Krankenhaus gefürchtet ist die Aspergillose, hervorgerufen durch *Aspergillus fumigatus*: Diese Infektionskrankheit hat die schlechteste Prognose überhaupt [14]. In der Natur lebt der Pilz auf abgestorbenen Pflanzen, in Komposthaufen, Biotonnen, Getreide, Heu, Teeblättern und Nüssen. Die Pilzsporen werden über die Lunge eingeatmet. Bei gesunden Menschen werden die Sporen von den Makrophagen vernichtet, bei immunsupprimierten Patienten dagegen funktioniert die Abwehr nicht und die Pilze werden über die Blutbahn zu den verschiedenen Organen transportiert. Die Letalität ist hoch, ca. 2/3 der Infizierten sterben, das sind in Deutschland jedes Jahr ungefähr 2500 Menschen.

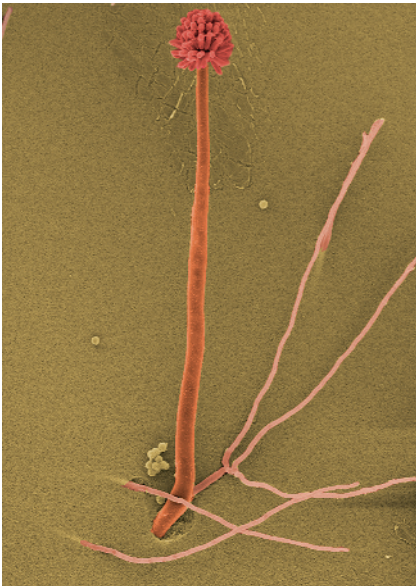


Abb. 1.2 *Aspergillus niger* auf Agarplatte, REM-Aufnahme. Mit freundlicher Genehmigung von Manfred Rohde (HZI), Braunschweig.

Tab. 1.3 Lebensbereich für Schimmelpilze. Im mit X gekennzeichneten Bereich ist das Wachstum der Schimmelpilze optimal.

Temperatur [°C]	Zunahme der relativen Luftfeuchte [% r. F.] →							pH-Wert	
	60	70	75	80	85	90	95		100
80									12
70		×	×	×	×	×	×	×	11
60		×	×	×	×	×	×	×	10
50		×	×	×	×	×	×	×	9
40		×	×	×	×	×	×	×	8
30		×	×	×	X	X	X	×	7
20		×	×	×	X	X	X	×	6
10		×	×	×	X	X	X	×	5
0		×	×	×	×	×	×	×	4

Zunahme des Nährstoffangebots →	
---------------------------------	--

Hautpilze gehören verschiedenen Arten an und sind wie Sprosspilze sehr schwer zu bekämpfen. Pilze können sich z. B. in Badeanstalten an feuchten Stellen vermehren.

Weitere Pilzkrankungen sind die Lebertumore, die durch Pilzstoffwechselprodukte (Aflatoxine, Patuline) verursacht werden. Aflatoxinhaltig können verschimmelte Lebensmittel, patulinhaltig verdorbene Äpfel und Säfte sein.

Wie bei den Lebensmitteln ist auch eine Schimmelbildung bei Arzneimitteln möglich, besonders dann, wenn sie unsachgemäß gelagert werden. Eine besondere Gefahr stellen Wände mit Schimmelbildung dar, denn in solchen Räumen kann ein messbar erhöhter Pilzsporengehalt der Luft festgestellt werden. Dies ist sowohl eine Gefahr für die Menschen, die sich in solchen Räumen aufhalten müssen, als auch für die Arzneimittel, die in solchen Räumen hergestellt bzw. gelagert werden.

Protozoen

Diese Gruppe umfasst frei oder parasitisch lebende, einzellige Eukaryonten mit den meisten Merkmalen tierischer Zellen. Die Vermehrung findet meist durch Zweiteilung statt. Die Übertragung parasitischer Protozoen auf den Menschen erfolgt oft durch Arthropoden: Der Erreger der Malaria (*Plasmodium*) wird durch Anophelesmücken übertragen, der Erreger der Schlafkrankheit (*Trypanosoma brucei*) durch Tsetsefliegen (*Glossina* ssp.). Die Schlafkrankheit gehört zu den wenigen Infektionskrankheiten mit einer 100%igen Letalität.

1.4

Die Bakterienzelle

Das durchschnittliche Gewicht einer Bakterienzelle ist mit ca. 10^{-12} g weniger als ein Tausendstel des Zellgewichts einer Tierzelle [15], auch ist sie deutlich kleiner als die Eukaryontenzelle. Die Bakterienzelle setzt sich aus den folgenden Bestandteilen zusammen:

- Prokaryonte Kernsubstanz (Nukleoid)
Das Nukleoid ist ein nacktes, aufgeknäueltes, nach rechts gewundenes, meist zirkuläres DNA-Molekül mit einer molaren Masse von etwa $2,5 \times 10^9$ Da. Bei Querteilung erfolgt immer erst die Verdoppelung des Nukleoids.
- Plasmide
Plasmide bestehen aus extrachromosomaler DNA. Zwischen 1 und 5 % der genetischen Information der Bakterienzelle kann plasmidcodiert sein. Von medizinischer Bedeutung sind die Resistenzplasmide (R-Plasmide), die Gene enthalten, die für Resistenz gegenüber Antibiotika sorgen. Die F-Plasmide tragen Fertilitätsfaktoren.
- Zytoplasma
Das Zytoplasma enthält viele in Wasser gelöste Stoffe (Proteine und Mineralstoffe) und die 70S-Ribosomen. Die Ribosomen sind für die Proteinsynthese verantwortlich. Ihre Anzahl beträgt bei schnell wachsenden Bakterien ungefähr 20 000, ihre Größe 20–24 nm, ihre Sedimentationsgeschwindigkeit in der Ultrazentrifuge beträgt 70 Svedberg-Einheiten.
- Reservestoffe
Zu den Reservestoffen gehören Polyphosphate (Volutin), Poly- β -hydroxy-Buttersäure (PHB), Glykogen (bei *Bacillus*-Arten und Enterobakterien) und Lipidtropfen.
Reservestoffe werden unter bestimmten Milieubedingungen gebildet und in Mangelsituationen wieder genutzt.
- Zytoplasmamembran
Diese semipermeable Elementarmembran besteht aus einer Phospholipiddoppelschicht, in die gefaltete Proteinmoleküle eingebettet sind.
- Zellwand
Sie ist 10–80 nm dick, gibt den Bakterien eine feste Form und bildet eine elastische Schutzhülle gegen äußere Verletzungen. Der Innendruck kann zwischen 500 und 2000 kPa betragen [9]. Die Zellwand ist permeabel, d. h. für Nahrungsstoffe weitgehend durchlässig. Der chemische Aufbau der Zellwand ist bei gramnegativen und grampositiven Bakterien verschieden. Bei *grampositiven* Keimen besteht die Zellwand aus viel Murein (Mukopolysaccharid durch Peptide quervernetzt). Die Dicke der Zellwand beträgt 15–80 nm. Die Zellwand macht 30 % der Trockenmasse aus. Bei gramnegativen Bakterien ist nur wenig Murein vorhanden, jedoch viele Proteine und Phospholipide. Die Dicke liegt hier um 10 nm.

Kapsel

Viele Bakterien bilden *in vivo* mithilfe extrazellulärer Enzyme außerhalb der Zelle eine Kapsel aus Polysaccharidpolymer (Ausnahme *Bacillus anthracis*: D-Glutaminsäure). Die Kapsel schützt weitgehend vor Phagozytose (= Aufnahme durch weiße Blutzellen) und damit vor unspezifischer Infektionsabwehr.

Geißeln

Die meisten beweglichen Bakterien besitzen Geißeln. Diese sind aus dem linearen Protein Flagellin aufgebaut. Geißeln sind über eine komplexe Struktur in der Zellohülle verankert und in der Lage, um ihre Achse zu rotieren (mit Frequenzen bis 300 Hz), wodurch eine Vorwärtsbewegung zustande kommt. In Wasser können Bakterien so mit bis zu $100 \mu\text{m s}^{-1}$ vorankommen. *Escherichia coli* besitzt vier bis sechs Geißeln, deren Längen bis $45 \mu\text{m}$ lang sein können [16].

Die Geißeln können

- monotrich (z. B. *Vibrio*),
- lophotrich (z. B. *Pseudomonas*) oder
- peritrich (z. B. *Salmonella*)

angeordnet sein.

Fimbrien und Pili

Viele Bakterien bilden Oberflächenstrukturen, die kürzer und feiner sind als Geißeln. *Fimbrien* sind zuständig für die Anlagerung an spezifische Rezeptoren von Wirtszellen. *Sexpili* sind fädige Proteinhohlrohre, die für den Zell-zu-Zell-Kontakt bei der Konjugation (Übertragung von DNA) verantwortlich sind. Die Pili sind $0,2\text{--}1,2 \mu\text{m}$ lang und 10 nm dick [16].

Endotoxine

Endotoxine sind *Lipopolysaccharide* (LPS), die in der äußeren Membran der Zellwand gramnegativer Bakterien lokalisiert sind. Sie gelangen durch Abgabe von Membranvesikeln durch lebende Bakterien oder beim Absterben der Bakterienzelle ins Milieu. Endotoxine wirken fiebererzeugend (= pyrogen) in Menschen und in vielen Säugetieren (Kaninchen, Hunde u. a.), nicht jedoch beispielsweise in Vögeln.

1.4.1

Bakterienmorphologie

Die Größenordnung von Bakterien und anderen Mikroorganismen ist in Tab. 1.2 wiedergegeben. In der belebten Natur bewegt sich die Größe aller Lebewesen zwischen $0,3 \mu\text{m}$ (kleinste Bakterien wie *Corynebacterium diphtheriae*, dem Erreger der Diphtherie, oder wie *Brevundimonas diminuta*, einem stäbchenförmigen Wasserbakterium) und dem Hallimaschpilz (*Armillaria ostoyae*), dessen Myzelausdehnung unter der Erde 600 ha beträgt, entdeckt 1992 im US-Bundesstaat Washington [6].

Bakterienformen

Bakterienzellen können in den folgenden Formen auftreten: Kokken allein oder in Haufen, Trauben, Ketten oder als semmelförmige oder lanzettförmige Diplokokken (letztere mit Kapsel), gerade Stäbchen abgerundet, gerade Stäbchen eckig, keulenförmige Stäbchen, Stäbchen mit zugespitzten Enden, einfach gekrümmte Stäbchen oder spiralenförmige Stäbchen.

Endosporen

Bakterielle Endosporen sind keine Vermehrungsformen wie die Pilzsporen, sondern Dauerformen bei einigen aeroben und anaeroben Bakteriengattungen; sie schützen das bakterielle Genom bei ungünstigen Bedingungen. An der Sporulation sind mehr als 200 Gene beteiligt. Zur Sporenbildung sind die weitverbreiteten Gattungen *Bacillus*, *Geobacillus*, *Paenibacillus*, *Sporolactobacillus*, *Sporosarcina*, *Sporobacter*, *Sporotomaculum*, *Halobacillus*, *Thermoactinomyces*, *Thermoanaerobacter*, *Desulfotomaculum* und *Clostridium*, insgesamt über 30 Gattungen, befähigt. Die tierpathogenen Gattungen *Actinobacillus* und *Streptobacillus* vermögen keine Endosporen zu bilden (der Namenszusatz „-bacillus“ verführt zu dieser Annahme).

Die Bildung einer Endospore beginnt in der vegetativen Zelle, wenn die Umgebungsbedingungen widrig werden. Zur Sporulation verdichtet sich die Trockensubstanz der Zelle auf 1/10 ihres Volumens zu einem Sporenprotoplasten. Die verdoppelt umhüllende Zytoplasmamembran bildet die Sporenwand. Im Endstadium lösen sich die Reste der vegetativen Zelle auf. Die Endosporen besitzen erhebliche Resistenz gegenüber Desinfektionsmitteln und hohen Temperaturen. Endosporen können jahre- bis jahrzehntelang lebensfähig bleiben.

Als Ursachen für die Hitzeresistenz sind die dicke Sporenwand sowie die Wasserarmut, die eine Denaturierung der Proteine erschwert, verantwortlich zu machen.

Gerät die Endospore in für das Leben der Bakterien günstige Umgebungsbedingungen, so erfolgt die Rückwandlung in die vegetative Zellform.

Mögliche Lagen der Endosporen sind:

- Sporenbildung zentral, ohne Auftreibung der vegetativen Zelle,
- Sporenbildung terminal, ohne Auftreibung der vegetativen Zelle,
- Sporenbildung terminal, mit Auftreibung der vegetativen Zelle,
- Sporenbildung zentral, mit Auftreibung der vegetativen Zelle,
- freigesetzte Sporen.

1.4.2

Bakterienphysiologie

Der Stoffwechsel sowie das Wachstum und Überleben der Bakterien werden, genau wie bei den höheren Organismen, von einer Vielzahl von Umweltfaktoren beeinflusst.

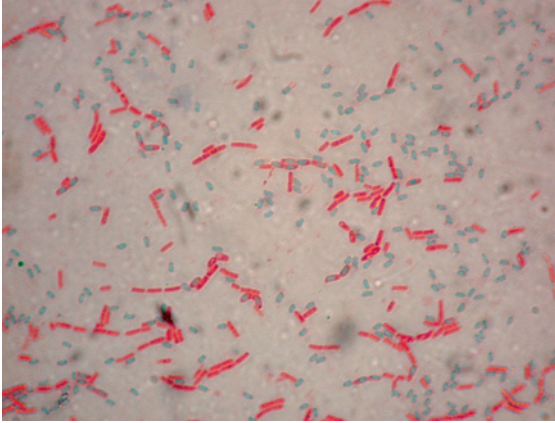


Abb. 1.3 Sporenfärbung bei *Bacillus cereus*. Die Sporen sind grün, die vegetativen Zellen rot gefärbt. Vergrößerung 1000X, Immersionsöl. Mit freundlicher Genehmigung von Matthias Nagel, Bremerhaven.

1.4.2.1 Ernährung und Stoffwechsel

Die Grundbedürfnisse der Bakterien sind jenen der höheren Lebewesen sehr ähnlich. Sie benötigen:

- eine Energiequelle für den Stoffwechsel,
- eine Kohlenstoffquelle für den Aufbau von Proteinen, Polysacchariden, Nucleinsäuren,
- eine Stickstoffquelle für den Aufbau von Proteinen, Polysacchariden, Nucleinsäuren,
- eine Phosphatquelle für den Aufbau von ATP, Nucleotiden, Nucleinsäuren, Phospholipiden,
- eine Schwefelquelle für den Aufbau der Aminosäuren Cystein und Methionin, sowie für Thiaminpyrophosphat, Coenzym A, Biotin, α -Liponsäure
- eine Reihe von anorganischen Salzen und Spurenelementen für Enzyme
- Vitamine und andere Wachstumsfaktoren.

Beim Stoffwechsel unterscheidet man zwischen einem aufbauenden Stoffwechsel (= Anabolismus oder *Assimilation*) und einem abbauenden Stoffwechsel (= Katabolismus oder *Dissimilation*). Die beiden Vorgänge sind jedoch nicht streng voneinander zu trennen, sondern laufen in der Zelle gleichzeitig nebeneinander ab. Stofflicher Abbau erfolgt immer unter Freigabe von Energie (= exergonischer Prozess), stofflicher Aufbau bedarf der Energiezufuhr (= endergonischer Prozess).

Sowohl die anabolen als auch die katabolen Vorgänge werden durch *Enzyme* (= *Fermente*, älterer Name) eingeleitet und in Gang gehalten. Enzyme sind hochmolekulare Proteine mit Katalysatorfunktion, auch Biokatalysatoren genannt.

Als Beispiele seien genannt:

- Proteasen = proteinspaltende Enzyme (wie Trypsin, Pepsin, Papain),
- Carbohydrasen = kohlenhydratspaltende Enzyme (wie Amylase, ein stärke-spaltendes Enzym),

- Lipasen = fettspaltende Enzyme (wie Pankreaslipase),
- Nukleasen = nukleinsäurespaltende Enzyme (wie DNase, RNase).

Assimilation

Die Bakterien variieren sehr stark in ihrer Fähigkeit, komplizierte organische Verbindungen aus einfachen Bausteinen herzustellen. Die einseitig menschenpathogenen Gonokokken (Erreger der Gonorrhoe = Tripper) sind sehr unselbstständig; demgegenüber sind die Tuberkelbakterien (Erreger der Tuberkulose) zu sehr vielen Syntheseleistungen fähig. Gewisse Bodenbakterien können praktisch alle Verbindungen selbst aufbauen.

Dissimilation

Die Abbauprozesse zur Energiegewinnung erfassen nur vereinzelt Fette und Proteine als Betriebsstoffe; der Abbau der Kohlenhydrate, besonders der Glucose, nimmt weitaus die wichtigste Stellung ein.

Als *Gärung* (= *Fermentation*) bezeichnet man die Zersetzung organischen Materials unter Energieabgabe in Abwesenheit von freiem Sauerstoff, dessen Funktion der Wasserstoffübernahme von anderen Verbindungen übernommen wird.

Die Gärung bringt gegenüber der Atmung nur geringe Energieausbeute. Oft wird das Substrat (= Nährboden, abbaubares Material) nicht vollständig zu Kohlendioxid und Wasser abgebaut, sondern es entstehen neben CO₂ typische Gärungsprodukte wie Milchsäure, Buttersäure, Propionsäure, Ethanol und weitere Verbindungen.

Bei der Atmung und der Gärung entsteht eine Reihe von Zwischen- und Endprodukten, sogenannte *Stoffwechselprodukte*, die von den Mikroorganismen teilweise in großen Mengen abgeschieden werden. Manche dieser Metaboliten (meist Proteine) stellen – zusammen mit gewissen Enzymen – die Bakteriengifte oder Toxine dar. Da sie nach außen abgegeben werden, nennt man sie auch *Ekto-* oder *Exotoxine* (z. B. hämolysierende Toxine der Streptokokken, Diphtherie-, Tetanus- und Botulinustoxin). Diese Toxine sind in der Regel *hitzelabil*, d. h., sie werden durch Erwärmen zerstört. Eine Ausnahme bilden die Staphylokokkento-xine (z. B. in Lebensmitteln), die hitzestabil sind und somit durch Kochen nicht zerstört werden.

Die andere Gruppe der Bakterientoxine bilden die *hitzestabilen Endotoxine*.

Atmung

Als *Atmung* bezeichnet man den Stoffwechsel dann, wenn der aus verschiedenen organischen Stoffen stammende Wasserstoff schließlich unter Energieabgabe mit freiem Sauerstoff zu Wasser reagiert.

Die meisten Bakterien sind in Bezug auf An- oder Abwesenheit von freiem Sauerstoff in ihrer Umgebung tolerant. Sie sind *fakultativ anaerob*.

Daneben gibt es eine Reihe von Bakterien, die für ihre Atmung den freien Sauerstoff der Luft benötigen: Sie sind *obligat aerob*, z. B. Tuberkelbakterien oder viele Pseudomonaden. Eine Anzahl von Bakterien wiederum bezieht den Sauerstoff aus

organischen Verbindungen. Für sie ist freier Sauerstoff toxisch. Bei diesen Keimen spricht man von obligaten *Anaerobiern*, z. B. *Clostridium tetani*, dem Erreger des Wundstarrkrampfes (Tetanus) sowie andere Clostridien. Schließlich gibt es einige Keimarten, die am besten bei Anwesenheit von Spuren von freiem Sauerstoff wachsen. Diese Keime sind *mikroaerophil*.

1.4.2.2 Umgebungsbedingung

Für ein optimales Wachstum der Mikroorganismen benötigen diese geeignete Temperatur-, Feuchtigkeits- und pH-Wert-Bedingungen:

Temperatur

Die optimale Wachstumstemperatur ist nicht für alle Bakterien gleich. Ein Optimum haben bei

- 0–10 °C kälteliebende, *psychrophile* Bakterien,
- 10–25 °C kälteertragende, *psychrotolerante* Bakterien,
- 30–39 °C *mesophile* Bakterien (häufig für Mensch und Tier pathogen),
- > 50 °C wärmeliebende, *thermophile* Bakterien,
- > 80 °C (bis ca. 113 °C) hyperthermophile Mikroorganismen, meist Archaeen.

Temperaturen, die über dem Temperaturmaximum der jeweiligen Keimart liegen, wirken sehr bald schädlich. Schon Fiebertemperaturen können auf gewisse pathogene Keime hemmend wirken. Kälte wird von den meisten Bakterien während längerer Zeit gut ertragen; beim Tiefrieren, vor allem aber beim Auftauen geht allerdings ein Teil der Mikroorganismen zugrunde. Unterhalb –12 °C stellen Bakterien ihr Wachstum ein [17].

Feuchtigkeit

Die Bakterien bestehen zur mehr als 80 Gew.-% aus Wasser, daher sind sie vor allem für ihr Wachstum – wie die höheren Organismen – auf ausreichende Feuchtigkeit angewiesen. Das Optimum an Feuchtigkeit wird den Mikroorganismen in flüssigen Nährmedien geboten. Auch feste Nährböden müssen viel Feuchtigkeit enthalten, da die meisten Bakterien sonst austrocknen. Gegen eine Austrocknung sind gramnegative Keime (z. B. *Pseudomonas*, Gonokokken) im Allgemeinen empfindlicher als grampositive. Bakterien mit Wachshüllen (*Mycobacterium*) sind recht resistent, Endosporen noch resistenter. Sporen des Milzbranderreger *Bacillus anthracis* haben in Versuchen mehr als 50 Jahre überlebt.

Wasseraktivität

Die Lebens- und Überlebensfähigkeit der Mikroorganismen ist vom tatsächlich verfügbaren (= aktiven) Wasser abhängig. Die Wasseraktivität a_w (*activity of water*) stellt die physikalische Größe für das verfügbare Wasser dar.

Der a_w -Wert gibt das Verhältnis des Wasserdampfdrucks eines Substrats zum Dampfdruck von reinem Wasser an; dieser Wert kann maximal 1,0 betragen.

$$a_w = \frac{p}{p_0}$$

p Wasserdampfdruck des Substrats (z. B. Tablette, Rohstoff, Lebensmittel),
 p_0 Dampfdruck des reinen Wassers bei gleicher Temperatur.

ICH Q6A teilt das mikrobielle Risiko folgendermaßen ein:

hohes Risiko: $a_w > 0,95$,
mittleres Risiko: $a_w > 0,90$ bis $< 0,95$,
geringes Risiko: $a_w < 0,80$.

Leicht verderblich sind Substrate, die eine Wasseraktivität von $> 0,95$ haben (Säfte, flüssige Lebensmittel, Fisch, Frischfleisch), während $< 0,90$ ein mikrobieller Befall stark eingeschränkt ist (z. B. bei Hartkäse, Hartwurst, getrockneten Lebensmitteln, Marmeladen, Marzipan). Unterhalb $a_w = 0,55$ liegen Filmtabletten, Kapseln, Salben, Suppositorien, Lippenstifte, Rohstoffe wie Mehl, Zucker, Salze.

Tab. 1.4 Minimum-Wasseraktivitätswerte (a_w) für das Wachstum verschiedener Mikroorganismen. Unterhalb von 0,60 ist kein Wachstum mehr möglich. Zusammenstellung aus [18–21].

a_w -Wert	Mikroorganismen	Substrat	Vertreter
0,98–1,00		Reines Wasser 1,0; Blut, Parenteralia, Nasenspray und Haar- shampoo 0,99	Caulobacter, Spirillum, Wasserbakterien
0,96–0,97	Gramnegative Stäbchen	Säfte; Cremes; 7,5 % w/v NaCl-Lösung 0,957; Schinken 0,89–0,96	Pseudomonas, <i>Escherichia coli</i> , Shigella, Aci- netobacter, Flavobacterium und viele weitere Mikroorga- nismen
0,91–0,95	Die meisten Bakterien	Brot	<i>Bacillus cereus</i> , Clostridium, Citrobacter, Corynebacterium, Salmonella, Lactobacillus, Serratia
0,87–0,94	Die meisten Hefen	Ahornsirup; Marmelade	Candida, Fusarium, Mucor, Aspergillus
0,86–0,90	Grampositive Kokken	Salami	Micrococcus, <i>Staphylococcus aureus</i>
0,80	Die meisten Schimmelpilze	Kuchen; Marmelade	Penicillium, Rhizopus, <i>Saccharomyces baillii</i>
0,70	Schimmelpilze	Getreide	<i>Aspergillus glaucus</i>
0,75	Halophile Bak- terien	Salzseen; gesalzener Fisch	Halobacterium, Halococcus
0,65	Xerophile Schimmelpil- ze	Cerealien; Kekse; ge- trocknete Früchte	Aspergillus, Chrysosporium, Xeromyces, Eurotium
0,61	Osmophile Hefen	Salben 0,55	<i>Zygosaccharomyces rouxii</i> , <i>Xeromyces bisporus</i>

Der Hilfsstoff Lactose-Monohydrat hat $a_w = 0,38$, Calciumphosphat hat 0,3. Unterhalb 0,60 sind Wachstum und Vermehrung von Mikroorganismen nicht möglich und Endosporen keimen nicht aus.

Zur Bestimmung der Wasseraktivität siehe die Kapitel 2.9.39 in der Ph. Eur. und (1112) in der USP.

pH-Wert

Die meisten Mikroorganismen vermehren sich nur innerhalb eines schmalen pH-Bereichs, im Allgemeinen zwischen pH 5,5 und 8,0. Pathogene Formen gedeihen am besten bei pH 7,2–7,5 (Humanblut hat einen pH von 7,41). Es existieren aber auch Bakterien mit einem Optimum von pH < 4,0 (Lactobacilli, acetogene Bakterien) oder pH 8,5 (Alcaligenes, Vibrio). *Bacillus cereus* toleriert pH-Werte bis 9,3; Schimmelpilze können zwischen pH 1,5 und 9 existieren. In der Natur leben viele Pilze auf sauren Waldböden und Wiesen. Vor allem unter den Archaeen gibt es Spezialisten, die in stark saurem Milieu leben können, z. B. der azidophile und thermophile *Picrophilus oshimae*, der bei 60 °C und bei pH 0,5 wächst [22].

Strahlung

Deinococcus radiodurans wurde 1956 aus Fleischkonserven isoliert, die mit Gammastrahlen sterilisiert wurden. Kulturen aus der exponentiellen Wachstumsphase können 18 000 Gy überleben. Zum Vergleich: Für den Menschen beträgt die LD₅₀ 5 Gy. Ihre Strahlenresistenz wird den Deinococccen durch ihre sehr effektive Reparatur der Strangbrüche der DNA ermöglicht. Außerdem sind die Deinococcusarten extrem widerstandsfähig gegenüber UV-Strahlen (bis zu 1000 J/m²). Die grampositiven, pigmentierten, nicht beweglichen Zellen wachsen zwischen 4 und 45 °C mit einem Optimum bei 30 °C; die Generationszeit beträgt 80 min [23].

1.5

Taxonomie der Mikroorganismen

Unter Taxonomie von Mikroorganismen versteht man deren Einteilung und Namensgebung. Taxonomie ist die Wissenschaft von der Klassifikation und Nomenklatur.

1.5.1

Klassifikation

Klassifikation beinhaltet das Ordnen der Bakterien in taxonomischen Gruppen (= Taxa) aufgrund von Verwandtschaftsbeziehungen. Diese lassen sich am besten durch Erkenntnisse über die Evolution aufzeigen. Da über stammesgeschichtliche Beziehungen der Bakterien aber recht wenig bekannt ist, beruht ihre Klassifikation auf Ähnlichkeiten in morphologischen, physiologischen, chemischen und neuerdings immer mehr auf genetischen Merkmalen. Insbesondere aufgrund letzterer Merkmale wurden Umbenennungen zahlreicher Bakterienarten notwendig.

Tab. 1.5 Umgebungsbedingungen für Mikroorganismen.

Parameter	Untere Grenze	Mittlerer Bereich	Obere Grenze
Temperatur	< -12 °C kein Wachstum möglich	z. B. <i>Escherichia coli</i> : 8–48 °C, optimal 39 °C	113 °C <i>Pyrolobus</i> , 84 °C <i>Bacillus</i> sp. ab ca. 112 °C sporozide Wirkung im Autoklav
pH-Wert	pH 0,5 <i>Picrophilus oshimae</i> <i>Picrophilus torridus</i>	pH 5,5–8,0	pH 11,5 <i>Bacillus</i> -ähnliche Isolate, pH 13,0 <i>Natronobacterium</i>
Druck	–	Isolat MT41 wächst optimal bei 700 bar und 4 °C [24]	> 1000 bar (Tiefsee), Isolat MT41
Wasseraktivität	$a_w = 0,60$ <i>Saccharomyces rouxii</i>	$a_w = 0,80–0,99$	$a_w = 1$ (reines Wasser) Wasserkeime
Salzkonzentration		0,9 % (= 0,16 M NaCl)	5 M NaCl (= 29 % w/v), $a_w = 0,75$ <i>Haloferax volcani</i>
Strahlung	–	–	18 000 Gy <i>Deinococcus radiodurans</i>



Abb. 1.4 Halobakterien färben eine Saline auf Lanzarote rot. Mit freundlicher Genehmigung von Armin Quentmeier, TU Dortmund.

Formal werden Prokaryonten in Domänen, Phyla, Klassen, Ordnungen, Familien, Gattungen und Arten mit eventuell vorhandenen Subtaxa gegliedert. Dazu folgendes Beispiel:

Domäne:	Bacteria
Phylum:	Proteobacteria
Klasse:	Gammaproteobacteria
Ordnung:	Enterobacteriales
Familie (Familia):	Enterobacteriaceae (griech. <i>enteron</i> = Eingeweide)
Gattung (Genus):	Escherichia
Art (Spezies):	<i>Escherichia coli</i> (<i>colon</i> = Darm)
Var oder Typ:	z. B. Serovar O157:H7
Stamm:	xyz

Dieses Schema ist auch für den Menschen anwendbar:

Ordnung:	Primates
Familie (Familia):	Hominidae
Gattung (Genus):	Homo
Art (Spezies):	<i>Homo sapiens</i>
Var oder Typ:	z. B. Europide
Stamm:	z. B. Hesse

Escherichia coli wurde nach dem bayrischen Kinderarzt Theodor Escherich (1857–1911) benannt, der dieses Bakterium 1885 entdeckte und seine bakteriologischen Untersuchungen in dem Buch „Die Darmbakterien des Kindes“ publizierte. *Escherichia coli* ist der häufigste bakterielle Erreger von Harnwegsinfektionen und Reisediarrhöen. Es sind mehrere Tausend Serovare bekannt.

Zu den humanpathogenen *Escherichia coli* gehören die EHEC, EAHEC, DAEC, STEC, VTEC, EIEC, EPEC und ETEC. Diese Pathovaren haben β -Lactamase-Gene und Virulenzfaktoren für Toxine (z. B. Shigatoxine), Adhäsine (z. B. eae) und Dispersin.

Im Mai 2011 kam es in Deutschland zu einem Ausbruch von Infektionen mit EAHEC, einem neuen Hybrid aus EAEC und EHEC; es handelte sich um den Serotyp O104:H4. O bezieht sich auf die Art der oberflächenspezifischen Seitenkette (= LPS) und H auf die Geißelantigene. Über 4300 Menschen hatten sich infiziert, über 50 starben (Stand Juli 2011). Die Quelle soll importierter kontaminierter Bockshornkleesamen gewesen sein. Die Inkubationszeit beträgt zwei bis zehn Tage, die Infektionsdosis ist mit zehn bis hundert Zellen sehr niedrig. In Deutschland besteht seit 2001 eine Meldepflicht mit humanpathogener *Escherichia coli*. Laut Statistiken des RKI erkrankten in den Jahren 2001–2010 jährlich ungefähr 1000 Menschen. Humanpathogene *Escherichia coli* leben natürlicherweise im Darm von Rindern, Schafen, Rehen und Hirschen. Infektionen können über kontaminiertes Trinkwasser, Rohmilch, ungekühltes Fleisch und kontaminiertes Gemüse geschehen. Als Folge der EAHEC-Epidemie sollen das Infektionsschutzgesetz und das Kriegswaffenkontrollgesetz („*dual use*“) angepasst werden. Der molekularbiologische Nachweis der humanpathogenen *Escherichia coli*

Tab. 1.6 Humanpathogene *Escherichia coli*-Stämme.

Pathovar		Eigenschaft	Krankheit
Adhärente <i>Escherichia coli</i>	EAEC	Aggregation,	Rolle von DAEC bei intestinalen
	DAEC	Adhärenz	Infektionen unklar
STEC/VTEC	EHEC	Adhärenz	Hämorrhagische Kolitis, HUS
EIEC		Invasion	Ruhrähnliche Dickdarminfektion
EPEC		Adhärenz	Diarrhöen bei Babies
ETEC		Kolonisation	Reisediarrhöen

EAEC: enteroaggregative *Escherichia coli*; DAEC: diffus adhärente *Escherichia coli*; STEC: shigatoxinbildende *Escherichia coli*; VTEC: verotoxinbildende *Escherichia coli*; EIEC: enteroinvasive *Escherichia coli*; EPEC: enteropathogene *Escherichia coli*; ETEC: enterotoxische *Escherichia coli*; EHEC: enterohämorrhagische *Escherichia coli*; HUS: hämolytisches Urämiesyndrom.



Abb. 1.5 EHEC O157-H7 auf Fibroblast. REM-Aufnahme, Vergrößerung 40 000×. Mit freundlicher Genehmigung von Manfred Rohde (HZI), Braunschweig.

gelingt innerhalb von zwei Tagen; für den Nachweis von STEC gilt die PCR als Goldstandard.

Weltweit sind *Escherichia coli*-Stämme für ungefähr 160 Millionen Durchfallerkrankungen jährlich verantwortlich, darunter ca. eine Million Todesfälle (Zahlen aus 2013, siehe [25]).

Die Enterobacteriaceae verteilen sich über 47 Gattungen mit Hunderten Spezies; sie sind gramnegative, fakultativ anaerobe, peritrich begeißelte oder unbewegliche Stäbchen. Unter der historischen Bezeichnung *Coliforme* versteht man die lactosepositiven Vertreter der Enterobacteriaceae. Immer coliform sind *Escherichia*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Citrobacter* (verzögerter Lactoseabbau) und *Serratia*, nie coliform, weil lactosenegativ, sind *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus*, *Providencia* und *Morganella*. Von *Escherichia* sind bisher sechs Arten beschrieben. Viele Enterobacteriaceen verursachen beim Menschen opportunistische Erkrankungen

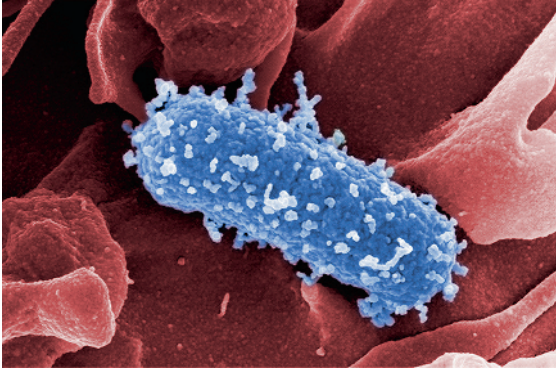


Abb. 1.6 *Escherichia coli*-Zelle auf einem Makrophagen. REM-Aufnahme, Vergrößerung 40 000 \times . Mit freundlicher Genehmigung von Manfred Rohde (HZI), Braunschweig.

wie Infektionen der Haut, der Subkutis, der Harnwege, des Respirationstraktes und von Wunden einschließlich Sepsis.

Einige Daten zu Eigenschaften und Zusammensetzung der *Escherichia coli*-Zelle [12, 16, 26]:

- Stäbchenförmige Zelle ca. $1\ \mu\text{m} \times 2\ \mu\text{m}$ lang, $0,5\text{--}0,6\ \mu\text{m}$ breit, Volumen ca. $2,5\ \mu\text{m}^3$,
- ca. 70 % Wasser,
- ein ringförmiges DNA-Molekül, ca. $1,7\ \text{mm}$ lang, $4\ 639\ 675\ \text{bp}$, 4288 Gene,
- Mutationsrate 10^{-7} ,
- ein bis mehrere Plasmide,
- vier bis sechs Geißeln (bis zu $45\ \mu\text{m}$ lang),
- zahlreiche Pili ($0,2\text{--}1,2\ \mu\text{m}$ lang),
- gramnegativ, ca. $3,5 \times 10^6$ Moleküle LPS,
- 20 000 Ribosomen,
- ca. 1250 verschiedene Enzyme, die in der Zelle als Kopien zwischen zehn und einigen Tausend vorliegen,
- ca. 5000 RNA-Polymerase-Enzyme sind in der Wachstumsphase aktiv,
- 255 Proteine, die an Transportfunktionen beteiligt sind,
- 20 Arten t-RNA,
- ca. 1220 organische Verbindungen mit $M_r < 1000\ \text{Da}$ (Aminosäuren, Zucker, Nukleotide u. a.),
- Vielzahl anorganischer Ionen.

Die Basis der Klassifikation ist die *Art* (lat. *species*). Oft ist es, vor allem in der Epidemiologie, notwendig, eine Art noch in *Vare* (Synonym *Typen*) zu unterteilen. Dabei werden Kulturen einer Art, die bestimmte Merkmale gemeinsam haben, zusammengefasst. Beispiele sind Biovar, Phagovar, Pathovar, Morphovar, Serovar.

Der Begriff *Stamm* wird unterschiedlich gebraucht. In der klinischen Bakteriologie versteht man darunter die Erstkultur einer Spezies, die bei einer Infektion von einem Patienten isoliert wird. In der Epidemiologie bezeichnet man auch Iso-

late der gleichen Spezies von verschiedenen Patienten als zum gleichen Epidemiestamm gehörend.

Wichtig ist zu wissen, dass es eine offizielle, international gültige Klassifikation der Bakterien *nicht* gibt. Deshalb sind vor allem die höheren Taxa oft nach praktischen Gesichtspunkten gruppiert. Es lässt sich etwa eine Gliederung verwenden, die auf die praktischen Belange der Medizin abgestellt sind, beispielsweise die im Standardwerk „*Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*“ [27, 28] verwendete Einteilung.

1.5.2

Nomenklatur

Die Nomenklatur als zweites Teilgebiet der Taxonomie umfasst die Namensgebung der taxonomischen Gruppen. Im „*International Code for the Nomenclature of Bacteria*“ sind die Regeln für die Namensgebung festgelegt. Eine Spezies wird demnach mit zwei latinisierten Namen gekennzeichnet, wobei der erste Name die Gattung, der zweite die Spezies charakterisiert. Familien werden mit der Endung „-aceae“ bezeichnet. Im Gegensatz zur Klassifikation sind Bezeichnungen, die durch das „*International Committee of Systematic Bacteriology*“ akzeptiert wurden, als offiziell und bindend anzusehen.

1.6

Medizinische Mikrobiologie

Manche Mikroorganismen können Infektionskrankheiten verursachen. Unter Infektion oder Ansteckung versteht man die Übertragung, das Haftenbleiben und das Eindringen von Mikroorganismen in einen Makroorganismus wie Mensch, Tier oder Pflanze [29]. Die Stelle, an der sich der Infektionserreger aufhält, wird primäre Infektionsquelle genannt; als sekundäre Infektionsquellen werden Gegenstände oder Drittpersonen bezeichnet, die bei einer indirekten Übertragung beteiligt sind.

1.6.1

Infektionsrouten

Der Mensch hat etliche Eintrittspforten für potenzielle Krankheitserreger. Die Infektionsrouten können direkt oder indirekt sein.

1.6.1.1 Direkt

- Fäkal-oral (Schmierinfektion): z. B. *Salmonella*, *Shigella*, Vibrionen, EHEC, Hepatitis A-Virus,
- Aerogen (Tröpfcheninfektion): z. B. *Mycobacterium tuberculosis*, *Bacillus anthracis* (Lungenmilzbrand), *Legionella pneumophila* (Pontiac-Fieber), *Coxiella*

Tab. 1.7 Infektionskrankheiten und ihre Übertragungswege, Erreger (auslösendes Agens) und Infektionsdosen.

Krankheit	Inkubationszeit	Auslösendes Agens/Infektionsdosis	Übertragung
Tuberkulose	4–6 Wochen	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> 1 Zelle (Meerschweinchen-Modell)	aerogen (oral)
Legionellose	2–10 d	1 Zelle (?) <i>Legionella pneumophila</i> in lungengängigen Aerosoltropfen	aerogen
Milbenfleckfieber	?	3 Zellen <i>Orientia tsutsugamushi</i>	Biss
Q-Fieber	14–21 d	10 Zellen <i>Coxiella burnetii</i>	aerogen
Tularämie	4 d	10 Zellen <i>Francisella tularensis</i>	aerogen
Röteln	12–21 d	≥ 10 Rubiviren (Eintrittspforte Rachen) 60 Rubiviren (Eintritt Nasenschleimhaut)	aerogen
Trichinose	5–10 d	50–70 <i>Trichinella spiralis</i>	oral
Syphilis	14–28 d	60 Zellen <i>Treponema pallidum</i>	Schleimhaut
EHEC-Infektion	2–10 d	10–100 enterohaemorrhagische <i>Escherichia coli</i>	oral
Grippe	1–3 d	340 Influenza-Viren	aerogen
Shigellose/Ruhr	2–7 d	10–200 Zellen <i>Shigella flexneri</i> 10 ⁹ Zellen <i>Shigella dysenteriae</i>	oral
Campylobacter	3–5 d	500 <i>Campylobacter jejuni</i>	oral
Enteritis	2 Wochen	10 ³ <i>Giardia lamblia</i>	oral
Lungenmilzbrand	1–7 d	≥ 1300 Zellen <i>Bacillus anthracis</i>	aerogen
Typhus	12–14 d	10 ⁵ Zellen <i>Salmonella typhi</i>	oral
Cholera	1–2 d	> 10 ⁶ <i>Vibrio cholerae</i>	oral
Lebensmittelvergiftung	4–6 h	a) <i>Bacillus cereus</i> : 10 ⁵ –10 ⁶ Bacilli/g Lebensmittel	oral
	1–3 d	b) <i>Clostridium botulinum</i> : letale Dosis: 0,1–1 µg Toxin A	
Diarrhöe	Stunden	10 ⁸ enterotoxische <i>Escherichia coli</i> (EPEC)	oral
BSE, Scrapie	Jahre	> 10 ⁵ infektiöse Prionen PrP ^{Sc}	oral
Fieber	nach 20 min	Endotoxine der Gram(-)-Bakterien	intravenös
		1 ng = 0,1 EU	intrathekal
		ab 5 EU/kg Körpergewicht Fieberreaktion	

burnetii (Q-Fieber), *Francisella tularensis* (Tularämie, Hasenpest), *Chlamydia psittaci*,

- Genital (Geschlechtsverkehr): z. B. *Treponema pallidum*, Candida (Soor), HIV, Hepatitis B und D-Viren,
- Kutane: z. B. Staphylococci, Dermatophyten,
- Pränatal: intrauterine Infektion der Frucht, Infektionswege über die Plazenta oder aus den Eileitern, Infektion nach Blasensprung, mit der Abkürzung TORCH werden die wichtigsten Erkrankungen genannt: Toxoplasmose (*Toxoplasma gondii*), Other (wie Syphilis, Listeriose), Röteln (Viren), Cytomegalie (Viren), Herpes simplex (Viren),
- Perinatal: z. B. Hepatitis B, C und D-Viren, bei Frühgeborenen nosokomiale Infektionen durch Streptococcus, Klebsiella, Listerien, Nabelwundinfektionen, Konjunktivitis durch Chlamydien,
- Inokulation (durch Stich- und Schnittwunden, Tierbisse und -stiche): Rhabdoviren (Tollwut), HI- und Hepatitis B-Viren über infizierte Kanülen, Rickettsien, Borrelien, FSME-Viren und Plasmodien über Insektenstiche.

1.6.1.2 Indirekt

Durch

- Wasser: *Vibrio cholerae*,
- Lebensmittel: *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, Enterobakterien, *Clostridium perfringens* (Toxin),
- Staub/Erde: z. B. *Bacillus anthracis*, *Clostridium tetani*,
- kontaminierte Gegenstände: Katheterinfektionen (*Staphylococcus epidermidis*),
- Vektoren: z. B. als Vektor *Ixodes ricinus*, Überträger von FSME-Viren und Borrelien,
- den Menschen (Handkontakte): z. B. berühren von Eiterherden und Blut,
- ärztliche/medizinische Maßnahmen (Iatrogen), z. B. unsterile Instrumente.

Bei einer Sepsis (Septikämie) gelangen Mikroorganismen in die Blutbahn. Das Blut verteilt sie auf die verschiedenen Organe, sodass sich dann dort Entzündungsherde bilden. Typische Sepsiserreger sind *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Bacteroides fragilis* (ein obligat anaerobes Darmbakterium). Jedes Jahr erkranken in Deutschland über 150 000 Menschen an einer Sepsis, wobei fast 50 % daran sterben [30].

1.6.1.3 Nosokomiale Erkrankungen

Der §2 IfSG definiert den Begriff nosokomiale Infektion als „eine Infektion mit lokalen oder systemischen Infektionszeichen als Reaktion auf das Vorhandensein von Erregern oder ihrer Toxine, die im zeitlichen Zusammenhang mit einer stationären oder einer ambulanten medizinischen Maßnahme steht, soweit die Infektion nicht bereits vorher bestand.“

Nosokomiale Erkrankungen können im Krankenhaus (griech. *nosokomeion* für Hospital) immungeschwächte oder frisch operierte Patienten durch fakultativ pathogene Bakterien wie *Pseudomonas aeruginosa* und einer Reihe anderer, gramnegativer Wasserbakterien (sogenannte „Nasskeime“) sowie Haut- und Schleimhautkeime (Staphylococcus, Streptococcus), Hefen wie *Candida albicans*, enteropathogene Fäkalkeime und Viren (Cytomegalievirus, Coxsackievirus, ECHO-Virus u. a.) befallen [31]. Infektionsquelle ist der Patient selbst oder es sind andere Patienten, Besucher oder das medizinische Personal. Durch ein striktes Hygieneregime lassen sich nosokomiale Infektionen eindämmen.

1.6.1.4 Zoonosen

Zoonosen sind Erkrankungen des Menschen, wobei Tiere als Infektionsquellen dienen. In seltenen Fällen kann das Tier den Menschen und danach der Mensch wiederum das Tier anstecken, z. B. bei der Katzen-Kratz-Krankheit; der Erreger ist das gramnegative Bakterium *Afpia felis*. Zurzeit sind ungefähr 800 zoonotische Infektionskrankheiten bekannt; darunter ist die Toxoplasmose die häufigste Zoonose [32]. Zu den Heimtierzoonosen gehören u. a. die Papageienkrankheit, Toxoplasmose, Echinococose, Infektion mit Hundespulwurm und Hautausschläge, verursacht durch Pilze, die von Meerschweinchen, Kaninchen, Hamstern, Mäusen, Hunden und Katzen übertragen werden. Hygienemaßnahmen wie die tägliche Reinigung der Käfige und Toiletten sowie gründliches Händewaschen nach Tierkontakten sowie regelmäßige Wurmkuren und Schutzimpfungen der Haustiere schützen vor Ansteckung. Mindestens zwei neue, unbekannte Zoonosen werden jedes Jahr bei Menschen gefunden.

Zur Herstellung von Arzneimitteln und Medizinprodukten werden Substanzen eingesetzt, die tierischen Ursprungs sind, z. B. Lactose, Magermilchpulver und Calciumlactat (aus Rindermilch), Magnesiumstearat (aus tierischen Fetten) und Gelatine (aus Knochen, Häuten und Sehnen). Bei diesen Beispielen handelt es sich um Hilfsstoffe (*excipients*). Wirkstoffe werden aus Schlachthofmaterial wie Schweineintestinalmukosa (Heparin), Bauchspeicheldrüsen (Pankreatin oder aufgereinigte Enzyme wie Lipasen, Koplipasen, Amylasen und Proteasen), Magenschleimhaut (Pepsin), Blut (Haemin, Albumin), Leber (Leberextrakt), Thymus, Galle (Fel Tauri, Glycocholsäure, Cholate, Deoxycholate), Testes (Hyaluronidase) und weiteren Organen (verschiedene Organextrakte) gewonnen. Diese Ausgangsmaterialien müssen frei von pathogenen Mikroorganismen, Viren und infektiösen Prionen sein bzw. das Herstellverfahren muss sichere Abreicherungs- oder Inaktivierungsschritte enthalten. Dies gilt auch für pharmazeutische Produkte, die aus menschlichem Material hergestellt werden (z. B. Gerinnungsfaktoren, Immunglobuline und Albumin aus Blut, Extrakte und Enzyme aus Organen). Zu den virusabreichernden Verfahren zählen Filtrationen wie die Nanofiltration und chromatografische Methoden; zu den Inaktivierungsverfahren gehören Bestrahlungen mit UV-C-Licht (100–200 nm), Fällungen, Behandlungen mit Säure (z. B. 60 min bei pH 3) und Exposition gegenüber trockener Hitze.

Die drei Säulen der Virussicherheit sind

Tab. 1.8 Einige Erkrankungen des Menschen und die wahrscheinlichen tierischen Infektionsquellen [9, 32, 33].

Tierische Infektionsquelle	Erkrankung	Erreger
Fuchs, Hund, Katze	Echinococcose	<i>Echinococcus multilocularis</i>
Hauskatze, Schlachttiere	Toxoplasmose	<i>Toxoplasma gondii</i>
Schwein, Rind, Geflügel, Eier	Salmonellose	<i>Salmonella enterica</i>
Ratten (Rattenfloh)	Pest	<i>Yersinia pestis</i>
Herbivore Tiere (z. B. Schafe, Kühe)	Milzbrand (Anthrax)	<i>Bacillus anthracis</i>
Schimpansen	AIDS	HI-Virus
Menschenaffen	Hepatitis B	HB-Virus
Rinder, Schafe, Ziegen	EHEC-Infektion, HUS	EHEC
Hunde, Wölfe, Füchse, Fledermäuse	Tollwut	Rhabdovirus
Fledermäuse	Ebola	Ebolavirus
Fledermäuse, Flughunde	Hämorrhagisches Fieber	Marburgvirus
Afrikanische Affen	Gelbfieber	Flavivirus
Wild lebende und domestizierte Säuger	Chagas-Krankheit	<i>Trypanosoma cruzi</i>
Wildvögel	Influenza A	Influenzaviren
Zecken	Borreliose	<i>Borrelia burgdorferi</i>
Schleichkatze	SARS	Coronavirus

- Spender-Screening,
- hinreichende Kapazität zur Virusanreicherung/-inaktivierung während des Herstellprozesses,
- validierter Herstellprozess.

Literatur

- 1 Strasburger, E., Noll, F., Schenck, H. und Karsten, G. (1906) *Lehrbuch der Botanik für Hochschulen*, 8. Aufl., G. Fischer Verlag, Jena.
- 2 Hoffmann, D. et al. (Hrsg.) (2007) *Lexikon der bedeutenden Naturwissenschaftler*, Spektrum Akademischer Verlag, München.
- 3 Dobson, M. (2009) *Seuchen die die Welt veränderten. National Geographic History*, Gruner & Jahr, Hamburg
- 4 Stopka, C. (2011) Die phantastische Intelligenz der Bakterien. *Wunderwelt Wissen*, 5, 14–20.
- 5 Lopez Garcia, F. et al. (2000) NMR structure of the bovine prion protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97 (15), 8334–8339.
- 6 Prusiner, S.B. (1984) Prionen. *Spektrum Wiss.*, 12, 48ff.
- 7 Lehr, C. (1979) Die Traberkrankheit (Scrapie) der Schafe. Eine Literaturübersicht. Dissertation Tierärztliche Hochschule Hannover
- 8 Kräusslich, H.G. (2011) Die Macht der Viren. Spektrum der Wissenschaft Dossier: Infektionskrankheiten – Kampf den Keimen. Dossier 3/2011, S. 6–13, Heidelberg.
- 9 Kayser, F.H. et al. (2014) *Medizinische Mikrobiologie*, 13. Aufl., Thieme, Stuttgart.

- 10 Woese, C.R. und Fox, G.E. (1977) The phylogenetic structure of the prokaryotic domain: the primary kingdom. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **74**, 5088–5090.
- 11 Sadava, D. et al. (2011) *Purves Biologie*, 11. Aufl., Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg.
- 12 Stryer, L. (2013) *Biochemie*, 7. Aufl., Springer, Heidelberg, korrigierter Nachdruck 2014.
- 13 Mücke, W. und Lemmen, C. (1999) *Schimmelpilze: Vorkommen, Gesundheitsgefahren*, Ecomed, Landsberg.
- 14 Schönfelder, U. (2007) Wenn Menschen verschimmeln. *Bild Wiss.*, **5**, 18–25.
- 15 Vogel, G. und Angermann, H. (2001) *dtv-Atlas Biologie*, Bd. 1, 11. Aufl., Deutscher Taschenbuch Verlag, München.
- 16 Sackmann, E. und Merkel, R. (2012) *Lehrbuch der Biophysik*, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim.
- 17 Schlegel, H.G. (1992) *Allgemeine Mikrobiologie*, 7. Aufl., Thieme, Stuttgart.
- 18 Krämer, J. (2007) *Lebensmittel-Mikrobiologie*, 5. Aufl., Ulmer, Stuttgart.
- 19 Pichhardt, K. (1998) *Lebensmittelmikrobiologie*, 4. Aufl., Springer, Berlin.
- 20 Madigan, M.T. und Martinko, J.M. (2013) *Brock Mikrobiologie*, 13. Aufl., Pearson, München.
- 21 The United States Pharmacopeia (Hrsg.) (2016) Application of water activity determination to nonsterile pharmaceutical products. In: USP XL, chapter (1112). Rockville, MD, USA.
- 22 Geiger, H. (2009) *Astrobiologie*, Vdf Hochschulverlag AG an der ETH Zürich.
- 23 Battista, J.R. (1997) Against all odds: The survival strategies of *Deinococcus radiodurans*. *Annu. Rev. Microbiol.*, **51**, 203–224.
- 24 Kurz, M. (2008) Geysir, Gletscher, Großer Natronsee & Co. Extremophile Mikroorganismen: vom Konservierungsproblem zum Helfer der Biotechnologie. *Bioforum*, **1**, 62–64.
- 25 Anonymus (2013) *PM*, **9**, 53.
- 26 Goodsell, D.S. (2010) *Wie Zellen funktionieren*, 2. Aufl., Springer, Heidelberg.
- 27 Boone, D.R. und Castenholz, R.W. (2001) *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*, Bd. 1, 2. Aufl., Springer, New York, Berlin, Heidelberg.
- 28 Holt, J.G. et al. (1994) *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, 9. Aufl., Williams and Wilkins, Baltimore.
- 29 Arnold, U. et al. (2014) *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*, 266. Aufl., W. de Gruyter, Berlin.
- 30 Hanssen, H.P. (2009) FDA genehmigt automatisierten Procalcitonin-Test bei Sepsis. *Dtsch. Apoth. Zig.*, **149** (4), 325.
- 31 Kappstein, I. (2009) *Nosokomiale Infektionen*, 4. Aufl., Thieme, Stuttgart.
- 32 Weber, A. (2011) Angriff aus dem Tierreich. *GEO*, **2**, 52–64.
- 33 Fischer, L. (2011) EHEC: Gefährlicher Durchfallerreger. Spektrum der Wissenschaft Dossier: Infektionskrankheiten – Kampf den Keimen. Dossier 3/2011, S. 45, Heidelberg.

Weiterführende Literatur

- Anonymus (2000) Wirtshaus Mensch. *GEO*, **2**, 180.
- Blech, J. (2010) *Leben auf dem Menschen. Die Geschichte unserer Besiedler*, Rowohlt Taschenbuch Verlag, Reinbek, Neuaufgabe 2010.
- Das Große Weltlexikon (2007) Bd. 2, Springer, Berlin, S. 153.
- Stebble, H. und Krauter, D. (2002) *Das Leben im Wassertropfen*, 9. Aufl., Franckh-Kosmos, Stuttgart.

- Hahn, H. *et al.* (2009) *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*, 6. Aufl., Springer, Berlin.
- Hartung, T. und Wendel, A. (1998) Detection of pyrogens using human whole blood. *In Vitro Toxicol.*, **9**, 353–359.
- Kramer, A. und Assadian, O. (2008) *Wallhäußers Praxis der Sterilisation, Desinfektion, Antisepsis und Konservierung*, 6. Aufl., Thieme, Stuttgart.
- Lüning, K. (1985) *Meeresbotanik*, Thieme, Stuttgart.
- Wallhäußner, K.H. (1995) *Praxis der Sterilisation, Desinfektion, Konservierung*, 5. Aufl., Thieme, Stuttgart.

