

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 Tieffrieren, 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</i> <i>bailii</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 Deinococcen 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 neuere 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 humanpathogene *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

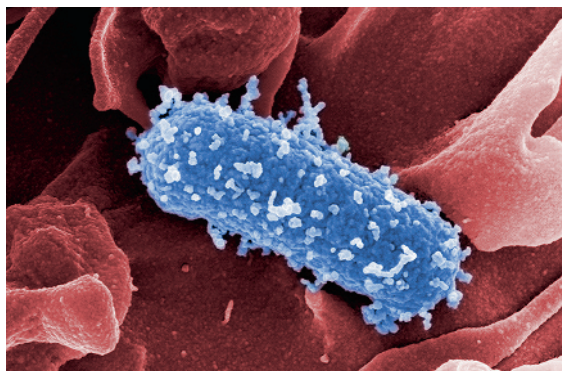


Abb. 1.6 *Escherichia coli*-Zelle auf einem Makrophagen. REM-Aufnahme, Vergrößerung 40 000X. Mit freundlicher Genehmigung von Manfred Rohde (HZI), Braunschweig.

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 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> (ETEC)	oral
BSE, Scrapie	Jahre	> 10 ⁵ infektiöse Prionen PrP ^{Sc}	oral
Fieber	nach 20 min	Endotoxine der Gram(–)-Bakterien 1 ng = 0,1 EU ab 5 EU/kg Körpergewicht Fieberreaktion	intravenös intrathekal

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

- Genital (Geschlechtsverkehr): z. B. *Treponema pallidum*, Candida (Soor), HIV, Hepatitis B und D-Viren,
- Kutan: z. B. Staphylococcen, 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 multi- locularis</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 burgdorfi</i>
Schleichkatze	SARS	Coronavirus

- Spender-Screening,
- hinreichende Kapazität zur Virusabreicherung/-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. Ztg.*, **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, Neuauf-lage 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, Antiseptik 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.

