

Kurzzusammenfassung Mikrobiologie (Prof. Köller)

Patrick Koehne
Irisweg 9
59439 Holzwickede
e-mail: patrick@koehne-net.de

20. Oktober 1999

Zusammenfassung

Dieses Dokument ist meiner Prüfung am 22.08.1995 gewidmet.
Egal wer diese Seiten lesen sollte. Er kommt nicht drumherum die entsprechenden Kapitel in einem Lehrbuch durchzulesen, um einige Ausführungen verstehen zu können. Diese Zusammenfassung ist nur zum nachträglichen Eintrichtern der wichtigsten Dinge gedacht.
Die Grundlage für diese Zusammenfassung bildet das Buch "KAYSER: Medizinische Mikrobiologie. Thieme-Verlag". Die ersten 78 Seiten lesen und verstehen!
Ich übernehme keinerlei Garantie für die Richtigkeit der Zusammenfassung!
Viel Glück bei Euren Prüfungen.

Inhaltsverzeichnis

1 Grundlagen der medizinischen Mikrobiologie	3
2 Allgemeine Epidemiologie	3
3 Grundlagen der Sterilisation und Desinfektion	4
4 Das Immunsystem	4
4.1 Unspezifische Mechanismen der Infektabwehr	4
4.2 Spezifische Infektabwehr	5
4.3 Das System der B-Zellen	5

<i>INHALTSVERZEICHNIS</i>	2
4.4 Das System der T-Zellen	6
4.5 Struktur der MHC-Moleküle	6
4.6 Die T-Helferzellen	7
4.7 Das Komplementsystem	7
4.8 Immunreaktion und Entzündung	8
4.9 Immundefekte, Immunsuppressiva	8
4.10 Krankmachende Immunreaktionen	8
4.10.1 Anaphylaktische Reaktion (Typ I)	8
4.10.2 Zytotoxische Reaktion (Typ II)	9
4.10.3 Immunkomplexvaskulitis (Typ III)	9
4.10.4 Verzögerte Überempfindlichkeit (Typ IV)	9
4.11 Autoimmunerkrankungen	9
4.12 Immunstimulation und Immunsuppression	9
4.13 Strategien von Krankheitserregern zur Evasion vor Immunmechanismen . .	10
5 Immunologische Testmethoden	10
5.1 In-vitro-Reaktionen der humoralen Immunität	10

1 Grundlagen der medizinischen Mikrobiologie

- Krankheitserreger:
 - Prione, Viroide, Viren
 - Prokaryonten (Bakterien)
 - * Eubakterien
 - * Chlamydien
 - * Rickettsien
 - * Mykoplasmen
 - Eukaryonten (Protisten)
 - * Pilze
 - * Protozoen
 - Anthropoden
- Determinanten der bakteriellen Pathogenität und Virulenz:
 - Adhärenz
 - Invasion und Ausbreitung
- Krankheit: Die klinische Symptomatik einer bakteriellen Infektion beruht auf der direkten Wirkung schädigender Noxen der Bakterien und auf verschiedene Reaktionen des un-/spezifischen Abwehrsystems:
 - zytopathogene Wirkung: Zellabtötung bei Vermehrung
 - Exotoxine und Exoenzyme: Tetanus, Diphtherie, Cholera
 - Endotoxin von gramnegativen Bakterien: aktivieren einerseits das Komplementsystem alternativ und setzt damit chemotaktische Stoffe C3a, C5a frei. Andererseits werden Pyrogene (Interleukin, TNF) durch Makrophagen gebildet.
 - unspezifische Entzündung: mit Eiterbildung einhergehende Gewebsnekrose. Durch Zugrundegehen von Phagozyten werden hochaktive lysosomale Enzyme freigesetzt.
 - Infektabwehr: unspezifisch und spezifisch
 - Normalflora: bewirkt eine kontinuierliche Stimulation des Immunsystems und bewirkt die Kolonisationsresistenz.

2 Allgemeine Epidemiologie

- Endemie (örtlich begrenztes Auftreten)
- Epidemie (örtlich und zeitlich begrenztes Auftreten)

- Tardivepidemie (Kontaktketten und Inkubationszeit wirken bremsend)
- Explosivepidemie
- Pandemie (zeitlich aber nicht örtlich begrenztes Auftreten)
- Morbidität (n Krankheitsfälle auf 100.000 E/Jahr)
 - Inzidenz (n Neuerkrankungen innerhalb eines Jahres)
 - Prävalenz (n Neuerkrankungen an einem Stichtag)
- Mortalität (n Todesfälle auf 100.000 E/Jahr)
- Letalität (n Todesfälle unter 100 Kranken (in %))
- Infektionsquelle
- Übertragungskette
 - homologe
 - heterologe

3 Grundlagen der Sterilisation und Desinfektion

Sterilisation: Die Abtötung sämtlicher Mikroorganismen oder ihre vollständige Abtrennung vom Material.

Desinfektion: Eine gezielte antimikrobielle Behandlung mit dem Zweck die Übertragung bestimmter Mikroorganismen zu verhindern.

Asepsis: Zusammenfassung aller Maßnahmen, die verhindern sollen, daß Materialien oder Wunden mikrobiell kontaminiert werden.

4 Das Immunsystem

4.1 Unspezifische Mechanismen der Infektabwehr

1. Mechanische Faktoren

- anatomischer Aufbau der Haut und der Schleimhäute
- Schleimsekretion und Schleimfluß der Mukosa (Schleimhaut)
- nach außen gerichtete Ziliarbewegung des Flimmerepithels des Respirationstraktes
- Peristaltik des Darmtraktes und des Magens, Harnstrom

2. Humorale Faktoren

- mikrobizide Wirkung des Säuremantels der Haut, Milchsäure von Schweißdrüsen, Salzsäure des Magens, ungesättigte Fettsäuren der Talgdrüsen
- Schleim, der unspezifisch Viren bindet
- Lysozym im Speichel und in der Tränenflüssigkeit, das Murein spaltet
- Komplement (alternative Aktivierung), Interferon

3. Zelluläre Faktoren

- Normalflora der Haut und Schleimhäute
- natürliche Killerzellen
- Phagozytose:
 - polymorphkernige Phagozyten und Makrophagen
 - Aufstöbern durch Chemotaxis
 - Aufnahme von Mikroorganismen, Phagosom- und Phagolysombildung
 - Abtötung durch O₂ un-/abhängige Mechanismen

4.2 Spezifische Infektabwehr

Die spezifische Immunität beruht auf Antikörper und spezifisch reagiblen T-Lymphozyten. Sie wird erst im Laufe der Stimulierung des Immunsystems durch entsprechende mikrobielle Antigene erworben.

Der immunologische Apparat des Menschen ist ein diffus verteiltes Organ aus ca. 10^{12} Lymphozyten (ca. 1 kg Gesamtgewicht). Die Lymphozyten differenzieren sich aus den Stammzellen des Knochenmarks und werden ständig erneuert, während gleichzeitig dauernd Zellen in großer Zahl untergehen. Die Zellen zirkulieren über den Blutkreislauf und die Lymphe und kommen im Thymus, in der Milz und in den Lymphknoten mit nichtlymphoiden Zellen in Kontakt. Sie kommunizieren mit anderen Zellen über Adhäsionsmoleküle sowie Zytokine, Botenstoffe, welche an spezifischen Rezeptoren anderer Zellen andocken und dort Signale auslösen. Man unterscheidet die T- und B-Zellen.

4.3 Das System der B-Zellen

Die B-Zellen zeichnen sich dadurch aus, daß sie ihre immunologischen Rezeptoren an die umgebende Flüssigkeit abgeben. Daher der Begriff humorale Immunität. Bei den B-Zellen handelt es sich chemisch um Globuline und daher werden sie auch Immunglobuline genannt. Es gibt verschiedenste Klassen von Immunglobulinen. Man unterscheidet sie nach der Zusammensetzung ihrer einzelnen Ketten, die sich in der typischen Y-Form präsentieren.

IgA (160 – 400 kDalton): Immunglobulin mit der größten Konzentration in Körpersekreten.

IgD (ca. 180 kDalton): Bildet den Großteil der membranständigen B-Zell-Rezeptoren.

IgE (ca. 190 kDalton): Affinität zu Mastzellen. Anaphylaktische Antikörper.

IgG (ca. 150 kDalton): größte Konzentration im Serum. Aktiviert Komplement. Passiert die Plazenta. Es gibt noch 4 Subklassen.

IgM (ca. 1000 kDalton): Nach Immunisierung am frühesten auftretend. Aktiviert Komplement.

Das IgA und IgM kann als Dimer oder Pentamer auftreten. Die Vielfältigkeit der Paratope kommt dadurch zustande, daß die genetische Information (mRNA) zufällig aus mehreren Bausteinen (VDJ) zusammengesetzt wird. Dadurch kommen die Paratope auch nur in geringen Dosen vor. Durch klonale Proliferation nach entsprechender Aktivierung ist der Immunapparat in der Lage Zellen mit spezifischen Paratopen schnell in großer Zahl zu produzieren. Aus den B-Zellen entstehen durch Zellteilung Plasmazellen, die entsprechende Paratope sezernieren. Jenachdem welche VDJ-Kombination mit welcher schweren Kette verbunden wird, hat die B-Zelle verschiedene funktionelle Eigenarten. Im Laufe einer Immunantwort kann die gleich VDJ-Kombination nacheinander mit verschiedenen Genen für die konstante Region verknüpft werden (SWITCH).

Die B-Zell-Proliferation wird allerdings nicht allein dadurch ausgelöst, daß eine Zelle mit einem entsprechenden Antigen in Kontakt kommt. Dazu werden noch T-Zell-vermittelte Signale benötigt. Viele Epitope sind auch nicht direkt von außen erreichbar, sondern im Innern der Zelle verborgen. Bei der Erkennung dieser spielen ebenfalls die T-Zellen eine Rolle.

4.4 Das System der T-Zellen

Die T-Zellen organisieren ihre Vielfältigkeit ebenso wie die B-Zellen. Jedoch sezernieren die T-Zell-Rezeptoren nie, sondern bleiben membranständig. Die Rezeptoren bestehen auch aus einem variablen und einem konstanten Teil. An der Oberfläche sind die Rezeptoren eng mit weiteren Polypeptiden vergesellschaftet, dem CD3-Komplex und je nach Differenzierung dem CD4- oder dem CD8-Komplex. Im Gegensatz zu den Immunglobulinen können die T-Zell-Rezeptoren keine freien Epitope erkennen. Sie werden nur erkannt, wenn sie in einer bestimmten molekularen Rinne (dem MHC) präsentiert werden.

4.5 Struktur der MHC-Moleküle

Man unterscheidet das MHC-I und MHC-II. Das MHC-I kommt fast auf allen Körperzellen vor. Im Gegensatz dazu kommt das MHC-II nur auf einigen spezialisierten Zellen vor. Im MHC-I werden zelleigene Proteinstücke präsentiert, während im MHC-II von außen aufgenommene und verdaute Teile gezeigt werden. Hierin unterscheidet sich nämlich dann die Reagibilität der T-Zellen. Die mit einem CD4-Komplex ausgestatteten Zellen erkennen nur Epitope, die im MHC-II präsentiert werden, während der andere Teil, ausgerüstet mit CD8, nur MHC-I-präsentierte Peptide erkennt.

Damit die T-Zellen auf diese Weise nicht körpereigene Zellen erkennen, werden sie zuvor im Thymus ausselektiert. Dort liegt offensichtlich ein Katalog von körpereigenen Proteinen vor. Aktiviert führen die erkannten T-Zellen offensichtlich einen Selbstmord durch. Die aus dem Thymus entlassenen, immunologisch kompetenten T-Zellen, die mit dem CD4-Komplex ausgestattet sind, betätigen sich als Helferzellen T_H .

4.6 Die T-Helferzellen

Wie schon erwähnt reicht eine Erkennung von B-Zell-Epitopen alleine nicht aus für eine Proliferation derselben. Erst mit Hilfe der T_H -Zellen sind diese dazu in der Lage. Doch erkennen B- und T-Zellen nicht dieselben Epitope und außerdem sind die T-Zell-Epitope ja noch verborgen und müssen erst in die MHC-II-Rinne. Hier kommen die antigenpräsentierenden Zellen ins Spiel. Hierbei handelt es sich um nichtlymphoide Zellen wie Makrophagen, dendritische Zellen der Lymphknoten und Langerhansche Zellen der Haut, welche mit MHC-II ausgerüstet sind.

Erkennt nun eine T_H -Zelle ihr Epitop in einem solchen MHC-II, so setzt sie Botenstoffe frei, die die antigenpräsentierende Zelle veranlassen andere Zytokine, darunter Interleukin-I, freizusetzen. Diese wiederum veranlassen die T-Zelle zur weiteren Produktion von Zytokinen, wie Interleukin-II und γ -Interferon. Das γ -Interferon wiederum steigert die Expression von MHC-Molekülen und bewirkt innerhalb von Zellen die Produktion antimikrobieller Proteine. Es entsteht also ein lokal begrenzter Proliferationsherd, in dem Zellen mit relevanten T-Zell-Rezeptoren angereichert werden.

Auch B-Zellen besitzen MHC-II. Findet eine T_H -Zelle ihr Epitop durch eine solche präsentiert, so wird durch Zytokine das Proliferationssignal an die B-Zelle übermittelt. Auf ähnliche Weise werden auch die Signale übermittelt, die zum Switch führen.

Neben den B-Zellen werden auch langlebige Gedächtniszellen gebildet, die das relevante Paratop tragen. Bei einer Wiederbegegnung mit demselben Antigen bedeutet dies, daß bedeutend mehr B-Zellen mit dem richtigen Paratop vorhanden sind und somit die Wahrscheinlichkeit erhöht wird, daß die richtigen Partner sich schneller finden.

4.7 Das Komplementsystem

- besteht aus 9 (C_1 — C_9) unspezifischen Globulinen, die in einer Art Kettenreaktion nacheinander aktiviert werden müssen.
- Es gibt 2 verschiedene Aktivierungswege: den klassischen Weg durch die Fc-Stücke der Immunglobuline und den alternativen Weg durch gewisse Toxine.
- Spaltprodukte ($C3a$, $C3b$) während der Aktivierung haben hohe pharmakologische Wirkung, wie z.B. Chemotaxis oder Förderung der Phagozytose.
- Den einzelnen Komponenten sind Inhibitoren beigelegt, damit keine unkontrollierte Aktivierung erfolgt.

4.8 Immunreaktion und Entzündung

Im Laufe einer Immunantwort werden zahlreiche biologisch aktive Substanzen freigesetzt: Zytokine, Interferone, Komplementspaltprodukte, Inhaltstoffe von Zellgranula. Viele dieser Stoffe verändern die Permeabilität der Gefäße, wirken chemotaktisch oder lösen Fieber aus; alles Erscheinungsformen der Entzündung.

4.9 Immundefekte, Immunsuppressiva

Störungen der Immunreaktion sind auf verschiedenen Stufen vorstellbar:

- Fehlen von T- oder B-Zellen
- ausbleibende Reaktionsbereitschaft
- fehlende Antigenpräsentation
- Ausfall einzelner Zytokine

Medikamente, die bewußt eingesetzt werden, um eine unerwünschte Immunreaktion zu unterdrücken, heißen Immunsuppressiva. Dazu gehören Hormone wie Cortison, Antimetabolite wie Methotrexat und Inhibitoren der Zytokinkaskade wie Zyklosporin. All diese Medikamente wirken nicht spezifisch!!

4.10 Krankmachende Immunreaktionen

Die Reaktionsketten einer Immunantwort müssen zwingenderweise auch die Pathogenese beeinflussen. Änderungen der Immunitätslage ebenfalls. Die Krankheitserreger selbst können die Immunitätslage verändern. Fast täglich reagieren wir auf Umweltreize mit Antikörperbildung ohne nennenswerte Symptome. Je nach Konstitution kann es bisweilen allerdings trotzdem zu Immunreaktionen kommen, die in Krankheitssymptome ausmünden. Solche Krankheitsbilder werden unter dem Oberbegriff der **Allergie** zusammengefaßt. Man unterscheidet 4 Hauptformen dieser Immunreaktionen:

4.10.1 Anaphylaktische Reaktion (Typ I)

Antikörper der Klasse IgE lagern sich an Mastzellen an. Die Begegnung des Antigens mit dem zellständigen Antikörper führt zur Degranulation der Mastzelle und zur Freisetzung von Histamin und von Kininen.

Die Bildung von IgE wird durch Interleukin-4, von T_H2 -Zellen abgesondert, eingeleitet. Durch Freisetzung der Mediatoren wie Histamin, Serotonin, etc. kommt es zur Kapillarlähmung, Venenspasmus mit tiefer Hypotonie, Abnahme Herzminutenvolumen, Bronchospasmus, Angioödem, Kehlkopfödem, schwerster Fall: Herz- und Atemstillstand.

4.10.2 Zytotoxische Reaktion (Typ II)

Das Antigen bildet Bestandteil einer Zellmembran. Die Antikörper bewirken bei Kontakt die Lyse der Zelle.

4.10.3 Immunkomplexvaskulitis (Typ III)

Die Antikörper bilden zusammen mit Antigenen und Komplementkomponenten Komplexe. Diese schlagen sich an den Gefäßwänden nieder und bilden chemotaktische Reize. Die Phagozytose der Komplexe führt zur Freisetzung gewebsschädigender Faktoren.

4.10.4 Verzögerte Überempfindlichkeit (Typ IV)

Effektorzellen des T-Systems reagieren mit den Antigenen; andere Zelltypen werden chemotaktisch angezogen. Es entsteht ein zelluläres Infiltrat, welches sich langsam (über 48h) ausbildet.

4.11 Autoimmunerkrankungen

Man kann annehmen, daß es T-Zell-Epitope gibt, die im Thymuskatalog der Selbstpeptide nicht enthalten sind, sodaß diesbezüglich autoreaktive T-Zellen existieren können. Wenn es dennoch nicht zur Autoimmunisierung kommt, so deshalb weil die Epitope nur in gewebespezifischen Zellen vorkommen, die kein MHC besitzen. Erst der Tod einer solchen Zelle (z.B. Infarkt) und ihre anschließende Verdauung durch Makrophagen könnte zur Exposition ihrer Epitope auf MHC-II führen. Somit kann der Zusammenbruch der Selbsttoleranz auf verschiedene Weisen stattfinden: mangelhafte klonale Eliminierung im Thymus, ungenügende Blockierung in der Peripherie, pathologische Präsentation in akzessorischen Zellen.

4.12 Immunstimulation und Immunsuppression

Spezifische Förderung von Immunreaktionen:

- aktive Immunisierung (Schutzimpfung)
 - Totvakzine
 - Lebendvakzine
 - Split-Vakzine
 - Toxoid
- passive Immunisierung

Spezifische Unterdrückung von Immunreaktionen: das einzige praktisch bedeutsame Beispiel ist die Rhesussensibilisierung.

Unspezifische Unterdrückung von Immunreaktionen:

- Medikamente (Zyklosporin, Corticosteroide)
- Splenektomie (Entfernung der Mils)
- Ganzkörperbestrahlung
- hat immer Nebenwirkungen, da allgemeine Immunschwäche
- ähnliche Medikamente werden zur Tumorbehandlung eingesetzt und somit sind immunsuppressive Nebenwirkungen unvermeidlich.

Die **unspezifische Förderung** ist bislang noch nicht wissenschaftlich belegt.

4.13 Strategien von Krankheitserregern zur Evasion vor Immunmechanismen

Umgehung der unspezifischen Immunität:

- Hemmung der Chemotaxis
- Erschwerung der Phagozytose (Kapseln)
- Bildung von Phagozytotoxinen (Leucocidin)
- Hemmung der Lysosom–Phagosom–Fusion
- Resistenz gegen lysosomale Enzyme
- Hemmung des “oxidative burst” der Phagozyten
- Serum– (Komplement–) resistenz
- Produktion von Siderophoren

Umgehung der spezifischen Immunität:

- Immuntoleranz
 - Pränatale Infektion
 - Molekulare Mimikry
 - Produktion großer Antigenmengen
- Spezifische Immunsuppression durch Infektionen von Immunzellen
- Verstecken in Regionen, die dem Immunsystem unzugänglich sind
- Antigenvariation

5 Immunologische Testmethoden

5.1 In-vitro-Reaktionen der humoralen Immunität

Agglutination: Antikörper können, da sie ja jeweils zwei Paratope besitzen, Brücken zwischen Antigenen schlagen und auf diese Weise Partikel zusammenballen.

Präzipitation: Sind Epitope Bestandteile gelöster Moleküle kann es bei geeignetem Verhältnis zwischen Antigen und Antikörper zur Bildung großer Netzwerke kommen, die ausfallen (präzipitieren).

Western Blots: Mischung aus Elektrophorese und Antigen/Antikörperreaktion. Sichtbar wird diese durch einen nachgeschalteten, weiteren radioaktiven oder enzymatischen Antikörper gemacht.

Komplementbindungsreaktion (KBR): hintereinanderschalten zweier Systeme, um einen eventuellen Verbrauch an Komplement im ersten nachzuweisen.

Immunfluoreszenz

Neutralisationstest bei Viren: man überprüft, ob man die Neuinfizierung weiterer Zellen stoppen kann.