

# Inhaltsverzeichnis

<b>Danksagung</b>	<b>V</b>
<b>Vorwort</b> <i>W. Goebel</i>	<b>VII</b>
<b>1. Einführung: Erfolg und Dilemma der Infektionsbiologie</b> <i>J. Hacker, J. Heesemann</i>	<b>1</b>
1.1 Literatur	4
<b>2. Die medizinisch bedeutendsten Krankheitserreger</b> <i>J. Heesemann, J. Hacker</i>	<b>5</b>
2.1 Was sind Krankheitserreger?	5
2.2 Infektionen der Mundhöhle	8
2.3 Infektionen der oberen und unteren Atemwege	10
2.4 Infektionen des Gastrointestinaltraktes	12
2.5 Harnwegsinfektionen (HWI)	14
2.6 Sexuell übertragbare Infektionen	16
2.7 Infektionen des Zentralnervensystems (ZNS)	16
2.8 Haut- und Wundinfektionen	17
2.9 Schwere systemische Infektionen, Sepsis	19
2.10 Infektionsbedingte immunpathologische Folgeerkrankungen	22
2.11 Literatur	23
<b>3. Wirtsabwehr von Mikroorganismen – unspezifische Abwehr</b> <i>J. Heesemann</i>	<b>25</b>
3.1 Infektionsabwehrsysteme	25
3.2 Mechanische Barrieren und Normalflora	26
3.3 Das immunologische Frühwarnsystem, Erkennung und Markierung von mikrobiellen Invasoren	27
3.3.1 Lokalisierung von mikrobiellen Invasoren	30
3.3.2 Das Komplementsystem	31
3.4 Antimikrobielle Peptide	33
3.5 Effektorzellen des angeborenen Immunsystems	33
3.6 Genetisch bedingte Infektionsempfänglichkeit	36
3.7 Literatur	37

<b>4. Das adaptive Immunsystem</b>	<b>39</b>
<i>J. Heesemann</i>	
4.1 Die spezifische Erregerabwehr	39
4.2 Die lymphatischen Organe	39
4.3 Antigenbindende Rezeptoren der B- und T-Lymphocyten	40
4.4 Literatur	45
<b>5. Symbiose, Infektion und Pathogenität</b>	<b>47</b>
<i>J. Hacker, J. Heesemann</i>	
5.1 Literatur	49
<b>6. Offensive Pathogenitätsfaktoren</b>	<b>51</b>
<i>J. Hacker</i>	
6.1 Adhäsine (J. Hacker)	51
6.1.1 Struktur von Adhäsinen	51
6.1.2 Biologische Bedeutung der Adhärenz	53
6.2 Invasine (T. Ölschläger)	55
6.2.1 Invasion als Überlebensstrategie	55
6.2.2 Trigger- und Zipper-Mechanismus	56
6.2.3 Struktur von Invasionssystemen	57
6.2.4 Eukaryotische Internalisierungsrezeptoren	58
6.2.5 Signaltransduktion und Cytoskelett	59
6.2.6 Intrazelluläres Überleben	60
6.3 Toxine (J. Reidl)	61
6.3.1 Toxine als Virulenzfaktoren	61
6.3.2 Toxinstrukturen	61
6.3.3 Membranschädigende Aktivitäten von Toxinen	63
6.3.4 Internalisierte Toxine	64
6.3.5 Nichtinternalisierte Toxine: Superantigene und hitzestabile Toxine	67
6.4 Literatur	68
<b>7. Defensive Pathogenitätsfaktoren</b>	<b>71</b>
<i>R. Haas, M. Hensel</i>	
7.1 Kapseln und Schleimstrukturen	71
7.2 Molekulares Mimikry und Modulation des Immunsystems	72
7.3 Lipopolysaccharide und O-Antigen	73
7.4 Äußere Membranproteine	75
7.5 Surface-(S)-Layer	76
7.6 IgA-Proteasen	77
7.7 Weitere enzymatische Aktivitäten	79
7.8 Literatur	80
<b>8. Unspezifische Pathogenitätsfaktoren</b>	<b>83</b>
<i>J. Hacker</i>	
8.1 Eisenaufnahmesysteme	83
8.2 Extrazelluläre Enzyme	86
8.3 Metabolismus und Pathogenität	88
8.4 Literatur	89

<b>9. Proteinsekretionssysteme</b>	<b>91</b>
<i>T. Ölschläger, J. Hacker</i>	
9.1 Struktur unterschiedlicher Proteinsekretionssysteme	91
9.2 Proteinsekretionssysteme vom Typ III	93
9.3 Literatur	95
<b>10. Mikrobielle Oberflächenvariation und Pathogenität</b>	<b>97</b>
<i>J. Morschhäuser</i>	
10.1 Phasenvariation	97
10.1.1 Phasenvariation durch <i>site-spezifische Rekombination</i>	97
10.1.2 Phasenvariation durch differentielle DNA-Methylierung	99
10.1.3 Phasenvariation durch Insertion und Deletion von Nucleotiden	100
10.2 Antigene Variation	102
10.2.1 Antigenvariation durch <i>site-spezifische Rekombination</i>	102
10.2.2 Antigenvariation durch allgemeine homologe Rekombination	104
10.2.3 Antigenvariation durch Insertion und Deletion von Nucleotiden	107
10.3 Mobile genetische Elemente, Amplifikationen und Deletionen	107
10.3.1 Phasenvariation durch IS-Elemente	107
10.3.2 Genamplifikationen	108
10.3.3 Deletionen	108
10.4 Literatur	109
<b>11. Regulation virulenzassozierter Gene</b>	<b>111</b>
<i>J. Morschhäuser</i>	
11.1 Generelle Mechanismen der Virulenzgenregulation	111
11.1.1 Regulation der Transkription	111
11.1.2 Regulation durch Termination/Antitermination	114
11.1.3 Differentielle mRNA-Stabilität	114
11.1.4 Regulation der Translation	117
11.1.5 Posttranskriptionale Regulationsmechanismen	117
11.2 Genregulation durch Zwei-Komponenten-Systeme	118
11.3 <i>Quorum sensing</i> -Systeme	121
11.4 Koordination der Genexpression	123
11.4.1 Operons	123
11.4.2 Regulons	123
11.4.3 Stimulons	124
11.4.4 Globale Regulationsmechanismen	124
11.5 Literatur	125
<b>12. Infektionsökologie</b>	<b>127</b>
<i>J. Hacker</i>	
12.1 Infektionen und Mikrobenökologie	127
12.2 Umweltsignale und Stress	128
12.3 Dauerformen als Infektionserreger	129
12.4 Mikrobielle Konkurrenzmechanismen	130
12.5 Reservoirs und Ausbreitung	132
12.6 Literatur	134

<b>13. Pflanzenpathogene Bakterien: Parallelen zur Humanpathogenität</b>	<b>135</b>
<i>J. Hacker</i>	
13.1 Literatur	137
<b>14. Evolutionäre Infektionsbiologie</b>	<b>139</b>
<i>J. Hacker</i>	
14.1 Evolutionsmechanismen	139
14.2 Neue Selektionsbedingungen, neue Pathogene	140
14.3 Das Klonkonzept	141
14.4 Punktmutationen, Rearrangements und „Quantensprünge der Evolution“	143
14.5 Horizontaler Gentransfer	144
14.5.1 Transformation und Entstehung von Mosaikgenen	144
14.5.2 Bakteriophagen und Transduktion	145
14.5.3 Plasmide und Transposons	145
14.5.4 Pathogenitätsinseln und <i>genomic islands</i>	147
14.6 Genomplastizität <i>versus</i> genetische Stabilität	148
14.7 Literatur	149
<b>15. Zelluläre Mikrobiologie</b>	<b>151</b>
<i>T. Ölschläger, J. Heesemann</i>	
15.1 Anatomie der eukaryotischen Zelle	151
15.2 Aufbau der Epithelgewebe des Wirtes	152
15.3 Prinzipien der Signaltransduktion	154
15.4 Interaktion von Mikroorganismen mit Wirtszellrezeptoren	157
15.5 Induzierte Cytoskelettveränderungen	158
15.6 Zelluläre Mikrobiologie und Toxine	159
15.7 Endocytose und Vesikeltransport	160
15.8 Mikroben und Apoptose	163
15.9 Literatur	165
<b>16. In vivo-Expression der Pathogenität</b>	<b>167</b>
<i>M. Hensel</i>	
16.1 <i>In vitro</i> - und <i>in vivo</i> -Genexpression	167
16.2 Genexpression in der stationären Phase	168
16.3 Experimentelle Ansätze zur Analyse der <i>in vivo</i> -Genexpression	169
16.3.1 Proteomanalyse und Subtraktionstechniken	170
16.3.2 Genetische Methoden	170
16.3.3 DNA-Chip-Technologie	171
16.4 Literatur	172
<b>17. Genome, Transkriptome und Proteome</b>	<b>173</b>
<i>J. Reidl</i>	
17.1 Grundlagen der bakteriellen Genomforschung	173
17.2 Genomanalysen: Zukünftige infektionsbiologische Anwendungen	175
17.3 Analysen der Proteinmuster	175
17.4 Literatur	175

<b>18. Molekulare Diagnostik und Epidemiologie</b>	<b>179</b>
<i>J. Hacker, J. Heesemann</i>	
18.1 Spezies- und Subspeziesbestimmung	170
18.1.1 Klassische Methoden	179
18.1.2 Molekulare Methoden	180
18.1.3 <i>In situ</i> -Hybridisierungen	183
18.2 Pathotypbestimmung	184
18.3 Resistenzbestimmung	185
18.4 Molekulare Epidemiologie	186
18.5 Integrierte Ansätze – Einsatz von Mikroarrays	187
18.6 Literatur	188
<b>19. Probleme der Therapie von Infektionskrankheiten</b>	<b>191</b>
<i>W. Ziebuhr</i>	
19.1 Antibiotikaresistenzentwicklung bei Bakterien	191
19.2 Molekulare Mechanismen der Antibiotikaresistenz	192
19.2.1 Resistenz durch Modifikation des Antibiotikums	193
19.2.2 Resistenz durch Modifikation der Zielstruktur	193
19.2.3 Resistenz durch aktiven Efflux des Antibiotikums und Multi-Drug-Resistance	194
19.3 Trends in der Entwicklung neuer Antibiotika	194
19.3.1 Fluorquinolone	194
19.3.2 Streptogramine	195
19.3.3 Oxazolidinone	195
19.3.4 Lantibiotika	195
19.4 Neue Konzepte für die Behandlung von Infektionen	196
19.5 Literatur	197
<b>20 Impfstoffentwicklung</b>	<b>199</b>
<i>J. Heesemann</i>	
20.1 Die Anfänge der Impfstoffentwicklung	199
20.2 Prinzipien der Impfstoffentwicklung	200
20.3 Totimpfstoffe	201
20.4 Adjuvantien	203
20.5 Lebendimpfstoffe	204
20.6 Literatur	205
<b>21. Infektionsmodelle</b>	<b>207</b>
21.1 <i>Escherichia coli</i> ( <i>J. Hacker</i> )	207
21.1.1 Allgemeines	207
21.1.2 Horizontaler Gentransfer bei <i>Escherichia coli</i>	208
21.1.3 Pathotypen von <i>Escherichia coli</i>	210
21.2 <i>Vibrio cholerae</i> ( <i>J. Reidl</i> )	212
21.2.1 Pathogenese und Pathogenitätsfaktoren	212
21.2.2 Evolution und Übertragung von Virulenzfaktoren	214

21.3	Yersinien, Salmonellen, Shigellen und Listerien <i>(J. Heesemann, M. Hensel)</i>	215
21.3.1	Allgemeines	215
21.3.2	<i>Yersinia enterocolitica</i> und <i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	216
21.3.3	Shigellen	218
21.3.4	Salmonellen	220
21.3.5	<i>Listeria monocytogenes</i>	222
21.4	Staphylokokken ( <i>W. Ziebuhr</i> )	224
21.4.1	Allgemeines	224
21.4.2	Adhärenz, Kolonisierung und Biofilmbildung	224
21.4.3	Infektionen durch Staphylokokken	225
21.4.4	Antibiotikaresistenz	226
21.4.5	Phänotypvariabilität als pathogenetisches Prinzip	226
21.5	Streptokokken ( <i>J. Hacker</i> )	227
21.5.1.	Allgemeines	227
21.5.2	Adhärenz und Invasivität	228
21.5.3	Toxinbildung	229
21.5.4	Umweltregulation und Phänotypvariabilität	230
21.6	<i>Legionella pneumophila</i> ( <i>J. Hacker</i> )	231
21.6.1	Umweltkeim und pathogenes Agens	231
21.6.2	Intrazelluläre Vermehrung in Amöben und Makrophagen	233
21.7	<i>Helicobacter pylori</i> ( <i>R. Haas</i> )	235
21.7.1	Die <i>Helicobacter pylori</i> -Infektion	235
21.7.2	Mikrobiologie von <i>Helicobacter pylori</i>	236
21.7.3	Virulenzfaktoren von <i>Helicobacter pylori</i>	236
21.7.4	Diagnostik und Therapie	237
21.8	<i>Toxoplasma gondii</i> ( <i>J. Heesemann</i> )	238
21.8.1	Allgemeines	238
21.8.2	Form und Ultrastruktur	238
21.8.3	Invasionsmechanismen	239
21.8.4	Stadienkonversion	240
21.9	<i>Candida albicans</i> ( <i>J. Hacker</i> )	240
21.9.1	Pilzinfektionen – der Wirt ist entscheidend	240
21.9.2	Pathogenität von <i>Candida albicans</i>	241
21.9.3	Dimorphismus und <i>phenotypic switching</i>	242
21.10	Literatur	244
22.	Zukünftige Entwicklungen	249
	<i>J. Hacker, J. Heesemann</i>	
22.1	Literatur	253
23.	Methoden der molekularen Infektionsbiologie	255
23.1	Allgemeines ( <i>J. Hacker</i> )	255
23.2	Molekulare Typisierung von Infektionserreger ( <i>W. Ziebuhr</i> )	255
23.3	Fluoreszenzbasierte <i>in situ</i> -Hybridisierung (FISH) ( <i>J. Hacker</i> )	258
23.4	<i>Island probing</i> ( <i>J. Hacker</i> )	260
23.5	Repräsentative Differenzanalyse (RDA) ( <i>J. Hacker</i> )	261
23.6	<i>mRNA differential display</i> (dd) ( <i>J. Hacker</i> )	262
23.7	<i>In vivo expression technology</i> (IVET) ( <i>M. Hensel</i> )	264

23.8	<i>Signature-tagged mutagenesis (STM) (M. Hensel)</i>	265
23.9	Reportergentechnologien (M. Hensel)	267
23.10	<i>Differential fluorescence induction (DFI) (M. Hensel)</i>	268
23.11	Identifizierung von Virulenzbakteriophagen (J. Reidl)	269
23.12	Shuttle-Mutagenese (R. Haas)	271
23.13	<i>Genomics (J. Reidl)</i>	272
23.14	Literatur	274
<b>Tabellarischer Anhang</b>		<b>227</b>
A.1	Erreger von Infektionen des Respirationstraktes	277
A.2	Erreger von Infektionen des Gastrointestinaltraktes	278
A.3	Erreger von Harnwegsinfektionen	279
A.4	Sexuell übertragbare Infektionserreger	279
A.5	Wichtige Meningitis- und Encephalomyelitiserreger	280
A.6	Erreger von Haut- und Wundinfektionen	280
A.7	Infektassoziierte Folgeerkrankungen	281
A.8	Bakterielle Fimbrienadhäsine und ihre Rezeptoren	282
A.9	Intrazelluläre Bakterien und die von ihnen verursachten Krankheit	283
A.10	Bakterielle Proteintoxine	284
A.11	Bakterielle Sekretionssysteme des Typs III	286
A.12	Mechanismen der Phasen- und Antigenvariation	287
A.13	Regulationsproteine, die die Expression von virulenzassoziierten Genen steuern	287
A.14	Zwei-Komponenten-Systeme, die an der Regulation von virulenzassoziierten Genen beteiligt sind	288
A.15	<i>Quorum sensing</i> -Systeme in pathogenen Bakterien	289
A.16	Bakteriophagencodierte Toxine	290
A.17	Plasmidcodierte Toxine und andere plasmidcodierte Virulenzfaktoren bei Bakterien	291
A.18-	Pathogenitätsinseln (PAIs) humanpathogener Bakterien	292
A.19	Integrine als Internalisierungsrezeptoren	295
A.20	Überblick zur aktuellen Situation (Mai 1999) der Genomanalysen bei Mikroorganismen	296
A.21	Übersicht über die Wirkmechanismen häufig eingesetzter Antibiotika	297
A.22	Antibiotikaresistenzmechanismen	297
<b>Index</b>		<b>299</b>