



Den Erreger der Tuberkulose ans Licht zu ziehen, war eine schwierige Aufgabe. Robert Koch fertigte Hunderte von Präparaten aus Patientengewebe an. Seine Finger und Hände wurden buntscheckig von all den Farben, die er ausprobierte, und grau von den scharfen Säuren, mit denen er arbeitete. Peinlich genau hielt er fest, welche Mischung er bei jedem Präparat verwendete. Dann trocknete und ordnete er die Ausstriche, um sie der Reihe nach unter dem Mikroskop zu untersuchen: Er prüfte einen Objektträger nach dem anderen – nichts. Es waren keine Bazillen zu sehen.

(Bismarcks Braun), was dem Wirtsgewebe eine bräunliche und den Mikroben eine tief blaue Färbung verlieh. Der nächste Schritt war die Isolierung der Bakterien und deren anschließende Kultur in reiner Form. Koch benutzte Rinderserum, das bei 58°C für eine Stunde an sechs aufeinander folgenden Tagen sterilisiert wurde. Anschließend erhitzte er das Serum für einige Stunden bei maximal 65°C, sodass es sich verfestigte. Um die Oberfläche für das bakterielle Wachstum zu vergrößern, brachte Koch die Reagenzröhrchen, in denen

Mikroben schachtmatt gesetzt – Forscher rüsten Tuberkulose-Impfstoff nach

Hundert neue Präparate wurden sorgfältig gefärbt, wieder nach einer neuen Methode. Einen Tag lang ließ Koch die Ausstriche in der Mischung liegen, das Mikroskopieren begann am vierten Tag von neuem. Er untersuchte vierzig, fünfzig Objektträger. Nichts. Noch immer nichts. Und dann endlich: Vereinzelt oder in Reihen nebeneinander liegen winzige, schlanke, leicht gekrümmte Stäbchen. Sie sind sehr dünn, ein

die Bakterien wuchsen, in Schiefelage. Es dauerte zehn Tage, bis kleine, trockene Kolonien zu sehen waren.

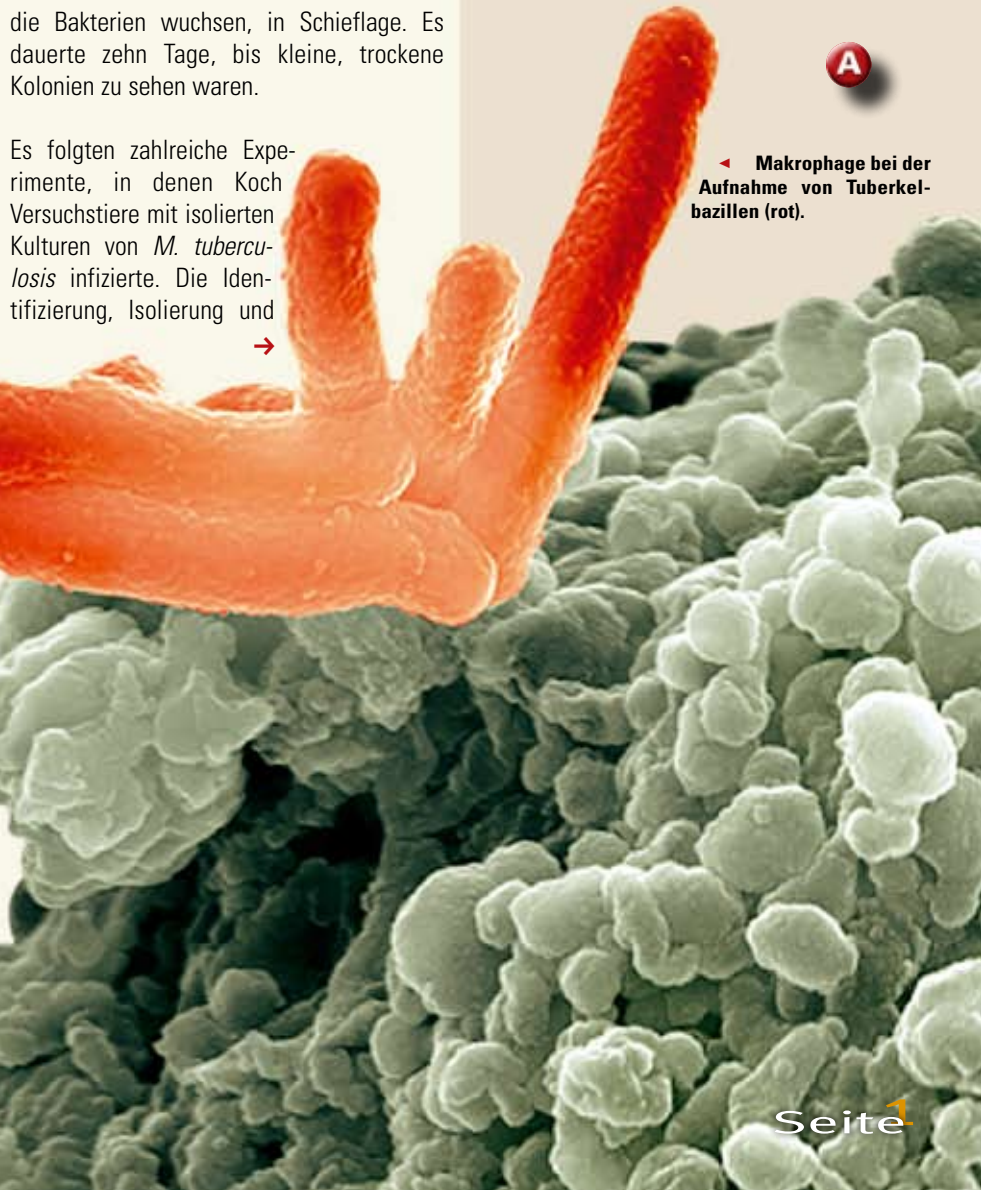
Es folgten zahlreiche Experimente, in denen Koch Versuchstiere mit isolierten Kulturen von *M. tuberculosis* infizierte. Die Identifizierung, Isolierung und



Viertel, höchstens halb so groß wie der Durchmesser eines roten Blutkörperchens. An den Enden scheinen sie zugespitzt. In ihrer schönen blauen Färbung sind sie leicht zu erkennen – die Tuberkelbazillen!

DEN ERREGER AUFGESPIÜRT

Mycobacterium tuberculosis ist besonders anspruchsvoll im Umgang, es ist schwierig mit ihm zu experimentieren und so verdient Robert Kochs Arbeit auch aus heutiger Sicht noch höchste Anerkennung. Tuberkelbazillen sind mit konventionellen Färbemethoden nur schwer darzustellen. Koch hatte hierin Erfolg durch Zugabe von Methylenblau gefolgt von Vesuvin



◀ Makrophage bei der Aufnahme von Tuberkelbazillen (rot).

Ramid. Familienoberhaupt seit Tuberkulose.

Noch immer sterben jeden Tag 5.000 Menschen an Tuberkulose. Dabei kostet die Heilung nur 50 €. Helfen Sie. Spendenkonto 96 96, BLZ 790 500 00, Telefon: 0931 7948-0



B

Während 2003 in Europa 67 000 Menschen an Tuberkulose (TB) starben, waren es in Afrika mehr als eine halbe Million, in Südostasien sogar 617 000. Armut begünstigt die Ausbreitung von Infektionskrankheiten wie Tuberkulose. Besonders prekär ist die Situation in den wachsenden Elendsvierteln großer Städte, in denen viele Menschen auf engstem Raum zusammen leben. Bereits heute lebt eine Milliarde Menschen in städtischen Slums, Tendenz steigend. Besonders anfällig gegenüber einer Ansteckung mit TB – die dann auch mit größerer Wahrscheinlichkeit tödlich verläuft – sind jene, die mit dem AIDS-Virus infiziert sind. Mit 78 Tuberkulose-Toten auf 100 000 Einwohner ist die Sterblichkeitsrate in Afrika am höchsten, was vor allem an der hohen Rate HIV-Infizierter liegt. Mehr als 15 Millionen Menschen sind mittlerweile mit dem AIDS-Erreger HIV und gleichzeitig dem Tuberkulose-Erreger *Mycobacterium tuberculosis* infiziert (Plakat zum Welt-Tuberkulose-Tag 2006 des DAHW).

jedoch in seiner Abwehr geschwächt, können sich die Tuberkuloseherde öffnen und die Bakterien verteilen sich über die Blutbahn in den Körper. Die Folge ist ein Anschwellen der Lymphknoten der Lunge oder eine Entzündung des Rippenfells, des Herzbeutels, der Hirnhäute (oft tödliche Meningitis), am häufigsten der Lunge. „Er hörte seinen Verwandten von der Krankheit sprechen [...] von Hans Castorps eigenem bescheidenen, aber langwierigen Fall, dem Reiz, den die Bazillen auf die Gewebszellen der Luftröhrenverzweigungen und der Lungenbläschen ausübten, der Tuberkelbildung [...], dem Zellenzerfall und Verkäsungsprozess, von dem dann die Frage sei, ob er durch kalkige Petrifizierung und bindegewebige Vernarbung zu heilsamen Stillstand gelange oder zu größeren Erweichungsherden sich fortbilde, umschgreifende Löcher fresse und das Organ zerstöre. Er hörte von der wild beschleunigten, galoppierenden Form dieses Vorgangs, die in ein paar Monaten schon, ja in Wochen zum Exitus führe [...]“ beschreibt Thomas Mann in „Der Zauberberg“ den Verlauf der Krankheit. Der Roman spielt in einem Davoser Tuberkulose-Sanatorium vor dem Ersten Weltkrieg – zu einer Zeit, als es noch keine wirksamen Medikamente gegen Tuberkulose gab.

TEURE ANTIBIOTIKA

Heute wird die Tuberkulose mit einer Kombination aus wenigstens drei verschiedenen Antibiotika bekämpft. Diese unterscheiden sich in ihren Wirkmechanismen, sodass die Erreger auf unterschiedlichen Stufen abgetötet werden oder ihre Vermehrung gestoppt wird. Eine solche Therapie zieht sich über mehrere Monate hin. Allzu oft bleibt die Erkrankung jedoch unbehandelt oder die Behandlung wird zu früh abgebrochen. Viele Tuberkulosekranke beispielsweise in Indien stehen bisher vor der Wahl: Arbeit oder Behandlung. Sie riskieren ihren Job als Tagelöhner, wenn sie die Medikamente in der oft nur wenige Stunden geöffneten und weit entfernten Gesundheitsstation abholen. Ein verfrühter Abbruch der Therapie kann jedoch zu resistenten Erregerstämmen führen. Bei einem erneuten Krankheitsausbruch sind die verwendeten Medikamente dann nicht mehr wirksam. Dies gilt auch für Personen, die sich danach bei dem Erkrankten angesteckt haben. Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation WHO konnten mittlerweile in jedem Land TB-Stämme nachgewiesen werden, die gegenüber einzelnen Antibiotika **resistent** sind. Insbesondere in den Staaten der früheren Sowjetunion treten immer mehr

→ schließlich die erfolgreiche Infektion mit isolierten Tuberkelbazillen „berechtigen zu dem Ausspruch“, so Koch in einem Vortrag vor der Physiologischen Gesellschaft zu Berlin, „dass die in den tuberkulösen Substanzen vorkommenden Bazillen nicht nur Begleiter des tuberkulösen Prozesses, sondern die Ursache desselben sind.“ Kochs Vortrag wurde kaum drei Wochen später, am 10. April 1882, in der BERLINER KLINISCHEN WOCHENSCHRIFT veröffentlicht. Zu dieser Zeit war in den Hauptstädten Europas Tuberkulose die Ursache bei nahezu einem Drittel aller Todesfälle von Erwachsenen.

MOTTEN IN DER LUNGE

Doch auch mehr als hundert Jahre nach Kochs bahnbrechender Entdeckung, für die er 1905 mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet wurde, hat die Tuberkulose (TB) nichts von ihrem Schrecken verloren: Weltweit sterben jährlich fast zwei Millionen Menschen an TB – und damit mehr als zu Lebzeiten Kochs! Jede Sekunde steckt sich irgendjemand neu mit dem Erreger an. Die Bazillen werden durch Tröpfcheninfektion übertragen; ein Drittel der Weltbevölkerung ist mittlerweile infiziert. Viele Menschen in

ärmeren Ländern haben aufgrund von Mangelernährung ein geschwächtes **Immunsystem**. Entsprechend kommt es hier oft schon bei der Erstinfektion zum vollen Ausbruch der Erkrankung. Unbehandelt verläuft die Tuberkulose dann meist tödlich (**Abb.B**).

Die Diagnose von TB ist schwierig, weil es keine charakteristischen Symptome gibt, sie kann endgültig nur durch einen mikrobiologischen Nachweis des Erregers gestellt werden. Je nachdem, wo der Arzt den Infektionsherd vermutet, untersucht er Hustenauswurf, Magensaft, Bronchialsekret oder Urin. Bei hochinfektiösen Formen der Erkrankung sind die Mykobakterien mithilfe spezieller Färbungen sofort unter dem Mikroskop zu erkennen, bei geringer Erregerkonzentration muss eine Bakterienkultur angelegt werden. Die Ansteckungsgefahr ist am höchsten, solange der Erreger mikroskopisch nachweisbar ist.

In abgekapselten Herden (Tuberkel) können die Bakterien lange im Körper überleben. Die knötchenartigen Entzündungen, die zunächst keine Beschwerden verursachen, bleiben bei der großen Mehrzahl der Fälle das einzige Anzeichen der Tuberkulose. Ist der Betroffene

multiresistente Stämme auf. Die Kosten für die Behandlung einer **multiresistenten Tuberkulose** können schnell auf das Hundert- bis Tausendfache ansteigen. In den ärmsten Ländern bedeutet eine multiresistente Tuberkulose daher häufig das Todesurteil.

Im Durchschnitt infiziert jede Person mit aktiver TB 10 bis 15 andere Personen pro Jahr. Und dieses Ansteckungsrisiko beschränkt sich nicht mehr allein auf die Entwicklungsländer. Durch die erhöhte Mobilität sind auch die Bewohner in den Industrieländern wieder stärker bedroht. Denn anders als in früheren Jahrhunderten, reisen die Menschen in der heutigen globalisierten Welt viel weiter, viel häufiger und vor allem – viel schneller. So können sich hoch virulente Krankheitserreger in kürzester Zeit über alle besiedelten Gebiete der Erde ausbreiten (**siehe Kasten**). Ein wirksamer Impfstoff gegen Tuberkulose wird daher heute mehr denn je benötigt.

1921 entwickelten die beiden französischen Forscher Albert Calmette und Camille Guérin am Pasteur-Institut in Lille einen Impfstoff ge-

gen Tuberkulose. Bei BCG (Bacille-Calmette-Guérin) handelt es sich um einen Lebendimpfstamm, der von *Mycobacterium bovis*, dem Erreger der Rindertuberkulose stammt. Er wurde gezielt abgeschwächt – zahlreiche Gene, die für die Pathogenitätseigenschaften des Bakteriums verantwortlich zeichnen, sind dabei verschwunden. Dieser Impfstoff ist mit weltweit mehr als drei Milliarden Impfungen und jährlich rund 100 Millionen Neugeborenenimpfungen der am weitesten eingesetzte Impfstoff überhaupt (in Deutschland wird keine generelle BCG-Impfung mehr durchgeführt, da das Infektionsrisiko für Tuberkulose unter 0,1 Prozent liegt). Er kann bei Kleinkindern die lebensbedrohende Miliartuberkulose verhindern, gegen die weltweit häufigste Form der Erkrankung, die Lungentuberkulose des erwachsenen Menschen, ist er allerdings weitgehend wirkungslos.

ABWEHRZELLEN IN AKTION

Am Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie in Berlin arbeiten die Wissenschaftler der Abteilung von Stefan H. E. Kaufmann an der Entwicklung eines neuen Impfstoffes, der

wirksamer als BCG ist und die Ausbreitung der Tuberkulose weltweit kontrollierbar macht. Zur erfolgreichen Bekämpfung einer TB-Infektion – das wissen die Immunologen inzwischen – ist die Aktivierung verschiedener **T-Zellen** notwendig. T-Zellen, auch T-Lymphozyten genannt, erkennen eine Fülle von **Antigenen**. Sie sind neben den B-Zellen die zweite große Klasse von Immunzellen, die unseren Körper vor Krankheitserregern schützen. Anders als diese geben sie jedoch keine **Antikörper** ab, sondern greifen gewissermaßen persönlich vor Ort ein, indem sie u.a. zytotoxische Substanzen ausschütten. Der BCG-Impfstoff kann die verschiedenen antigenspezifischen T-Zellen offensichtlich nicht hinreichend aktivieren. Warum?

Schauen wir uns zunächst die Immunantwort bei einer Infektion mit *M. tuberculosis* genauer an: Wie jeder Fremdkörper werden auch die Tuberkulosebazillen nach Eindringen in den Körper zunächst von den **Makrophagen** oder Fresszellen des Immunsystems verschlungen (**Abb. A**). Im Inneren des Makrophagen befinden sich flüssig-

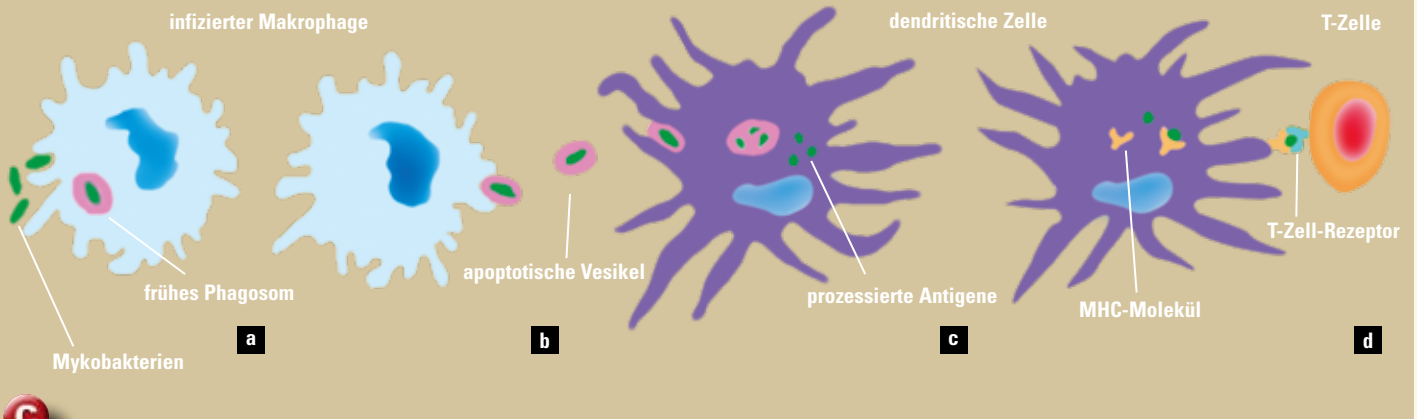
AUF DEN SPUREN DES GELDES

Die wachsende Mobilität der Menschen ist die zentrale Ursache für die geografische Ausbreitung moderner Seuchen. Die Pest brauchte im 14. Jh. etwa drei Jahre, um den europäischen Kontinent von Süden nach Norden zu durchqueren, da die Menschen im Mittelalter typischerweise nur einige Kilometer pro Tag reisen konnten und damit die Ausbreitungsgeschwindigkeit von Seuchen begrenzten. Heute jedoch legen Menschen in kurzen Zeiträumen auch große Entfernungen zurück. Um die Ausbreitung von Epidemien vorhersagen zu können, muss man die statistischen Gesetzmäßigkeiten des menschlichen Reiseverhaltens kennen. Quantitative Untersuchungen erweisen sich jedoch als extrem schwierig, da sich Menschen über kleine und große Strecken mithilfe verschiedenster Verkehrsmittel bewegen. Forscher vom Max-Planck-Institut für Dynamik und Selbstorganisation in Göttingen haben statt der Bewegung einzelner Menschen die geografische Zirkulation von Geldscheinen untersucht, die durch reisende Menschen – ähnlich wie Krankheitserreger – von Ort zu Ort transportiert werden. Die Physiker analysierten Daten eines amerikanischen *Bill Tracking*-Internetspiels. Die Idee dieses Spiels ist denkbar einfach: Eine große Anzahl von Geldnoten wird markiert und in Umlauf ge-

bracht. Bekommt man eine markierte Geldnote, so kann man sich online registrieren, in einem Bericht seinen momentanen Aufenthaltsort angeben und die Dollarnote wieder in Umlauf bringen. Diese Internetseite ist mittlerweile so populär, dass schon ca. 50 Millionen individuelle Geldscheine registriert sind. Durch die enorme Datenfülle und die hohe geografische und zeitliche Auflösung des *Bill Tracking* lassen sich tatsächlich genaue Rückschlüsse auf die statistischen Eigenschaften des Reiseverhaltens ziehen, und zwar unabhängig von den benutzten Verkehrsmitteln (jede Linie

in der Abbildung symbolisiert die geografische Reise einer einzelnen Geldnote in weniger als einer Woche zwischen Anfangsort (Seattle: blau, New York: gelb) und verschiedenen Zielorten). Die Göttinger Wissenschaftler haben auf der Basis ihrer Untersuchungen eine Theorie entwickelt, die erstaunlich genau Reisebewegungen auf Entfernungen von einigen wenigen bis einigen tausend Kilometern beschreibt und einen signifikanten Durchbruch für die mathematische Modellierung der Seuchenausbreitung bedeutet.





▲ Die Infektion mit *M. tuberculosis* löst in Makrophagen einen programmierten Zelltod (Apoptose) aus (a). Während dieser Apoptose schnürt die infizierte Zelle Vesikel ab, die von umliegenden dendritischen Zellen aufgenommen werden (b). Die Vesikel enthalten zahlreiche mykobakterielle Antigene, die in der dendritischen Zelle prozessiert, d.h. in Fragmente aufgebrochen werden (c). Diese Proteinbruchstücke werden mit MHC-Molekülen kombiniert (hier MHC Klasse I) und an die Zelloberfläche transportiert (d). Dort aktivieren sie bestimmte T-Zellen (CD8-T-Zellen), die nach Antigenerkennung und folgender Aktivierung zu so genannten zytotoxischen T-Lymphozyten differenzieren. Diese besitzen die Fähigkeit, die Hülle der infizierten Zellen zu durchlöchern. Dadurch löst sich die Zelle praktisch auf (Lyse) – die Bakterien werden freigesetzt und einem direkten Angriff zugänglich.

→ keitsgefüllte Bläschen (**Phagosomen**), die Radikale und Verdauungsenzyme enthalten, durch welche die Erreger normalerweise abgetötet werden. Mykobakterien werden zwar in diese Phagosomen eingeschlossen, hemmen aber deren Reifung. Die Folge: die antibakteriellen Wirkstoffe können nicht auf den Erreger einwirken. Auf diese Weise schafft sich *M. tuberculosis* einen Raum zum Überleben.

Da der Körper den Erreger nicht eliminieren kann, bleibt ihm nichts anderes übrig als ihm mitsamt den infizierten Fresszellen festzusetzen. Diese aktivieren T-Zellen, die chemische Signalstoffe abgeben und auf diese Weise nicht infizierte Makrophagen und andere Zellen zusammen trommeln, die nun einen dichten Wall um den Infektionsherd bilden – das so genannte Granulom. T-Zellen im Innern des Granuloms passen auf, dass kein Erreger entwischt. *M. tuberculosis* kann diesen Belagerungszustand allerdings lange Zeit überdauern – bei über 90 Prozent aller Infizierten besteht ein lebenslanges Gleichgewicht zwischen immunologischer Kontrolle und Bakterium; bei etwa jedem zehnten Infizierten entwickelt sich jedoch – in der Regel aufgrund einer Schwächung des Immunsystems (z.B. durch eine Koinfektion mit HIV) – eine Tuberkulose.

Um die T-Zellen zu aktivieren, müssen „Kostproben“ von Antigenen – winzige Proteinbruchstücke – an der Oberfläche des Makrophagen präsentiert werden (**Abb. C**). Die Antigene müssen daher im Zytoplasma der Fresszelle vorliegen. Nur dort können sie aufbereitet und an kleine Moleküle,

die so genannten **MHC-Moleküle** (engl. Abk. für *Major Histocompatibility Complex*) gekoppelt werden. Diese transportieren die Proteinbruchstücke an die Oberfläche des Makrophagen. Wie ein Fähnchen an den MHC-Molekülen flatternd signalisieren sie nun den körpereigenen Abwehrzellen die Infektion.

DEN IMPFSTOFF AUFGERÜSTET

Doch wie gelangen die Erregerproteine in das Zytoplasma der Fresszelle? „Der Makrophage startet ein Selbstzerstörungsprogramm – wir nennen das den **programmierten Zelltod** – und zerfällt dabei in kleine Stücke, so genannte Vesikel, die voll gepackt sind mit mykobakteriellen Antigenen“, erläutert Kaufmann. Diese Vesikel werden von nicht infizierten Nachbarzellen, in erster Linie den dendritischen Zellen, aufgenommen. Sie sind in der Lage, die „Antigen-Fähnchen“ an ihre MHC-Moleküle anzuheften, und lösen so auf eine höchst wirksame Weise die Immunantwort aus. Wird der programmierte Zelltod des Makrophagen im Experiment unterdrückt, werden auch keine T-Zellen aktiviert.

Der bisher gebräuchliche BCG-Impfstoff löst den programmierten Zelltod nur sehr selten aus. Folge: die Bakterien bleiben nach einer Impfung im Phagosom der Fresszelle eingeschlossen und können somit die spezifischen T-Zellen nicht aktivieren. Die Berliner Wissenschaftler vermuten, dass der Impfstoff deshalb nicht richtig wirksam ist, und setzen auf eine gentechnisch veränderte Variante von BCG. Sie haben das Gen für ein porenbildendes Protein in das Genom des

Impfbakteriums eingeschleust: Das Enzym Listeriolysin durchlöchert die Membranhülle des Phagosoms und „enttarnt“ damit die neue BCG-Variante gegenüber dem Immunsystem. In präklinischen Modellen konnten die Forscher feststellen, dass der neue Impfstoff gegen Lungentuberkulose und sogar gegen die gefürchteten klinischen Isolate (ein Isolat ist eine Reinkultur der Erreger eines einzigen Patienten) vom Beijing-Typ schützt. Diese Beijing-Stämme, die meist therapieresistent und deutlich aggressiver sind, breiten sich derzeit über die Welt aus. „Wir hoffen, dass wir mit dem neuen Impfstoff eine wirksame Waffe gegen diese Bedrohung gefunden haben“, sagt Kaufmann.

Seit September 2008 wird der neue Impfstoff in Klinische Phase I-Studien an freiwilligen Probanden getestet. Doch selbst wenn er sich als verträglich erweist, muss er noch weitere Testphasen auf Wirksamkeit durchlaufen. „Das dauert mindestens noch zehn Jahre“, so Kaufmann. Trotzdem – ein hoffnungsvoller neuer Impfansatz besteht.

Schlagwörter: Immunsystem, resistente/multiresistente Stämme, Makrophage, Phagosom, programmierter Zelltod, T-Zellen, Antigene/Antikörper, MHC-Moleküle, dendritische Zellen

Lesetipps: Die Bodyguards des Körpers, Spektrum der Wissenschaft, November 2003, S. 28

Internet: www.immunbiologie.com

WWW.MAX-WISSEN.DE

– der Link zur Forschung für Schüler und Lehrer

Hier finden Sie Hintergrundinformationen und didaktisches Material zu den jeweils zweimal im Jahr erscheinenden Ausgaben von BIOMAX, GEOMAX und TECHMAX. Weitere Exemplare können Sie kostenlos bestellen bei: