

Das Bakterium, das zum Monster gemacht wird: *Borrelia burgdorferi*

Eigentlich ist die Borreliose eine Infektionskrankheit wie viele andere. Trotzdem tobt um sie ein heftiger Streit. Viele Menschen sind nämlich fest davon überzeugt, dass sie unter einer „chronischen Borreliose“ mit einer Vielzahl von Krankheitsbildern leiden. Deren immunbiologischen Ursachen sind allerdings wissenschaftlich nicht nachweisbar. Etliche Fachärzte warnen daher vor einer Fehldeutung unspezifischer Beschwerden als Borreliose-Symptome, da diese Diagnose für die Patienten unnötige Behandlungen zur Folge habe.

Woher kommt die Bezeichnung des Krankheitserregers?

Der Gattungsname kommt von Amédée Borrel (1867–1936), einem Straßburger Bakteriologen, der Borrelien im Rahmen seiner Forschungen über bakteriell verursachte Tierseuchen entdeckte und sie 1907 erstmalig beschrieb. Die Art-Bezeichnung geht zurück auf den Schweizer Bakterienforscher Willy Burgdorfer, der im Sommer 1977 einen Anruf von einem Kollegen aus den USA erhielt. Dieser berichtete von ungewöhnlich vielen Kindern aus der Kleinstadt Lyme im Bundesstaat Connecticut, die plötzlich an Arthritis litten. Viele dieser Kinder erzählten von Zeckenstichen.

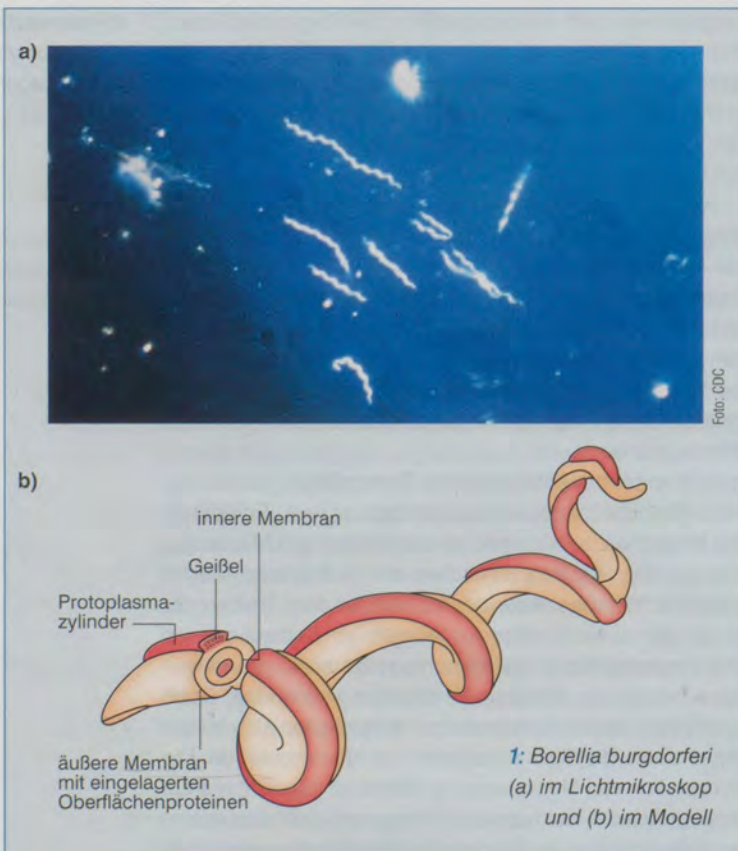
Während eines Studienaufenthalts in den USA sezierte Burgdorfer deshalb Hunderte von Zecken. Und er wurde fündig: Er entdeckte ein bis dahin unbekanntes schraubenförmiges Bakterium, das nach ihm benannt wurde. Die Krankheit, die es auslösen kann, wird als **Borreliose**, **Lyme-Borreliose** oder **Lyme disease** bezeichnet.

Was weiß man über den Krankheitserreger?

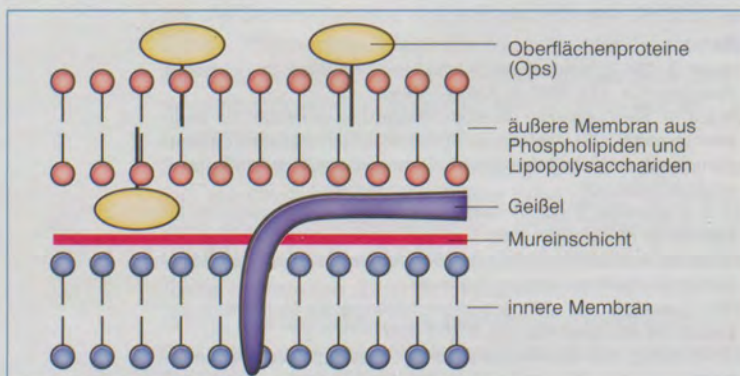
Die schraubenförmigen, gram-negativen Bakterien (Abb. 1) sind 20–30 µm lang und haben einen Durchmesser von 0,2–0,3 µm, was ungefähr einem Zehntel des Durchmessers eines Menschenhaars entspricht. Die unregelmäßig ausgebildeten Windungen entstehen durch Bündel von Geißeln (Flagellen), die einen Protoplasmazyylinder umgeben. Die Kontraktion dieser Geißeln versetzt die Bakterien in eine rotierende Bewegung.

Protoplasmazyylinder und Geißeln sind von einer äußeren Membran umhüllt, in die verschiedene Oberflächenproteine (Osp, von engl.: outer surface protein) integriert sind (Abb. 2).

Borrelia burgdorferi besitzt ein „geschnetztes“ Genom: Neben dem Chromosom gibt es über 20 mobile genetische Elemente (Plasmide), die 40% des Genoms ausmachen. Außerdem ist das Genom im Vergleich zu freilebenden Bakterien verhältnismäßig klein. Die Gene für die Synthese von Nukleotiden, Aminosäuren und Fettsäuren fehlen völlig, da sich das Bakterium diese Substanzen von seinem Wirt besorgt. Die Gene auf den Plasmiden kodieren hauptsächlich für Oberflächenproteine. Es gibt kein Toxin-Gen und keine der sonst üblichen Pathogenitätsfaktoren: keine Adhäsine, mit denen sich das Bakterium an die Wirtszelle heftet, und keine Invasine, die seine Ausbreitung im Wirtsgewebe erleichtern.



2: Längsschnitt durch die Zellwand



Gramnegative Bakterien

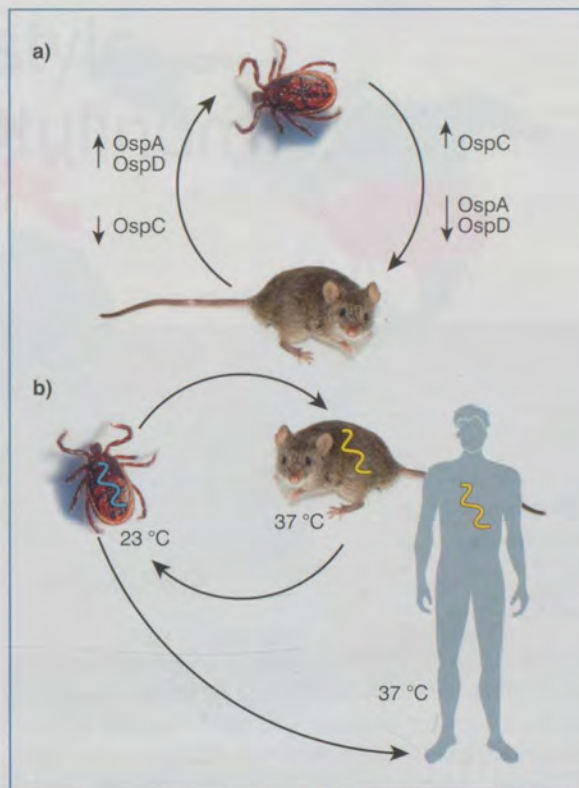
Gramnegative Bakterien erscheinen bei Gram-Färbung rot. Das Färbeverfahren wurde 1884 von dem dänischen Mediziner Hans Christian Gram entwickelt. Gramnegative Bakterien besitzen im Gegensatz zu grampositiven Bakterien nur eine dünne Mureinschicht, aber eine zusätzliche äußere Membran aus Phospholipiden und Lipopolysacchariden.

Die Bakterien werden mit dem Stich einer infizierten Zecke übertragen und vermehren sich zunächst nur um den Infektionsort herum. Danach dringen die Erreger in andere Organe ein.

Der Wirtswechsel geht mit einer dramatischen Veränderung der Expression der Oberflächenproteine einher (Abb. 3). Sie wurden in der Reihenfolge ihrer Entdeckung mit OspA bis OspF bezeichnet. Die wichtigsten sind OspA, OspC und OspD:

- OspA verankert den Erreger im Darm der Zecke durch Bindung an ein spezifisches Protein auf der Oberfläche der Darmzellen.
- OspC befestigt den Erreger im Blut des neuen Wirts, ebenfalls durch Bindung an einen spezifischen Rezeptor.
- OspD sorgt vermutlich für die kurzfristige Anheftung des Erregers in den Speicheldrüsen der Zecke. Es wird genau zum Beginn des Saugvorgangs exprimiert.

Beim Wirtswechsel wird die Expression von OpsA verringert, während die OpsC-Konzentration auf das 30- bis 120-fache ansteigt. Wirtswechsel und Blutsaugen gehen mit einem gewaltigen Temperaturanstieg von 14°C einher. Zu diesem Zeitpunkt wird OpsD zunächst vermehrt produziert, danach aber wie OpsA wieder herunterreguliert. Insgesamt werden beim Wirtswechsel etwa so viele Proteine herauf- wie herunterreguliert. Die meisten dafür verantwortlichen Gene sind auf Plasmiden kodiert.



3: (a) Expression von Oberflächenproteinen (Osp) und (b) Temperaturschwankungen im Lebenszyklus von *Borrelia burgdorferi*

Foto: A. Krawath

Was sind die Krankheitssymptome?

In den allermeisten Fällen verläuft eine Infektion mit *Borrelia burgdorferi* ohne Symptome. Nur in 1–2% der Fälle kommt es nach einem Zeckenstich zu einer Erkrankung. Da die Bakterien in viele Organe einwandern können, sind die Krankheitssymptome sehr heterogen. Außerdem erfolgen Besiedlung und darauf gerichtete Abwehrmaßnahmen nach unterschiedlichen Latenzzeiten, sodass Früh- und Spätmanifestationen unterschieden werden.

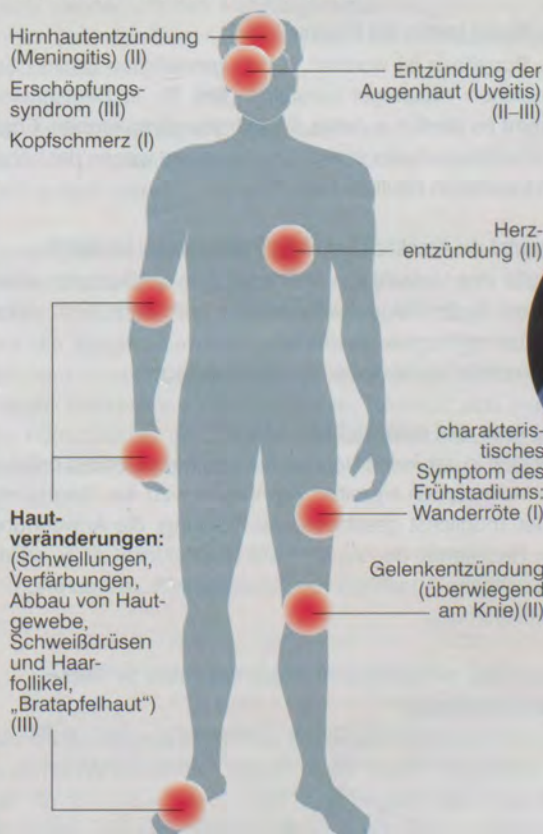
Bei 80% der Erkrankten zeigt sich wenige Tage bis Wochen nach der Infektion das charakteristische Symptom einer Borreliose: die Wanderröte (*Erythema migrans*, Abb. 4b). Diese sich von der Infektionsstelle kreisförmig ausbreitende Hautrötung heilt in den meisten Fällen auch unbehandelt innerhalb von Wochen folgenlos aus. Nach einigen Wochen können jedoch Entzündungen der Gehirnhaut und der Gehirnnerven auftreten, die besonders nachts mit unerträglichen Schmerzen verbunden sind. Nach Monaten bis Jahren können Entzündungen des Bewegungsapparats und der Haut hinzukommen.

Wie wird der Krankheitserreger übertragen?

Das Bakterium wird hauptsächlich durch Zecken der Gattung *Ixodes* von Wildtieren auf den Menschen übertragen. Die Weitergabe erfolgt beim Blutsaugen mit dem Speichel. In den

Krankheitszeichen bei einer Lyme-Borreliose

Stadium I = nach Stunden bis Tagen
Stadium II = nach Tagen bis Wochen
Stadium III = nach Wochen bis Jahren



Allgemeine Symptome:
Fieber, Muskelschmerzen (I), Muskelschwäche (II),
Beeinträchtigung des vegetativen Nervensystems (III)

4: Früh- und Spätsymptome bei Borreliose



Foto: CDC, J. Gathany

Expression

Der Begriff (Gen-)Expression bezeichnet

- (1) die Herstellung von Proteinen durch Transkription und Translation von Genen,
- (2) die Regulation der Proteinsynthese (An- und Abschalten) sowie
- (3) den Transport und die Präsentation der gebildeten Proteine an der Zelloberfläche.



ersten 24 Stunden nach dem Einstich erfolgt die Übertragung der Bakterien sehr langsam; wird die Zecke nicht entfernt, werden pro Zeiteinheit deutlich mehr Bakterien übertragen.

Zecken durchlaufen drei Entwicklungsstadien (Larve, Nymphe und adultes Tier), in denen jeweils eine Blutmahlzeit benötigt wird. Menschen werden sowohl von adulten Tieren als auch von Nymphen befallen, die deutlich häufiger vorkommen. Mit Erregern infizierte Zecken kommen in ganz Deutschland vor, wobei etwa 10% der Nymphen und bis 20–30% der adulten Tiere infiziert sind.

Wie häufig kommt die Krankheit vor?

Die Borreliose ist weltweit in den gemäßigten Breiten der nördlichen Halbkugel verbreitet (Abb. 5). In Deutschland kommt es jährlich zu etwa 50.000 Neuerkrankungen. Förster und Waldarbeiter sowie Wanderer sind wegen der höheren Exposition häufiger betroffen.

Wie wird die Krankheit behandelt? Gibt es eine Impfung?

Es gibt eine Vielzahl von Antibiotika, die die Bakterien abtöten und in der Folge die Symptome abmildern. Antibiotikaresistenzen kommen nicht vor.

Ein Impfstoff steht derzeit nicht zur Verfügung.

Was kann man sonst vorbeugend tun?

Wer sich in der freien Natur aufhält, sollte unbedingt präventive Maßnahmen ergreifen. Empfohlen wird das Tragen von heller, möglichst geschlossener Kleidung, die Anwendung von Repellents, der Verzicht auf Querfeldein-Gänge sowie das zeitnahe Absuchen des Körpers nach Zecken und deren Entfernung.

Was ist das biologisch-medizinisch Besondere an diesem Krankheitserreger?

Aus biologischer Perspektive ist *Borrelia burgdorferi* ein völlig harmloser Parasit, der in seinen natürlichen Wirten (Rotwild und kleine Nager) auch keine Krankheit hervorruft. Die Krankheitssymptome beim Menschen beruhen ausschließlich auf den Reaktionen des Immunsystems!

Von einigen Patienten und Ärzten werden die *Borrelia burgdorferi*-Bakterien in einen Zusammenhang mit chronischen unspezifischen Beschwerden gebracht. Hintergrund ist

die Beobachtung, dass auch im Blut von klinisch gesunden Menschen eine hohe Anzahl von Antikörpern gegen *Borrelia burgdorferi* nachgewiesen wurde. Daher wird befürchtet, dass sich ohne Symptome einer akuten Infektion eine „chronische Borreliose“ entwickelt hat. Tatsächlich tritt nicht bei allen Borreliose-Patienten die typische Wanderröte auf. Allerdings wird nicht selten der Verbleib von Antikörpern mit einer akuten Infektion verwechselt. Von verunsicherten Ärzten und Patienten wird daher oft auch dann eine Antibiotika-Therapie eingefordert, wenn sie gar nicht notwendig ist.

Aufgaben

1. Erläutern Sie, was *Borrelia burgdorferi* von anderen Krankheitserregern unterscheidet.
2. Stellen Sie eine Hypothese auf, welche Funktion das Oberflächenprotein OspD haben könnte und weshalb seine Expression beim Wirtswechsel von der Zecke in den Menschen durch die Temperaturänderung reguliert wird.
3. Begründen Sie, weshalb nach dem Einstich die Übertragung der Bakterien innerhalb der ersten 24 Stunden erst sehr langsam erfolgt und danach deutlich ansteigt.
4. Erläutern Sie, weshalb ein positiver Test auf Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi* kein Beweis für eine Erkrankung ist.

Literatur

- Guerau-de-Arellano, M./Huber, B. T. (2005): Chemokines and Toll-like receptors in Lyme disease pathogenesis. *Trends in Molecular Medicine* 11 (3), S. 114–120
- Hunfeld, K.-P./Brade, V. (2012): Borrelien. In: Suerbaum, S. u. a. (Hrsg.): *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. Berlin/Heidelberg: Springer, S. 372–378
- Nau, R. u. a. (2009): Lyme-Borreliose – aktueller Kenntnisstand. In: *Deutsches Ärzteblatt* 106 (5), 2009, S. 72–81
- Stanek, G. u. a. (2012): Lyme borreliosis. *Lancet* 379, S. 461–473. URL: www.bio.davidson.edu/courses/immunology/students/spring2006/sco-gnamiglio/lymedisease.htm
- Von Baehr, R. (2009): Grundlagen zur Lyme-Borreliose. *Umwelt-medizin-gesellschaft* 22 (2), S. 99–103. URL: www.umg-verlag.de/umwelt-medizin-gesellschaft/209_rb.pdf

Vom Gift zum Life-style-Therapeutikum: Botulinumtoxin

Botulinumtoxin ist das stärkste Gift der Welt. Weniger als ein Zehnmillionstelgramm kann bei einem Menschen eine tödliche Muskellähmung auslösen. Anders ausgedrückt: Eine Giftmenge von der Größe eines Salzkorns könnte 500.000 Menschen töten. Gleichzeitig ist „Botox“ das erste biologische Gift, das zur kosmetischen und medizinischen Behandlung am Menschen zugelassen wurde und als Schönheitsmittel gegen Falten Karriere gemacht hat.

Woher kommt die Bezeichnung des Krankheitserregers?

Das Bakterium, das Botulinumtoxin herstellt, heißt *Clostridium botulinum*. Der Gattungsname ist abgeleitet von closter, griech. = Spindel und verweist auf die Form der Bakterien (Abb. 1). Der Artnamen ist abgeleitet von botulus, lat. = Wurst. Bereits 1820 sprach der Landarzt Justinus Kerner von „Wurstgift“ und stellte damit den Zusammenhang zwischen Erkrankungen und dem Verzehr von verdorbener Wurst her. Auch in aufgeblähten Konserven mit Fleisch, Fisch, Gemüse und Früchten kann sich der Erreger entwickelt haben.

Was weiß man über den Krankheitserreger?

Clostridium botulinum hat eine Länge von 2-10 µm und einen Durchmesser von 0,5-1,0 µm. Der Stoffwechsel ist anaerob. Die Bakterien bilden Endosporen und sind dadurch äußerst umweltresistent.

Bei ihrem Wachstum produzieren die Bakterien Toxine und setzen sie durch Selbstaflösung frei. Das Gift kann über die Schleimhäute und offene Wunden, vor allem aber mit Nahrungsmitteln in den Körper gelangen. Um die Krankheitssymptome des Botulismus auszulösen, müssen keine *Clostridium botulinum*-Bakterien, sondern nur die von ihnen gebildeten Toxine in den Organismus gelangen. Streng genommen handelt es sich daher beim Botulismus nicht um eine Infektionskrankheit, sondern um eine Vergiftung!

Bei Säuglingen kommt eine Form des Botulismus vor, die auf einer Infektion mit Sporen der Erreger beruht. Aufgrund verminderter Magensäure werden die Sporen nicht abgetötet, keimen aus und setzen dann im Darm die Toxine frei.

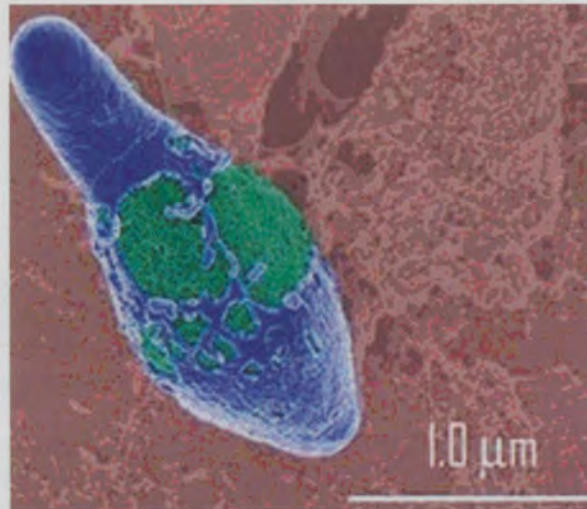
Botulinumtoxin ist geruchs- und geschmacklos und wird erst durch Temperaturen von über 85 Grad inaktiviert. Seine Wirkung beruht auf einer Blockade des Neurotransmitters Acetylcholin.

Was sind die Krankheitssymptome?

Einen Tag nach der Aufnahme des Toxins kommt es zunächst zu Funktionsstörungen der Augenmuskulatur. Dann kommen Sprach- und Schluckbeschwerden dazu. Die Lähmungen können sich in die inneren Organe ausbreiten. In schweren Fällen führen Atemlähmung und Herzstillstand zum Tod.

Wie wird der Krankheitserreger übertragen?

Clostridium botulinum kommt überall in der Umwelt vor und kann leicht aus Böden isoliert werden. Gefährlich wird es,



1: Raster-EM-Aufnahme von *Clostridium botulinum*

wenn es mit nicht ausreichend erhitzten Lebensmitteln (z.B. von grünen Bohnen, Fleisch und Räucherfisch) in Konserven gelangt, sich darin vermehrt und Toxine freisetzt. Die Toxine werden mit den Nahrungsmitteln verzehrt und gelangen über den Blutkreislauf zu den motorischen Synapsen im Körper.

Wie häufig kommt die Krankheit vor?

Dank der Lebensmittelkontrollen gibt es die Krankheit nur noch äußerst selten.

Wie wird die Krankheit behandelt?

Ziel der Behandlung ist die Entfernung noch nicht resorbierter Toxinmoleküle aus dem Verdauungstrakt. Dazu wird die Magen- und Darmentleerung angeregt. Außerdem wird versucht, das Gift durch Antitoxine und entsprechende Antikörper zu neutralisieren. So lässt sich meist das Fortschreiten der Lähmungen aufhalten. Bereits bestehende Nervenschäden lassen sich aber nicht rückgängig machen.

Endosporen

Endosporen entstehen durch ungleiche Teilung einer Bakterienzelle innerhalb der Zellwand. Durch anschließende Aufnahme einer der beiden Zellen in die andere (Endocytose) entsteht eine Zelle in der Zelle. Endosporen haben eine mehrschichtige Hülle und sind sehr trocken. Dadurch können sie auch ungünstige Bedingungen (z.B. Hitze, Strahlung, Säuren) lange Zeit überleben. Sind die Bedingungen wieder optimal, keimen sie aus und es entstehen daraus wieder Bakterienzellen.

Gibt es eine Impfung?

Da es sich um eine Vergiftung handelt, ist eine Immunisierung nicht möglich.

Was kann man sonst vorbeugend tun?

Das „Bundesinstitut für Risikobewertung“ (BfR) gibt folgende Verbrauchertipps:

- Aufgeblähte Konservendosen weisen auf gasbildende Clostridien hin. Solche Dosen dürfen nicht geöffnet, sondern sollen der amtlichen Lebensmittelüberwachung übergeben werden.

- Die meisten Botulismus-Fälle entstehen durch selbst eingekochte Konserven, weil im privaten Bereich nur auf maximal 100 °C erhitzt werden kann. Konserven sollte man daher beim Einkochen besser doppelt erhitzen!
- Vakuumverpackungen, z. B. von Räucherfisch und Wurstwaren, verhindern nur die Vermehrung von aeroben Bakterien. Anaerobe Erreger wie *Clostridium botulinum* können nur durch Kühlung in Schach gehalten werden.
- Eine bekannte Quelle für Sporen ist Honig. Er sollte daher nicht an Säuglinge verabreicht werden.

Was ist das biologisch-medizinisch Besondere an diesem Krankheitserreger?

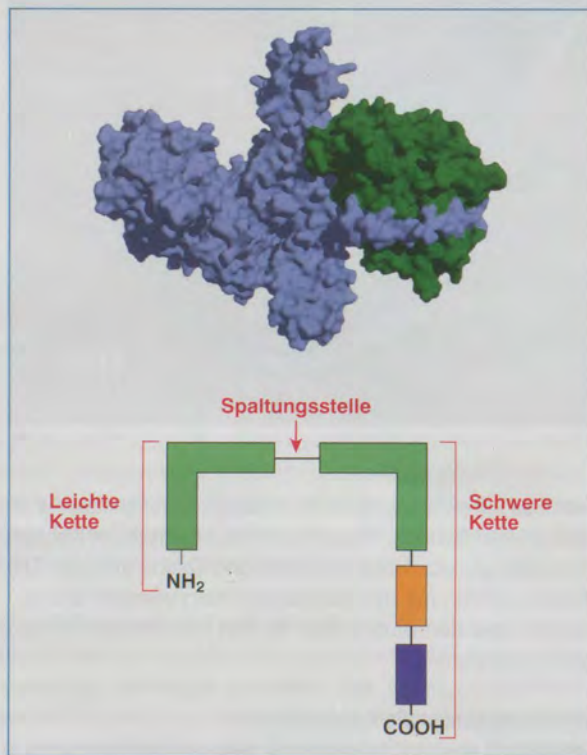
Um seine Wirkung zu entfalten, muss das Toxin unverändert ins Blut gelangen. Normalerweise werden Eiweiße aus der Nahrung in Magen und Dünndarm zerlegt. Doch das Botulinumtoxin hat einen „Bodyguard“: NTNHA (nontoxic nonhemagglutinin). Dieses große Proteinmolekül schirmt das Nervengift gegen die Magensäure und Verdauungsenzyme ab.

In sauren Umgebungen, wie sie im Magen herrschen, sind das Botulinumtoxin und sein Schutzprotein fest verbunden. Bei den höheren, basischen pH-Werten im unteren Dünndarm lösen sie sich voneinander. Die Schutzhülle hier fallen zu lassen, macht Sinn: Das Gift muss in die Blutbahn eindringen, um seine Wirkung zu entfalten, und es ist nur ohne seinen Leibwächter NTNHA klein genug, um durch die Darmschleimhaut zu gelangen. Ist das Botulinumtoxin erst einmal im Blutkreislauf angekommen, kann es jede motorische Nervenfaser erreichen.

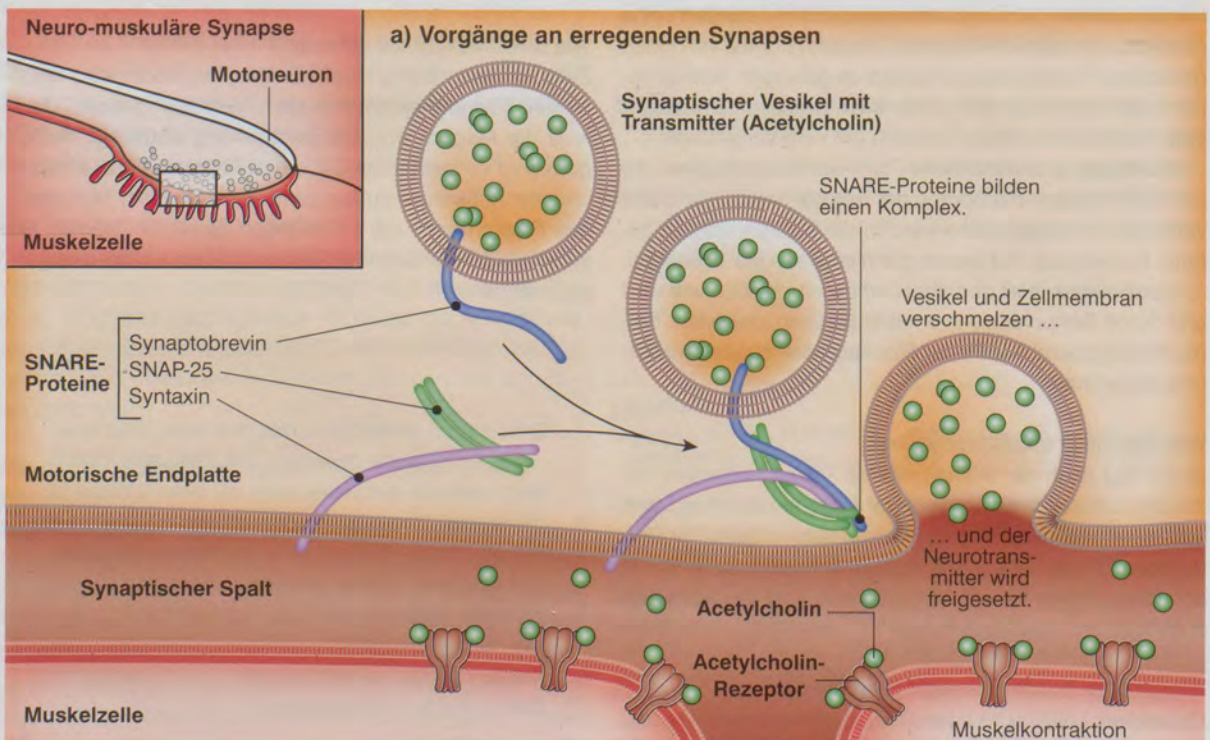
Zu *Clostridium botulinum* gehören unterschiedliche Typen, die sieben verschiedene Botulinumtoxine (A bis G) produzieren. Nur die Erreger mit den Toxinen A, B, E und F sind humanpathogen.

Alle Botulinumtoxine bestehen aus einer Peptid-Doppelkette: Eine schwere und eine leichte Kette sind über eine Schwefelbrücke miteinander verbunden (Abb. 2). Während die schwere Kette den Transport des Toxins ins Cytoplasma der präsynaptischen Endigung vermittelt, arbeitet die

2: Struktur des Botulinumtoxins



3: Wirkungsweise von Botulinumtoxin an einer Motosynapse



Ein Verwandter: *Clostridium tetanus*

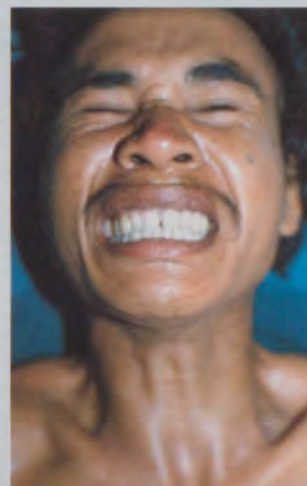
Eine 83-jährige Frau verletzt sich bei der Gartenarbeit. Die Schürfwunde wird versorgt. Nach zwei Wochen treten Hals-schmerzen und Schluckbeschwerden auf. Der Hausarzt verordnet Penicillin. Am nächsten Tag kommt es zu einer Gesichtslähmung mit Kiefersperre. Ein HNO-Arzt weist sie wegen des Verdachts auf Tetanus in ein Krankenhaus ein. Dort wird die bereits geheilte Wunde wieder geöffnet und gereinigt. Antitoxin wird injiziert, Antibiotika und Schmerzmittel werden verabreicht. Nach 5 Wochen auf der Intensivstation wird die Patientin in eine Reha-Klinik verlegt.

Tetanus („Wundstarrkrampf“) wird verursacht durch *Clostridium tetani*. Die Artbezeichnung ist abgeleitet von tetanos, griech. = Spannung, Krampf. Der Erreger lebt anaerob und bildet resistente Endosporen, die überall im Erdreich vorkommen und über offene Wunden in den Körper gelangen.

Bei der Vermehrung bilden die Bakterien Toxine, die sie in ihre Umgebung freisetzen. Das krankheitsauslösende Toxin ist Tetanospasmin. Es ist genauso aufgebaut wie Botulinumtoxin und wirkt auch auf die gleiche Weise: Es spaltet eines der Proteine, die an der Fusion von Transmittergefüllten Vesikeln mit der präsynaptischen Membran von motorischen Endplatten beteiligt sind. Allerdings wirkt es an anderer Stelle im Nervensystem: Tetanospasmin wird über Nervenfasern zum Rückenmark transportiert und unterbindet dort die Freisetzung von Transmittern, vor allem von γ -Aminobuttersäure (GABA) an hemmenden Synapsen. Der Wegfall der hemmenden Signale führt zu einer Überstimulierung der Muskeln und damit zu Krämpfen.

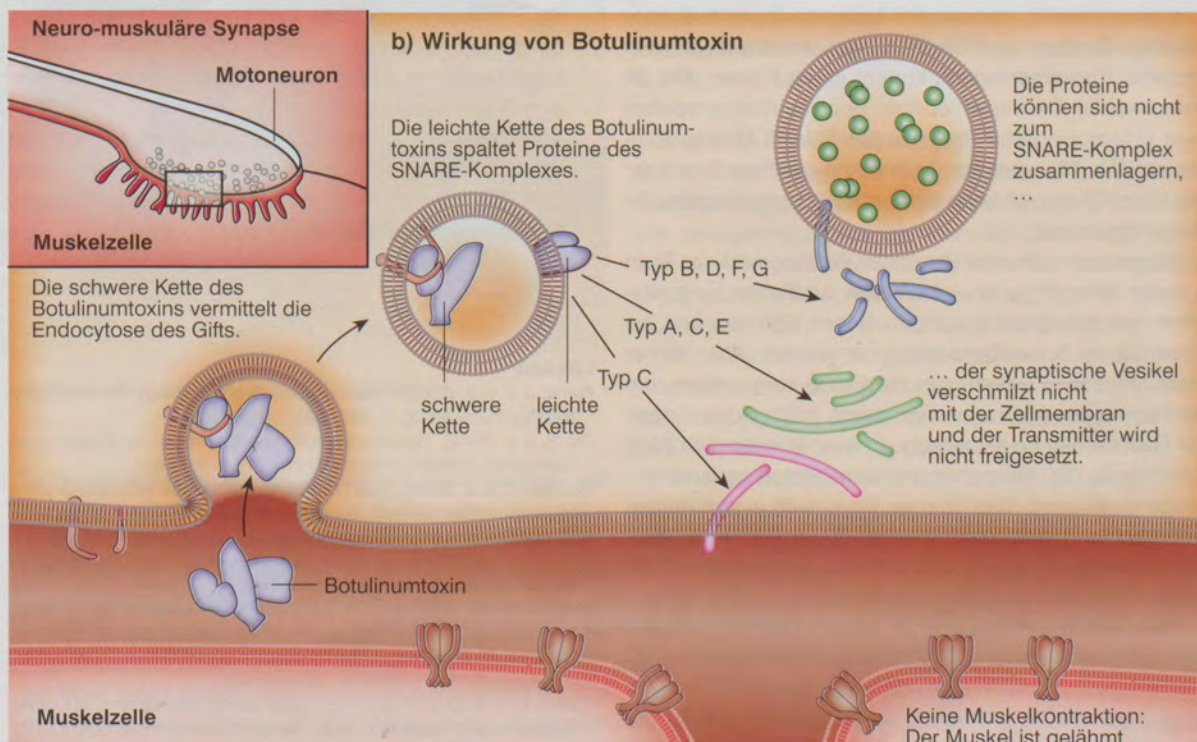
Die Krankheitssymptome setzen meist im Gesicht ein. Der typische Gesichtsausdruck wird als „Teufelsgrinsen“ bezeichnet (Abb. a). Später breiten sich die Krämpfe über den gesamten Körper aus (Abb. b) und können zu einer Atemlähmung führen.

Akut wird mit Antitoxin und Antibiotika behandelt. Für eine Immunisierung steht ein Impfstoff zur Verfügung, der ein Toxoid enthält. Ein Toxoid ist ein Molekül, das dem Toxin sehr ähnlich ist, keine Giftwirkung mehr hat, wohl aber wie das Toxin die Bildung von Antikörpern stimuliert. Die „Ständige Impfkommission“ empfiehlt eine Grundimmunisierung im Säuglingsalter (2. bis 14. Monat). Nach zehn Jahren muss aufgefrischt werden.



a: Teufelsgrinsen

b: Wundstarrkrampf



4: Botox in der „Schönheitsmedizin“: links vor, rechts nach einer Botox-Behandlung



Foto: A. Brozova/123RF

leichte Kette als Endopeptidase, das heißt: sie spaltet wie eine Miniatur-Schere andere Proteine. Die Toxine werden zunächst in Endocytosevesikel aufgenommen, aus denen die leichte Kette ins Cytoplasma freigesetzt wird (Abb. 3B).

Alle Botulinumtoxine greifen in den Prozess der synaptischen Signalübertragung an motorischen Endplatten ein: Sie verhindern die Fusion der mit Transmitter gefüllten, synaptischen Vesikel mit der präsynaptischen Membran. Dadurch wird kein Transmitter (Acetylcholin) freigesetzt und die postsynaptische Membran nicht depolarisiert. Muskelkontraktionen bleiben aus.

Beteiligt an der Verschmelzung der synaptischen Vesikel mit der präsynaptischen Membran ist ein Molekülkomplex (SNARE), der aus drei Proteinen besteht: Synaptobrevin, Syntaxin und SNAP-25. Nur wenn sich die drei Proteine zusammenlagern, kommt es zu Fusion (Abb. 3B unten rechts). Die verschiedenen Botulinumtoxine spalten zwar unterschiedliche Proteine des SNARE-Molekülkomplexes (Abb. 3B), aber immer mit dem gleichen Ergebnis: Der Molekülkomplex kann sich nicht zusammenlagern, die Fusion bleibt aus.

Wegen seiner muskellähmenden Wirkung wird das Toxin A in der Neurologie als Arzneimittel zur Behandlung aller Arten von Krampferkrankungen, gegen Schielen und bei übermäßiger Schweißproduktion eingesetzt. Aber immer mehr Menschen lassen sich die Falten wegspritzen, um die Spuren des Alterns zu verwischen. Nach Schätzungen der Gesellschaft für ästhetische Chirurgie ließen sich 2010 mehr als 70 000 Menschen auf diese Weise behandeln – Tendenz steigend. Die Wirkung lässt nach einem halben Jahr nach und muss dann wiederholt werden. Bei zu häufiger Anwendung oder zu hoher Dosierung entsteht oft ein maskenhaft entstelltes Gesicht (Abb. 4).

Das bekannteste Präparat ist „Botox“. Der Wirkstoff wird aus gezüchteten Kulturen von *Clostridium botulinum* gewonnen. Wegen der hohen Giftigkeit muss jede Botox-Charge einer routinemäßigen Prüfung unterzogen werden. In der Regel erfolgt dies über den so genannten LD₅₀-Test (LD =

Letale Dosis): Mäusen wird das Gift in unterschiedlichen Konzentrationen injiziert. Nach 3 bis 4 Tagen wird gezählt, bei welcher Konzentration die Hälfte der Tiere getötet wurde. Wegen der gestiegenen Nachfrage müssen bei dieser Prozedur jährlich über eine halbe Million Mäuse getötet werden.

Aufgaben

1. Begründen Sie, weshalb ein einziges Molekül Botulinumtoxin eine Nervenzelle lahmlegen kann.
2. Erklären Sie, weshalb Tetanustoxin anders als Botulinumtoxin B, nicht Muskellähmungen, sondern Muskelkrämpfe verursacht.
3. Die medizinische Forschung möchte den Mechanismus, der Botulinumtoxin vor der Verdauung im Magen schützt, bei der Entwicklung neuer Protein-Medikamente wie z. B. Insulin imitieren. Beschreiben Sie das Prinzip und erörtern Sie dessen Vorteile.
4. Stellen Sie eine begründete Vermutung an, bei welchen der nachfolgend genannten Erkrankungen Botox medizinisch eingesetzt wird: Keuchhusten, Kopfschmerzen, Schielen, Appetitlosigkeit, Schlafstörungen.

Literatur

- Farrar, J. J. u. a. (2000): Tetanus. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 69 (3), S. 292–301
- Gu, S. u. a. (2012): Botulinum Neurotoxin is shielded by NTNHA in an interlocked complex. *Science* 335 (6071), S. 977–981
- Humeau, Y. u. a. (2000): How botulinum and tetanus neurotoxins block neurotransmitter release. *Biochemie* 82 (5), S. 427–446
- Rosetto, O. u. a. (2013): Tetanus neurotoxin. *Toxicon* 66, S. 59–63
- Shilpa, P. S. u. a. (2014): Botulinum toxin: The Midas touch. In: *Journal of Natural Science, Biology and Medicine* 5 (1), S. 8–14
- Sobel, J. (2005): Botulism. *Clinical Infectious Diseases* 41 (8), S. 1167–1173
- Suerbaum, S. u. a. (Hrsg.) (2012): *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. Berlin/Heidelberg: Springer 2012
- Turton, K. u. a. (2002): Botulinum and tetanus neurotoxins: structure, function and therapeutic utility. *Trends in Biochemical Sciences* 27 (11), S. 552–558

Das Bakterium, das dem Hunger entflieht: *Vibrio cholerae*

Peel it, boil it, cook it – or forget it!

Diese Empfehlung richtet sich an Tropenreisende, von denen jedes Jahr 20 bis 80% an Durchfall erkranken. Meist ist die lästige Erkrankung nach 3–7 Tagen überstanden, manchmal dauert die Genesung aber auch bis zu vier Wochen. Einer der bakteriellen Durchfallerreger, deren Vermehrung durch warme Temperaturen und mangelnde Hygiene gefördert wird, ist *Vibrio cholerae*.

Woher kommt die Bezeichnung des Krankheitserregers?

Woher der Gattungsname *Vibrio* (vibrare, lat. = sich schnell hin- und her bewegend) kommt, kann jeder an seinem stumm geschalteten Handy nachvollziehen. So ähnlich vibrieren auch die Cholera-Bakterien; deshalb wurden sie früher als „Zittertierchen“ bezeichnet. Der Artrname *cholerae* verweist auf die Krankheit, die das Bakterium hervorruft, kommt aus dem Griechischen und bedeutet „Gallenbrechdurchfall“.

Was weiß man über den Krankheitserreger?

Vibrio cholerae ist ein salzliebendes, kommaförmiges Bakterium, das mit oder ohne Sauerstoff leben kann (fakultativ anaerob). Mit seiner langen Geißel kann es sich sehr schnell fortbewegen (Abb. 1). Seine Hauptenergiequellen sind ein-

(2) Mit dem Enzym Muzinase zerstören sie die Schleimschicht auf der Darmoberfläche und schaffen sich so einen direkten Zugang zu den Darmepithelzellen.

(3) Dort verändert das Enzym Neuraminidase die Zuckerseitenketten der Zellmembranen der Darmzellen so, dass mehr Rezeptoren für das Cholera-toxin freigelegt werden.

Bei diesen Rezeptoren handelt es sich um Guanylatcyclasen. Diese Membranenzyme wandeln im aktivierten Zustand GTP (Guanosintriphosphat) in cGMP (cyclisches Guanosinmonophosphat) um. cGMP fungiert im Zellinneren als sekundärer Botenstoff und aktiviert seinerseits ein Kanalmolekül für Chloridionen in der Zellmembran, das von einer genetisch bedingten Krankheit – Mukoviszidose – bekannt ist: CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). Durch Öffnung dieses Ionenkanals kommt es zu einem massiven Einstrom von Chloridionen ins Darmlumen. Als Folge werden den Darmzellen auf osmotischem Wege große Mengen an Wasser entzogen.

Was sind die Krankheitssymptome?

Nach wenigen Tagen, bei hoher Keimbelastung auch schon nach einigen Stunden, kommt es zu heftigen Durchfällen. Dabei werden bis zu einem Liter Flüssigkeit pro Stunde ausgeschieden. Der Stuhl ist dünnflüssig und mit Schleimflocken durchsetzt („Reiswasserstuhl“).

Werden in dieser ersten Phase nicht ausreichend Flüssigkeit und Mineralsalze zugeführt, droht eine Austrocknung des Körpers. Die Patienten sind zunächst unruhig und extrem durstig, werden dann aber zunehmend apathisch und können das Bewusstsein verlieren. Hält der Flüssigkeits- und Mineralstoffverlust an, sterben die Patienten innerhalb von Stunden oder Tagen.

Wie wird die Krankheit übertragen?

Der normale Lebensraum von *Vibrio cholerae* sind salzhaltige Brack- und Küstengewässer der Meere. In Gewässern mit geringerem Salzgehalt überleben die Erreger nur bei höheren Temperaturen und ausreichender Versorgung mit organischen Nährstoffen. Die Bakterien kommen durch die Ausscheidungen von Erkrankten in die Gewässer.

Die Übertragung auf den Menschen erfolgt durch nicht oder unzureichend aufbereitetes Trinkwasser. Ein weiterer Übertragungsweg sind Lebensmittel, die mit kontaminiertem Wasser in Berührung gekommen sind.

Cholera-Bakterien sind sehr säureempfindlich. Ein gesunder Mensch erkrankt erst an Cholera, wenn er 100 Mil-



Foto: T. Korn/R. Taylor/L. Howard (Dartmouth Electron Microscope Facility)

1: *Vibrio cholerae*, der Erreger der Cholera

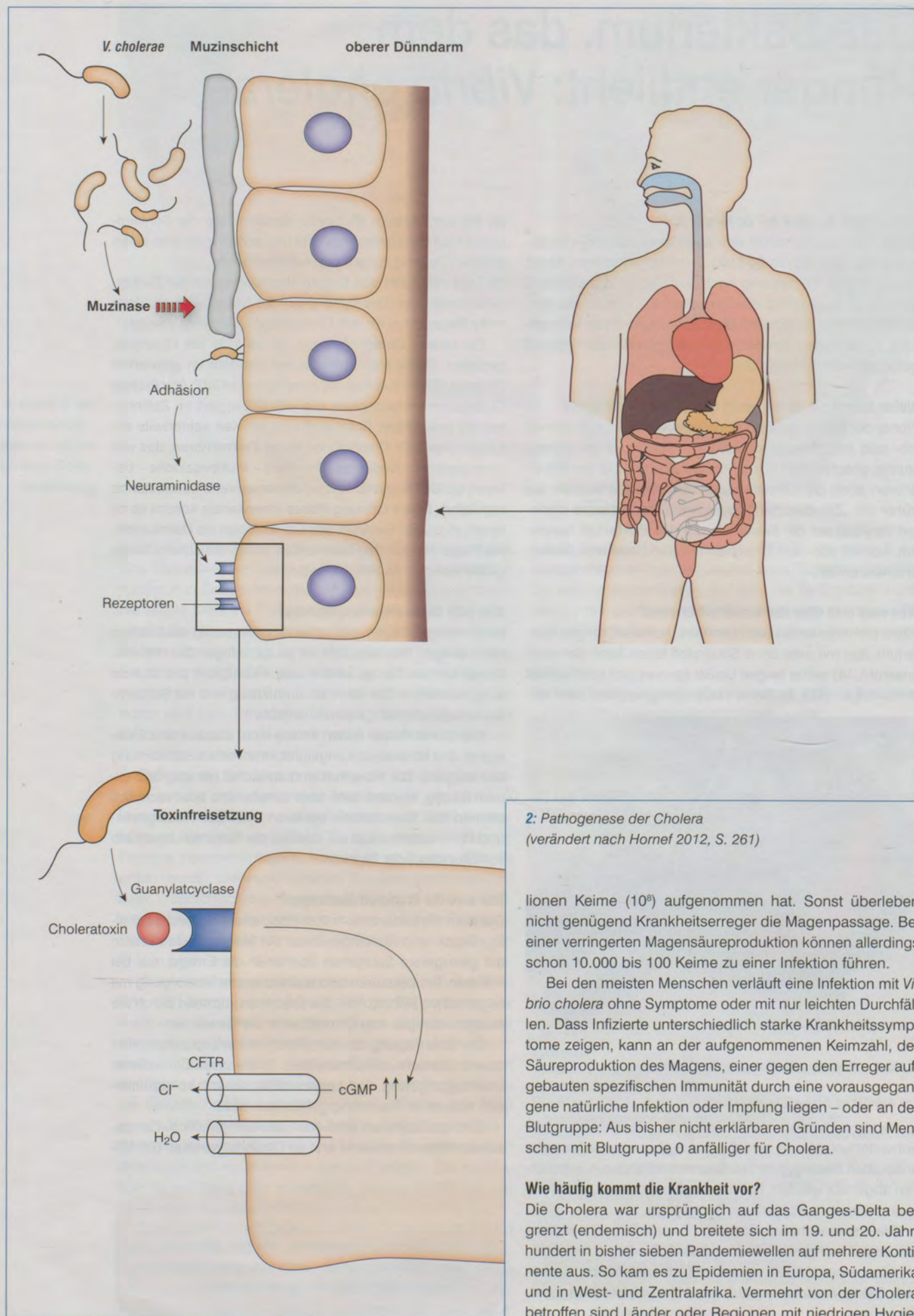
fache Kohlenhydrate wie Glukose und Sacchachose, die entweder vollständig zu CO_2 und H_2O oxidiert oder unter anaeroben Bedingungen zu Säuren und anderen Substanzen abgebaut werden. Bei dem krankmachenden Cholera-toxin handelt es sich um ein Enterotoxin.

Die krankmachende Wirkung (Virulenz) des Bakteriums beruht auf mehreren Faktoren (Abb. 2, S. 14):

(1) Über einen Anheftungsfaktor (Adhärenzfaktor) siedeln sich Bakterien-Kolonien auf den Mikrovilli der Darmoberfläche an.

Enterotoxine

Enterotoxine sind Giftstoffe, die von Bakterien im Darm freigesetzt werden und dort eine Erkrankung (Durchfall oder Entzündung) hervorrufen.



nestandards, insbesondere Regionen mit schlechter Abwasserentsorgung. Die WHO schätzt etwa 3–5 Millionen Erkrankungen mit etwa 100.000 Todesfällen pro Jahr. Die in Europa und auch in Deutschland nur vereinzelt vorkommenden Cholerafälle sind „Importe“ aus Urlaubsländern. Infektionsländer sind hauptsächlich Indien, Pakistan und Thailand.

Wie wird die Krankheit behandelt?

Wichtigste Behandlungsmaßnahme ist die ausreichende Zufuhr von Wasser, Mineralsalzen und Glukose. Die WHO empfiehlt eine Lösung aus 13,5 g Glukose, 2,9 g Natriumcitrat, 2,6 g Natriumchlorid und 1,5 g Kaliumchlorid auf einen Liter Wasser. Weil Glukose und Natrium stets zusammen in eine Darmepithelzelle gelangen (Co-Transport), führt die gleichzeitige Gabe von Glukose zu einer verbesserten Natriumaufnahme.

Eine Behandlung mit Antibiotika verkürzt die Krankheitsdauer und vermindert das Risiko, zum Ausscheider von Krankheitserregern zu werden.

Gibt es eine Impfung?

Zur aktiven Immunisierung gibt es zurzeit zwei verschiedene Impfstoffe. In Deutschland zugelassen ist ein Ganzzell-Impfstoff mit inaktivierten Erregern und einer gentechnisch hergestellten Untereinheit des Cholera-toxins. Die Einnahme erfolgt oral (2x im Abstand von einer Woche). Dadurch kann ein 50 %iger Schutz aufgebaut werden. In Vietnam ist ein Ganzzell-Totimpfstoff ohne Toxinzugabe zugelassen, der einen noch besseren Schutz vermitteln soll.

Was kann man sonst vorbeugend tun?

Die wichtigste vorbeugende Maßnahme ist hygienisch einwandfreies Trinkwasser. Das erfordert vor allem eine moderne Abwasserreinigung.

Eine in Entwicklungsländern zur Entkeimung von Trinkwasser häufig angewendete Technologie ist das SODIS-Verfahren (**Solar Water Disinfection**): Kontaminiertes Wasser wird in PET-Flaschen gefüllt und der Sonnenstrahlung ausgesetzt (**Abb. 3**). Da PET-Flaschen für das UV-Licht durchlässig sind, werden die Krankheitserreger durch die energiereiche Strahlung in Kombination mit der Wärme abgetötet. Bei vollem Sonnenlicht reichen dazu 6 Stunden, bei bedecktem Himmel müssen die Flaschen 2 Tage lang bestrahlt werden.

Was ist das biologisch-medizinisch Besondere an dieser Krankheit?

Krankheitserreger brauchen ihre Wirte, damit sie Nährstoffe bekommen und/oder sich vermehren können. Das Cholera-toxin sorgt aber dafür, dass die Erreger schnell und gründlich aus ihrem „Schlaraffenland“ ausgespült werden. Was könnte der biologische Sinn dieses widersprüchlichen Phänomens sein?

Cholera-toxin hat große Ähnlichkeit mit zwei im Darm vorkommenden Gewebshormonen: Guanylin und Urogu-



3: Wasserdessinfektion in Indonesien

anylin. Die beiden Peptidhormone werden von Zellen der Darmschleimhaut produziert und ins Darmlumen abgegeben. Auch sie binden an Guanylatcyclasen und regulieren so den Flüssigkeits- und Mineralstoffhaushalt des Darms. Cholera-toxin ahmt diese Wirkung nach (molekulare Mimikry), aktiviert aber den Rezeptor hundertfach stärker.

Das Gen für Cholera-toxin stammt ursprünglich von einem Bakteriophagen, der als gemäßiger (temperanter) Phage Teil des Bakterienchromosoms geworden ist. Das Phagen-Gen wird erst bei hoher Keimdichte und sinkender Glukosekonzentration im Darm aktiviert. Cholera-toxin sorgt also dafür, dass die Bakterien einen Darm rechtzeitig verlassen, wenn die Versorgung mit Nährstoffen nicht mehr gewährleistet ist.

Nach der Aufdeckung des Wirkungsmechanismus des Cholera-toxins und der beiden Gewebshormone Guanylin und Uroguanylin wurde überlegt, ob sich mit diesem Wissen ein wirkungsvolles Medikament gegen Verstopfung entwickeln lässt. Inzwischen ist das erste Medikament auf dem Markt: Constella® (Wirkstoff: Linaclotid) ist ein vollsynthetisches Peptid aus 14 Aminosäuren, das – wie das Cholera-toxin – die Gewebshormone Guanylin und Uroguanylin nachahmt.

Aufgaben

1. Beschreiben Sie die Wirkungsweise des Cholera-toxins.
2. Begründen Sie, weshalb bei den meisten Menschen eine Infektion mit Cholera-Bakterien ohne Symptome oder mit nur leichten Durchfällen verläuft.
3. Bei Mukoviszidose-Kranken ist der Chloridionenkanal, den das Cholera-toxin aktiviert, defekt. Erörtern Sie einen möglichen Selektionsvorteil.
4. Begründen Sie, weshalb bei einer Therapie mit Constella® als häufigste Nebenwirkung Durchfall auftritt.

Literatur

- Bramanti, B. (2011): Alte Seuchen in neuem Licht. *forschung* 36 (3), S. 4–8
- Harris, J. B. u. a. (2012): Cholera. In: *Lancet* 379, S. 2466–2476
- Hornef, M. (2012): Vibrionen, Aeromonas. In: Suerbaum, S. u. a. (Hrsg.): *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. Berlin/Heidelberg Spektrum, S. 259–264
- Lin, J. E. u. a. (2010): Bacterial heat-stable enterotoxins: translation of pathogenic peptides into novel targeted diagnostics and therapeutics. *Toxins* 2 (8), S. 2028–2054
- Sack, D. A. u. a. (2004): Cholera. *Lancet* 363, S. 223–233
www.who.int/mediacentre/factsheets/fs107/en

Endemie

Als **Endemie** wird das andauernde, begrenzte Auftreten einer Infektionskrankheit an einem Ort oder in einer Population bezeichnet, als **Epidemie** deren zeitliche und örtliche Häufung und als **Pandemie** die unbegrenzte (ggf. weltweite) Ausbreitung.

Pathogenen durch horizontalen Gentransfer: EHEC

Kaum jemand kaufte 2011 noch Sojasprossen! Es entstand ein Millionenschaden. Die sonst so beliebten Keimlinge standen unter dem Verdacht, Quelle einer EHEC-Epidemie zu sein: Über 3800 Menschen erkrankten, davon 845 sehr schwer. 54 Menschen starben an den Folgen der Infektion.

Woher kommt die Bezeichnung des Krankheitserregers?

EHEC ist die Abkürzung für **Enterohämorrhagische Escherichia coli**. Das sind Darmbakterien, die blutige Durchfallerkrankungen hervorrufen können (altgriech. enteron = Darm,

haima = Blut, rhegnyimi = zerreißen). Die Gattung ist nach dem deutschen Kinderarzt Theodor Escherich benannt, der die Bakterien 1886 erstmals beschrieb.

Was weiß man über den Erreger der Krankheit?

Neben EHEC gibt es weitere pathogene *E. coli* (Abb. 2): enteropathogene EPEC, enterotoxische ETEC, enteroaggregative EAEC und enteroinvasive EIEC. Sie alle besitzen Gene für krankmachende Eigenschaften wie z. B. die Toxinbildung.

Unter den pathogenen *E. coli*-Bakterien gibt es mehrere Untergruppen (Serotypen). Sie werden anhand von Antigenen auf der Bakterienoberfläche unterschieden. In der Diagnostik werden vor allem herangezogen:

- das **H-Antigen** (Agglutinin) ist Teil der Bakteriengeißel,
- das **O-Antigen** (Intimin) befindet sich in der Zellwand.

Beide Antigene gibt es in mehreren, nummerierten Versionen. Sie unterstützen die Anheftung der Bakterien an die Darmschleimhaut und sind damit wichtige Pathogenitätsfaktoren.

Auslöser bisheriger EHEC-Epidemien war ausschließlich der Serotyp O157:H7. Er wurde z. B. 1982 als Verursacher identifiziert, als in den USA viele Menschen nach dem Verzehr von nicht ausreichend erhitzten Hamburgern erkrankten. Die Erreger der Epidemie in Deutschland im Sommer 2011 war neu und gehört zum Serotyp O104:H4. Dieser Typ wird auch als STEC (Shiga-Toxin produzierendes *E. coli*) bezeichnet, weil er das gleiche Toxin wie der Erreger der Bakterienruhr (*Shigella dysenteriae*) produziert.

STEC-Bakterien setzen das Shiga-Toxin im Darm frei. Über die Darmwand gelangt es ins Blutgefäßsystem und mit dem Blut zu den Nieren. Dort bindet es an Rezeptoren in der Membran von Epithelzellen und dringt dann in diese ein. In den Zellen hemmt das Toxin die Proteinbiosynthese an den Ribosomen. Das führt über kurz oder lang zum Tod der Zellen.

Was sind die Krankheitssymptome?

Das von EHEC freigesetzte Toxin schädigt das Darmepithel, wodurch sich die Wasserresorption verschlechtert. Folge sind wässrige Durchfälle, die wegen der Schädigung der Darmwand und deren Kapillaren häufig blutig sind. Oft wird die Erkrankung durch die Immunreaktion erfolgreich bekämpft und schließlich durch Ausscheidung der Bakterien beendet.

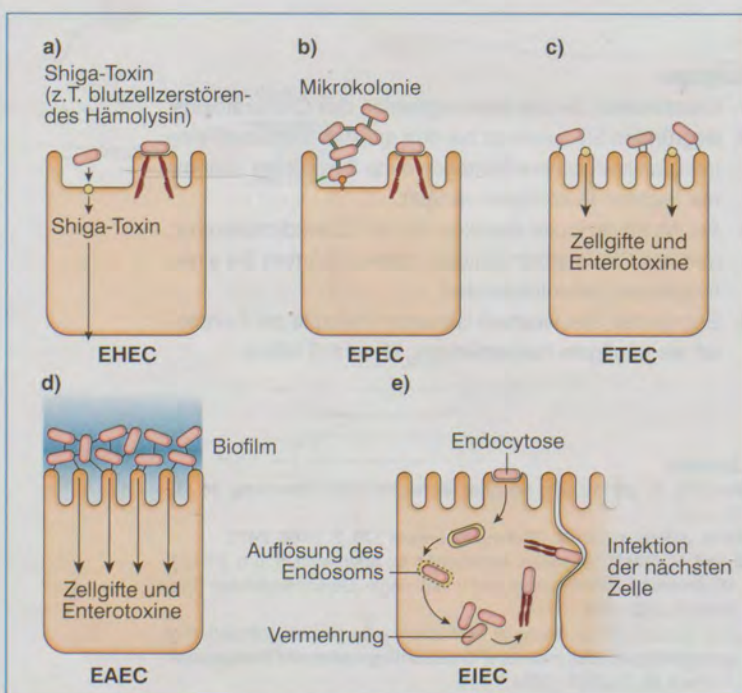
Werden große Mengen des Bakterientoxins freigesetzt, kommt es zum hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS): Die Toxine treten in das Blutgefäßsystem über und verursachen eine systemische Vergiftung. Die Zerstörung der Nierenepithelzellen führt zu einer eingeschränkten Nierenfunktion, im schwersten Fall zum kompletten Nierenversagen.

Eine weitere Folge ist eine lokale Entzündung mit einer überschießenden Aktivierung des Gerinnungssystems. Durch den hohen Verbrauch an Blutplättchen nimmt deren Konzentration im Blut ab. Außerdem binden die Toxine an rote Blutzellen, die dadurch zerstört werden. Die lokale Gerinnungsstörung kann sich ausbreiten und bei schwerem Verlauf durch Multiorganversagen zum Tod führen.



Foto: 3drendings/123RF

1: EHEC-Bakterien an einer Darmwand



2: Pathogene *E. coli* (verändert nach Kaper u. a. 2004, S. 124)

Wie wird der Krankheitserreger übertragen?

Hauptreservoir des Erregers sind Wiederkäuer, vor allem Rinder, aber auch Schafe und Ziegen. Die Tiere selbst erkranken nicht. Menschen infizieren sich überwiegend durch die unwissentliche orale Aufnahme von Produkten, die durch Fäkalien infizierter Tiere verunreinigt sind: rohes oder nicht durchgebratenes Fleisch, Rohwurst, Rohmilch, Trinkwasser – und rohes Gemüse. Bereits 10 bis 100 Bakterien können krank machen! Die Bakterien überstehen das saure Milieu im Magen unbeschadet.

Im Sommer 2011 wurden letztlich Bockshornkleesamen und -sprossen aus Ägypten als Ursache der EHEC-Epidemie ausgemacht. Allerdings konnten letztlich nur etwa 10% der Erkrankungen darauf zurückgeführt werden. Und die Erreger kamen nicht von Tierfäkalien, sondern von Menschen!

Wie wird die Krankheit behandelt? Gibt es eine Impfung?

Es können nur die Symptome behandelt werden. Vor allem muss auf Flüssigkeitszufuhr geachtet werden. Antibiotika würden die Symptome und den Krankheitsverlauf noch verschlimmern, da durch das Abtöten der Bakterien mehr Toxine freigesetzt werden. Bei HUS können 95% der Patienten durch eine Blutwäsche (Dialyse) gerettet werden.

Eine vorbeugende aktive Immunisierung ist nicht möglich, denn es gibt keinen Impfstoff.

Was kann man sonst vorbeugend tun?

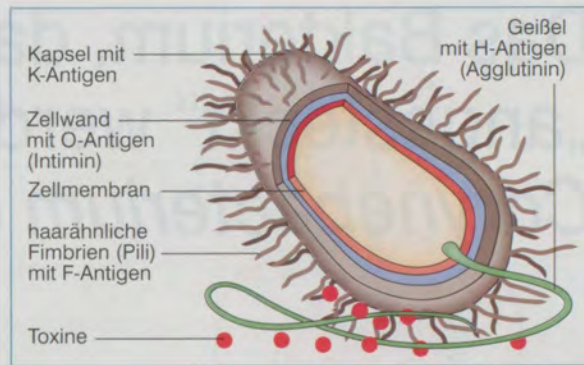
Wenn Lebensmittel mindestens zwei Minuten lang auf über 70°C Kerntemperatur erhitzt werden, sterben die Erreger ab. Durchgegartes Fleisch enthält auch keine Erreger. Bei Gemüse kann die Keimzahl durch gründliches Waschen nur reduziert werden. Außerdem helfen allgemeine hygienische Maßnahmen wie das regelmäßige Händewaschen und strikte Sauberkeit beim Zubereiten von Speisen. Vom Einsatz bakterizider Desinfektionsmittel sollte man absehen, da deren unsachgemäße Anwendung dazu führen kann, dass die Erreger resistent werden.

Was ist das biologisch-medizinisch Besondere an diesem Krankheitserreger?

Aus genetischer Sicht müsste EHEC Typ O104:H4 eigentlich EAHEC heißen, denn große Teile seines Genoms stammen von EAEC-Bakterien. Im Gegensatz zu anderen EHEC-Stämmen verfügt EHEC Typ O104:H4 über kein Gen für Intimin, besitzt aber ein Gen für Agglutinin, das für EAEC typisch ist. Außerdem besitzt er ein Gen für Shiga-Toxin, ein Gen für eine Antibiotikum- und eines für eine Metallresistenz. Lokalisiert sind diese Gene auf mobilen genetischen Elementen wie Plasmiden, temperenten Prophagen und sog. Pathogenitätsinseln im Chromosom. Daher können sie durch horizontalen Gentransfer von anderen Bakterien übertragen und weitergegeben werden.

Aufgaben

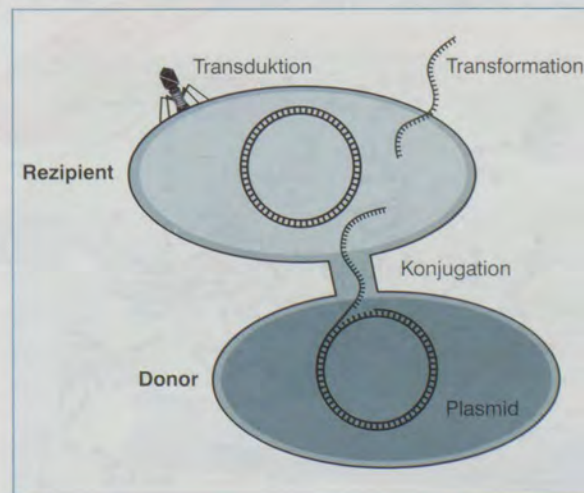
1. *E.coli* ist ein üblicher Darmbewohner. Recherchieren Sie und schreiben Sie einen kurzen Steckbrief.
2. Erläutern Sie, wodurch der eigentlich harmlose Darmbewohner zum Krankheitserreger wird.
3. Begründen Sie, weshalb bei HUS auch das Gehirn betroffen sein kann.
4. Definieren Sie den Begriff des horizontalen Gentransfers, beschreiben Sie anhand von Abb. 5 die Mechanismen und begründen Sie, welche Form in Abb. 4 zu sehen ist.



3: Antigene von *E. coli*



4: Horizontaler Gentransfer zwischen zwei *E. coli*-Bakterien



5: Wege des horizontalen Gentransfers bei Bakterien

Literatur

- Gottschalk, G. (2012): Bakterien rüsten auf: EHEC & MRSA. Weinheim: VCH-Verlag
- Kaper, J. B. u. a. (2004): Pathogenic *Escherichia coli*. Nature Reviews Microbiology 2(2) 2004, S. 123–40
- Karch, H. u. a. (2000): Erkrankungen durch EHEC. Deutsches Ärzteblatt 97 (36), S. A2314–2318
- Petruzzello-Pellegrini, T. u. a. (2013): New insights into Shiga toxin-mediated endothelial dysfunction in hemolytic uremic syndrome. Virulence 4 (6), S. 556–563
- Schwarz, W.H. u. a. (2011): EHEC – eine allgemeine Bedrohung? Naturwiss. Rundschau 64 (7), S. 360–363
- Zimmerhackl, L. B. u. a. (2002): Das hämolytisch-urämische Syndrom. Deutsches Ärzteblatt 99 (4), S. A196–203

Medien

- Spiegelinfografik: Entfesselte Erreger – Wie der Ehec Serotyp O104:H4 den Körper angreift. URL: www.spiegel.de/flash/flash-26169.html
- Pollmer, U. (2011): EHEC-Erreger. URL: www.youtube.com/watch?v=XbpnrASeNtM, (9:44 min); provokant, aber aufschlussreich!

Das Bakterium, das erst selbst „angesteckt“ werden muss: *Corynebacterium diphtheriae*

Im Zweiten Weltkrieg infizierten sich 3 Millionen Menschen mit dem Diphtherie-Erreger, Tausende starben. Zu Beginn der 1990er Jahre erkrankten in den Nachfolgestaaten der Sowjetunion rund 150.000 Personen an Diphtherie, mehr als 4.000 überlebten die Infektion nicht. Der letzte Ausbruch wurde 2003 in einem Lager in Afghanistan mit 50 Erkrankten und 3 Toten registriert. Die WHO empfiehlt eine Kombinationsimpfung gegen Tetanus und Diphtherie, die alle zehn Jahre aufzufrischen ist. Aktuelle Untersuchungen zeigen jedoch, dass rund 40% der Erwachsenen in Deutschland der Impfschutz gegen Diphtherie fehlt.

Woher kommt die Bezeichnung des Krankheitserregers?

Die Vorsilbe „coryne“ stammt aus dem Griechischen und bedeutet Keule. Sie bezieht sich auf die ein- oder beidseitigen keulenförmigen Anschwellung der Stäbchenbakterien im lichtmikroskopischen Bild (Abb. 1a).

1a: *Corynebacterium diphtheriae* im Lichtmikroskop

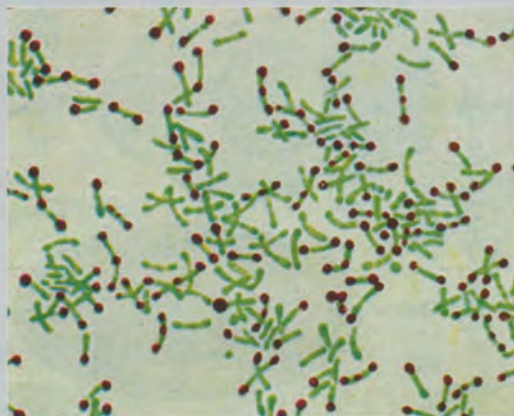


Foto: CDC

1b: Folge des Diphtherietoxins: eine Pseudomembran auf den Rachenmandeln



Foto: Dileepuniki/Wikipedia (CC BY-SA 3.0)

Der Art-Name bezieht sich auf die Krankheit, die das *Corynebacterium diphtheriae* auslösen kann: Diphtherie (diphtheria, griech. = Haut, Membran). Damit ist der graue Belag gemeint, der sich auf befallenen Schleimhäuten bildet (Abb. 1b).

Was weiß man über den Krankheitserreger?

Krank macht vor allem das Diphtherietoxin. Doch nicht alle Diphtherie-Bakterien besitzen das Gen, das dafür kodiert. Nur toxinbildende Erreger können Diphtherie verursachen (Abb. 2).

Das Diphtherietoxin besteht aus einer A- und einer B-Kette, die über eine Disulfidbrücke verbunden sind. Die Bakterien befallen Epithelzellen im Nasen-Rachen-Raum und besiedeln die Schleimhäute. Dort setzen sie das Toxin frei. Es bindet über die B-Kette an einen Rezeptor in der Zellmembran der Epithelzellen. Bei diesem Rezeptor handelt es sich um ein Gewebshormon, das die Zellteilung der Epithelzellen stimuliert: EGF (Epidermal Growth Factor). Vor seiner Freisetzung liegt das Hormon als Vorläufermolekül in der Zellmembran vor. Hat das Diphtherietoxin an EGF gebunden, nimmt die Wirtszelle es durch Rezeptor-vermittelte Endocytose auf. Im Endosom werden A- und B-Kette getrennt. Die B-Kette erzeugt Poren in der Endosomenmembran, durch die die A-Kette ins Cytoplasma gelangt und ihre Wirkung entfaltet: Sie stoppt die Proteinbiosynthese.

Das Diphtherietoxin ist extrem toxisch: Ein einziges A-Kettenmolekül kann eine Zelle abtöten. Über den Blutkreislauf kann das Toxin alle Epithelzellen im Körper erreichen und durch Bindung an den EGF-Rezeptor in sie eindringen. Allerdings besitzen nicht alle Zellen gleich viele Rezeptoren. Auf Herz- und Nervenzellen befinden sich die meisten EGF-Rezeptoren. Daher werden das Herz und das Nervengewebe am stärksten geschädigt.

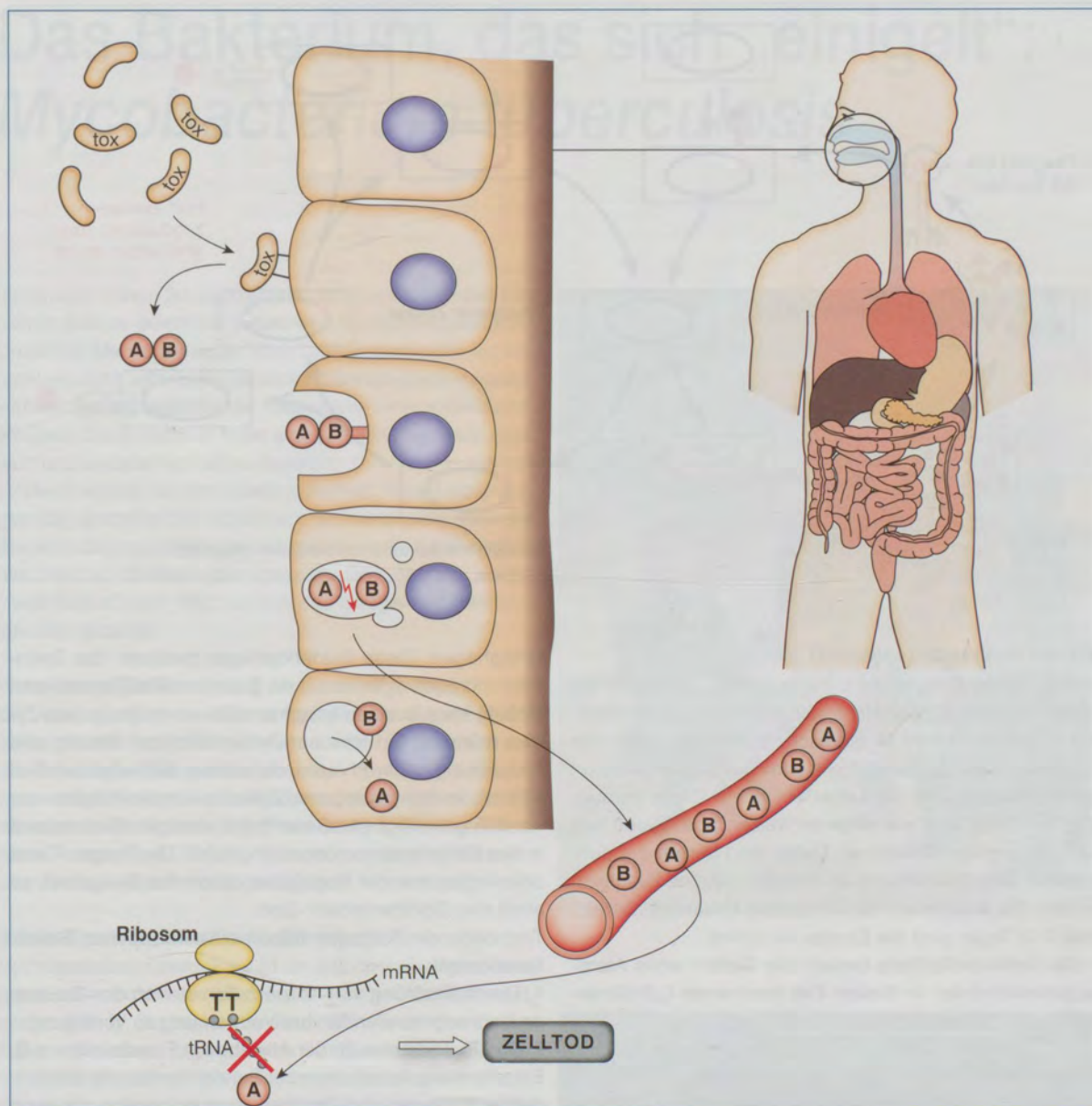
Was sind die Krankheitssymptome?

Das Diphtherietoxin zerstört die Epithelzellen in der Umgebung der Ansiedlungsstelle. Es bildet sich ein dicker grauer Belag: eine Pseudomembran. Sie besteht aus einem Fibrinnetz, in das Bakterien, Leukozyten und Zelltrümmer eingelagert sind. Das Gewebe darunter wird ebenfalls zerstört.

Bei der Rachendiphtherie können sich die Pseudomembranen im gesamten Nasen-Rachen-Raum ausbreiten. Ist auch der Kehlkopf betroffen (sog. Krupp), besteht Erstickungsgefahr.

Wird das Diphtherietoxin über den Blutkreislauf verteilt, gelangen große Toxinmengen vor allem zu Organen mit hoher Stoffwechselrate wie Herz und Nieren. Die Zerstörung von Herzmuskelzellen verursacht eine Herzmuskelentzündung. Als Folge werden die Erregungsbildung und -ausbreitung beeinträchtigt, was wiederum die Herzmuskelfunktion einschränkt. In der Niere kommt es durch das

2: Wirkungsmechanismus des Diphtherietoxins (verändert aus Höck/Hahn 2012, S. 316)



Absterben von Nierenepithel ebenfalls zu einem Funktionsverlust. Auch die Weiterleitung von Nervenimpulsen wird beeinträchtigt, weil das Diphtherietoxin die Myelinscheide um die Nervenfasern zerstört.

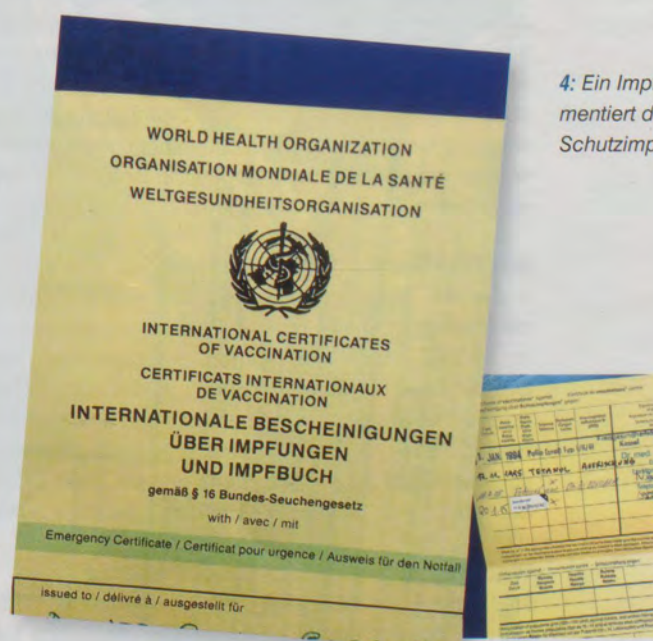
Wie wird der Krankheitserreger übertragen?

Der Erreger wird von Menschen zu Menschen durch die Luft übertragen (Tröpfcheninfektion). Die Bakterien können auch von infizierten, aber nicht erkrankten Personen weitergegeben werden. Schmierinfektionen sind möglich, aber selten.

Wie häufig kommt die Krankheit vor?

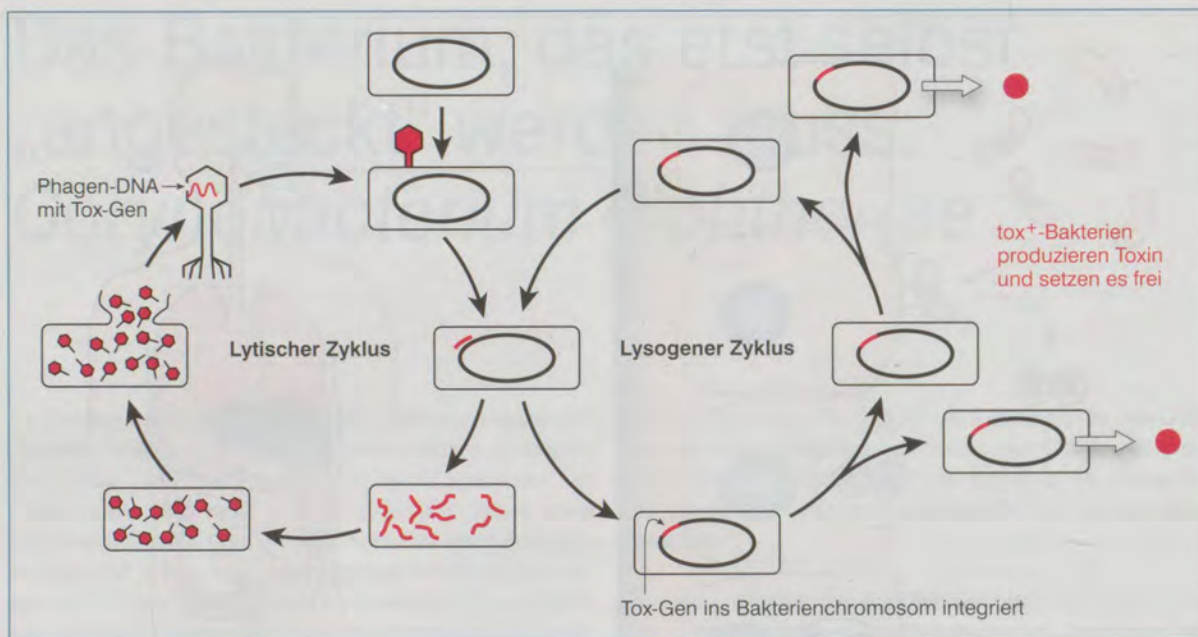
Die Diphtherie gehört zu den klassischen Infektionskrankheiten. Die seit 1960 in allen europäischen Ländern durchgeführten Schutzimpfungen haben inzwischen dazu geführt, dass die Krankheit in Europa nur noch selten auftritt.

Obwohl die WHO 1974 in den Entwicklungsländern ein groß angelegtes Immunisierungsprogramm startete, ist die Diphtherie hier nach wie vor ein Problem. Aufgrund sozialer und hygienischer Missstände haben viele Menschen ein geschwächtes Immunsystem, sodass sich die Erreger leichter ausbreiten können.



4: Ein Impfpass dokumentiert die erhaltenen Schutzimpfungen

5: Transduktion von Phagen-DNA mit dem Toxin-Gen bei *Corynebacterium diphtheriae*



Wie wird die Krankheit behandelt?

Ziel der Behandlung ist die Entfernung des Toxins und der Erreger aus dem Körper. Menschen mit intaktem Immunsystem bilden nach etwa einer Woche passende Antikörper (Antitoxin). Das Diphtherietoxin wird durch das Antitoxin gebunden und über die Leber eliminiert. Diese Immunreaktion bietet aber nur einen teilweisen Schutz und hält auch nur wenige Monate an. Daher wird bereits bei dem Verdacht einer Erkrankung ein Antitoxin injiziert. Zeitgleich werden die Bakterien mit Antibiotika bekämpft. Bereits nach 1–2 Tagen sind die Erreger eliminiert.

Bei Kehlkopfdiphtherie besteht die Gefahr eines Atemwegsverschlusses. In diesem Fall kann einen Luftröhrenschnitt erforderlich sein.

Gibt es eine Impfung?

Der Impfstoff enthält ein sogenanntes Toxioid, das aus Diphtherietoxin durch Inaktivierung gewonnen wird. Dabei wird die B-Kette des Toxins denaturiert. Dadurch kann sie zwar nicht mehr an den EGF-Rezeptor binden, aber weiterhin zusammen mit der A-Kette Immunzellen zur Bildung von körpereigenem Antitoxin anregen. Durch eine ausreichende Menge an Antitoxin wird Diphtherietoxin neutralisiert und kann dem Körper nicht mehr schaden. Allerdings schützt die Impfung nicht gegen die Besiedlung des Nasen-Rachen-Raums mit Erregern.

Was kann man sonst vorbeugend tun?

Außer der Einhaltung der üblichen Hygieneregeln und der Förderung eines intakten Immunsystems gibt es keine vorbeugenden Maßnahmen. Bei Menschen, die mit Diphtherie-Kranken engen Kontakt hatten, sollten Nasen- und Rachenabstriche vorgenommen und eine Woche lang beobachtet werden, ob klinische Symptome auftreten. Personen mit Verdacht auf Diphtherie und vor allem Erkrankte dürfen sich nicht in Gemeinschaftseinrichtungen aufhalten.

Was ist das biologisch-medizinisch Besondere an diesem Krankheitserreger?

Corynebacterium diphtheriae kann nur dann eine Erkrankung auslösen, wenn es selbst befallen wurde: von Bak-

teriophagen. Diese Bakteriophagen besitzen das Toxin-Gen und übertragen es auf die Bakterien. Die Transduktion (Abb. 5) kann in einen lytischen oder einen lysogenen Zyklus münden: Ein lytischer Zyklus führt zur Bildung und Freisetzung neuer Phagen, die weitere Bakterien befallen können. In einem lysogenen Zyklus ruhen die Phagen – sie werden gemäßigt (temperant). Ihr winziges Genom wird in das Bakterienchromosom eingebaut. Die Phagen-Gene unterliegen nun der Regulation durch das Bakterium, so auch das Diphtherietoxin-Gen.

Toxinbildende Bakterien haben einen doppelten **Selektionsvorteil**:

1. Durch Abtötung von Körperzellen stehen den Bakterien Nahrungsquellen für ihre Vermehrung zu Verfügung.
2. Das Toxin dient auch der Abwehr von Fressfeinden, z. B. Einzellern wie *Acanthamoeba*. Bei der Verdauung toxinbildender Bakterien wird Diphtherietoxin freigesetzt, das auch in den Einzellern die Proteinbiosynthese stoppt.

Aufgaben

1. Versetzen Sie sich in die Rolle eines Wissenschaftlers, der ein Medikament gegen Diphtherie entwickeln soll. Erläutern Sie mögliche Eingriffe in den Wirkungsmechanismus des Toxins.
2. Bewerten Sie den Vorschlag, einen Wirkstoff zu entwickeln, der die Ausbildung von EGF-Rezeptoren auf den Körperzellen unterdrückt.
3. Begründen Sie, weshalb zeitgleich Antibiotika und Antitoxin verabreicht werden.

Literatur

- Arnold, J. W./Koudelka, G. B. (2014): The Trojan horse of the microbiological arms race: phage-encoded toxins as a defence against eukaryotic predators. *Environmental Microbiology* 16 (2), S. 454–466
- Groman, N. B. (1984): Conversion by corynephages and its role in the natural history of diphtheria. *Journal of Hygiene* 93 (3), S. 405–417
- Höck, M./Hahn, H. (2012): Korynebakterien. In: Suerbaum, S. u. a. (Hrsg.): *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. Berlin/Heidelberg: Springer, S. 313–318
- Holmes, R. K. (2000): Biology and molecular epidemiology of diphtheria toxin and the tox gene. *Journal of Infectious Diseases* 181 (Suppl 1), S. 156–167

Das Bakterium, das sich „einigelt“: *Mycobacterium tuberculosis*

Im 19. und frühen 20. Jahrhundert veränderte sich das Leben in Europa durch die industrielle Revolution drastisch. Unzählige Menschen zogen vom Land in die Städte, wo sie dicht an dicht unter unhygienischen Verhältnissen hausten – ideale Bedingungen für die Ausbreitung eines Krankheitserregers. Die Erkrankten litten an Husten mit blutigem Auswurf und verloren schnell an Gewicht.

Die Krankheit hat verschiedene Namen: Tuberkulose wegen der entstehenden Knötchen; Schwindsucht, weil die Kranken dahinzuschwinden schienen; „weiße Pest“ wegen des bleichen Hauttons der Patienten und „Morbus Koch“ – weil Robert Koch 1882 endlich den Erreger der Tuberkulose identifizierte.

Woher kommt die Bezeichnung des Krankheitserregers?

Die Vorsilbe „Myco“ bezeichnet eigentlich die Zugehörigkeit zu den Pilzen. Tatsächlich vermehren sich die Bakterien auf der Oberfläche flüssiger Kulturmedien so, dass sie aussehen wie Schimmelpilze. Die Art-Bezeichnung „tuberculosis“ verweist auf die Krankheit, die das Bakterium verursachen kann: Tuberkulose (TBC, von tuberculum, lat. = knötchenförmige Geschwulst; -osis, griech. = krankhaft).

Was weiß man über den Krankheitserreger?

Mycobacterium tuberculosis ist ein stäbchenförmiges, obligat aerobes Bakterium, das eine ungewöhnliche Zellwand besitzt (Abb. 2): Sie besteht zu etwa 60% aus Lipiden. In der äußeren Membran befinden sich Fettsäuren, die bei anderen Bakterienarten nicht vorkommen – vor allem langkettige gesättigte Mykolsäuren mit 30 bis 60 C-Atomen (Abb. 7).

Die Erreger werden eingeatmet und in den Lungenalveolen von Makrophagen phagozytiert. Allerdings verhindern die Erreger die Verschmelzung der Phagosomen mit den Lysosomen. Deshalb werden sie nicht abgebaut. Außerdem sind die Erreger durch ihre dicke Lipidhülle vor zerstörenden Enzymen geschützt.

Anstatt vom Immunsystem abgetötet zu werden, vermehren sich die Bakterien in den Abwehrzellen. Sterben diese Zellen ab, werden die Bakterien freigesetzt, von weiteren Makrophagen phagozytiert, vermehren sich darin und so weiter. Die zerfallenden Makrophagen geben entzündungsfördernde Substanzen ab.

Phagosomen

Phagosomen sind Zellorganellen von Makrophagen. Sie entstehen, wenn Makrophagen körperfremde Partikel phagocytieren: also an sich binden, mit ihrer Zellmembran umschließen und in einem Vesikel ins Zellinnere abschnüren. Dieses Vesikel wird als Phagosom bezeichnet. In der Regel fusioniert es mit einem Lysosom, das Verdauungsenzyme enthält, die körperfremde Partikel abbauen.

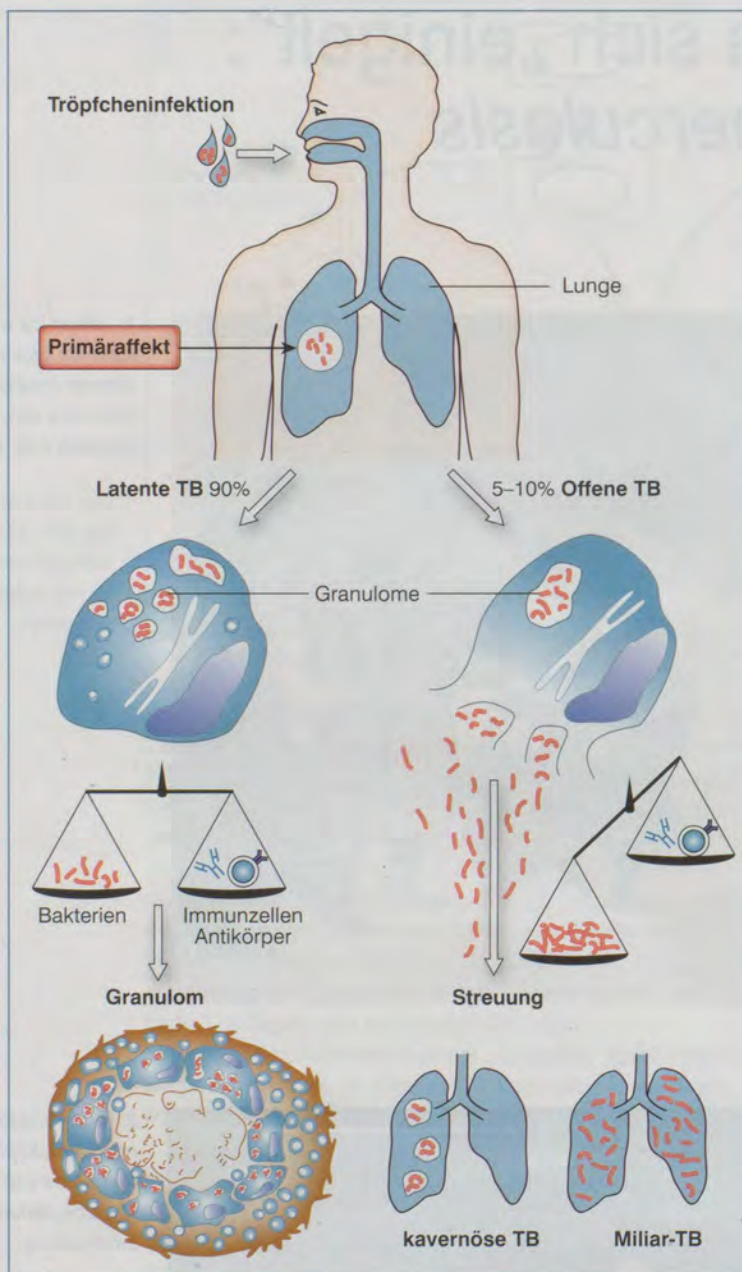


1: „Wenn ick will, kann ick Blut in den Schnee spucken!“ (Karikatur von Heinrich Zille 1903)



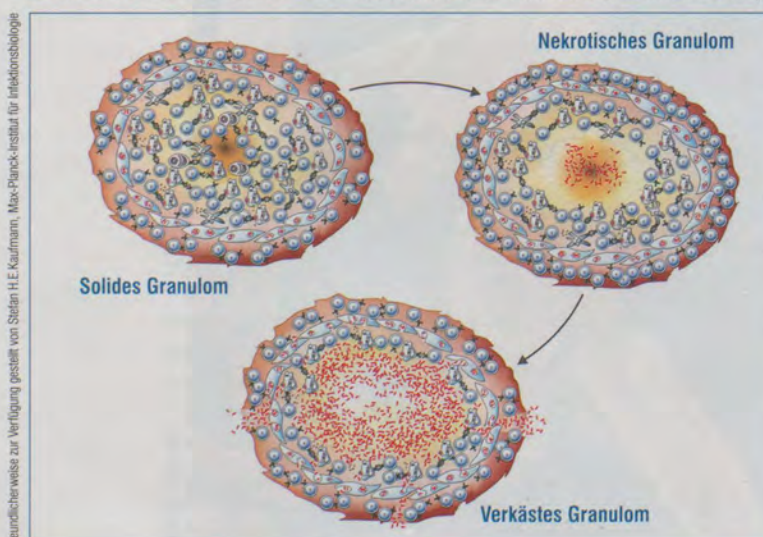
2: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von *Mycobacterium tuberculosis*

Foto: J. Carr/CDC



3: Entwicklungswege der Tuberkulose (verändert aus Bange u. a. 2012, S. 344)

4: Stadien eines Granuloms bei fortschreitender Tuberkulose (Kaufmann 2011)



dungsfördernde Substanzen ab, die andere Abwehrzellen anlocken. Dadurch entsteht ein lokal begrenzter Entzündungsherd. Daraus können sich je nach Zustand des Immunsystems zwei Tuberkulose-Formen entwickeln (Abb. 3):

1. Latente Tuberkulose: Über 90% aller Infektionen verbleiben im Stadium des Primäraffekts. Die angelockten Abwehrzellen können die Bakterien zwar nicht eliminieren, aber in Schach halten, indem sie den Entzündungsherd eindämmen. Dabei entstehen sogenannte Granulome (Abb. 4): knötchenförmige Geschwulste, die aus einer verfestigten Ansammlung von infizierten Makrophagen und T-Lymphozyten (vor allem T-Helferzellen) bestehen. Die T-Lymphozyten sorgen dafür, dass die Makrophagen die phagozytierten Bakterien an der weiteren Vermehrung hindern. Dadurch wird die Infektion zwar eingedämmt, aber nicht beseitigt. Ein Granulom bietet den Bakterien einen idealen Lebensraum, ohne den Infizierten ernsthaft zu schaden.

2. Offene Tuberkulose: Bei immungeschwächten Menschen sind die Abwehrzellen nicht in der Lage, die Vermehrung der Bakterien einzudämmen. Wiederum entstehen Granulome, aber in ihrem Inneren entwickelt sich ein Kern aus toten Zellen, in dem sich die Erreger vermehren. Später entsteht im Kerninneren eine käsige Masse aus zerfallenen Wirtszellen und abgestorbenen Keimen, die sich zunehmend verflüssigt. Daraus können vermehrungsfähige Bakterien abwandern und weiteres Lungengewebe und über den Blutkreislauf auch andere Organe befallen (z. B. Leber und Knochenmark). Auch in diesen Organen entstehen dann Granulome, die die Größe von Hirsekörnern erreichen (Miliar-TB, von millium, lat. = Hirsekorn).

In der Lunge entstehen dagegen größere Hohlräume. Diese Kavernen sind im Röntgenbild sichtbar (Abb. 5). Die Bakterien wandern bis in die Alveolen, aus denen sie beim Husten wieder in die Umgebung versprüht und von anderen Menschen eingeatmet werden.

Was sind die Krankheitssymptome?

Die Krankheitssymptome der offenen TB sind zunächst unspezifisch: chronisches Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust. Mit zunehmender Zerstörung des Lungengewebes durch die Kavernenbildung nimmt ein anfangs leichter Husten an Stärke zu und wird „produktiv“, d. h. Absonderungen der Atemwegsschleimhaut werden zusammen mit Krankheitserregern ausgehustet (Sputum). Wird dabei ein Blutgefäß verletzt, kann der Auswurf blutig sein.

Bei 10% der Patienten befallen die Bakterien auch das Rippenfell, was Schmerzen verursacht, sowie die Lymphknoten im Bereich von Hals, Zunge und Achseln, die sich schmerzlos vergrößern. Ist die Wirbelsäule betroffen, treten Rückenschmerzen auf. 20% der Patienten leiden unter chro-

Nekrose

Als Nekrose wird der krankhafte Untergang von Zellen im lebenden Organismus bezeichnet. Dabei wird Zellplasma frei, das Entzündungsreaktionen auslöst. Im Gegensatz dazu ist die **Apoptose** ein genetisch kontrollierter „Selbstmord“ von alten oder entarteten Zellen, der daher als programmierter Zelltod bezeichnet wird.

nischen Bauchschmerzen, Übelkeit und Durchfällen. Wird die Gehirnhaut infiziert, treten die charakteristischen Symptome einer Hirnhautentzündung auf: Kopfschmerzen, Übelkeit, Bewusstseinsstörungen und neurologische Ausfälle.

Wie wird der Krankheitserreger übertragen?

Die Bakterien werden ausschließlich von Mensch zu Mensch durch erregerrhaltige Tröpfchen in der Atemluft übertragen. Nach Schätzungen steckt in Deutschland jeder Patient mit offener TB zwei bis zehn Personen an. In anderen Ländern mit schlechterer medizinischer Versorgung ist die Quote deutlich größer. Bereits wenige Erreger können eine Infektion auslösen.

Wie häufig kommt die Krankheit vor?

In Deutschland sind die Fallzahlen auf etwa 4000 Neuerkrankungen und 150 Todesfälle pro Jahr gesunken. Die WHO geht allerdings weltweit von über 9 Millionen Neuerkrankungen und etwa 2 Millionen Todesfällen pro Jahr aus, die regional unterschiedlich verteilt sind (Abb. 6): Mehr als 80 % der TB-Fälle kommen in Südostasien und in Afrika südlich der Sahara vor. Insgesamt gilt ein Drittel der Weltbevölkerung als latent infiziert!

In den afrikanischen Ländern wird die Ausbreitung durch eine Co-Infektion mit HIV begünstigt. Das gilt auch für die Nachfolgestaaten der ehemaligen Sowjetunion (vor allem Russland), in denen seit 1990 die Patientenzahlen alarmierend angestiegen sind. Dort kommt erschwerend hinzu, dass immer mehr Erreger Resistenzen gegen Antibiotika entwickelt haben, häufig sogar gegen mehrere.

Wie wird die Krankheit behandelt?

Um die Erreger möglichst schnell und vollständig zu vernichten und der Entwicklung von Resistenzen vorzubeugen, wird die Krankheit mit vier verschiedenen Antibiotika gleichzeitig behandelt. Der Erfolg dieser Kombinationstherapie wird monatlich durch die Suche nach Erregern im Sputum überprüft.



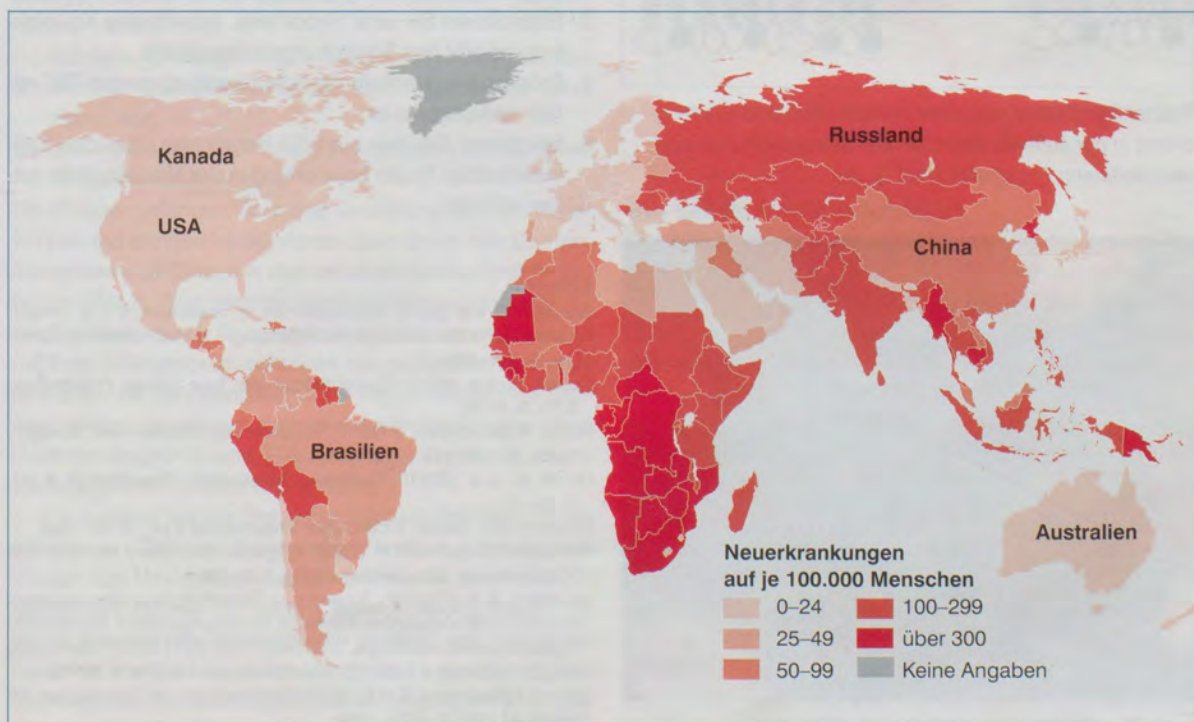
5: TB-Lunge mit deutlich sichtbaren Kavernen

Große Hoffnungen setzt man auf den Wirkstoff Cyclohexyl-*griselimycin*. Er verhindert, dass die DNA-Polymerase an die DNA des Tuberkulose-Erregers bindet und unterdrückt dadurch deren Aktivität. So kann weder eine DNA-Replikation noch eine DNA-Reparatur stattfinden und die bakteriellen Erreger können sich im Körper nicht mehr vermehren.

Auch der Säureblocker *Lanzoprazol*, der gegen Magengeschwüre verschrieben wird, gilt als potenzielles TB-Medikament. Er bewirkt die Hemmung eines Enzyms, das für die Energiegewinnung der Bakterien notwendig ist.

Gibt es eine Impfung?

Der Impfstoff enthält einen lebenden, aber abgeschwächten Stamm des engverwandten Krankheitserregers *Mycobacterium bovis*, der TB bei Rindern auslöst (*bovis*, lat. = Rind). Er wird nach seinen Entwicklern *Bacille Calmette*



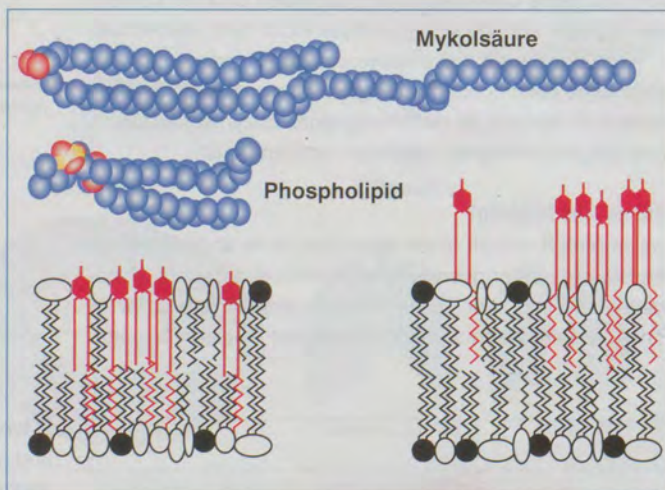
6: Weltweite Verbreitung und Häufigkeit der Tuberkulose (Stand: 2010)

Die Tuberkulose in Literatur und Musik

Um 1900 starb in Europa jeder vierte Erwachsene an Tuberkulose. Im Kreis der Künstler und Intellektuellen kursierte das Klischeebild eines bleichen, ausgezehnten Genies mit feberglänzenden Augen, das durch die Krankheit körperlich geschwächt in eine spirituelle Welt hinübergleitet. Doch das reale Leben sah weniger romantisch aus.

„Ein Husten ganz ohne Lust und Liebe, der nicht in rechten Stößen geschah, sondern nur wie schauerlich kraftloses Wühlen im Brei organischer Auflösung klang.“ So bereibt Thomas Mann in seinem Roman „Der Zauberberg“ 1924 das Endstadium der Tuberkulose. Das Buch spielt in einem Schweizer Lungensanatorium. Inspiriert wurde Mann durch den realen Aufenthalt seiner an Tuberkulose erkrankten Frau Katja im Luftkurort Davos.

Auch der Roman „Die Kamiliendame“ von Alexandre Dumas d. J. hat eine reale Vorlage: Alphonsine Plessis. Dumas verliebte sich in die Liebesdienerin, zog sich aber zurück, weil sein Vermögen für ihre Ansprüche nicht ausreichte. Die Kurtisane starb mit 23 Jahren an Tuberkulose. Sie wurde auf dem Pariser Montmartre begraben. Der Roman lieferte die Vorlage für die Oper „La Traviata“ (1853) von Giuseppe Verdi.



7: Vergleich einer Mykolsäure mit einem Phospholipid und ihre mögliche Anordnung in der äußeren Membran der bakteriellen Zellwand (verändert aus Hoffmann/Engelhardt 2009, S. 32)



8: Kulturen von *Mycobacterium tuberculosis* auf Nährboden

Guérin, kurz BCG, bezeichnet. Der Impfstoff wird in die Haut geimpft. An der Impfstelle entwickelt sich ein kleines Geschwür, in dem man den Impfstoffkeim nachweisen kann. In Deutschland wird eine Impfung inzwischen wegen möglicher Nebenwirkungen und der geringen Schutzwirkung nicht mehr empfohlen.

Was kann man sonst vorbeugend tun?

Hier sind vor allem die Erkrankten gefragt! Nur wenn Personen mit Verdacht auf offene TB und vor allem TB-Kranke isoliert und sofort therapiert werden, lässt sich die Infektionskette unterbrechen. Zur Desinfektion eignen sich nur bestimmte Produkte, da die Bakterien gegen viele der herkömmlichen Desinfektionsmittel widerstandsfähig sind.

Was ist das biologisch-medizinisch Besondere an diesem Krankheitserreger?

Sowohl die Pathogenität, die Widerstandsfähigkeit wie auch die Antibiotikaresistenzen beruhen weitgehend auf der ungewöhnlichen Zusammensetzung der Zellwand, die durch Mykolsäuren sehr effektiv abgedichtet wird (Abb. 7). Dadurch sind die Bakterien unempfindlich gegenüber Umwelteinflüssen wie Säuren, Austrocknung und Kälte. Außerdem verhindert der wachsartige Überzug, dass die Erreger nach der Phagocytose durch Makrophagen von lysosomalen Enzymen abgetötet werden. Das führt bei den meisten Infizierten zu einer latenten TB, bei der die Erreger jahre- und jahrzehntelang unentdeckt im Körper verbleiben. Eine latente Tuberkulose kann bei Schwächung der Abwehr jederzeit in eine offene TB umschlagen kann.

Auch die Antibiotikaresistenzen beruhen bei *Mycobacterium tuberculosis* größtenteils darauf, dass die Wirkstoffe gar nicht erst in die Bakterienzellen gelangen.

Aufgaben

1. Erläutern Sie, weshalb die Tuberkulose manchmal als „soziale Krankheit“ bezeichnet wird.
2. Begründen Sie, weshalb Mykobakterien auf flüssigen Kulturmedien wie Schimmelpilze aussehen.
3. Formulieren Sie eine Hypothese, warum eine Ko-Infektion mit HIV das Erkrankungsrisiko erhöht.
4. Erörtern Sie, weshalb die Schutzimpfung gegen TBC relativ wirkungslos ist.
5. Skizzieren Sie, wie man die Kenntnisse über den Zellaufbau für die Entwicklung neuer Medikamente nutzen könnte.

Literatur

- Bange, F.-C. u. a. (2012): Mykobakterien. In: Suerbaum, S. u. a. (Hrsg.): Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Berlin/Heidelberg: Springer, S. 341–355
- Castell, S. u. a. (2011): Epidemiologie der Tuberkulose. Pneumologie 8 (1), S. 9–16
- Halter, H./Schedrowa, I. (2001): Rückkehr der „weißen Pest“. Spiegel, Heft 4, S. 174–177
- Hauer, B. u. a. (2011): Resistente Tuberkulose. Pneumologie 8 (1), S. 25–31
- Hauer, B. u. a. (2005): Tuberkulose. Pneumologie 2 (4), S. 291–306
- Hoffmann, I./Engelhardt, H. (2009): Eingehüllt: die äußere Membran von Mykobakterien. Biospektrum 15 (1), S. 31–33
- Kaufmann, S. H. E. (2011): Tuberkulose: Forschung über eine vergessene, aber nicht vergangene Krankheit. Forschungsbericht. Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie. URL: www.mpg.de/1156592/Tuberkulose
- Lawn, D. S./Zumla, A. I. (2011): Tuberculosis. Lancet 378, S. 57–72
- Ulrichs, T./Kaufmann, S. H. E. (2003): Immunologie der Tuberkulose. Internist 44 (11), S. 1374–1384

Gallensteine als „ökologische Nische“: *Salmonella Typhi*

Eine 77-jährige Frau aus Pennsylvania (USA) klagt über Bauchschmerzen, Blähungen, Erbrechen und Fieber. Die Diagnose: Gallensteine. Die Gallenblase wird operativ entfernt. Bei deren bakteriologischen Untersuchung wird *Salmonella Typhi* entdeckt. Sofort werden Stuhlproben entnommen und eine Antibiotika-Therapie eingeleitet. Erst nach einem halben Jahr sind im Stuhl keine Erreger mehr nachweisbar. Nach langem Nachdenken hat sich die Patientin daran erinnert, dass sie vor 52 Jahren an Typhus erkrankt war.

Woher kommt die Bezeichnung des Krankheitserregers?

Der Gattungsname geht auf den US-amerikanischen Tierarzt Salmon zurück, dem 1885 die Isolierung des Erregers der Schweine-Cholera (*Salmonella choleraesuis*) gelungen war. Der Artnamen weist auf die Krankheit, die der Erreger verursacht: Typhus (typhos, griech. = Rauch, Dampf, benebelt). Die Bezeichnung spielt auf die neurologischen Symptome der Krankheit an, die früher als „Nervenfieber“ bekannt war. Im Englischen spricht man von „typhoid fever“.

Wissenschaftlich vollständig heißt der Erreger *Salmonella enterica ssp. enterica* Serovar *Typhi*. Es handelt sich also um eine Untergruppe von Salmonellen, die den Darm befallen. Die meisten anderen Salmonellen verursachen nur Durchfallerkrankungen – übrigens häufig nach dem Verzehr von Speiseeis.

Was weiß man über den Krankheitserreger?

Salmonella Typhi ist ein begeißeltes Stäbchen-Bakterium (Abb. 1), das sich durch den Besitz von drei Pathogenitätsfaktoren auszeichnet:

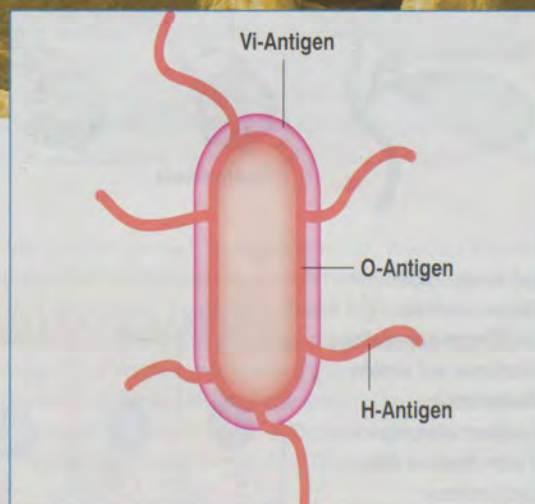
- (1) **Adhäsion (O-Antigen)** zum Anlagern an die Wirtszellen,
- (2) **Invasin (H-Antigen)** für das Eindringen in die Wirtszellen und,
- (3) eine **Kohlenhydrat-Kapsel (Vi-Antigen)** auf der Oberfläche der Bakterien.

Die Erreger gelangen über das Verdauungssystem in den Körper und dringen im Dünndarm über Zellen des Darmmucosystems (M-Zellen) in das darunterliegende Bindegewebe ein (Abb. 2). Dort nehmen lokale Makrophagen einen Teil der Bakterien durch Phagozytose auf: Sie umschließen sie mit ihrer Zellmembran, schnüren die gebildeten Vesikel ab und leiten sie ins Zellinnere. Doch statt in diesen Phagosomen verdaut zu werden, vermehren sich die Erreger darin. Dadurch werden B- und T-Lymphozyten angelockt und es kommt zu einer lokalen Entzündung.

Ein anderer Teil der Bakterien wird mit dem Blut zu verschiedenen Organen transportiert. Auch dort werden die Erreger von Makrophagen aufgenommen, in denen sie sich vermehren. Haben die Erreger eine „kritische Masse“ erreicht, werden die Makrophagen zerstört und die neuen Bakterien ins Blut freigesetzt. Mit der Zeit entwickeln sich in den Organen Gewebeknoten aus Makrophagen und Lymphozyten, die Thyphome genannt werden.



Foto: NABD



1: *Salmonella Typhi*
(a) EM-Aufnahme,
(b) Pathogenitätsfaktoren

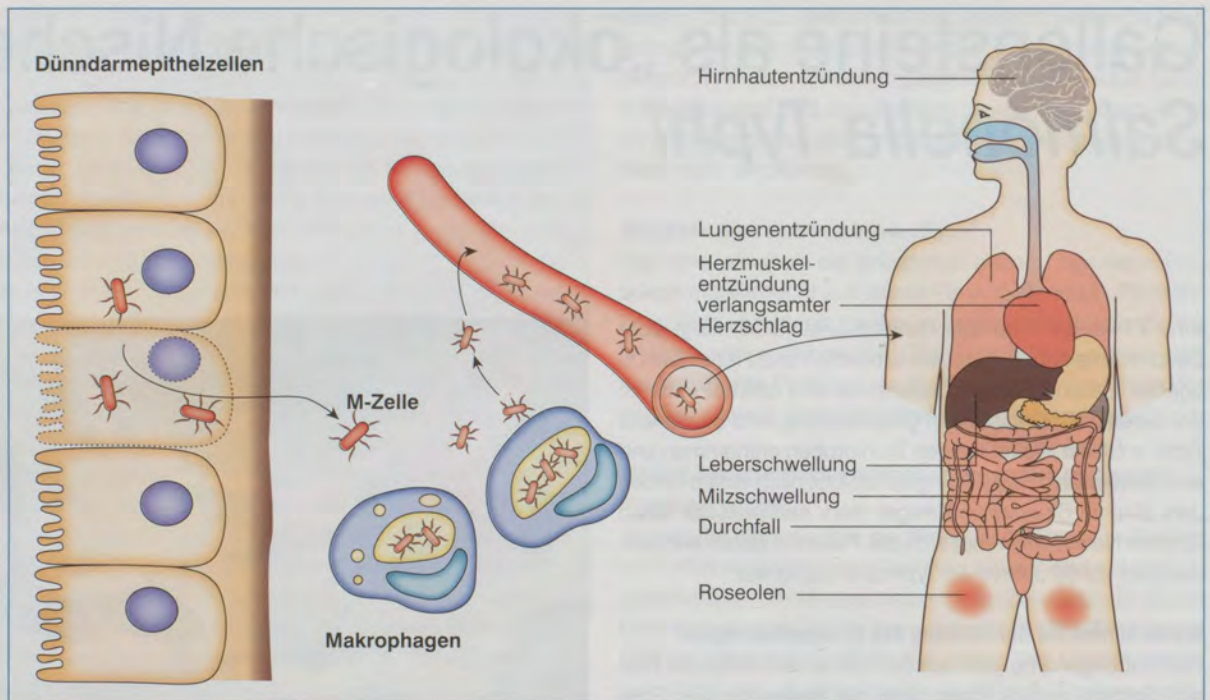
Was sind die Krankheitssymptome?

Die Krankheit verläuft in drei Phasen. In der **ersten Phase** (Inkubationszeit, 10–21 Tage) vermehren sich Erreger in den Makrophagen, ohne dass Symptome auftreten. In der **zweiten Phase** entwickelt sich ansteigend hohes Fieber, das mit Bewusstseinsstörungen einhergeht. Der Puls ist niedriger, als man bei hohem Fieber erwarten würde. In der **dritten Phase** führt die Tryphom-Bildung in den befallenen Organen meist zu sichtbaren Symptomen: In der Haut bilden sich lokale Rötungen (Roseolen), die von bakterienhaltigen Blutgerinnseln herrühren. Außerdem kommt es zu breiigen Durchfällen. Diese Phase dauert etwa eine Woche. Danach fällt die Fieberkurve ab und die Symptome verschwinden langsam.

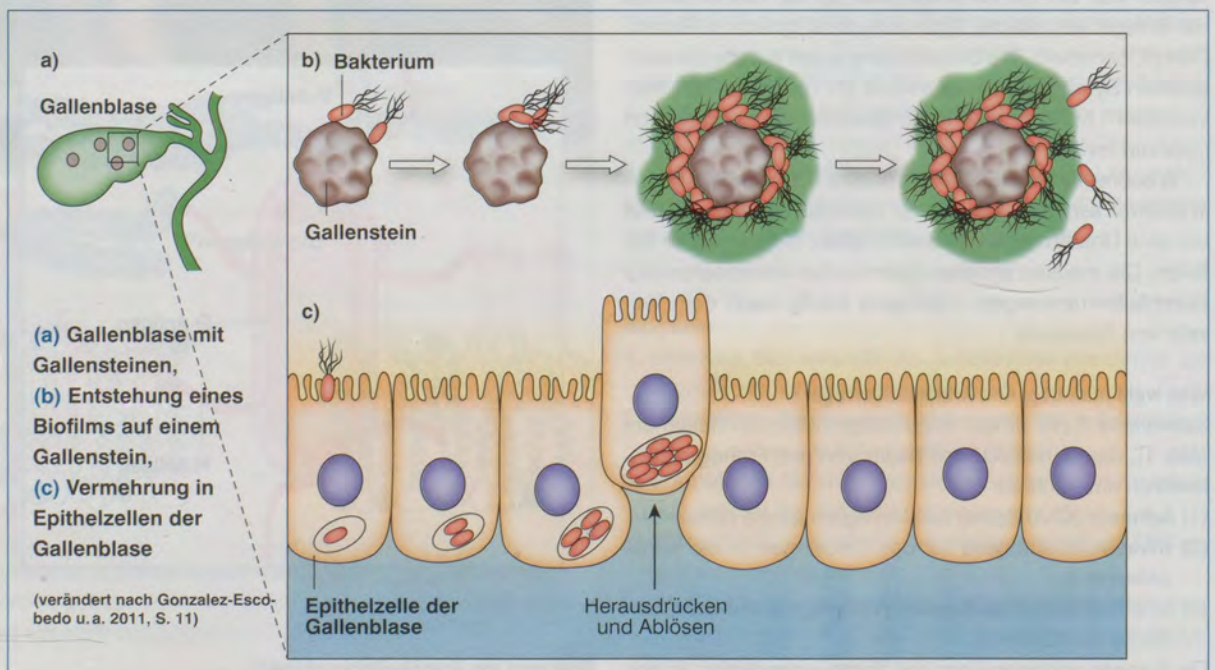
Wie wird der Krankheitserreger übertragen?

Salmonella Typhi wird von Mensch zu Mensch „fäkal-oral“ übertragen, d. h. durch mit menschlichen Fäkalien verunrei-

2: Pathogenese und Krankheitssymptome von Typhus (verändert nach Suerbaum u. a. 2012, S. 246)



3: Überdauerung von *Salmonella Typhi* in der Gallenblase



nigte Lebensmittel und Trinkwasser. Dieser Zusammenhang ist seit Ende des 19. Jahrhunderts bekannt (► **Kasten**). Die Ausscheidung der Erreger erfolgt über den Stuhl und über Urin. Die minimale Infektionsdosis ist sehr klein. Je mehr Keime aufgenommen werden, desto kürzer ist die symptomlose Inkubationszeit.

Wie häufig kommt die Krankheit vor?

Wegen der dort vorherrschenden ungünstigen hygienischen Verhältnisse ist Typhus eine Krankheit der Entwicklungsländer. Hier erkranken jährlich mehr als 20 Millionen Menschen, hauptsächlich Kinder. Ohne Behandlung würde jeder fünfte Erkrankte sterben. In den Industriestaaten sind überwiegend Reisende betroffen, die aus Entwicklungsländern zurückkehren.

Wie wird die Krankheit behandelt?

Die Erreger werden mit Antibiotika bekämpft. Die Behandlung ist nicht immer erfolgreich, weil (1) oft nicht alle Bakterien abgetötet werden und (2) die Erreger zunehmend Resistenzen gegen die eingesetzten Antibiotika entwickeln. Inzwischen sind bis zu 60 % der Erreger mehrfachresistent.

Gibt es eine Impfung?

Es stehen zwei Impfstoffe zur Verfügung:

- Der orale Lebendimpfstoff wird dreimal als magensaftresistente Kapsel im Abstand von zwei Tagen eingenommen. Er gilt als gut verträglich und soll etwa 60 % der Geimpften für mindestens ein Jahr Schutz verleihen. Bei bestehendem Risiko sollte nach einem Jahr eine Auffrischung durchgeführt werden.

Die Bekämpfung des Typhus

Vortrag von Prof. Dr. Robert Koch, Direktor des Instituts für Infektionskrankheiten, gehalten vor dem Wissenschaftlichen Senat in der Kaiser-Wilhelms-Akademie am 28. November 1902

Meine Herren! Dass der Typhus eine der gefährlichsten Kriegsseuchen ist, ist Ihnen allen bekannt. Ich brauche nur daran zu erinnern, dass im Deutsch-Französischen Krieg in unserer Armee über 73.000 Erkrankungen und gegen 9.000 Todesfälle an Typhus vorkamen. Der Typhus spielt aber auch in Friedenszeiten eine gewisse Rolle in der Armee. Die Mortalitätsziffer desselben steht an dritter Stufe. Bekanntlich ist die Tuberkulose diejenige Krankheit, welche die meisten Opfer erfordert; dann kommt die Pneumonie, an dritter Stelle folgt der Typhus.

Allerdings hat die Typhussterblichkeit in der Armee in den letzten Jahrzehnten ganz erheblich abgenommen. Wir können ungefähr rechnen, dass sie auf ein Viertel heruntergegangen ist seit dem Anfang der

1880er Jahre. Zum Teil hat das darin seinen Grund, dass man sich von Seiten der Militärverwaltung außerordentliche Mühe gegeben hat, alle diejenigen Missstände wegzuschaffen, die früher zu Typhusausbrüchen Veranlassung gaben.

Aber zum großen Teil liegt es auch daran, dass der Typhus in unseren Großstädten, selbst in den Mittelstädten, ganz erheblich abgenommen hat, stellenweise sogar fast verschwunden ist. Das hängt davon ab, dass sich die sanitären Verhältnisse in unseren größeren Städten in den letzten Jahrzehnten außerordentlich verbessert haben. Fast überall ist eine gute Trinkwasserversorgung und Kanalisation eingeführt, und wir wissen ja, dass der Typhus eine Krankheit ist, deren Verbreitung hauptsächlich, ich möchte sagen, fast ganz von der Art und Weise abhängt, wie man mit den Fäkalien verfährt. Die Fäkalien sind dasjenige Objekt, durch welches die Typhusbazillen aus dem menschlichen Körper in die Außenwelt geschafft und nun überall hin verbreitet



werden. Also wenn die Fäkalien, wie das in kanalisierten Städten der Fall ist, sofort aus dem Hause herausgespült werden in Kanäle, welche oft auf große Entfernungen abgeleitet werden, dann können die Typhusbazillen mit dem menschlichen Körper nicht mehr in Berührung kommen, und es kommt nicht mehr zur Infektion. Der Typhus muss unter solchen Verhältnissen also mehr oder weniger

- Der injizierte Impfstoff aus hochgereinigtem Vi-Antigen soll ebenfalls gut verträglich sein und nach einmaliger Gabe ebenfalls etwa 60 % der Geimpften bis zu 3 Jahren Infektionsschutz bieten.

Was kann man sonst vorbeugend tun?

Wer nach Asien, Lateinamerika, in den Vorderen Orient und in bestimmte Gebiete Afrikas reist, sollte sich freiwillig impfen lassen. Verpflichtend für die Einreisegenehmigung ist eine solche Impfung nicht. Zudem gilt auf Reisen in diesen Ländern: Nur abgekochtes Wasser oder Mineralwasser aus Flaschen trinken, Salate und ungeschältes Obst meiden.

Was ist das biologisch-medizinisch Besondere an diesem Krankheitserreger?

Etwa 10 % der Typhus-Patienten scheiden noch bis zu drei Monaten Erreger aus und etwa 5 % werden zu „Dauerausscheidern“: Sie setzen noch Jahrzehnte nach der Erkrankung Erreger frei. Da die Dauerausscheider keine Symptome zeigen, sind sie schwer auszumachen.

Die Bakterien überleben in der Gallenblase. Begünstigt durch die Gallenflüssigkeit bilden Typhus-Bakterien auf den Gallensteinen einen Biofilm, an dem weitere Mikroorganismen beteiligt sind (Abb. 3). Alle Mikroben zusammen bauen eine Schutzschicht auf, die sie vor den Angriffen des Immunsystems schützt. Haben die Biofilme eine bestimmte Dicke erreicht, lösen sich Bakterien davon ab und gelangen mit Gallenflüssigkeit in den Dünndarm und weiter in den Stuhl.

Die Erreger können auch in der Gallenblase überdauern, indem sie die Epithelzellen infizieren. Innerhalb dieser Zel-

len vermehren sie sich in Phagosomen. Werden infizierte Epithelzellen im Rahmen der Zellerneuerung abgestoßen, werden die Erreger freigesetzt. Diese können dann entweder weitere Epithelzellen befallen oder werden mit Gallenflüssigkeit ins Verdauungssystem gespült.

Die derzeit einzige Maßnahme gegen Dauerausscheider ist die operative Entfernung der Gallenblase, am besten in Kombination mit einer Antibiotika-Therapie.

Aufgaben

1. Erläutern Sie, über welche Eigenschaft der Erreger verfügen muss, damit er sich in den Makrophagen vermehren kann.
2. Begründen Sie, warum Antibiotika bei Dauerausscheidern nicht in der Lage sind, die Bakterien auszumerzen.
3. Erklären Sie, durch welche grundsätzlichen Maßnahmen man in den Entwicklungsländern die Anzahl der Typhus-Infektionen reduzieren kann.

Literatur

- Gonzalez-Escobedo, G. u. a. (2011): Chronic and acute infection of the gall bladder by *Salmonella Typhi*: understanding the carrier state. *Nature Reviews Microbiology* 9 (1), S. 9–14
- Prouty, A. M. u. a. (2002): Biofilm formation and interaction with the surfaces of gallstones by *Salmonella spp.* *Infection and Immunity* 70 (5), S. 2640–2649
- Shpargel, J. S. (1985): *Salmonella typhi* carrier state 52 years after illness with typhoid fever: A case study. *American Journal of Infection Control* 13(3), S. 122–123
- Suerbaum, S. u. a. (2012): Typhöse Salmonellen. In: Suerbaum, S. u. a. (Hrsg.): *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. Berlin/Heidelberg: Springer, S. 245–248

Ein Parasit, der das Immunsystem austrickst: *Plasmodium falciparum*

Ein 36-jähriger Deutscher war von seiner Firma für ein halbes Jahr für Montagearbeiten nach Ghana geschickt worden. In den letzten Wochen seines Afrikaaufenthalts hatte der Mann manchmal Halsschmerzen, ihm fröstelte und ihm war übel. Er deutete die Symptome als grippalen Effekt. Beim Heimflug hatte er keine Beschwerden, doch drei Tage nach seiner Rückkehr erkrankte er mit Kopfschmerzen, Übelkeit, Gliederschmerzen und hohem Fieber. Gripemittel blieben wirkungslos. Als der Patient Fieberschübe bis 41 °C, Schüttelfrost, Schweißausbrüche und Schmerzen im Oberbauch bekam, wurde er ins Krankenhaus eingewiesen. Seine Augen waren leicht gelblich verfärbt, Leber und Milz vergrößert. Im Blutaussstrich fand man viele typische Ringe von *Plasmodium falciparum* und einzelne sichelartige Formen. Damit war die Diagnose klar: **Malaria tropica**.

Woher kommt die Bezeichnung des Krankheitserregers?

Nach den Entdeckungen von Pasteur und Koch glaubte man, dass auch Malaria durch ein Bakterium verursacht werde, und nannte es *Bacillus malariae*. Protozoen als Er-

reger der Malaria wurden erstmals 1880 von einem französischen Militärarzt unter der Bezeichnung *Oscillaria malariae* beschrieben. Der aktuelle Gattungsname *Plasmodium* wurde 1885 von italienischen Mikrobiologen eingeführt. Der Name bezieht sich auf anfärbbare Einschlüsse in den roten Blutzellen von Malariakranken (Abb. 1a und b).

Erreger der gefährlichsten Malaria-Form, der *Malaria tropica*, ist *Plasmodium falciparum*. Die Art-Bezeichnung leitet sich vom lateinischen Wort „*falx*“ für Sichel ab und bezieht sich auf die sichelförmige Gestalt der Gametozyten.

Was weiß man über den Krankheitserreger?

Einzeller der Gattung *Plasmodium* gehören vermutlich zu den ältesten Parasiten des Menschen. Sie vermehren sich in roten Blutzellen. *Plasmodium falciparum* durchläuft einen Lebenszyklus mit einem Wirtswechsel zwischen dem Menschen und Stechmücken der Gattung *Anopheles* (Abb. 2). Der Mensch ist nur der Zwischenwirt, die geschlechtliche Vermehrung der Erreger findet in den Mücken statt.

Mit einem Mückenstich gelangen mehrere hundert Parasiten ins Blut. Diese **Sporozoiten** dringen in Leberzellen ein und vermehren sich dort ungeschlechtlich. Nach etwa einer Woche platzen die Leberzellen auf und entlassen ca. 20.000 **Merozoiten** wieder in den Blutkreislauf (Abb. 2, rechts).

Was sind die Krankheitssymptome?

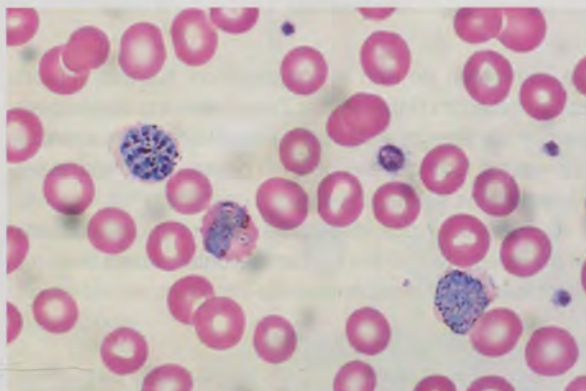
Für die Krankheitssymptome bei *Malaria tropica* sind ausschließlich die Vorgänge während der Vermehrung in den roten Blutzellen verantwortlich; der Befall der Leberzellen verläuft ohne Symptome. Der zyklische Zerfall von roten Blutzellen hat zwei Konsequenzen:

- Es gehen ständig Blutzellen verloren, was im Laufe der Zeit zu einer „Blutarmut“ mit Symptomen wie Leistungsminde- rung, rasche Ermüdung, Schwindel, Ohrensausen, Blässe von Haut und Schleimhaut sowie Gelbfärbung der Haut führt.
- Der Massenerfall von roten Blutzellen führt zur Freiset- zung von parasitären Stoffwechselprodukten und Zelltrüm- mern, auf die das Immunsystem reagiert. Die Abwehrre- aktionen gehen mit Fieber und Gliederschmerzen einher.

Außerdem verstopfen aneinander und an den Gefäßwän- den klebende, infizierte rote Blutzellen die Adern, vor allem die Kapillaren. Das führt zu Durchblutungsstörungen. Die dadurch verschlechterte Sauerstoff- und Nährstoffversor- gung der Organe hat vor allem im Gehirn dramatische Aus- wirkungen – von Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma.

Wie wird der Krankheitserreger übertragen?

Die Erreger werden durch Stechmücken der Gattung *Anopheles* während des Blutsaugens übertragen. Zur Gat- tung gehören etwa 420 Arten, davon gelten weltweit rund 40 Arten als Überträger von Malaria. Männliche und weib- liche *Anopheles*-Mücken ernähren sich hauptsächlich von Pflanzensäften. Die Weibchen benötigen jedoch nach ei- ner Befruchtung zusätzlich eine proteinhaltige Blutmahl-



1a: Befallene rote Blutzellen mit Plasmodien (blau gefärbt);

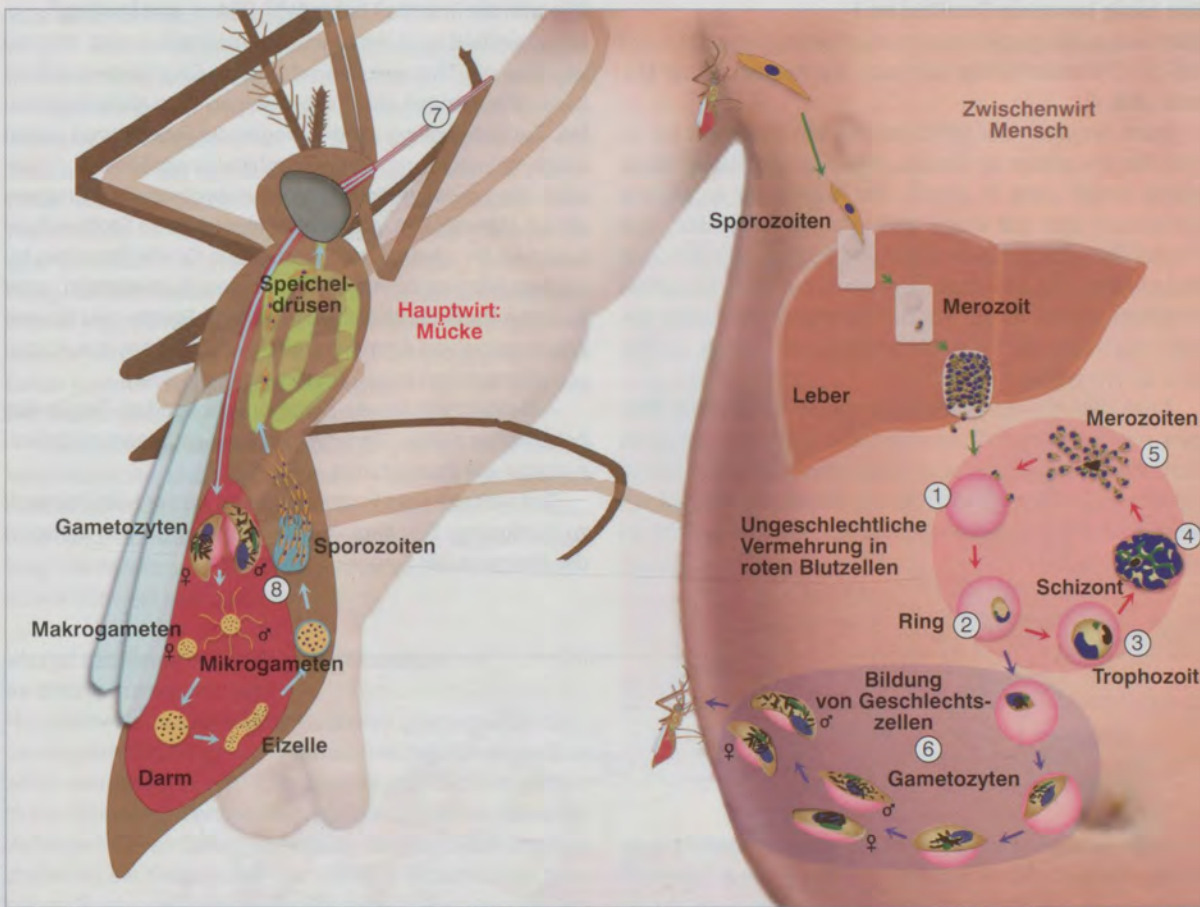


1b: *Plasmodium falciparum*

Foto: E. Uthmann/Wikipedia

Foto: E. Jorgensen

Quelle: La Roche Lab UC Riverside



2: Lebenszyklus von *Plasmodium falciparum*

zeit, damit die Eientwicklung stattfinden kann. Einer der effizientesten und deshalb gefährlichsten Überträger der Malaria ist *Anopheles gambiae*, die in großen Teilen Afrikas südlich der Sahara sowie auf der Arabischen Halbinsel vorkommt (Abb. 3).

Die Stechmücken werden nicht durch süßes Blut angelockt, sondern von ausgeatmetem CO_2 . In der Nähe der Haut spielen Körperwärme und Feuchtigkeit sowie weitere Stoffwechselprodukte eine Rolle: Ammoniak, Milchsäure und Fettsäuren, die über die Haut ausgeschieden werden. Unterschiede im Körpergeruch, die durch Hautbakterien hervorgerufen werden, tragen dazu bei, dass nicht alle Menschen gleich häufig gestochen werden.

3: *Anopheles gambiae*, der gefährlichste Malaria-Überträger



Foto: J. Cathany/CDC

① Einzelne Merozoiten heften sich an Rezeptormoleküle in der Zellmembran von roten Blutzellen, dringen in diese ein und werden in eine Vakuole eingeschlossen.

② Der Merozoit nimmt eine Ringform an und wird damit zu einem **Trophozoiten** (trophos, griech. = Nahrung). Der Ring wächst, indem er sich von abgebautem Hämoglobin ernährt.

③ Im Zytoplasma des Trophozoiten bilden sich eine Pigmentvakuole, in der sich Hämozin aus dem Hämoglobinabbau anreichert, sowie Membransäckchen (ähnlich dem ER).

④ Der Parasit verwandelt sich zum **Schizont** (schizein, griech. = spalten, trennen): Der Zellkern teilt sich und es entstehen bis zu 16 neue Zellkerne, die von Zytoplasma und Zellmembranen umgeben werden und als neue Merozoiten aus dem zentralen Bereich mit der Pigmentvakuole ausknospen.

⑤ Erythrozytenmembran und Vakuolenmembran brechen zusammen und entlassen die neuen Merozoiten in die Blutbahn, wo sie sofort weitere Blutzellen befallen.

⑥ Außer Merozoiten entstehen auch geschlechtliche, sichelartige Formen: weibliche und männliche **Gametozyten**.

⑦ Mit einer Blutmahlzeit nimmt die Stechmücke die Gametozyten auf, die sich in ihrem Darm zu reifen **Gameten** entwickeln.

⑧ Weibliche **Makrogameten** und männliche **Mikrogameten** vereinigen sich. Aus der Zygote entwickeln sich **Sporozoiten**, reichern sich in den Speicheldrüsen der Mücke an und werden bei einer erneuten Blutmahlzeit in den Menschen übertragen.

Wie häufig kommt die Krankheit vor?

Plasmodium falciparum braucht eine Minimaltemperatur von 18–20°C. Danach richtet sich auch die Verbreitung der Malaria (Abb. 4).

Nach Angaben der WHO starben 2013 weltweit bis zu 750.000 Menschen an Malaria. Mehr als die Hälfte davon waren Kinder unter 5 Jahren. Die Anzahl der an Malaria Erkrankten wird auf knapp 200 Millionen geschätzt, das Robert-Koch-Institut geht sogar von 300 bis 500 Millionen Malariafällen pro Jahr aus. Über 90 % der Malariakranken infizieren sich in Afrika. Für 3,2 Milliarden Menschen besteht ein Risiko, für 1,2 Milliarden sogar ein hohes, an Malaria zu erkranken.

Dass viele Malaria-Infizierte bereits im Kindesalter sterben, hat die Selektion verschiedener Varianten von roten Blutzellen (Polymorphismen) begünstigt, die vor der Krankheit schützen. Dazu gehört z. B. die Sichelzellanämie. Auch Menschen mit Blutgruppe 0 erkranken weniger schwer an Malaria.

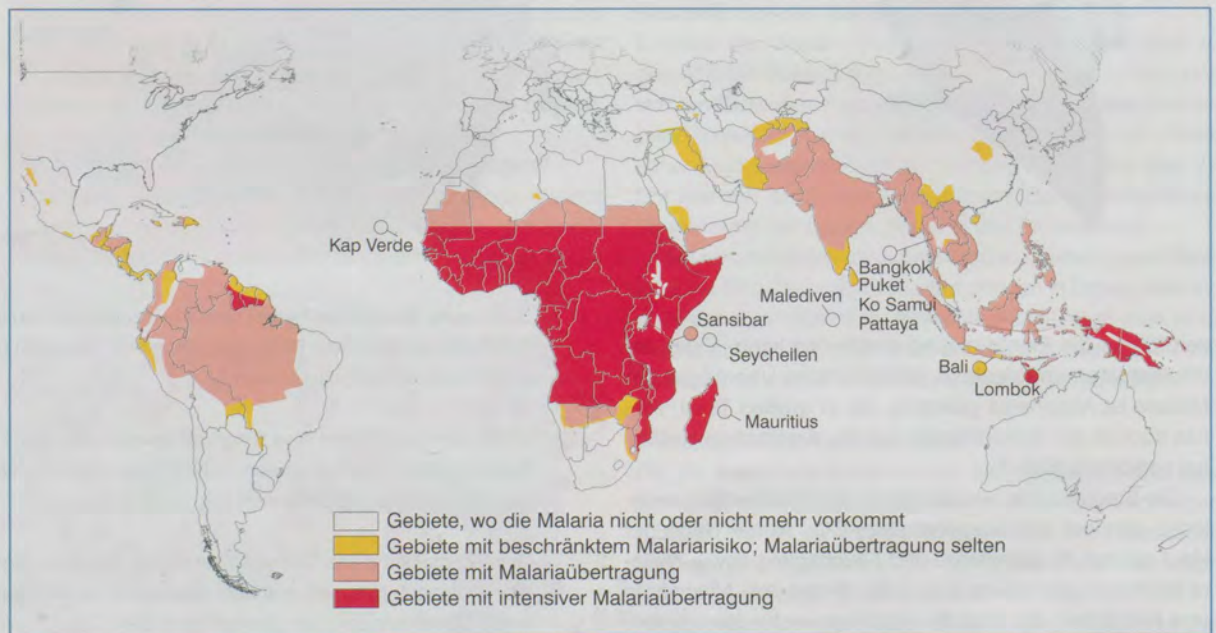
Wie wird die Krankheit behandelt? Gibt es eine Impfung?

Die Krankheit wird mit Medikamenten behandelt. Wichtig ist, dass die Therapie schnell erfolgt. Eine *Malaria tropica* kann unbehandelt innerhalb weniger Tage tödlich verlaufen. Zur Behandlung werden wegen der Resistenzen gegen ältere Wirkstoffe moderne Kombinationspräparate eingesetzt, die entweder die Nukleinsäuresynthese des Erregers stören (Atovaquon), ein Schlüsselenzym im Stoffwechsel hemmen (Proguanil), den Abbau des für die Parasiten toxischen Hämins zu Hämozin hemmen (Lumefantrin), oder toxische Radikale bilden (Artemisinin). Relativ neu ist eine Kombination von Artemisinin mit Piperaquin, das den Abbau von Hämoglobin in den Erythrozyten blockiert.

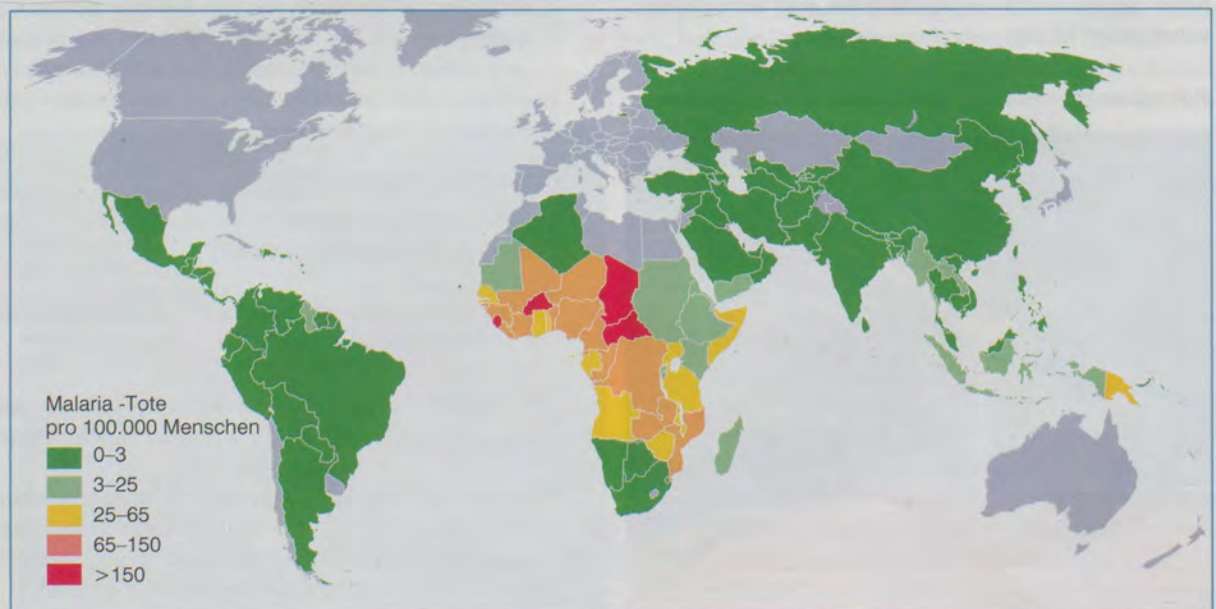
Außerdem werden die Symptome behandelt. Gegen das hohe Fieber helfen Wadenwickel oder fiebersenkende Arzneimittel wie Paracetamol.

Trotz jahrelanger Forschung steht bisher kein Impfstoff zu Verfügung. Das liegt vor allem an der großen Variation der Antigene der Erreger.

4a: Geographische Verbreitung der Malaria (Stand 2014)



4b: Todesfälle pro 100.000 Menschen



Was kann man sonst vorbeugend tun?

Es gibt mehrere Möglichkeiten der Vorbeugung: Wer nicht in einem Malaria-Risikogebiet lebt, kann auf Reisen in solche Gebiete verzichten. Für den, der das nicht will, und vor allem für die Menschen vor Ort steht die Vermeidung von Mückenstichen an oberster Stelle. Dazu gehört das Tragen heller, hautbedeckender Kleidung, der Aufenthalt in Räumen, die durch Fliegengitter, Moskitonetze und Klimaanlage mückensicher sind, und die Behandlung von Bekleidung, Moskitonetzen und Haut mit mückenabweisenden Mitteln (Repellents, z. B. Autan®). Für Reisende in Malaria-Gebiete wird zusätzlich eine Chemoprophylaxe empfohlen. Dabei kommen die gleichen Medikamente zum Einsatz, die bei der Behandlung der Malaria verwendet werden.

Ein weiterer Ansatz der Vorbeugung ist die sogenannte Vektorkontrolle, also die Bekämpfung der Mücken. Um ihre Anzahl zu verringern, werden Insektizide in den Wohnräumen versprüht. Außerdem sind Mückenfallen in der Entwicklung, die Mücken mit Duftstoffen anlocken, die im menschlichen Schweiß vorkommen.

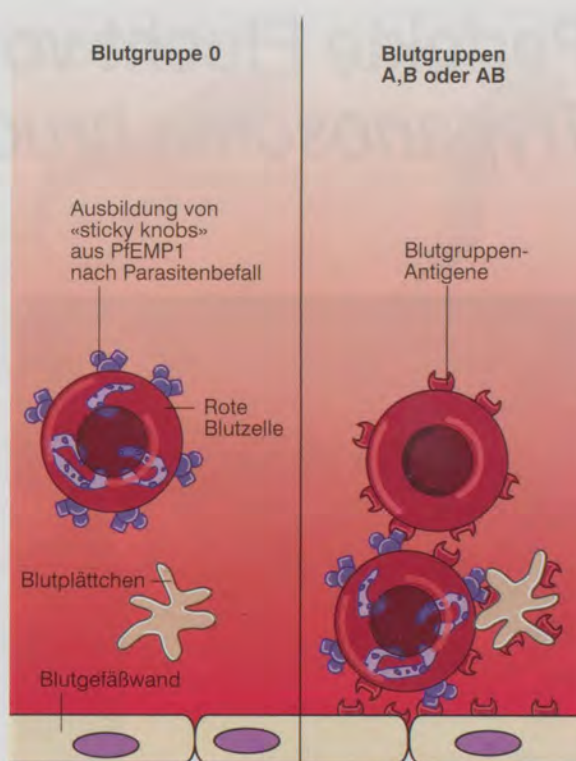
Was ist das biologisch-medizinisch Besondere an diesem Krankheitserreger?

Normalerweise rutschen rote Blutzellen geschmeidig durch die engsten Kapillaren. Von *Plasmodium* befallene rote Blutzellen werden jedoch zu sperrigen Klumpen, die eigentlich in der Milz aussortiert werden müssten. Doch die Parasiten verhindern diesen Selektionsprozess. Im Trophozoit-Stadium stellen sie ein Klebprotein her: PfEMP1 (*Plasmodium falciparum* Erythrocyte Membrane Proteine 1). Daraus gebildete „sticky knobs“ werden in die Membran der roten Blutzellen eingelagert und bewirken, dass die Erythrozyten an den Gefäßwänden und aneinander haften (Blutzell-Rosetten). Befallene Zellen bleiben daher in den Adern stecken und passieren erst verzögert oder gar nicht die Milz.

Das Anheftungsprotein PfEMP1 wirkt normalerweise als Antigen. Das Immunsystem erkennt das Klebprotein als fremd und löst eine Abwehrreaktion gegen befallene Blutzellen aus. Aber die Parasiten verändern ständig die antigenen Eigenschaften des Proteins. Wegen des ständigen Wechsels läuft die gerade aufgebaute Immunreaktion immer wieder ins Leere, weil die Rezeptoren der Immunzellen und die Antikörper nicht mehr zum neuen Antigen passen.

Die Antigenvariation beruht auf einer ständigen Veränderung der Aminosäuresequenz des Anheftungsproteins. Diese schnelle Variation wird nicht von einem einzigen Gen gesteuert, sondern von 60 Genen, die zu einer „Genfamilie“ gehören: den *var*-Genen. Jede Parasitenzelle exprimiert zwar immer nur eines der 60 *var*-Gene und stellt entsprechend nur eine PfEMP1-Variante her. Aber in jeder neuen Generation schaltet der Parasit auf ein neues *var*-Gen um. Das bisher aktive *var*-Gen wird ab- und ein bisher inaktives angeschaltet. Die Entscheidung, welches *var*-Gen aktiviert wird, fällt im Ringstadium. Zunächst werden alle 60 *var*-Gene transkribiert, aber es findet noch keine Proteinbiosynthese statt. Bei der Umwandlung zum Trophozoiten werden alle *var*-Gene bis auf eines abgeschaltet, das nun exprimiert wird. Das Abschalten der 59 ausgeschlossenen *var*-Gene erfolgt durch enzymatischen Abbau der mRNAs.

Die „sticky knobs“ haften an den Blutgruppen-Antigenen in den Membranen infizierten Zellen. Weil Blutzellen der Blutgruppe 0 auf der Oberfläche keine Blutgruppen-Antigene ausbilden, besitzen sie keine guten Anheftungspunkte für das Klebprotein. Daher haften die Erythrozyten kaum



5: Vermutlicher Schutzmechanismus der Blutgruppe 0 bei schwerer Malaria (aus Cserti/Dzik 2007, S. 2254)

an Gefäßwänden und die miteinander verklebten Blutzell-Rosetten sind kleiner und weniger stabil. Deshalb gelangen mehr infizierten Blutzellen in die Milz, wo sie abgebaut werden. Letztlich hat der Malaria-Erreger dazu beigetragen, dass in den feucht-tropischen Gebieten Afrikas und Asiens überwiegend Menschen mit Blutgruppe 0 leben.

Aufgaben

1. Beschreiben Sie zusammenfassend, was die *Malaria tropica* so gefährlich macht.
2. Begründen Sie, weshalb es so schwierig ist, einen Impfstoff gegen *Plasmodium falciparum* zu entwickeln.
3. Recherchieren Sie, wie sich der Klimawandel auf die Verbreitung der Malaria in Deutschland und Europa auswirken wird (Suchworte: Malaria Klimawandel Deutschland).

Literatur

- Bannister, L./Mitchell, G. (2003): The ins, outs and roundabouts of malaria. *Trends in Parasitology* 19 (5), S. 209–213
- Cserti, C. M./Dzik, W. H.: The ABO blood group system and *Plasmodium falciparum* malaria. In: *Blood* 110 (7) 2007, S. 2250–2258
- Greenwood, B. M. u. a. (2005): Malaria. *Lancet* 365, S. 1487–1498
- Miller, L. H. u. a. (2002): The pathogenic basis of malaria. *Nature* 415, 2002, S. 673–679
- Neuhaus, R./Kronberg, I. (2013): Mensch und Malaria: ein evolutionärer Wettlauf. *UB* 37 (389), S. 39–45
- Pasternak, N. D./Dzikowski, R. (2009): PfEMP1: An antigen that plays a key role in the pathogenicity and immune evasion of the malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 41 (7), S. 1463–1466
- Rowe, J. A. u. a. (2007): Blood group O protects against severe *Plasmodium falciparum* malaria through the mechanism of reduced rosetting. *PNAS* 104 (44), S. 17471–17476
- Schneider, A. G. (2006): Parasit als Verwandlungskünstler. *Spektrum* 12, S. 26–28
- Stich, A. u. a. (2000): Die Überlebensstrategie des Malariaerregers. *BiuZ* 30 (4), S. 194–201
- www.who.int/malaria/media/world_malaria_report_2014/en

Perfekte Flucht vor der Abwehr: *Trypanosoma brucei*



Anfang des 19. Jahrhunderts untersuchten Sklavenhändler im westafrikanischen Sierra Leone ihre „Ware“ auf Nackenschwellungen. Dieses nach einem englischen Kolonialarzt benannte „Winterbottom-Zeichen“ galt als erster Hinweis, dass die Sklaven bald in eine „schläfrige Missstimmung“ verfallen und damit für den Verkauf wertlos sein würden. Die Vergrößerung der Lymphknoten im Nackenbereich ist eines der ersten Symptome der Schlafkrankheit. Sie kommt auch bei Rindern vor. Dort wird sie als „Nagana“ bezeichnet. Dieses Zulu-Wort bedeutet „kraftlos, unbrauchbar“. Verursacher der Schlafkrankheit ist *Trypanosoma brucei*.

Woher kommt die Bezeichnung des Krankheitserregers?

Der Gattungsname ist abgeleitet von Trypanon, griech. = Bohrer und Soma, griech. = Körper und bezieht sich auf die Fortbewegungsweise des Erregers. Der Artnamen geht zurück auf den australisch-englischen Arzt und Mikrobiologen Bruce, der 1895 den Erreger erstmals bei Rindern iden-

tifizierte. Kurz darauf wurden Trypanosomen bei Menschen in Feuchtgebieten Westafrikas gefunden, die an der Schlafkrankheit litten. Diese Erreger wurden nach dem Fluss Gambia *Trypanosoma gambiense* genannt. Auch bei Patienten aus Ostafrika fand man Erreger, die nach einer ehemaligen britischen Kolonie als *Trypanosoma rhodesiense* bezeichnet wurden. 1972 fasste man alle drei Arten zu einer unter dem Namen *Trypanosoma brucei* zusammen mit den drei Unterarten *brucei*, *gambiense* und *rhodesiense*. Nur die beiden letzten machen den Menschen krank. Die Unterart *brucei* verursacht die Rinderseuche Nagana.

Was weiß man über den Krankheitserreger?

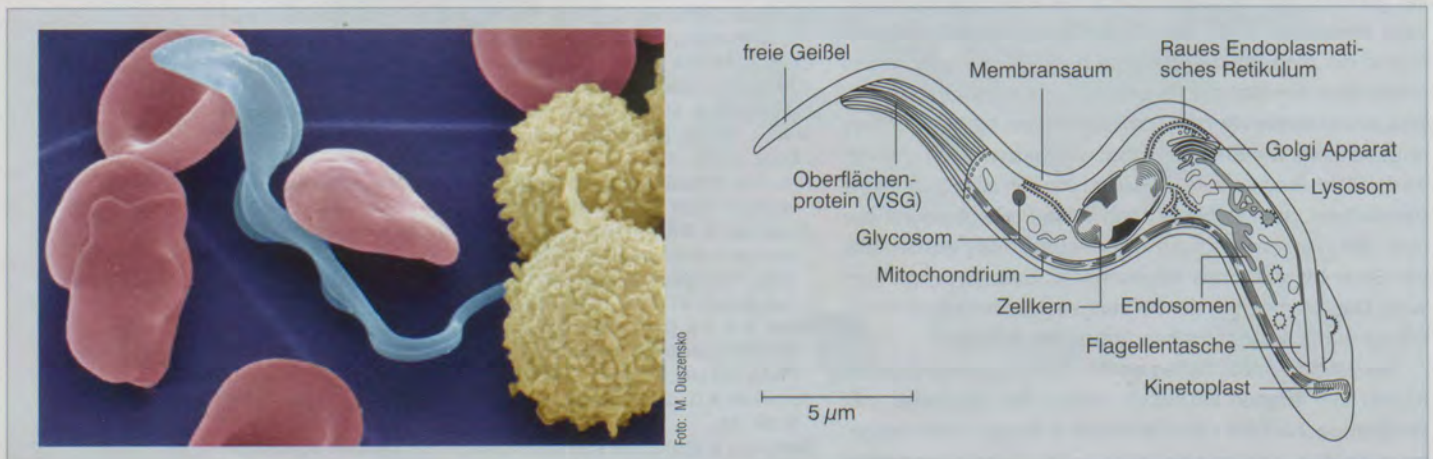
Der Erreger gehört zu Gruppe der Protozoen, ist also ein eukaryotischer Einzeller (Abb. 1). Eine Besonderheit von *Trypanosoma brucei* sind zwei Organellen: der Kinetoplast, eine Ansammlung von DNA-Molekülen innerhalb eines großen, langgestreckten Mitochondriums, und das Glycosom, in dem die Enzyme für die ersten Schritte der Glykolyse untergebracht sind.

Die Vermehrung des Erregers erfolgt extrazellulär im Blut und in der Gewebeflüssigkeit. Der Entwicklungszyklus ist mit einem Wirtswechsel zwischen Mensch und Tsetsefliege verbunden (Abb. 2). Mit dem Stich der Fliege gelangen kompakte **Trypomastigote** (stumpy) in die Blutbahn des Menschen und in sein Lymphgefäßsystem. Dort nehmen sie eine schlanke, bewegliche Form (slender) mit einem freien Geißelende an und vermehren sich durch Längsteilung.

Ein Teil der Erreger dringt ins Nervensystem ein und besiedelt das Gehirn. Ein anderer Teil verwandelt sich in eine gedrungene Form (stumpy) ohne freie Geißel. Sie gelangt beim nächsten Stich in die Tsetsefliege, vermehrt sich in ihrem Darm, verwandelt sich in eine **Epimastigote** und wandert in die Speicheldrüse. Beim nächsten Stich werden erneut Erreger in einen Menschen übertragen.

Die epimastigote Form kommt ausschließlich in der Fliege vor. Nur die Epimastigoten können genetische Informationen

1: *Trypanosoma brucei*
(a) im Lichtmikroskop
(b) Zellstruktur



austauschen. Das Genom von *Trypanosoma brucei* enthält etwa 9.000 Gene, die auf 11 Chromosomen aufgeteilt sind. Die Gene werden nicht einzeln, sondern nur in Gruppen exprimiert. Mehr als 10% der Gene kodieren für das Oberflächenprotein VSG (Variable Surface Glycoproteine).

Was sind die Krankheitssymptome?

Es gibt zwei Formen der Schlafkrankheit: Bei Infektionen mit *Trypanosoma brucei gambiense* ist der Krankheitsverlauf langsamer, mit *Trypanosoma brucei rhodensiense* schneller und heftiger.

Die Krankheit verläuft in drei Phasen:

1. Während der 2- bis 3-wöchigen **Inkubationszeit** treten in der Regel keine Symptome auf – bis auf die Lymphknotenschwellungen, die bereits Winterbottom beschrieben hat.
2. Parallel zur wachsenden Erregerzahl folgt die **hämolympathische Phase**: Das Immunsystem reagiert auf die Eindringlinge, was sich in regelmäßigen Fieberschüben äußert. Der Abwehr weicht der Erreger mit zwei Strategien aus:
(1) An das Oberflächenprotein VSG gebundene Antikörper werden zum Zellenende verlagert und dort phagocytiiert. Der Transport erfolgt „hämodynamisch“, d.h. allein durch die schnelle Bewegung des Erregers.
(2) Das Oberflächenprotein VSG wird ständig verändert, so dass die produzierten Antikörper nicht mehr passen.
3. Schließlich kommt es zur **meningoenzephalitischen Phase**: Die Erreger dringen ins Gehirn ein und verursachen das starke Schlafbedürfnis, das die Schlafkrankheit kennzeichnet. Bei *Trypanosoma brucei gambiense* geschieht dies nach mehreren Monaten, bei *T. b. rhodensiense* schon nach wenigen Wochen. Die Patienten fallen in einen anhaltenden Dämmerzustand. Ohne Behandlung endet die Krankheit immer tödlich.

Wie wird der Krankheitserreger übertragen?

Trypanosoma brucei wird mit dem Stich männlicher und weiblicher Tsetsefliegen (*Glossina*) übertragen (Abb. 3). Die Verbreitungsgebiete der beiden Krankheitsformen (Abb. 4) decken sich mit dem Verbreitungsgebiet der Fliegen. Die ökologischen Nischen der Tsetsefliegen sind die Ursache der geografischen Aufteilung: Während die ostafrikanischen Fliegen vorwiegend in der Nähe von Flussläufen leben, bevorzugen die westafrikanischen Fliegen die Savannen. Aber nicht alle Tsetsefliegen sind Überträger. Das Infektionsrisiko ist regional sehr unterschiedlich und beträgt im Durchschnitt 1:100.

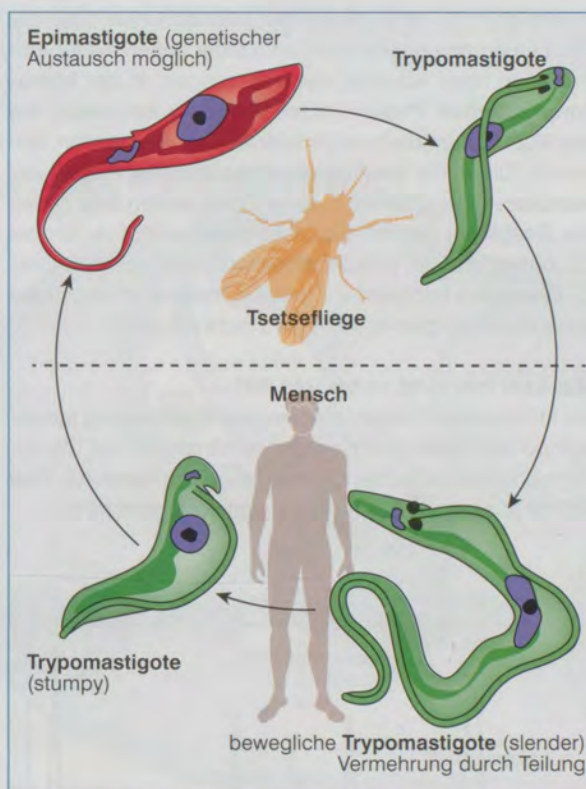
Wie häufig kommt die Krankheit vor?

Die Schlafkrankheit kommt nur im Tropengürtel Afrikas vor. Grenzlinie für beide Formen ist das ostafrikanische Grabensystem. 2009 ging die WHO noch von 10.000 Erkrankten aus, im Jahr 2012 nur noch von 7.200. Mehr als 98% der Fälle von Schlafkrankheit wurden durch *Trypanosoma brucei gambiense* verursacht.

Nach Modellrechnungen wird der Klimawandel das Verbreitungsgebiet der Tsetsefliege verändern – vor allem vergrößern. Derzeit leben etwa 75 Millionen Menschen im Verbreitungsgebiet mit dem Risiko einer Infektion. Bis zum Jahr 2090 könnte noch einmal die gleiche Anzahl hinzukommen.

Wie wird die Krankheit behandelt? Gibt es eine Impfung?

Spezielle Medikamente gegen von Protozoen verursachten Krankheiten, sogenannte Antiprotozoika, greifen in den Stoffwechsel und die Vermehrung der Einzeller ein,

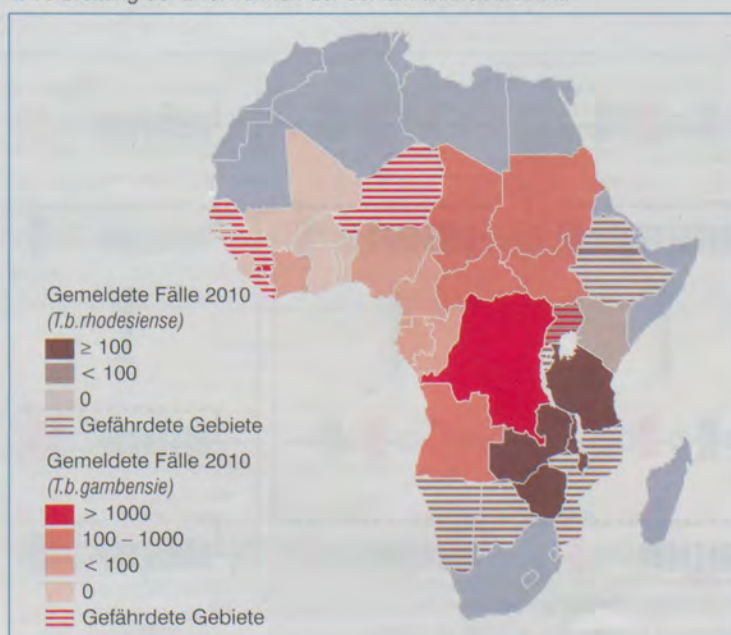


2: Lebenszyklus von *Trypanosoma brucei*



3: Tsetsefliege

4: Verbreitung der zwei Formen der Schlafkrankheit in Afrika

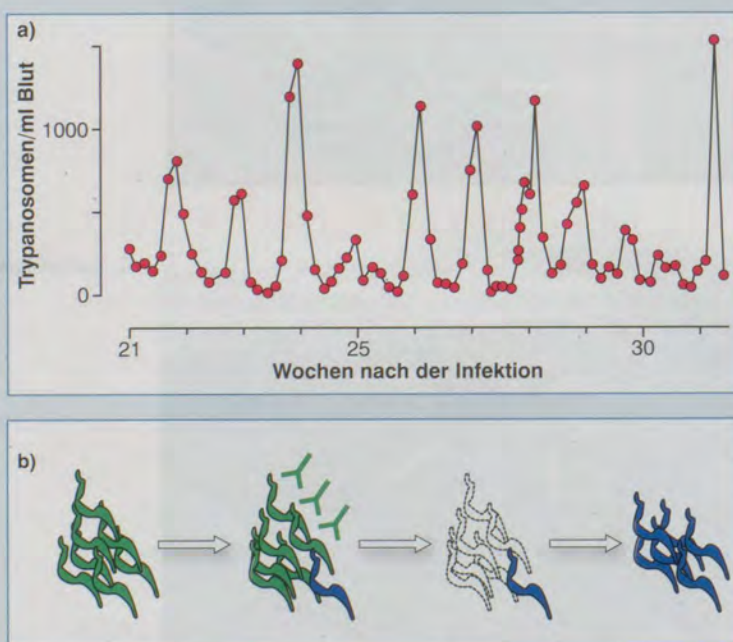


indem sie z.B. die Funktion der Mitochondrien oder der Zellmembranen beeinträchtigen. Leider haben sie für den Patienten meist schwere Nebenwirkungen. In der **hämolympathischen Phase** werden Wirkstoffe eingesetzt, die die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden (Pentamidin, Suramin). Die in der **meningoenzephalitischen Phase** verwendeten Mittel (Eflornithin, Melarsoprol) wirken zwar gegen die Erreger im Gehirn, sind aber neurotoxisch. Außer bei Eflornithin sind die Wirkungsmechanismen nicht bekannt!

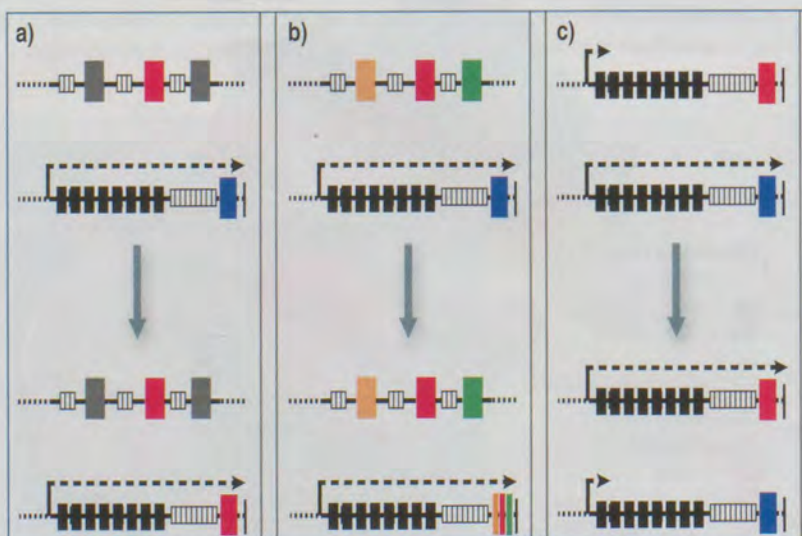
Eine aktive Immunisierung durch Impfung ist wegen der Ausweichstrategien des Erregers nicht möglich.

Was kann man sonst vorbeugend tun?

Mit Insektiziden, Fliegenfallen und der Ausbringung steriler Männchen zielen alle Präventionsmaßnahmen auf die Abwehr und Reduktion der Überträger (Vektorkontrolle). Eine völlige Ausrottung ist vermutlich praktisch nicht möglich.



5: (a) Vermehrungszyklen und (b) Antigenvariation bei *Trypanosoma brucei*



6: Mechanismen der Antigenvariation bei *Trypanosoma brucei* (verändert aus Stockdale u. a. 2008, S. 1388)

Was ist das biologisch-medizinisch Besondere an diesem Krankheitserreger?

Als extrazellulärer Parasit ist der Erreger ständig der Immunabwehr ausgesetzt. Doch er unterläuft die Antikörperattacken durch ständige Variation seines Oberflächenproteins VSG. Wie kommt diese Antigenvariation zustande?

Trypanosomen vermehren sich nicht kontinuierlich in ihrem menschlichen Wirt, sondern in Zyklen (Abb. 5a). Offenbar wird die Vermehrung durch das Immunsystem zunächst erfolgreich unterbunden, setzt dann aber wieder ein, weil die produzierten Antikörper bei einem Teil der Erreger nicht mehr wirksam sind: Die Oberfläche hat sich verändert. Damit entgeht der Erreger eine Zeit lang der Abwehr, bis diese neue passende Antikörper hergestellt hat (Abb. 5b).

Die **Antigenvariation** ist an drei Bedingungen gebunden:

1. Es gibt mehrere Gene – bei *Trypanosoma brucei* vermutlich über 1.000 –, die für Proteine mit unterschiedlichen antigenen Eigenschaften kodieren.

2. Ein einzelner Erreger exprimiert zu einem bestimmten Zeitpunkt immer nur eines dieser Proteine. Anderenfalls könnte die Immunabwehr sofort Antikörper gegen das gesamte Antigenrepertoire produzieren.

3. Ein Mechanismus bewirkt regelmäßige Antigenwechsel. Bei *Trypanosoma brucei* gibt es mehrere Mechanismen, die im Wesentlichen zwei Strategien folgen: Umlagerung von Genen und Regulation der Genexpression.

- VSG-Gene werden in der Nähe der Chromosomenenden (Telomere) exprimiert und müssen daher dorthin verlagert werden (Abb. 6a): Nachdem ein bestimmtes VSG-Gen (blau) exprimiert wurde, wird ein bisher stummes Gen (rot) an die Stelle verlagert und dieses exprimiert.

- Viele der über VSG-Gene sind Pseudogene, d. h. sie verfügen über eine unvollständige oder eine veränderte Basensequenz. Trotzdem können sie zur Vielfalt der Oberflächenproteine beitragen, indem kürzere DNA-Sequenzen zu einem Mosaik-Gen zusammengefügt werden, das dann exprimiert wird (Abb. 6b).

- Beim Transkriptionswechsel (Abb. 6c) bleibt die DNA unangetastet. Der Wechsel zwischen den exprimierten Genen hängt davon ab, welches VSG-Gen durch die DNA-Polymerase transkribiert wird.

Damit sind die Möglichkeiten, die Vielfalt der Oberflächenproteine zu erhöhen, noch nicht erschöpft:

- Obwohl in der DNA von *Trypanosoma brucei* keine Introns vorkommen, findet trotzdem Spleißen statt. Dabei werden wie beim „richtigen“ Spleißen verschiedene Exons miteinander kombiniert.

- Ein RNA-Transkript wird durch Insertion und/oder Deletion eines oder mehrerer Nukleotide nachträglich korrigiert (RNA-Editierung). Erst danach können die Gene korrekt abgelesen werden. Gesteuert wird dieser Vorgang durch kurze RNA-Moleküle, so genannte guide-RNAs, in denen die komplementäre Sequenz für die jeweilige Insertion oder Deletion gespeichert ist. Die Gene für diese guide-RNAs sind auf Minichromosomen im Kinetoplast untergebracht.

Aufgaben

1. Erläutern Sie, worauf die unterschiedlichen antigenen Eigenschaften des Oberflächenproteins VSG beruhen.
2. Erörtern Sie, worin der Selektionsvorteil der Phagocytose der Antikörper liegen könnte.
3. Stellen Sie eine Vermutung auf, weshalb Antiprotozoika im Gegensatz zu Antibiotika schwere Nebenwirkungen haben.

Nagana – die Schlafkrankheit der Rinder

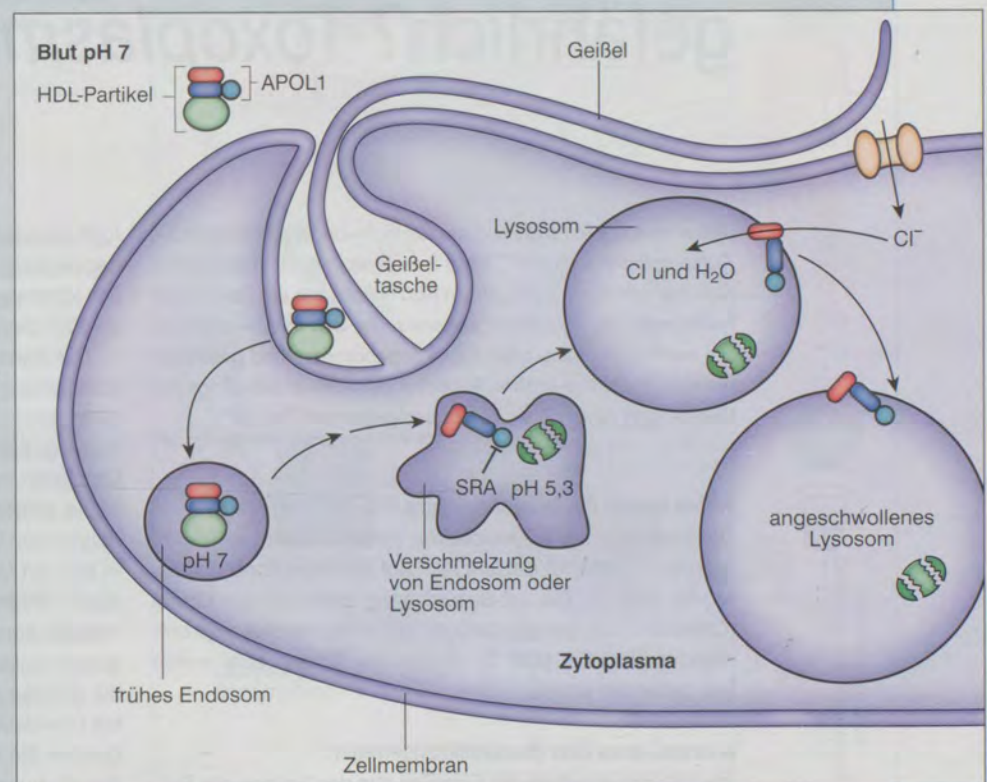
Tsetsefliegen übertragen Erreger der Schlafkrankheit auch auf Rinder, Schafe und Ziegen: *Trypanosoma brucei brucei*, *Trypanosoma congolense* (benannt nach dem Entdeckungsort) und *Trypanosoma vivax* (benannt nach seiner schnellen Fortbewegung). Während die Unterart *Trypanosoma brucei* im gesamten Verbreitungsgebiet der Tsetsefliege vorkommt, dominieren in Westafrika *T. vivax* und in Ostafrika *T. congolense*.

Etwa 50 Millionen Rinder sind gefährdet; 10 bis 30% werden infiziert und entwickeln Krankheitssymptome: Sie wachsen langsamer, bekommen weniger Nachwuchs, geben weniger Milch und haben weniger Kraft – vor allem die Zugochsen. Die Todesrate ist hoch; im Extremfall stirbt jedes zweite Tier. Der entstehende wirtschaftliche Schaden wird auf 4–5 Milliarden US-Dollar geschätzt.

Für den Menschen sind die drei Erreger nicht gefährlich. Schutz bietet das Apolipoprotein L1 (APOL1). Es ist Teil des „guten Cholesterins“ HDL (High Density Lipoprotein). HDL ist am Transport von Cholesterin und Fettsäuren im Blut beteiligt. Indem APOL1 an Rezeptoren in der Zellmembran bindet, wird HDL per Endozytose in die Zellen aufgenommen. Nach der Verschmelzung zwischen dem Endosom und einem Lysosom werden Cholesterin und Fettsäuren ins Zytoplasma freigesetzt.

Auch Trypanosomen versorgen sich im Blut mit Cholesterin, indem sie HDL-Partikel durch Endozytose aufnehmen. Endosom und Lysosom fusionieren. Danach schwillt das Lysosom an. Schließlich platzt die Erregerzelle unter großem Druck. Dafür verantwortlich ist APOL1, weil es in der Membran der Lysosomen Poren erzeugt. Dadurch strömen viele Chloridionen ein, die osmotisch Wasser nachsaugen.

Bei den Krankheitserregern des Menschen – *Trypanosoma brucei gambiense* und *rhodesiense* – funktioniert dieser Schutzmechanismus nicht. *Trypanosoma brucei rhodesiense* exprimiert ein spezielles Oberflächenprotein: das SRA (Serum



Lyse eines Trypanosomen durch APOL1 (verändert aus Pays u. a. 2006, S. 482–483)

Resistance Associated). SRA neutralisiert APOL1, indem es sich daran bindet. Worauf die Resistenz bei *Trypanosoma brucei gambiense* beruht, wird noch erforscht.

Es gibt allerdings auch Menschen, die vor einer Infektion mit *Trypanosoma brucei rhodesiense* geschützt sind. Ihr Gen für APOL1 ist mutiert: Aufgrund einer Deletion von 6 Basenpaaren fehlen im Protein im letzten Exon zwei Aminosäuren. Die geringfügige Änderung hat zur Folge, dass SRA nicht mehr an APOL1 binden und das Protein den Erreger zerstören kann.

Leider hat die Mutation einen Haken: Sie ist mit einem erhöhten Risiko verbunden, eine bestimmte Nierenkrankheit zu entwickeln, bei der Einlagerungen und Verhärtungen im Bereich der Nierenkörperchen zu Nierenversagen führen können. Die Krankheit kommt in der afrikanischen Bevölkerung und bei Amerikanern

mit afrikanischen Vorfahren häufiger vor. Bei diesen Menschen ist auch die Mutation im APOL1-Gen häufiger. Der Selektionsvorteil eines Schutzes vor *Trypanosoma brucei rhodesiense* wird also durch eine höhere Anfälligkeit für Nierenversagen „erkauft“. Die Mutation wird positiv selektiert, weil der Schutzeffekt gegenüber *Trypanosoma brucei rhodesiense* dominant ist, die Krankheitsanfälligkeit aber rezessiv.

Literatur

- Genovese, G. u. a. (2010): Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. *Science* 329, S. 841–845
 Holmes, P. (2013): Tsetse-transmitted trypanosomes – their biology, disease impact and control. *Journal of Invertebrate Pathology* 112, S. S11–S14
 Pays, E. u. a. (2006): The trypanolytic factor of human serum. *Nature Reviews Microbiology* 4 (6), S. 477–486

Literatur

- Engstler, M. u. a. (2007): Hydrodynamic flow-mediated protein sorting on the cell surface of trypanosomes. *Cell* 131 (3), S. 505–515
 Ignatius, R./Ehrhardt, S. (2012): Trypanosomen. In: Suerbaum, S. u. a. (Hrsg.): *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. Berlin/Heidelberg: Springer, S. 639–643
 Moore, S. u. a. (2012): Predicting the effect of climate change on African trypanosomiasis: integrating epidemiology with parasite and vector biology. *Journal of the Royal Society Interface* 9 (70), S. 817–830

- Stich, A./Steverding, D. (2002): Die Rückkehr einer Seuche: Trypanosomen. *BiuZ* 32 (5), S. 294–302
 Stockdale, C. u. a. (2008): Antigenic variation in *Trypanosoma brucei*: joining the DOTs. *PLoS Biology* 6 (7), e185
 Taylor, J. E./Rudenko, G. (2006): Switching trypanosome coats: what's in the wardrobe? *Trends in Genetics* 22 (11), S. 614–620
www.who.int/mediacentre/factsheets/fs259/enw
www.youtube.com/watch?v=5hzKQeWtG4A (Schlafkrankheit)

Nur in der Schwangerschaft gefährlich? *Toxoplasma gondii*

„Warum sollte ich während meiner Schwangerschaft nicht die Katzenttoilette reinigen?“, fragt eine Frau in einem Internet-Forum und erhält die Antwort: „In Katzenkot kann ein Parasit enthalten sein, der Toxoplasmose verursacht. Das ist eine Infektion, die zwar nicht Ihnen, aber Ihrem ungeborenen Kind gefährlich werden kann. Die größte Ansteckungsquelle ist allerdings der Genuss von rohem oder nicht durchgegartem Fleisch.“

(Quelle: www.babycenter.de/a8502/toxoplasmose-in-der-schwangerschaft)

Woher kommt die Bezeichnung des Krankheitserregers?

Der Gattungsname *Toxoplasma* (griech. toxon = Bogen, plasma = Gebilde) bezieht sich auf die Sichelform des Erregers (Abb. 1). Die Art-Bezeichnung geht auf den Gundi (*Ctenodactylus gundi*) zurück, ein in Nordafrika vorkommendes Nagetier (Abb. 2), in dem der Parasit zum ersten Mal gefunden wurde.

Was weiß man über den Krankheitserreger?

Toxoplasma gondii ist ein Einzeller aus der Gruppe der Protozoen und eng mit dem Malaria-Erreger verwandt. Der Parasit kommt in drei verschiedenen Entwicklungsstadien vor: als sich schnell vermehrende Form (Tachyzoiten), als Dauer-

form (Bradyzoiten) und als Parasiteneier (Oozysten). Zu seiner Vermehrung benötigt der Erreger einen Wirt. Grundsätzlich können alle gleichwarmen Tiere und auch der Mensch als Wirt dienen.

Die Vermehrung des Parasiten findet in zwei Phasen statt, einer geschlechtlichen und einer ungeschlechtlichen (Abb. 3):

- Die **geschlechtliche Vermehrung** und die Bildung von **Oozysten** erfolgt nur in Katzen.

- Die **ungeschlechtliche Vermehrung** erfolgt nach Aufnahme von Oozysten in einen anderen gleichwarmen Wirt. In dessen Darm werden **Tachyzoiten** freigesetzt, die sich durch Teilung vermehren und verschiedene Wirtsgewebe befallen können. Als Reaktion auf die einsetzende Immunabwehr wandeln sich die Tachyzoiten um zu **Bradyzoiten**, die sich nur selten teilen und in Zysten im Gewebe des Wirtes überdauern – hauptsächlich in der Muskulatur oder im Gehirn. Sie können aber wieder aktiviert werden, z.B. bei Schwächung des Immunsystems. Auch wenn ein neuer Wirt Fleisch mit Bradyzoiten-haltigen Zysten verzehrt, werden die Parasiten wieder aktiv und eine neue ungeschlechtliche Vermehrungsphase beginnt.

Anders als Viren, Bakterien und andere Protozoen benötigt *Toxoplasma gondii* keine spezifischen Rezeptoren, um in eine Zelle einzudringen. Seine Infektionsstrategie wird als „Gleiten“ (gliding) bezeichnet (Abb. 4): Der Parasit lagert sich über einen beweglichen Aktin-Myosin-Komplex an einer Zellmembran an. Danach setzt er aus zwei keulenförmigen Sekretionsorganellen (Rhoptrien; von griech. rhoptron = Keule) Rhoptrien-Proteine (ROPs) frei. Die zuerst freigesetzten ROPs bahnen den Weg in die Zelle. Dabei entsteht eine große Parasiten-Vakuole. Später abgegebene ROPs wandern entweder in den Zellkern der Wirtszelle oder werden an der Membran der Parasiten-Vakuole verankert. Auf diese Weise verhindert der Parasit die Verschmelzung mit Lysosomen. Stattdessen greift er auf die Mitochondrien und das Endoplasmatische Retikulum der Wirtszelle zu.

Was sind die Krankheitssymptome?

Es werden zwei Verlaufsformen unterschieden:

1. Postnatale Toxoplasmose: Bei den meisten Jugendlichen und Erwachsenen verläuft die Infektion ohne Symptome. In seltenen Fällen treten nach 1–3 Wochen unspezifische Symptomen wie Erschöpfung, leichtes Fieber, Muskel- und Gelenkschmerzen sowie Lymphknotenschwellungen am Hals auf. Nach erfolgreicher Immunabwehr gehen die Symptome von selbst zurück. Die Zysten der Erreger nisten sich in der Muskulatur oder im Gehirn ein. Bei intaktem Immunsystem stellen sie keine Gefahr dar.

2. Pränatale Toxoplasmose: Infiziert sich eine Frau während der Schwangerschaft zum ersten Mal mit den Parasiten, gelangt der Erreger über die Plazenta auch in den Fe-



Foto: UPlan App
Vergrößerung: 100x

1: *Toxoplasma gondii*
im Lichtmikroskop



Foto: O. Raisänen (CC BY SA 3.0)

2: Namensgeber:
Gundi

3: Entwicklungszyklus von
Toxoplasma gondii
(verändert nach
Hunter/Sibley 2012, S. 767)

tus. Die Wahrscheinlichkeit einer Übertragung sowie das Auftreten von Krankheitssymptomen bei der Geburt hängen stark vom Infektionszeitpunkt während der Schwangerschaft ab (Tab. 1).

Infektionszeit	Übertragung	Symptome
1. Trimester	15 %	75 %
2. Trimester	30 %	30 %
3. Trimester	60 %	10 %

Tab. 1: Übertragungsrisiko und Wahrscheinlichkeit von Krankheitssymptomen bei dem neugeborenen Kind in Abhängigkeit vom Infektionszeitraum während der Schwangerschaft (nach Groß u. a. 2001, S. A 3297)

Bei einer Infektion während des 1. Trimesters einer Schwangerschaft verursachen die Parasiten in der Regel eine Fehlgeburt. Eine frühzeitige Infektion während der Schwangerschaft verursacht erkennbare Schäden im Gehirn des ungeborenen Kindes, in der Leber und in der Milz. Bei späterer Infektion sind die Symptome Fieber, Schüttelkrämpfe und Gelbsucht. Viele Symptome entwickeln sich erst nach bis zu 20 Jahren.

Wie wird der Krankheitserreger übertragen?

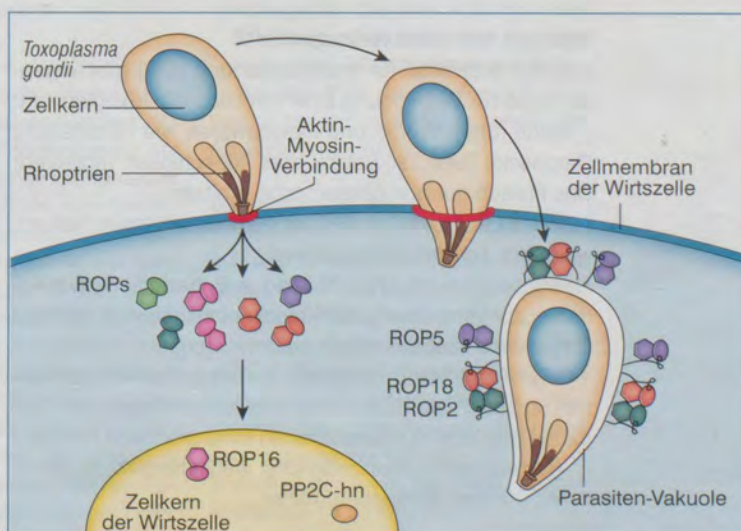
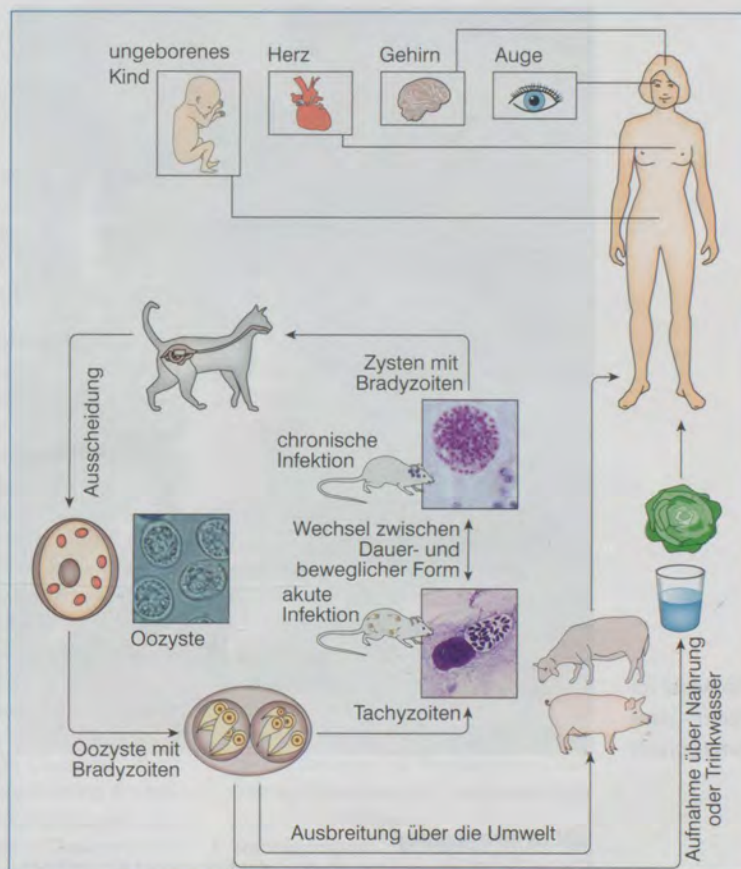
Nach Schätzungen sind bis zu 70 % aller Hauskatzen infiziert; von freilaufenden Katzen und Tieren, die mit rohem Fleisch gefüttert werden, geht ein höheres Infektionsrisiko aus. Die Parasiteneier werden mit dem Kot ausgeschieden und können vor allem in feuchten Böden sehr lange überleben. Sie werden durch Wind, Regen und Oberflächenwasser verbreitet.

Grundsätzlich kann sich ein Mensch auf mehrere Weisen infizieren:

- Aufnahme von Parasiteneiern über kontaminiertes Trinkwasser oder über Erdpartikel, die an ungewaschenem Obst und Gemüse haften,
- Verzehr von infizierten Lebensmitteln, insbesondere von unzureichend erhitztem oder behandeltem Fleisch,
- Übertragung der Parasiten von einer erstmalig infizierten Mutter auf ihr ungeborenes Kind.

Wie häufig kommt die Krankheit vor?

Toxoplasma-Infektionen gehören zu häufigsten parasitären Infektionen weltweit. Die Durchseuchung nimmt mit jedem Lebensjahrzehnt um rund 10 % zu. In der Altersgruppe der 60- bis 65-Jährigen sind bis zu 70 % infiziert. Ernsthaft gefährdet sind nur die ungeborenen Kinder von Müttern mit Erstinfektion. Die Häufigkeit pränataler Infektionen wird mit 1 zu 1.000–10.000 angegeben.



Wie wird die Krankheit behandelt?

Bei der Erstinfektion einer Schwangeren wird die Vermehrung der Parasiten mit zwei Wirkstoffen bekämpft:

1. Pyrimethamin hemmt das Enzym Dihydrofolatreduktase, das für die Bereitstellung von Folsäure notwendig ist; die Wirkung ist auf die Tachyzoiten beschränkt.
2. Spiramycin stört die Proteinbiosynthese von Bakterien, wirkt aber auch bei *Toxoplasma gondii*.

Ein Test auf *Toxoplasma gondii* wird in Deutschland nur als selbst zu bezahlende, „individuelle Gesundheitsleistung“ (IGeL) angeboten. Die Krankenkassen begründen die Ablehnung eines Screenings mit der angeblich hohen Fehlerquote, die dazu führe, dass Feten unnötigerweise einer Antibiotika-Therapie ausgesetzt würden.

4: Invasionsstrategie von *Toxoplasma gondii* (aus Hunter/Sibley 2012, S. 768)



5: Keine Angst vor großen Tieren – dank *Toxoplasma gondii*?

Foto: W. Ingram/A. Green (University of California)

Gibt es eine Impfung?

Ein Impfstoff ist unnötig, da die Infektion selbst für einen lebenslangen Schutz durch das Immunsystem sorgt.

Was kann man sonst vorbeugend tun?

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) gibt folgende Tipps zur Vermeidung einer Infektion mit Toxoplasmen:

- Keine rohen Wurst- und Fleischwaren wie Hackfleisch, Carpaccio, Teewurst, Salami oder Rohschinken verzehren! Das Fleisch gut durchbraten bzw. erhitzen!
- Rohes Obst und Gemüse vor dem Verzehr gründlich abwaschen, schälen oder kochen!
- Lebensmittel mit Erdanhaftung, z. B. Kartoffeln oder Karotten, zur Vermeidung von Kreuzkontaminationen getrennt von anderen Lebensmitteln aufbewahren!
- Regelmäßig Hände waschen, insbesondere vor dem Essen und nach dem Zubereiten von rohem Fleisch und Gemüse! Benutzte Küchenutensilien stets gründlich reinigen!

Schwangere sollten möglichst wenig Kontakt zu Heimtieren (Katzen, Kaninchen) haben.

Was ist das biologisch-medizinisch Besondere an diesem Krankheitserreger?

Die Einnistung von *Toxoplasma gondii* als Dauerstadium im Gehirn soll Einfluss auf das Verhalten haben. Zumindest verhalten sich infizierte Mäuse und Ratten merkwürdig: Sie verlieren ihre natürliche Aversion gegenüber Katzengeruch und fliehen nicht (Abb. 5). Höchstwahrscheinlich werden solche „zutraulichen“ Mäuse und Ratten häufiger von Katzen gefressen – zusammen mit den Parasiten. Von anderen Parasiten wie z. B. dem Kleinen Leberegel weiß man schon lange, dass sie das Verhalten ihre Wirte zu ihren Gunsten manipulieren.

Das soll *Toxoplasma gondii* auch beim Menschen tun. Toxoplasma-infizierte Männer werden als introvertiert und dominanter wahrgenommen; sie richten sich weniger nach gesellschaftlichen Normen. Infizierte Frauen wirken dage-

gen warmherziger und halten sich strenger an Regeln. Beide Geschlechter schneiden in Reaktionstests deutlich langsamer ab als Nichtinfizierte und verursachen mehr Verkehrsunfälle.

Die fast gegensätzlichen Verhaltensänderungen bei Männern und Frauen lassen vermuten, dass die Parasiten in den Testosteron-Stoffwechsel eingreifen. Tatsächlich wurden in infizierten Männern höhere und in infizierten Frauen niedrigere Testosteron-Spiegel gemessen als bei nicht-infizierten Individuen des jeweiligen Geschlechts.

Wie Testosteron wirken könnte, wurde in einer Studie an Rattenmännchen gezeigt. Katzengeruch aktiviert im Rattengehirn einen neuronalen Schaltkreis im Mandelkern (Amygdala), der an der Entstehung von Angst beteiligt ist. Die Nervenzellen in diesem Schaltkreis arbeiten mit Vasopressin als Neurohormon. Von Vasopressin ist bekannt, dass es an der Steuerung des männlichen Sexualverhaltens beteiligt ist. Die Neuronen stellen Vasopression – ein Peptid aus neun Aminosäuren – nur in Gegenwart von Testosteron her. Testosteron hat in den Nervenzellen einen epigenetischen Effekt: Im Promotor des Gens für Vasopressin werden Methylgruppen entfernt, als Folge wird das Gen häufiger abgelesen.

Bei Ratten, die mit *Toxoplasma gondii* infiziert sind, ist die Testosteron-Produktion in den Hoden erhöht. Dadurch wird in den neuronalen Schaltkreisen im Mandelkern mehr Vasopressin hergestellt und die entsprechenden Nervenzellen sind aktiver. Das könnte zu einem verstärkten „männlichen Verhalten“ beitragen.

Aufgaben

1. Erläutern Sie, weshalb die Parasiten bei der Vermehrung zwischen einer ungeschlechtlichen und einer geschlechtlichen Phase wechseln.
2. Stellen Sie eine Hypothese auf, welchen Nutzen die Parasiten davon haben können, den Menschen langsamer und risikobereiter zu machen.

Literatur

- Flegr, J. (2013): How and why *Toxoplasma* makes us crazy. *Trends in Parasitology* 29 (4), S. 156–163
- Groß, U. u. a. (2001): Toxoplasmose in der Schwangerschaft. *Deutsches Ärzteblatt* 98 (49), S. A3293–A3300
- Hari Dass, S. A./Vyas A. (2014): *Toxoplasma gondii* infection reduces predator aversion in rats through epigenetic modulation in the host medial amygdala. *Molecular Ecology* 23 (24), S. 6114–6122
- Hunter, C. A./Sibley, L. D. (2012): Modulation of innate immunity by *Toxoplasma gondii* virulence effectors. *Nature Reviews Microbiology* 10 (11), S. 766–778
- Ignatius, R./Ehrhardt, S. (2012): *Toxoplasma*. In: Suerbaum, S. u. a. (Hrsg.): *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. Berlin/Heidelberg: Spektrum, S. 657–660
- Schnurr, E.-M. (2009): Umstrittene These: Parasit könnte menschliches Verhalten steuern. URL: www.spiegel.de/wissenschaft/mensch/umstrittene-these-parasit-koennte-menschliches-verhalten-steuern-a-611415-2.html
- Sibley, L. D. (2003): *Toxoplasma gondii*: Perfecting an intracellular life style. *Traffic* 4 (9), S. 581–586
- Vyas, A. u. a. (2007): Behavioral changes induced by *Toxoplasma* infection of rodents are highly specific to aversion of cat odors. *PNAS* 104 (15), S. 6442–6447

Medien

www.daserste.de/information/wissen-kultur/w-wie-wissen/videos/fremd-gesteuert-durch-parasiten-100.html