

Im Schatten der Tuberkulose

Ein Ort, an dem unangenehme Zeitgenossen wie Chlamydien, HI-Viren oder Tuberkulosebakterien im Zentrum stehen: das **Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie** in Berlin. Vor 20 Jahren hat es **Stefan H. E. Kaufmann** als Gründungsdirektor mit aufgebaut. Seitdem erforscht der Wissenschaftler Stärken und Schwächen des Tuberkelbazillus. Die moderne Tuberkuloseforschung ist ohne ihn nicht denkbar – und er nicht ohne sie.

TEXT CATARINA PIETSCHMANN

Zwei Milliarden Infizierte weltweit, bei jedem Zehnten wird die Krankheit ausbrechen – ein altes Schreckgespenst ist wieder aufgetaucht: die Tuberkulose. Aber wie kann das sein? War diese Lungenkrankheit nicht eine Geißel des 19. und beginnenden 20. Jahrhunderts? „Das stimmt, doch die Tuberkulose war niemals wirklich weg, sondern nur von unserem Radar verschwunden“, sagt Stefan Kaufmann, Direktor der Abteilung Immunologie des Max-Planck-Instituts für Infektionsbiologie in Berlin. Jetzt ist die Schwindsucht zurückgekehrt, der Thomas Mann in seinem „Zauberberg“ literarisch ein Denkmal setzte. Und mit ihr Bilder von ausgemergelten Menschen, die sich buchstäblich die Lunge aus dem Leib husten.

Und die hoch gepriesene moderne Medizin? Sie steht mit fast leeren Händen da. „Wir haben einen knapp hundert Jahre alten Impfstoff, der kaum

schützt, und Antibiotika, die resistenten Bakterienstämmen zunehmend machtlos gegenüberstehen. Und es gibt keine Tests für die Unterscheidung von infizierten Menschen, die nicht erkranken werden, und solchen, bei denen die Krankheit ausbrechen wird.“

HISTORISCHER ORT

Kaufmann ist einer der weltweit führenden Infektionsbiologen. Kaum jemand kennt sich mit Tuberkulose so umfassend aus wie der 65-Jährige. Dass sein Büro auf dem Charité-Campus in Berlin liegt, nur wenige Schritte entfernt von der Luisenstraße, wo Robert Koch 1882 den Tuberkuloseerreger *Mycobacterium tuberculosis* entdeckte, ist kein Zufall „Das ist einer der Vorteile, wenn man Gründungsdirektor ist“, sagt Kaufmann lächelnd. „Man hat einen gewissen Einfluss auf den Standort.“ Als die Wende kam, lagen die Pläne für ein infektionsbiologisches Max-Planck-



Die Tuberkulose ist eine Krankheit der Armut. Stefan Kaufmann kämpft deshalb auf wissenschaftlicher und politischer Ebene gegen sie an.



Foto: Jonas Steengard

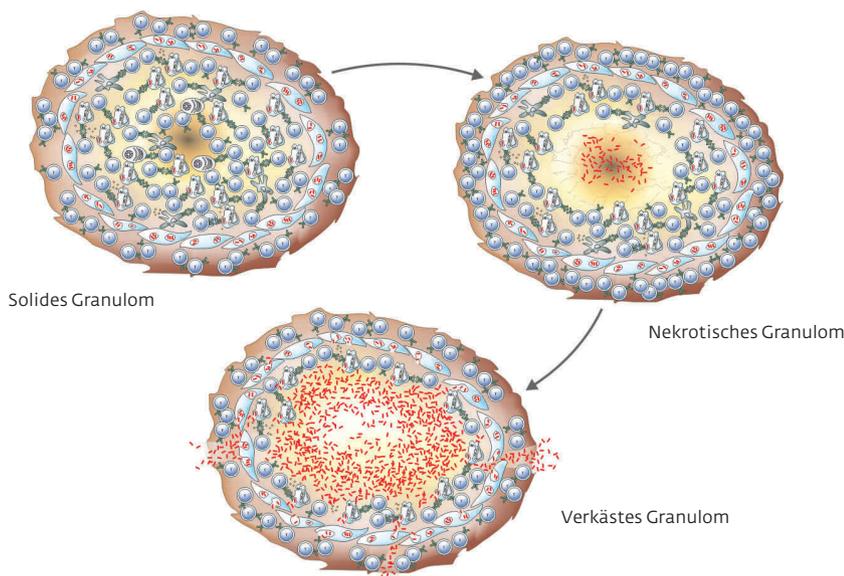


Institut bereits fertig in der Schublade. Kaufmann plädierte für eine Großstadt – schon wegen der Nähe zu großen Kliniken. Und warum dann nicht gleich die Hochburg der frühen Infektionsforscher?

Immer und immer wieder hatte Robert Koch gegen Ende des 19. Jahrhunderts Gewebe infizierter Meerschweinchen untersucht. Erst nach zahlreichen Versuchen gelang es ihm, die stäbchenförmigen Tuberkulosebakterien anzu-

färben und sichtbar zu machen. Zu dieser Zeit starb in Berlin, Paris und London jeder Dritte an der Schwindsucht. Seit 1950 gehen die Zahlen in Deutschland kontinuierlich zurück, doch noch immer werden mehr als 4000 Fälle pro Jahr gemeldet. „Tuberkulose ist eine Armutskrankheit, die viel mit Sozialhygiene zu tun hat. Aus diesem Grund kehrte sie auch nach beiden Weltkriegen wieder zurück. Als sie bei uns in Europa verschwand, haben wir leider den Rest der Welt aus den Augen verloren“, sagt Kaufmann.

Viele Menschen auf engstem Raum plus katastrophale hygienische Verhältnisse – das bedeutet Wohlfühlambiente für Tuberkelbazillen. Mit Beginn der Verstädterung in den ärmeren Ländern verbreitete sich der Erreger wie ein Buschfeuer in Slums und Townships, etwa im Süden Afrikas. Wie einst die Kohlegruben in Großbritannien und Deutschland wurden dort Gold- und Edelsteinminen zu einem Eldorado nicht nur für Glückssucher, sondern auch für Krankheitserreger. „Aus der gesamten Subsahara kommen dort Menschen zusammen, um zu arbeiten. Einsame Männer, die zu Prostituierten gehen und sich zusätzlich noch mit HIV infizieren“, sagt Kaufmann. HIV



Die unterschiedlichen Stadien eines Tuberkulose-Granuloms: Solide Granulome können den Tuberkuloseerreger erfolgreich eindämmen. Nekrotische Granulome bilden einen Kern aus zerfallenen Zellen, in dem sich der Erreger vermehrt. Verkästete Granulome verlieren sämtliche Strukturen, zerfallene Wirtszellen und abgestorbene Keime bilden einen ausgezeichneten Nährboden für *Mycobacterium tuberculosis*. Die frei werdenden Erreger gelangen in die Lunge und können durch Tröpfcheninfektion leicht übertragen werden.

- linke Seite | Krankensaal einer städtischen Klinik in Durban. Die Ärzte kümmern sich mit viel Engagement um die Patienten. Lange Wartezeiten verschlechtern jedoch die Heilungschancen.
- unten links | Das Global Clinical & Viral Laboratory in Durban besitzt eine hochmoderne Ausrüstung zur Untersuchung von Infektionskrankheiten. Stefan Kaufmann testet hier seine Biomarker-Kandidaten.
- unten rechts | Ein junger Patient in einer Privatklinik in Durban. An dieser ausgezeichnet geführten Klinik werden Patienten mit HIV und Tuberkulose rund um die Uhr medizinisch und psychologisch betreut. Die Patienten müssen dazu einen Unkostenbeitrag leisten, sodass sie die Behandlung sehr ernst nehmen.



und Tuberkulose – ein Duo infernale. Denn HIV schwächt das Immunsystem. Und dann blüht die Tuberkulose erst so richtig auf, jetzt kann aus einer latenten Infektion eine akute Krankheit entstehen. HIV hatte also die Tuberkulose förmlich im Schlepptau.

DIE KRANKHEIT IST AUF DEM VORMARSCH

Indien und China haben ebenfalls ein riesiges Tuberkuloseproblem, und in den 1990er-Jahren kam Osteuropa dazu. Mit der Sowjetunion zerbrach auch deren bis dato recht gut funktionierendes Gesundheitssystem, und der Erreger konnte sich in ganz Osteuropa ausbreiten. Brutstätten sind unter anderem die überfüllten russischen Gefängnisse: Jeder zehnte Häftling leidet an einer hochansteckenden offenen Tuberkulose.

Mycobacterium tuberculosis ist raffiniert. „Er ist zwar ein träger Bursche und teilt sich nur alle sechzehn Stunden, dafür hat er sich die effektivsten Übertragungswege ausgesucht: Tröpfchen- und Schmierinfektionen.“ Einmal eingeatmet, gelangen die Erreger in die Lunge und werden dort vom Immunsystem gestellt. Fresszellen rücken

an und umzingeln die Bazillen – töten sie aber nicht. Weitere Helferzellen bilden einen festen Wall und kapseln sie in sogenannten Granulomen ein.

Keine angenehme Situation für die Mikroben – aber sie machen das Beste daraus: Sie fahren ihren Stoffwechsel fast bis auf null herunter und warten schlafend auf bessere Zeiten. Die „Dormanz“, eine Art Dornröschenschlaf, kann zehn oder mehr Jahre dauern, währenddessen der Infizierte nichts von den Eindringlingen ahnt.

„Doch ab und zu wacht ein Erreger auf – wir nennen ihn Späher – und schaut nach, wie die Lage ist.“ Steht die Immunabwehr noch Gewehr bei Fuß, stirbt er ab. Doch ist sie abgelenkt, weil sie gerade an anderen Fronten kämpfen muss – etwa gegen HIV oder einen anderen Infekt –, weckt der Späher seine Kumpane. Die Langschläfer sind hungrig. Also: Erst einmal füttern, dann vermehren. „Das Granulom bietet ihnen alle Nährstoffe, die sie brauchen. Immer mehr Gewebe stirbt ab, bis sich das Granulom schließlich auflöst“, erzählt Kaufmann. Jeder Hustenanfall katapultiert nun die aktiven Erreger in die Umwelt, hin zu neuen Wirten – eine offene Tuberkulose ist entstanden.

Kaufmanns Team erforscht die Stoffwechselfvorgänge von Schläfern und Spähern, deren Kommunikation sowie die Signale zwischen Späher und Wirt. Zur Mikrobe ist der gebürtige Ludwigshafener, Sohn eines Chemikers, beim Biologiestudium in Mainz gekommen. Die klassischen Biologiethemata interessierten ihn wenig, doch dann hörte er eine Vorlesung in medizinischer Mikrobiologie bei Paul Klein, einem renommierten Immunologen und Mikrobiologen. „Klein war ein charismatischer, redegewandter Lehrer und Mentor. Er hat mich gelehrt, wie stark Wissenschaft begeistern kann.“

KARRIERE IN DEUTSCHLAND

Kaufmann hatte sein Thema gefunden. 1977 promovierte er an der Uni Mainz, habilitierte vier Jahre später an der Freien Universität Berlin mit einer Arbeit zur Charakterisierung von T-Zellen bei bakteriellen Infektionen und erhielt die Lehrbefugnis für Immunologie und Mikrobiologie.

Seine nächste Station war Freiburg, wo er sechs Jahre am Max-Planck-Institut für Immunbiologie forschte. 1987 folgte er dem Ruf an die Universität Ulm, widerstand diversen Abwerberver-

- unten links | Stefan Kaufmann in der südafrikanischen Provinz KwaZulu-Natal. Sie ist besonders stark von der HIV/Tuberkulose-Epidemie betroffen. Die Patienten müssen täglich einen regelrechten Cocktail verschiedener Medikamente einnehmen.
- unten rechts | Arbeitsbesprechung am Tugela Ferry Hospital, 250 Kilometer südöstlich von Durban. Hier wurden erstmals extrem resistente Tuberkuloseerreger in Südafrika beobachtet, die auf kein Medikament mehr ansprechen.
- rechte Seite | Besuch bei einem früheren Minenarbeiter in KwaZulu-Natal, der mit HIV und multiresistenter Tuberkulose infiziert ist. Dank der Medikamente ist sein Gesundheitszustand stabil.



suchen und erhielt 1991 eine Professur. Kaufmann hat sich allein durchgebissen: „Ich war nie bei einem großen Mentor in den USA – was ich im Nachhinein auch nicht bereue. Es hatte Vorteile: Ich musste früh lernen, wie man organisiert.“ 1993 holte ihn die Max-Planck-Gesellschaft zurück und trug ihm die Gründung eines infektionsbiologischen Instituts an.

Kaufmanns Forscherkarriere begann mit *Listeria*, einem einfachen Modellerreger. Vieles verläuft ähnlich wie bei der Tuberkuloseinfektion, doch Listerien sind schneller. Damals galt das Dogma, dass bei bakteriellen Infektionen spezielle Immunzellen, sogenannte CD4-T-Zellen, auf den Plan treten, bei viralen hingegen CD8-T-Zellen. Kaufmann fand heraus, dass der Tuberkuloseerreger zwar wesentlich von CD4-T-Zellen kontrolliert wird, dass jedoch auch CD8 aktiv werden. Es waren Vorarbeiten für die Arbeit an einem verbesserten Impfstoff, mit der Kaufmann dann in den 1990er-Jahren begann.

Bis 1970 wurde jeder Säugling in der Bundesrepublik gegen Tuberkulose geimpft, in der DDR noch bis zur Wende. Sind die Älteren damit geschützt? Kaufmann schüttelt den Kopf. „Damals wie heute ist der einzige existierende Impfstoff *Bacillus Calmette-Guérin*, BCG, ein abgeschwächter Erreger der Rindertuberkulose. Wir wissen heute, dass er nur Kleinkinder schützt.“ Jeder Leser dieses Artikels könnte also infiziert sein, Stefan Kaufmann selbst war es auch schon.

„Wir haben daraufhin ein Listerien-Gen in das Erbgut des Impfstoffes eingefügt“, erzählt Kaufmann. „So wurde aus dem ehemals schwachen Impfstoff auch ein Stimulierer von CD8-T-Zellen, der starken Schutz hervorruft.“

ZIEL: EIN NEUER IMPFSTOFF

Ein neuer Impfstoff steht deshalb weit oben auf der Wunschliste von Epidemiologen. Kaufmanns Hypothese: BCG stimuliert primär CD4-T-Zellen. Dies reicht aus, um die Bakterien einzudämmen. Dann aber ist ein breites Immunarsenal erforderlich, um den Erreger abzutöten. „Wir haben daraufhin ein Listerien-Gen in das Erbgut des Impfstoffes eingefügt“, erzählt Kaufmann. „So wurde aus dem ehemals schwachen Impfstoff auch ein Stimulierer von CD8-T-Zellen, der starken Schutz hervorruft.“

Derzeit befindet sich der Impfstoffkandidat in der klinischen Phase II und wird in Südafrika getestet. Sogar schon bei Kleinkindern, der späteren Zielgruppe. „Wir müssen solche Studien in Gebieten mit vielen Tuberkulosefällen durchführen, denn nur so erfahren wir, ob die Impfung auch wirklich vor der Krankheit schützt.“

Partner bei der Impfstudie ist die vom Bundesforschungsministerium initiierte Vakzine Projekt Management GmbH. Mittlerweile ist auch einer der größten Impfstoffhersteller der Welt mit im Boot, das Serum Institute of India. „Eines habe ich in den letzten Jahren gelernt: Das aufregende Neue, das wir über Infektionskrankheiten lernen, kommt nicht aus der Grundlagenforschung, sondern aus klinischen Studien. Sie zeigen uns, wonach wir im Labor suchen müssen.“

Aus ihren Untersuchungen an Patienten lernen die Wissenschaftler gerade, dass Tuberkulose nicht eine einzelne Krankheit ist. Stattdessen sind die vielen Granulome in der Lunge eigene Einheiten. Neben offenen existieren abgekapselte Herde, in denen die Keime noch im Ruhezustand liegen. Behandelt man in dieser Phase, gehen die offenen Einheiten zurück, da die wachen Erreger angreifbar sind. Eine offene Tuberkulose muss aus diesem Grund sechs Monate lang behandelt werden, damit auch die nach und nach aufwachenden Erreger abgetötet werden.

Dazu wird ein Cocktail aus mindestens drei Antibiotika eingesetzt. Aber die Bazillen haben sich gewappnet. Gegen viele Antibiotika sind sie mittlerweile re-



sistent geworden. Die Behandlung eines mit multiresistenten Keimen infizierten Patienten kostet schnell 50 000 Euro. Damit ist auch klar, dass ein solcher Patient nur in reichen Ländern überhaupt behandelt werden kann.

Bereits 50 Millionen Menschen sind mit multiresistenten Stämmen infiziert. In 85 Staaten wurden bereits extensiv

resistente Stämme entdeckt, und in Indien, Italien, dem Iran und Südafrika sind sogar schon total resistente Erreger aufgetreten. Gegen diese Erreger wirkt kein einziges Antibiotikum mehr.

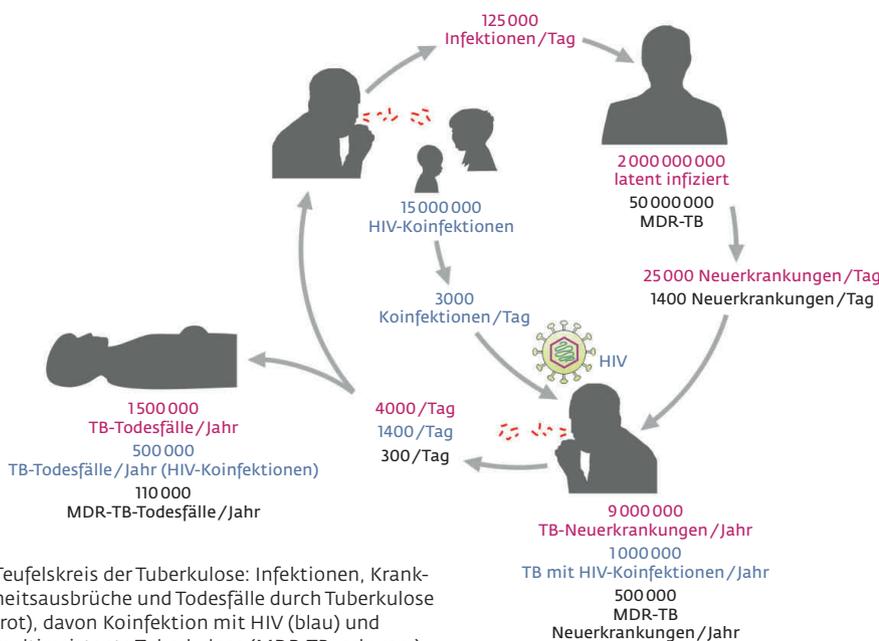
Neben der Erforschung eines neuen Impfstoffs sucht Kaufmann mit Unterstützung der Bill & Melinda Gates Foundation nach Biomarkern, die Mediziner

sagen können, wer überhaupt an Tuberkulose erkrankt und warum manche Menschen – so wie er selber – die Erreger wieder abschütteln können. Denn die Infektion bricht nur bei jedem Zehnten aus. Mehrere Tausend Probanden aus Familien mit Tuberkuloseinfizierten werden in sieben afrikanischen Studienzentren über zwei Jahre beobachtet und ihr Blut regelmäßig analysiert.

BIOMARKER FÜR DIE DIAGNOSE

Latent Infizierte und akut Erkrankte unterscheiden sich demnach in der Aktivität von fast 2000 Genen. Vier bis sechs solcher ungewöhnlich stark aktivierten oder gedrosselten Gene will Kaufmann auswählen. Eine eindeutige Signatur, die bereits wenige Monate nach der Infektion anzeigt, wer erkrankt wird und deshalb prophylaktisch behandelt werden sollte.

2010 hätte Stefan Kaufmann Direktor des Robert-Koch-Instituts werden können, doch er lehnte ab. Das nicht nur, weil er die unabhängige Forschung bei der Max-Planck-Gesellschaft hoch schätzt. Sondern auch, weil er glaubt, wissenschaftlich und gesellschaftlich durch sein Engagement bei internationalen Organisationen weit mehr errei-



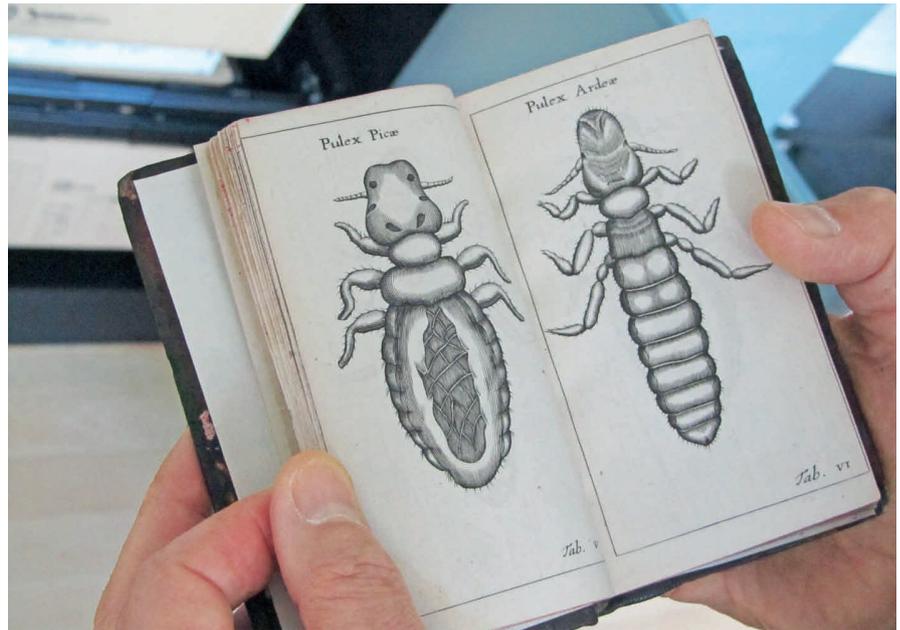
Teufelskreis der Tuberkulose: Infektionen, Krankheitsausbrüche und Todesfälle durch Tuberkulose (rot), davon Koinfektion mit HIV (blau) und multiresistente Tuberkulose (MDR-TB, schwarz).

chen zu können. Beispielsweise bei GAVI Alliance, einer öffentlich-privaten Partnerschaft, die sich dafür einsetzt, dass vorhandene Impfstoffe auch armen Ländern zugutekommen. Oder als Mitglied eines Gutachtergremiums der Bill & Melinda Gates Foundation, welches die Ideen von Wissenschaftlern aus ärmeren Ländern auf ihre Umsetzbarkeit hin prüft.

Zudem setzt er auf die Zusammenarbeit mit Medizinerinnen und Wissenschaftlern vor Ort. Dafür bedarf es guter Partner. „Deshalb bin ich auch stolz, dass auf meine Initiative hin zwei Max-Planck-Forschergruppen im südafrikanischen Durban eingerichtet wurden, die sich mit Tuberkulose und HIV beschäftigen.“ Darüber hinaus will er als Präsident der International Union of Immunological Societies (IUIS) Lücken schließen: Lücken in der Kommunikation zwischen jungen und erfahrenen Wissenschaftlern, zwischen Grundlagenforschung und angewandter Forschung sowie zwischen Wissenschaftlern aus unterschiedlichen Kulturen.

Auf dem Besprechungstisch mahnen zwei kleine Buddhafiguren, die Kaufmann aus China und Kambodscha mitgebracht hat, zu Gelassenheit. Nein, besonders geduldig sei er nicht. Auch nicht mit sich selbst, gibt er zu. Fruchtlöse Sitzungen sind ihm ein Gräuel. „So kurz wie möglich und so lang wie nötig“, ist seine Devise. Aber Ungeduld hat auch Vorteile. „Macht man mich zum Vorsitzenden eines Gremiums, sind meist alle zufrieden. Weil sie nach ein, zwei Stunden mit einem Ergebnis wieder gehen können“, sagt er schmunzelnd. „Aber trotzdem habe ich etwas von einem Langstreckenläufer, sonst wäre Tuberkulose auch nicht das Richtige gewesen.“

Bei seinen Reisen, die ihn auf alle Kontinente, besonders häufig aber nach Afrika und Indien geführt haben, hat Kaufmann viel gesehen und erlebt. Das Ineinandergreifen von Armut und Krankheit und das Desinteresse der Pharmaindustrie an der Entwicklung von Medikamenten, „mit denen man nicht viel verdienen kann“, empören ihn und spornen ihn an. Ans Aufhören denkt der Biologe, Vater von zwei erwachsenen Söhnen und seit Kurzem Großvater, deshalb noch lange nicht.



In seinem Buch *Experimenta circa generationem insectorum* aus dem Jahr 1671 beschreibt Francesco Redi unterschiedliche Überträger von Krankheiten, etwa die Floharten *Pulex picae* und *Pulex ardeae*. Auf ihn geht die Erkenntnis zurück, dass Leben nur aus Leben und nicht aus toter Materie entstehen kann, wie damals allgemein angenommen wurde.

Auf dem Stuhl neben Kaufmann liegt ein prall gefüllter Rucksack. Er enthält einen dicken Ordner für die Arbeit zu Hause, einen Laptop und Sportzeug für den Abend. Für den kurzen Weg zwischen Institut und Wohnung schwingt sich er sich wie immer aufs Rad. Auf ein eigenes Auto verzichtet Kaufmann seit einiger Zeit bewusst.

BIBLIOTHEK IM BÜRO

Seine Faszination für Mikroben ist auch privat zum Hobby geworden. Kaufmann steht auf und öffnet den großen Bibliotheksschrank neben dem unter akkuraten Papierstapeln fast verschwindenden Schreibtisch. Hinter getönten Scheiben und zwischen abgegriffenem Leder steht ein Schatz: gebundene Originalwerke berühmter Forscher. Darunter finden sich die komplette BERLINER KLINISCHE WOCHENSCHRIFT mit allen wichtigen Artikeln Robert Kochs oder das Werk von Girolamo Fracastoro aus dem 16. Jahrhundert, der die Ansteckung mit Syphilis und Tuberkulose erstmals beschrieb. Die Abbildungen sind teilweise nichts für empfindliche Gemüter.

Eins seiner Lieblingsbücher stammt von Antoni van Leeuwenhoek und er-

schien 1685. Der Tuchhändler erblickte unter einem selbst gebauten Mikroskop als erster Mensch Bakterien. „Die hatte er von seinen Zähnen abgekratzt. Fortan soll er nur noch sehr heißen Tee getrunken haben“, erzählt Stefan Kaufmann lachend, „weil er glaubte, die Keime auf diese Weise abtöten zu können.“

So weit die Historie. Wie sieht die Zukunft der Infektionsbiologie aus? Seit 1980 wurden mehr als dreißig potenziell gefährliche neue Erreger entdeckt. Dass weitere folgen werden, ist sicher. Durch die Globalisierung werden aus Infektionskrankheiten schnell Pandemien, die jeden Punkt der Erde erreichen können. „Impfungen sind der Schlüssel – Vorbeugen ist immer besser als Heilen. Dagegen sind die Erreger weitgehend machtlos, weil es am Anfang immer nur ganz wenige sind.“

In Büchern und Artikeln mahnt Kaufmann Gesellschaft, Politik und Industrie zum gemeinsamen Handeln. Insbesondere gegen den Hauptrisikofaktor von Krankheit: Armut. Stefan Kaufmann zitiert dazu gern Voltaire. „Wir sind verantwortlich für das, was wir tun. Aber auch für das, was wir nicht tun.“

Wer die Zukunft erforschen will, forscht bei academics.de

**academics.de,
der führende
Stellenmarkt für
Wissenschaftler**

Auf **academics.de/maxplanck** finden Sie ein Spezial mit aktuellen Stellenangeboten von Forschungsinstituten sowie Hochschulen und forschenden Unternehmen, Gehaltsübersichten und Tipps für Ihre berufliche Weiterentwicklung in Wissenschaft und Forschung.

Gewinnen Sie jetzt besondere und erlesene Produkte aus dem ZEIT-Shop auf academics.de/maxplanck.

 **academics.de/maxplanck**
Der schlauere Stellenmarkt