

Zwei Wissenschaftler teilen sich den Robert-Koch-Preis 1994

Bakterien und Malaria-Vakzine im Visier

Welche Wunderwerke Bakterien sind, läßt sich schon an ihrer komplex aufgebauten Zellwand erkennen. Diese ist überraschend flexibel und bei gramnegativen Bakterien zudem mit Kanälen und Poren versehen, die für den zellulären Stoffaustausch, pathogene Eigenschaften sowie Resistenz-Entwicklungen gegen Arzneimittel verantwortlich sind. Grundlegende Einblicke in die molekulare Natur dieser dynamischen Prozesse der Bakterien-Zellmembran ermöglichte Prof. Dr. Volkmar Braun vom Mikrobiologischen Institut der Universität Tübingen, wie es in der Laudatio zur Verleihung des Robert-Koch-Preises 1994 in Bonn hieß. Braun teilt sich die mit 100 000 DM dotierte hohe wissenschaftliche Auszeichnung mit dem kolumbianischen Mediziner Dr. Manuel Elkin Patarroyo, der als erster einen wirksamen und kostengünstigen Impfstoff gegen die Malaria entwickelt hat. Die Robert-Koch-Medaille in Gold – sie würdigt das Lebenswerk eines Wissenschaftlers – erhielt Prof. Dr. Paul Klein aus Mainz für wichtige Beiträge zur Erforschung des Komplementsystems.

Das bevorzugte Forschungsobjekt von Prof. Braun war das gramnegative Bakterium *Escherichia coli*, dessen Zellwand aus einem vergleichsweise starren Murein-Gerüst besteht. Dieses enthält ein Netz von Polysaccharid-Ketten, die über kurze Eiweiß-Moleküle miteinander verknüpft sind. Mehrere Schichten dieser dreidimensionalen, sackartigen Makromoleküle bilden die Bakterienzellwand. Braun entdeckte in dieser äußeren Membran von *Escherichia coli* erstmals ein Protein, das an einem Ende mit einem Lipid und am anderen Ende kovalent mit dem Murein verknüpft ist.

Durch dieses „Braunsche Lipoprotein“ wird eine stabile Verbindung zwischen äußerer Membran und Zellwand hergestellt. Inzwi-

schen sind bei den unterschiedlichsten Bakterien mehr als 100 Lipoproteine dieses Typs beschrieben worden, die wie ein „Molekularsieb“ funktionieren. Auf diese Weise bleiben viele Antibiotika, die grampositive Keime abtöten, bei gramnegativen Bakterien wirkungslos. Lipoproteine der Zellwand von *Haemophilus influenzae* und *Treponema pallidum* spielen außerdem eine herausragende Rolle bei der Auseinandersetzung des menschlichen Körpers mit den Keimen.

Membranporen für Eisenverbindungen

Die Beschäftigung mit den Komponenten der äußeren Bakterienmembran führte zur Isolierung und Charakterisierung einer anderen Klasse von Proteinen. Viele dieser Eiweiße bilden Poren, welche die Aufnahme von Nährstoffen oder Eisenverbindungen ermöglichen. Die meisten Bakterien benötigen nämlich für ihre Vermehrung – und damit pathogene Eigenschaften – große Mengen an Eisen. Die bakterielle Eisenversorgung setzt allerdings effektive Transportsysteme voraus. Ein solches System, das Ton A-Protein (FhuA Protein), wurde von Braun isoliert und eingehend charakterisiert. Das FhuA Protein fungiert außerdem als Rezeptor für drei bakterielle Viren (Phagen) und für ein bakterielles Toxin (Colicin M).

Nicht nur mit wissenschaftlichen, sondern auch mit politischen Schwierigkeiten hatte Dr. Manuel Patarroyo zu kämpfen: Als der südamerikanische Arzt 1988 erstmals berichtete, daß sich die von seiner Arbeitsgruppe entwickelte Malaria-Vakzine bei freiwilligen Testpersonen in Kolumbien als wirksam erwiesen habe, wollte die etablierte Forscherwelt diese Ergebnisse nicht akzeptieren. Der Widerstand kam vor allem aus den – eher glücklosen

– Hochburgen der Malariaforschung: dem Walter-Reed-Forschungsinstitut der amerikanischen Armee sowie vom britischen Medical Research Council, der noch 1991 eine Erprobung dieses Malaria-Impfstoffes ablehnte.

Inzwischen sind mehr als 45 000 Personen mit Patarroyos Vakzine SPf66 geimpft worden. In lateinamerikanischen Staaten (Kolumbien, Venezuela, Ecuador) hatte der Impfstoff eine protektive Wirksamkeit von 38 bis 60 Prozent. Aktuelle Studien in Tansania, Gambia und Thailand weisen auf eine ähnlich hohe Schutzrate hin. Der Impfstoff wurde von den Probanden gut vertragen; die wenigen Nebenwirkungen äußerten sich in erster Linie als lokale Reaktionen.

Der Erfolg der Vakzination beruht auf der Tatsache, daß es sich bei SPf66 nicht (wie bei allen vorherigen Versuchen) um einen biologischen, sondern einen chemisch synthetischen Impfstoff handelt, der Antigene der verschiedenen Lebenszyklen des Malaria-Erregers berücksichtigt. SPf66 ist ein synthetisches Polymerprotein, das Peptide aus drei verschiedenen Merozoiten-Antigenen sowie ein immunogenes Epitop aus dem Sporoziten-Stadium enthält.

Nachdem die Plasmodien von der Anopheles-Mücke als Sporoziten ins Blut injiziert worden sind, befallen die Parasiten die Hepatozyten der Leber. Impfstoffe, welche lediglich das wichtigste Oberflächenantigen von *Plasmodium falciparum*-Sporoziten (CS-Protein) beinhalten, hatten – trotz hoher Antikörpertiter der Probanden – nur eine begrenzte Schutzwirkung.

Nach der hepatischen Phase dringt der Malaria-Erreger als Merozoit in die Erythrozyten ein. Dort durchlaufen die Plasmodien einen Replikationszyklus, bei dem acht bis sechzehn Tochter-Merozoiten gebildet werden, welche die roten Blutkörperchen zum Platzen brin-

gen. Ein Impfstoff, der gegen diesen erythrozytären Zyklus wirkt, soll die Anzahl der Parasiten im Blut eindämmen und damit Morbidität und Mortalität der Malaria verhindern oder reduzieren.

Die große Schwankungsbreite der Schutzwirkung von SPf66 hängt nach Angaben von Patarroyo, der die Lizenz zur Herstellung der Vakzine der WHO geschenkt hat, mit

einer unterschiedlichen Absorptionfähigkeit der aluminiumhydroxidhaltigen Gelatine zusammen, mit denen die Vakzine in den einzelnen Ländern gekoppelt wurde. Außerdem könnte eine genetische Komponente die unterschiedliche protektive Wirkung bei den Geimpften aus allen Teilen der Welt erklären.

Dr. Vera Zylka-Menhorn

Umwelt

Überraschungen

Mit einigen ausgewählten Themen der Umweltmedizin gingen die Pneumologen anlässlich des 36. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (Leitung: Robert Loddenkämper, Berlin) vor die Presse.

In Ostdeutschland treten allergische Reaktionen seltener auf als in Westdeutschland, jedenfalls war es so in der Vergangenheit (dazu auch „Akut“ in Heft 33). Das ist angesichts der genetisch vergleichbaren Populationen überraschend. Was ist in Westdeutschland anders als in Ostdeutschland (gewesen)? Über die Ursachen für diesen Unterschied zwischen Ost und West gibt es einstweilen nur Vermutungen. Beim 36. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie in Berlin forderte Helgo Magnussen (Großhansdorf) detaillierte Analysen der Risikofaktoren und ihrer Verbindung mit den Lebensverhältnissen. Denn beides, Lebensstil und Umweltbedingungen, spielten eine Rolle. Die Allergisierungsrate bei Zwanzigjährigen in Westdeutschland liege höher als bei Vierzigjährigen, in Ostdeutschland hingegen nicht. Magnussen vermutet deshalb, daß das Risiko einer Allergieentwicklung über die Jahrzehnte in Ostdeutschland gleichgeblieben ist, während die westlichen Lebensverhältnisse der Entstehung allergischer Erkrankungen Vorschub geleistet hätten.

Überraschend für die Öffentlichkeit dürfte das gar nicht seltene

Auftreten von (allergisch bedingten) Atemwegserkrankungen in der Landwirtschaft sein. Laut Magnussen trägt die Berufsgruppe der Landwirte ein hohes Risiko zur Entwicklung obstruktiver Atemwegserkrankungen. Die Ursache sei im wesentlichen eine hohe Staubbelastung, insbesondere in Tierställen. Das größte Risiko sei mit der Arbeit in Schweineställen verbunden. Die Hauptbedeutung dürfte hierbei den staubgebundenen Endotoxinen zukommen. Selbstverständlich fehlte beim Pneumologenkongreß in Berlin auch nicht das Reiz-Thema Ozon. Heinrich Matthys (Freiburg) berichtete über eine drei Jahre laufende Längsschnitt-Kohorten-Untersuchung. Einbezogen waren Patienten mit chronisch-obstruktiver Bronchitis oder symptomatischem Asthma sowie gesunde Probanden mit oder ohne bronchiale Hyperreagibilität. Die Studie habe gezeigt, daß Ozon eine Lungenfunktionsbeeinträchtigung auslösen könne, jedoch nur bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Bronchitis oder Asthma, nicht aber bei Rauchern oder gesunden Probanden mit oder ohne bronchiale Hyperreagibilität. Eine lineare Abnahme des morgendlich gemessenen Atemstoßwertes durch erhöhte Ozonexpositionen *am Tage vorher* sei statistisch signifikant, aber, so Matthys, klinisch irrelevant. Denn die Freiburger Studie hatte in einem entscheidenden Punkt ein höchst merkwürdiges Ergebnis: Die

gemessene Abnahme des Atemstoßes korrelierte keineswegs mit den subjektiven Empfindungen der Probanden. Oder anders: Probanden gaben eine Beeinträchtigung der Atemfunktion kurz nach der Ozonexposition an, zu einem Zeitpunkt also, als eine meßbare Wirkung noch gar nicht hatte eintreten können. Denn Ozon wirke sich, so Matthys, erst etwa acht Stunden nach der Exposition nachweisbar aus. Zu diesem Zeitpunkt aber empfanden die Probanden keine Beeinträchtigung mehr. Matthys wies vor der Presse nachdrücklich darauf hin, daß man über der landläufig beklagten Ozonbelastung nicht das Problem des abnehmenden Stratosphären-Ozons („Ozonloch“) verdrängen dürfe. Übrigens: Die größte Ozonbelastung entsteht beim Fotokopieren. Kopiergeräte sollten deshalb in belüfteten Räumen stehen, und lange andauerndes Kopieren (bei Studenten gang und gäbe) sollte vermieden werden.

Umweltkarte

Anlässlich des Berliner Kongresses wurde auch das Projekt „Umweltkarte“ des Deutschen Ärzteblattes vorgestellt. Das DÄ veröffentlicht monatlich einmal eine solche Karte, bei der jeweils wechselnde Schadstoffbelastungen näher betrachtet werden. Ulrich Hüttemann (Bovenden-Lenglern) wies darauf hin, daß bei der Auswertung und Beurteilung ein Mittelweg eingeschlagen werde: Belastungen und ihre möglichen Folgen für den Patienten würden aufgewiesen, auf apokalyptische Schlußfolgerungen werde indes verzichtet. Heyo Eckel (Hannover) erklärte, daß die „Umweltkarte“ ein Zeichen dafür sei, daß sich die Ärzteschaft des Themas Umwelt zunehmend annehme. Weitere Beweise dafür seien die Einführung der Zusatzbezeichnung „Umweltmedizin“ sowie die Errichtung von Umweltausschüssen bei einzelnen Landesärztekammern und bei der Bundesärztekammer. Die Ärztekammer Niedersachsen habe bereits vor zehn Jahren einen solchen Ausschuß gegründet. NJ