

## Zoonotische Tuberkulose – ein historisches und aktuelles Thema am Robert Koch-Institut

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) schätzt, dass 2015 weltweit 149.000 Menschen an einer durch *Mycobacterium bovis* verursachten Tuberkulose erkrankten und 13.400 daran verstarben. Im Hinblick auf das Eliminationsziel bei Tuberkulose plädiert sie für holistische Ansätze, die Schnittstellen zwischen Tier und Mensch berücksichtigen.<sup>1</sup>

Das Robert Koch-Institut (RKI) war in seiner 126-jährigen Geschichte und ist auch heute dem Thema zoonotische Tuberkulose verbunden, wie dieser Beitrag an Beispielen beleuchtet.

Die Tuberkulose der Menschen wie die Tuberkulose der Rinder sind seit der Antike bekannte Erkrankungen, auch wenn zunächst die Ursache ungeklärt war und kein Zusammenhang zwischen der Phthisis oder Schwindsucht beim Menschen und der Perlsucht beim Rind vermutet wurde.<sup>2</sup> Dieser Gedanke entstand erst zu Beginn des 19. Jahrhunderts. Im Jahr 1843 gelang es dem Arzt **Hermann Kléncke**, „Tuberkelzellen“ des Menschen auf Kaninchen zu übertragen und bei ihnen tuberkulöse Veränderungen in Lunge und Leber auszulösen.<sup>2</sup> Der Militärarzt **Jean-Antoine Villeman** unterstützte 1865 mittels eigener Versuche die Anerkennung von Tuberkulose als eine zwischen Tier und Mensch übertragbare Infektionskrankheit.<sup>2</sup>

Im Jahr 1882 entdeckte **Robert Koch** den Erreger der Tuberkulose.<sup>3</sup> Etwas später wurden Unterschiede zwischen Erregern der Tuberkulose beim Rind (*Typus bovinus*) und beim Menschen (*Typus humanus*) ausgemacht.

Infektionsversuche bei Rindern unterstrichen, dass die Erregertypen an ihren spezifischen Wirt am besten angepasst sind. Koch hinterfragte daher in seinem Vortrag auf dem britischen Tuberkulosekongress 1901 kritisch: „Wie steht es nun aber mit der Empfänglichkeit des Menschen für die Rindertuberkulose? [...] Eine direkte Beantwortung dieser Frage ist nicht möglich, weil selbstverständlich die experimentelle Prüfung derselben am Menschen ausgeschlossen ist. Aber wir können ihr auf indirektem Wege näherzutreten versuchen. Bekanntlich enthält die Milch und die Butter, welche in großen Städten konsumiert wird, sehr oft und in nicht unbedeutlicher Menge die Bazillen der Perlsucht im lebenden Zustande, wie die zahlreichen Infektionsversuche mit solchen Molkereiprodukten an Tieren bewiesen haben. Die meisten Bewohner dieser Städte genießen täglich derartige lebende und vollvirulente Perlsuchtbazillen und führen, ohne es zu beabsichtigen, das Experiment aus, welches wir nicht anstellen dürfen.“<sup>4</sup> Dass sich dennoch nicht mehr Tuberkulosen als Darmtuberkulose manifestierten oder anderweitig auf Rindertuberkulose zurückzuführen waren, veranlasste Robert Koch zu der Schlussfolgerung, dass sie nicht als Hauptquelle des Tuberkuloseproblems beim Menschen infrage käme. Er führt auf derselben Konferenz weiter aus: „Ich möchte daher die Bedeutung der Infektion mit Milch, Butter, Fleisch tuberkulösen Viehes nicht für grösser erachten, als diejenige der Vererbung der Krankheit und ich halte es daher nicht für rätlich, gegen die Rindertuberkulose irgendwelche Maassregeln zu ergreifen.“<sup>5</sup>

In den Folgejahren wurden in Deutschland Maßnahmen zur Prävention von Rindertuberkulose, wie verpflichtende Pasteurisierungen, deutlich weniger entschieden eingesetzt als etwa in den USA.<sup>6</sup>

Robert Koch verfolgte und förderte allerdings im 1891 gegründeten Königlich Preussischen Institut für Infektionskrankheiten – dem heutigen RKI – eine umfangreiche anwendungsorientierte Forschung zur Rindertuberkulose. Ganz entscheidende Arbeit leistete seine seit 1894 unentgeltlich am Institut tätige Forschungsassistentin **Lydia Rabinowitsch-Kempner**.<sup>7,8</sup> Sie untersuchte Tuberkelbazillen in Butter sowie die Übertragung von Tuberkulose durch Milch und Milchprodukte. Ihr gelang nicht nur der Nachweis von nichttuberkulösen Mykobakterien in Marktbutter, welche zeitweise als „Petri-Rabinowitschsche Butterbazillen“ bezeichnet wurden. Sie konnte auch virulente Tuberkulosebakterien in den Produkten nachweisen. Sie erkannte, „dass eine bedeutende Berliner Butterhandlung fast ausschließlich tubercelbacillenhaltige Butter in den Handel bringt“, zitiert in <sup>7</sup> während Produkte anderer Bezugsquellen nicht betroffen waren. Robert Koch selbst berichtete die Resultate an das Ministerium: „Wenn die Butter aus dem Bolle'schen Geschäft tuberkelbazillenhaltig ist, dann ist es selbstverständlich auch die Milch. Das bedeutet aber, dass alltäglich viele tausende Menschen in Berlin tuberkulös infizierte Nahrungsmittel zu sich nehmen. Es scheint mir dies ein in solchem Grade bedenklicher Zustand zu sein, daß ich es für meine Pflicht hielt, Eure Excellenz ganz gehorsamst davon in Kenntnis zu setzen. [...] Wozu ich mir [...] zu bemerken erlaube, dass ich mich stets von der Richtigkeit der Arbeiten von Frau Professor Rabinowitsch überzeugt habe und für deren Zuverlässigkeit einstehen kann.“<sup>9</sup>

In weiterer Forschung belegte Lydia Rabinowitsch-Kempner die Wirksamkeit eingesetzter Pasteurisierungsverfahren, deckte einen Täuschungsversuch der Molkerei auf, die ihr abgekochte Milch zur Untersuchung zukommen ließ, und zeigte gemeinsam mit ihrem Ehemann Walter Kempner 1899, dass „... die Milch auf Tuberkulin reagierender [ansonsten klinisch unauffälliger] Kühe in jedem Fall als tuberkuloseverdächtig bezeichnet werden muss“. Sie empfahl die „Tuberkulinprobe als wichtigste Maßnahme zur Gewinnung einer tubercelbacillenfrieren Milch“.<sup>9</sup>, zitiert in <sup>7</sup> Umgekehrt zeigte sie, dass nur in fünf von zehn Fällen eines klinischen Verdachts von Eutertuberkulose beim Rind Erreger in der Milch nachweisbar waren und eine rein inspektorische Befunderhebung bei Tieren damit keine geeignete Methode zur Feststellung von Rindertuberkulose war.<sup>10</sup>, zitiert in <sup>7</sup>

Robert Kochs oft zitierte kritische Haltung 1901<sup>4</sup> dürfte sich daher insbesondere auf die humanmedizinische Bedeutung des bovinen Typus im Verhältnis zum humanen Typus und die Wissenschaftlichkeit der Belege bezogen haben.

Den britischen Tuberkulosekongress 1901 besuchten Koch, Kempner und Rabinowitsch-Kempner gemeinsam, wie ein



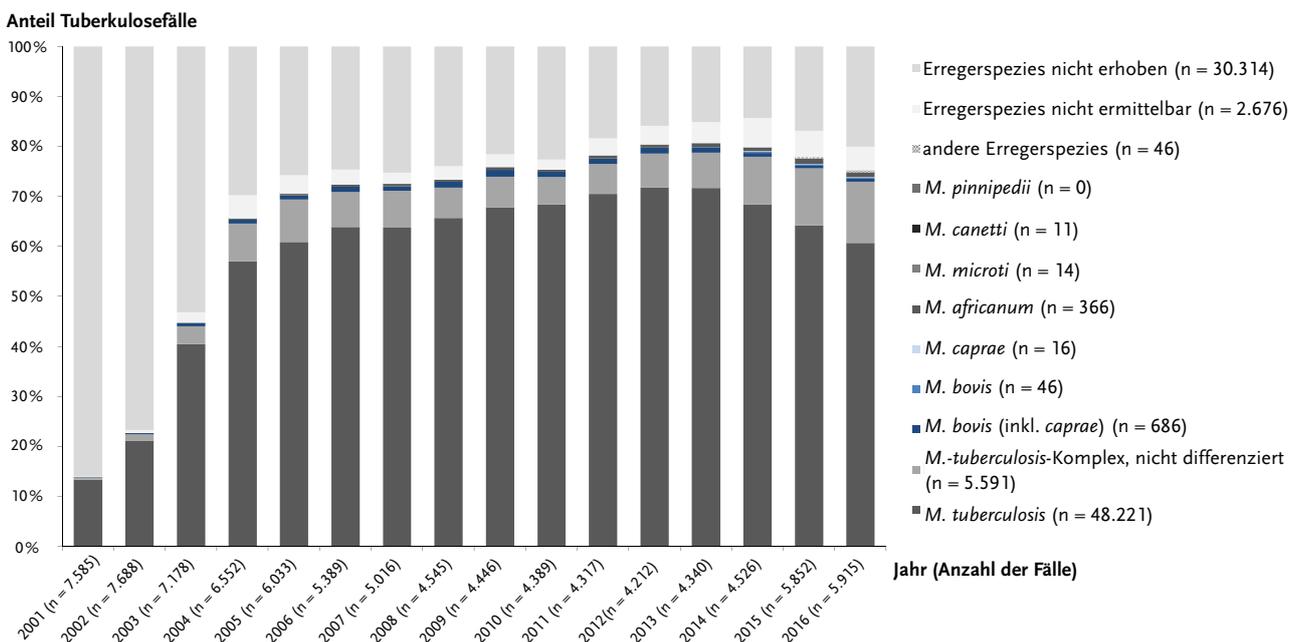
**Abb. 1:** Walter Kempner (3. von links), Robert Koch (3. von rechts), Lydia Rabinowitsch-Kempner (2. von rechts) auf dem britischen Tuberkulosekongress 1901. (Quelle: Archiv des Robert Koch-Instituts, Archivsignatur: 3320001)

Foto belegt (s. Abb. 1). Zwei Jahre später, vermutlich im Zusammenhang mit der nun vertretenen Auffassung einer geringen praktischen Bedeutung des bovinen Erregers für die Tuberkulose beim Menschen, verließ Lydia Rabinowitsch-Kempner das Institut. Überzeugt, dass Rindertuberkulose insbesondere für Säuglinge und Kleinkinder eine erhebliche Rolle spiele, setzte sie 1904 ihre Arbeit zu Tuberkelbazillen in der Milch am pathologischen Institut der Charité fort. 1908 bestätigte Robert Koch auf dem Tuberkulosekongress in Washington Nachweise von Erregern des bovinen Typus beim Menschen, forderte jedoch zu untersuchen, ob sie auch Lungentuberkulose hervorrufen könnten.<sup>11</sup> Wie entschlossen Lydia Rabinowitsch-Kempner gewesen sein muss, um zur geforderten Beweislage beizutragen, belegen ihre Briefe an ihren Förderer Paul Ehrlich: „Ein derartiger Nachweis lässt sich naturgemäss nur durch bakteriologische Bearbeitung eines größeren Materials erbringen. [Es sind...] zur Beantwortung einer so überaus wichtigen Frage eine große Anzahl von Versuchstieren erforderlich [...]. Da das pathologische

Institut leider über die hierzu erforderlichen Mittel nicht verfügt, so habe ich die mir von Ihnen freundlichst zur Verfügung gestellten 500 Mrk. bereits verbraucht und bezahle nun die weiterhin erforderlichen Tiere aus eigener Tasche.“, zitiert in <sup>8</sup> Zahlreiche Arbeiten folgten, schließlich wies Lydia Rabinowitsch-Kempner gemeinsam mit Carl Damann 1913 in humanem Untersuchungsmaterial in über 11% der Fälle Erreger des bovinen Typus nach.<sup>12</sup>, zitiert in <sup>7</sup> Ihre Forschungsleistung am Königlich Preußischen Institut für Infektionskrankheiten wie auch an der Charité und andernorts dürfte wesentlich dazu beigetragen haben, dass sich die Rindertuberkulosebekämpfung mittels Tuberkulinisierung der Rinder und Pasterisierung der Milch später auch in Deutschland durchsetzte (s. Beitrag des FLI in dieser Ausgabe).

Heute ist der zoonotische Charakter von Bakterien des *Mycobacterium-(M.)-tuberculosis*-Komplexes erwiesen (s. Beitrag des FLI in dieser Ausgabe). Die globale Krankheitslast beim Menschen durch *M. bovis* kann allerdings bislang nur grob geschätzt werden, was sich in einem großen Unsicherheitsbereich der WHO-Schätzungen widerspiegelt: 149.000 (71.600–255.000) Erkrankungen und 13.400 (5.050–25.700) Todesfälle.<sup>1</sup> Dies liegt an fehlenden Laborkapazitäten für eine Spezifizierung der Erreger in vielen v.a. einkommensschwachen Staaten sowie daran, dass Befunde oft keinen Eingang in die Surveillance finden.

In Deutschland werden allerdings seit 2001 in den elektronischen einzelfallbasierten Tuberkulose-Melddaten gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG) Nachweise der Erreger des *M. tuberculosis*-Komplexes erfasst, darunter *M. bovis*, und dem RKI übermittelt. Seit 2011 kann mit Einführung einer neuen Meldesoftwareversion *M. caprae* von *M. bovis* differenziert angegeben werden. Das RKI stellt die bundesweiten Melddaten hierzu online frei abrufbar zur Verfügung. Abbildung 2 zeigt, dass die Angaben innerhalb der ersten



**Abb. 2:** Übermittelte Tuberkulose-Fälle stratifiziert nach Erregernachweis und Kalenderjahr. Anmerkung: Aufgrund der klinischen Falldefinition<sup>14</sup> bei Tuberkulose, nach der auch Fälle ohne gelingenden labordiagnostischen Nachweis berücksichtigt werden, ist die Erregerspezies nicht in jedem Fall bekannt. (Quelle: Robert Koch-Institut: SurvStat@RKI 2.0, <https://survstat.rki.de>, Abfragedatum: 5.5.2017)

vier Jahre einen hohen Grad der Vollständigkeit erreichten. Der Anteil von *M. bovis*-Fällen unter jenen mit Speziesangaben betrug durchschnittlich 1,5% und war über die Jahre weitgehend stabil.

Eine vergleichende Untersuchung<sup>15</sup> von 625 *M. bovis*- und 39.635 *M. tuberculosis*-Fällen der Jahre 2002 bis 2014 (ge-poolt) zeigte einen höheren Anteil an Erkrankten weiblichen Geschlechts in der *M. bovis*-Gruppe (48% vs. 39%). Das mediane Patientenalter war deutlich höher (71 vs. 47 Jahre) und Patient/-innen waren häufiger in Deutschland geboren (75% vs. 51%). Klinisch waren rein extrapulmonale Manifestationen unter *M. bovis*-Fällen häufiger (43% vs. 19%). Es bestand häufiger, jedoch nicht durchweg – wie es aufgrund der natürlichen Resistenz von *M. bovis* zu erwarten wäre – eine Pyrazinamid-Resistenz (76% vs. 2%). Wo ab 2011 zwischen *M. bovis* und *M. caprae* unterschieden wurde, zeigte sich, dass *M. bovis*-Fälle (11/11) immer eine Pyrazinamid-Resistenz aufwiesen, *M. caprae*-Fälle dagegen nie (0/5). *Mycobacterium bovis*-Fälle wurden seltener anlässlich durchgeführter Umgebungsuntersuchungen diagnostiziert (3,7% vs. 12%). Dem RKI wurden jedoch einzelne „Ausbrüche“, die zwei oder mehr epidemiologisch verbundene *M. bovis*-Fälle enthielten, übermittelt. Aus den übermittelten Daten kann jedoch nicht eindeutig auf eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung geschlossen werden.

Dank der differenzierten Tuberkulose-Melddaten kann somit heute die Krankheitslast durch *M. bovis* und *M. caprae* in der Bevölkerung in Deutschland gut überwacht werden. Die Quantifizierung verschiedener Infektionswege (zoonotisch [lebensmittelbedingt vs. aerogen] und Mensch zu Mensch), wie sie bereits in den Anfängen der Institutsgeschichte so intensiv beforscht wurden, bleibt auf Bevölkerungsebene weiter schwierig. Entscheidende Erkenntnisgewinne versprechen – ganz im Sinne von One Health – Umgebungsuntersuchungen, die Tier und Mensch umfassen, und eine systematische Genomsequenzierung der bei Tier und Mensch isolierten Erreger einschließlich der Integration der Ergebnisse in die Tuberkulose-Überwachung.

#### Literatur

1. WHO: Global tuberculosis report 2016. World Health Organization. Geneva, Switzerland: World Health Organization 2016. WHO/HTM/TB/2016.13. Verfügbar unter: [www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/)
2. von den Driesch A, Peters J: Geschichte der Tiermedizin: 500 Jahre Tierheilkunde. Schattauer Verlag 2003
3. Robert Koch: Die Ätiologie der Tuberkulose (nach einem in der Physiologischen Gesellschaft zu Berlin am 24. März 1882 gehaltenen Vortrage). Berliner klinische Wochenschrift 1882;15
4. Robert Koch: Die Bekämpfung der Tuberkulose unter Berücksichtigung der Erfahrungen, welche bei der erfolgreichen Bekämpfung anderer Infektionskrankheiten gemacht sind. Vortrag, gehalten auf dem britischen Tuberkulosekongress. Deutsche Medizinische Wochenschrift 1901;33
5. Meyer J: Der Tuberkulosekongress in London (22.–26. Juli 1901). Zeitschrift Tuberkulose 1991;2:441–443
6. Löffler W: Geschichte der Tuberkulose. In: Hein J, Kleinschmidt H, Uehlinger E (Hrsg.): Handbuch der Tuberkulose. Stuttgart; G. Thieme 1958;56
7. Schimpke T: Lydia Rabinowitsch-Kempner (1871–1935). Leben und Wirken einer Tuberkuloseforscherin. Diss. med. Würzburg 1996
8. Graffmann-Weschke K: Lydia Rabinowitsch-Kempner (1871–1935). Leben und Werk einer der führenden Persönlichkeiten der Tuberkuloseforschung am Anfang des 20. Jahrhunderts. Diss. med. Berlin 1997
9. Schimpke T: Geheimes Staatarchiv Merseburg, Rep 76, Ministerium des Inneren, VIII B Nr. 4174, Bl. 13. In: Lydia Rabinowitsch-Kempner (1871–1935). Leben und Wirken einer Tuberkuloseforscherin. Diss. med. Würzburg 1996
10. Rabinowitsch L, Kempner W: Beitrag zur Frage der Infectiosität der Milch tuberkulöser Kühe, sowie über den Nutzen der Tuberculinimpfung. Zeitschrift für Hygiene 1899;31:137–152
11. Robert Koch: Das Verhältnis zwischen Menschen- und Rindertuberkulose. Vortrag gehalten auf dem Internationalen Tuberkulosekongress in Washington 1908. Berliner Klinische Wochenschrift, 1908;44
12. Damann C, Rabinowitsch L: Über die Häufigkeit des Vorkommens von Rindertuberkelbazillen beim Menschen. Zeitschrift Tuberkulose. 1913;32:53–56
13. Rabinowitsch L: Über die Gefahr der Übertragung der Tuberkulose durch Milch und Milchprodukte, Deutsche medizinische Wochenschrift 1900;26:416–418
14. RKI: Falldefinitionen des Robert Koch-Instituts zur Übermittlung von Erkrankungs- oder Todesfällen und Nachweisen von Krankheitserregern. Ausgabe 2015. Verfügbar unter: [www.rki.de/falldefinitionen](http://www.rki.de/falldefinitionen)
15. Fiebig L, Hauer B, Andrés Miguel M, Haas W: Bovine tuberculosis in humans in Germany – what do we know from tuberculosis surveillance. Vortrag gehalten auf der 47th Union World Conference on Lung Health in Liverpool 28. Oktober 2016

Herzlicher Dank gilt allen, die an der Tuberkulose-Surveillance mitwirken, sowie der Bibliothek des Robert Koch-Instituts für die Bereitstellung von Literatur und Bildmaterial.

- 
- Dr. Lena Fiebig  
Robert Koch-Institut | Abteilung für Infektionsepidemiologie | FG 36 – Respiratorisch übertragbare Erkrankungen  
Korrespondenz: [fiebigl@rki.de](mailto:fiebigl@rki.de)
  - Vorgeschlagene Zitierweise:  
Fiebig L: Zoonotische Tuberkulose – ein historisches und aktuelles Thema am Robert Koch-Institut.  
Epid Bull 2017; 20: 181–183 | DOI 10.17886/EpiBull-2017-028