

S. Stenger<sup>1</sup>  
M. Engele<sup>1</sup>  
P. L. Bölskei<sup>2</sup>  
M. Röllinghoff<sup>1</sup>  
M. Wagner<sup>2</sup>

# Induktion direkter antibakterieller Aktivität gegen *Mycobacterium tuberculosis* durch Toll-like-Rezeptoren

*Induction of Direct Antimicrobial Activity through Mammalian Toll-like Receptors*

## Zusammenfassung

Das Immunsystem des Menschen besitzt mit den Toll-like-Rezeptoren (TLR) eine ontogenetisch sehr alte Familie von Rezeptoren, über die bereits die Fruchtfliege verfügt. Sie reagieren auf Signale von mikrobiellen Liganden. In dieser Arbeit zeigen wir, dass die Aktivierung von TLR2 zu einer Eliminierung des intrazellulären Bakteriums *Mycobacterium (M.) tuberculosis* auch in humanen Makrophagen führt. In Mausmakrophagen führt die Aktivierung von TLR2 durch bakterielle Lipoproteine zur Induktion eines Effektormechanismus, der durch Stickoxid-Radikale vermittelt wird. In humanen Monozyten und Alveolarmakrophagen hingegen ist das Abtöten von *M. tuberculosis* Stickoxid-unabhängig. Daher interagieren die TLR von Säugern ähnlich wie das Toll-Protein von *Drosophila* mit mikrobiellen Liganden und aktivieren am Ort der Infektion antimikrobielle Effektormechanismen.

## Abstract

*Drosophila*, the toll gene controls a powerful innate defense system against bacteria and fungi. Conserved through evolution, the mammalian innate immune system retains a family of homologous Toll-like receptors (TLRs) that are activated by microbial ligands to release cytokines that instruct the adaptive immune responses. Here we show that TLR2 activation leads to killing of intracellular *Mycobacterium (M.) tuberculosis* in both mouse and human macrophages. In mouse macrophages, bacterial lipoprotein activation of TLR2 leads to a nitric oxide-dependent killing of intracellular tubercle bacilli. In human monocytes and alveolar macrophages, bacterial lipoproteins similarly activated TLR2 to kill intracellular *M. tuberculosis*, however by an antimicrobial pathway that is nitric oxide independent. TLR2+CD14+CD68+ macrophages were detected in human lesions of tuberculous lymphadenitis within granulomas and surrounding foci of necrosis. These data provide evidence that mammalian TLRs have retained not only the structural features of *Drosophila* Toll that allow them to respond to microbial ligands, but also the ability directly to activate antimicrobial effector pathways at the site of infection.

## Einleitung

Das primitive Immunsystem von *Drosophila* hat eine erstaunlich hohe Wirksamkeit bei der Bekämpfung mikrobieller Krankheits-

erreger entwickelt, vorwiegend durch eine Familie von Rezeptoren auf der Zell-Oberfläche, den Toll-Proteinen. Die Aktivierung von Toll durch mikrobielle Liganden induziert eine intrazelluläre Signaltransduktionskaskade, die den Kernfaktor kB (NFkB)

### Institutsangaben

<sup>1</sup>Institut für Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg (Leiter: Prof. Dr. M. Röllinghoff);  
<sup>2</sup>Klinikum Nürnberg, Medizinische Klinik III – Schwerpunkt Pneumologie (Leiter: Dr. P. L. Bölskei, Univ.-Doz. der Semmelweis Med. Univ. Budapest)

### Anmerkung

Deutsche Fassung von: Induction of direct antimicrobial activity through mammalian Toll-like receptors, *Science*, 2001, 291: 1544–1547 · Zitat nur nach dieser Originalquelle.

### Korrespondenzadresse

PD Dr. med. S. Stenger · Institut für Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene · Wasserturmstr. 3 · 91054 Erlangen · E-mail: steffen.stenger@mikrobio.med.uni-erlangen.de

### Bibliografie

*Pneumologie* 2002; 56: 103–107 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0934-8387

stimuliert, wodurch Gene transkribiert werden, die antimikrobielle Proteine kodieren [1–3]. Das *Drosophila* Toll-System wurde strukturell auch beim Menschen konserviert und ist der Familie der TLR bei Säugern homolog [4]. Mikrobielle Liganden, darunter Lipopolysaccharid (LPS) und bakterielle Lipoproteine, aktivieren die TLR der Säuger und führen dadurch zur Transkription von Genen, welche die erworbene Immunantwort regulieren, darunter Zytokine und kostimulatorische Moleküle [5–9]. Bislang blieb jedoch noch offen, ob die Aktivierung von TLR auch beim Säuger antimikrobielle Effektormechanismen bewirkt.

## Methoden

### Monozyten und Zelllinien

Für Experimente mit Mauszellen wurde die Makrophagenlinie RAW264.7 Zellen (ATCC, Manassas, VA, USA) verwendet. Humane Monozyten wurden nach Dichtegradienten-Zentrifugation von Blut gesunder Spender nach 90-minütiger Adhärenz und Abwaschen nicht-haftender Lymphozyten gewonnen. Durchflusszytometrische Analysen zeigten, dass diese Zellen zu über 95% aus Monozyten bestehen. Alveolarmakrophagen wurden aus der bronchoalveolären Lavage von Patienten aufgereinigt, die aus anderen diagnostischen Gründen lavagiert wurden und nicht an einer Tuberkulose litten. Die Spülflüssigkeit wurde durch ein Zellsieb filtriert (Labor Schubert, Amberg), um den Schleim und grobe Partikel zu entfernen. In einigen Experimenten wurden die adhärenz Zellen durch immunomagnetische Depletion von Lymphozyten (CD3, CD19, CD56) aufgereinigt. Die restlichen Zellen bestanden zu über 95% aus Alveolarmakrophagen, wie durch  $\alpha$ -Naphthyl-Azetat-Esterase Färbung (Sigma) gezeigt wurde.

### Infektion mit *M. tuberculosis*

Makrophagen wurden mit *M. tuberculosis* (virulenter Stamm H37Rv) in einem Verhältnis von 5 Bakterien auf 1 Zelle (MOI 5) für vier Stunden infiziert wie beschrieben [10,11]. Die Zellen wurden dann mit dem mikrobiellen Liganden 19-kD-Lipoprotein von *M. tuberculosis* [7] oder dem Tp47 von *Treponema pallidum* für 48 Stunden koinkubiert. Gegebenfalls wurden den Ansätzen Inhibitoren der iNOS (L-NIL, L-NAME, oder D-NAME) zugegeben. Für die Blockierungsexperimente wurden *M. tuberculosis*-infizierte Zellen mit ihrem Liganden in der Gegenwart monoklonaler Antikörpern gegen TLR2 (10  $\mu$ g/ml) [7,8], neutralisierenden TNF-Antikörpern (20  $\mu$ g/ml, R&D Systems) oder einer Isotyp-Kontrolle bebrütet. Danach wurden die Zellen mit 0,3% Saponin (Sigma, Deisenhofen) lysiert und die Anzahl koloniebildender Einheiten (CFU) durch Plattieren von vier Verdünnungen, jeweils in Duplikaten auf 7H11-Platten bestimmt.

### Immunhistochemie

Lymphknotenproben wurden von 5 Tuberkulosepatienten entnommen. Immunperoxidase Färbung wurde mit monoklonalen TLR2-Antikörpern durchgeführt wie beschrieben [12].

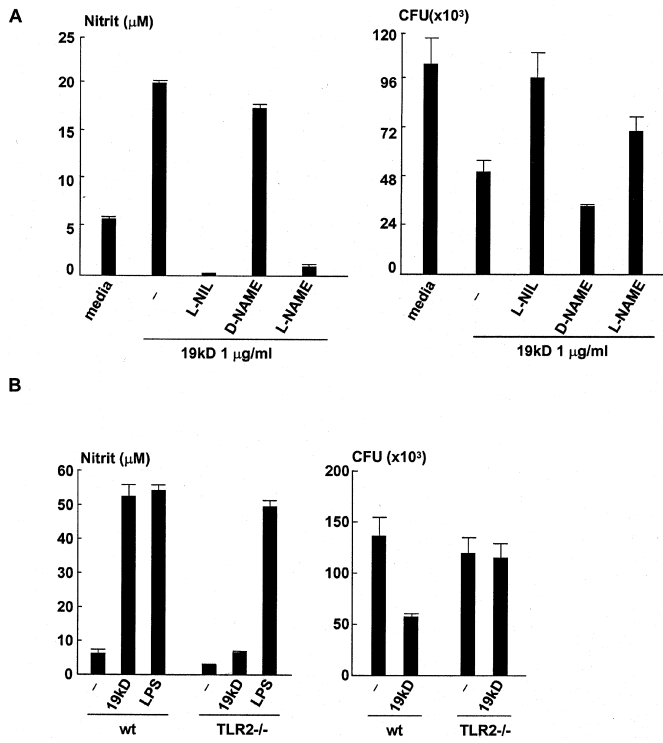
## Ergebnisse und Diskussion

Zunächst untersuchten wir, ob die Aktivierung von Mausmakrophagen durch bakterielle Lipoproteine die Überlebensfähigkeit von *M. tuberculosis* einschränkt. Das 19-kD-Lipoprotein von *M. tuberculosis* oder das Tp47-Lipoproteinid von *Treponema pallidum*

[7] verringerten die Anzahl lebendiger Mykobakterien in der Mausmakrophagen-Zelllinie RAW264.7 bis zu 70% (Daten nicht gezeigt). Die Induktion der induzierbaren Stickoxidsynthase (iNOS) und die Freisetzung von Stickoxid (NO) stellen einen entscheidenden antimykobakteriellen Abwehrmechanismus von Mauszellen dar [13–15]. Da bakterielle Lipoproteine die Promotoraktivität von iNOS induzieren, stellten wir die Hypothese auf, dass die antimikrobielle Aktivität durch TLR-vermittelte Freisetzung von NO erfolgen könnte. Mit *M. tuberculosis* infizierte RAW-Zellen wurden mit dem 19-kD-Lipoprotein in der An- und Abwesenheit von pharmakologischen Inhibitoren der iNOS stimuliert und die Sekretion von NO sowie die antibakterielle Aktivität bestimmt. Wir fanden, dass die NO-Synthese in der Anwesenheit von L-N<sup>6</sup>-Iminoethyl-Lysin (L-NIL) oder L-N<sup>6</sup>-Nitro-Arginin-methylester (L-NAME) fast völlig unterdrückt wurde (Abb. 1a, links), jedoch nicht in der Anwesenheit von inaktivem Enantiomer D-NAME. Die Hemmung der NO-Produktion korrelierte mit der durch das 19-kD-Lipoprotein-induzierten antimikrobiellen Aktivität (Abb. 1a, rechts). Dies zeigt die Abhängigkeit von TLR-vermittelter antibakterieller Aktivität von der Verfügbarkeit von NO.

Um zu zeigen, dass die lipoproteininduzierte antimikrobielle Aktivität von der Aktivierung der TLR abhängt, untersuchten wir die Fähigkeit des 19-kD-Lipoproteins, in Peritonealmakrophagen von TLR2- oder TLR4-defizienten Mäusen eine antimikrobielle Aktivität zu induzieren. Die Experimente wurden mit nichtinfizierten und *M. tuberculosis*-infizierten (Abb. 1b) Makrophagen durchgeführt. Primäre Peritonealmakrophagen von TLR2-defizienten Mäusen reagierten nur mit geringer NO-Produktion auf das 19-kD-Lipoprotein und die Variabilität der intrazellulären Bakterien wurde nicht wesentlich reduziert verglichen mit Wildtyp-Makrophagen (Abb. 1b). Dieses Ergebnis bestätigt, dass die Aktivierung von TLR2 in Mausmakrophagen zu einer NO-abhängigen Wachstumshemmung intrazellulärer Tuberkel führt.

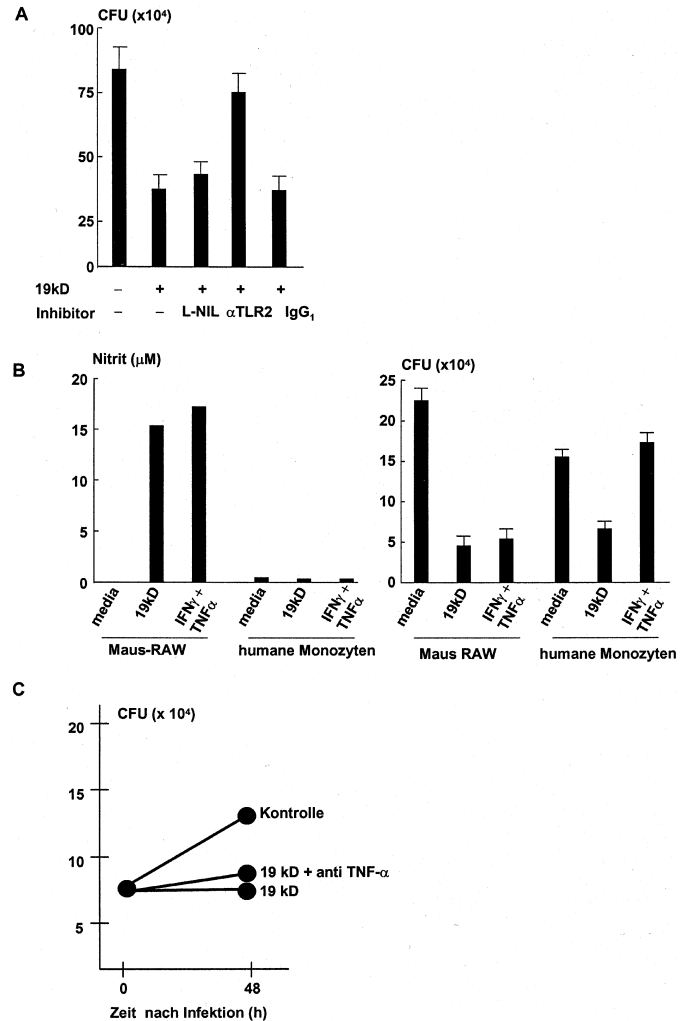
Bislang ist unklar, ob humane Makrophagen antimikrobielle Aktivität durch NO vermitteln können. Wir wollten klären, ob die Stimulation von TLR zur NO-abhängigen Limitierung des mykobakteriellen Wachstums führt. Die Aktivierung humaner Monozyten mit bakteriellen Lipoproteinen reduzierte das intrazelluläre Wachstum von *M. tuberculosis* in vergleichbarem Ausmaß wie in Mausmakrophagen (Daten nicht gezeigt). Das Abtöten der intrazellulären Mykobakterien in humanen Monozyten war eindeutig abhängig von der 19-kD-vermittelten Aktivierung von TLR2, da monoklonale Antikörper gegen TLR2 [7,8] den Effekt zu über 90% inhibierten (Abb. 2a). In Gegensatz zu Mausmakrophagen führte die Zugabe des NO-Inhibitors L-NIL nicht zur Verminderung der 19-kD-vermittelten antibakteriellen Aktivität. Diese Beobachtung korrelierte mit der fehlenden NO-Freisetzung durch humane Monozyten nach Inkubation mit dem 19-kD-Lipoprotein (Abb. 2b). Dieser Befund wurde durch die Verwendung eines zusätzlichen Stimulus zur NO-Freisetzung erweitert, nämlich der Kombination aus Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) und Interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) [16]. In der RAW-Zellen ergab sich nach Zugabe von TNF und IFN- $\gamma$  eine gesteigerte Produktion von NO (Abb. 2b, links) und eine signifikant erhöhte antimikrobielle Aktivität (Abb. 2b, rechts). Das Ausmaß war vergleichbar mit der durch das 19-kD-Protein-induzierten Abtötung. Im Gegensatz dazu induzierten TNF und IFN- $\gamma$  in humanen Makrophagen weder NO (Abb. 2b, links) noch eine antimykobakterielle Aktivität



**Abb. 1** Mikrobielle Lipoproteine inhibieren das Wachstum von *M. tuberculosis*. **(A)** Das 19-kD-Lipoprotein von *M. tuberculosis* vermittelt eine NO-abhängige antimikrobielle Aktivität in RAW-Zellen. Die Anzahl der koloniebildenden Einheiten (CFU) wurde 48 Stunden nach Infektion mit einer MOI von 5 ermittelt. Die Inhibitoren (L-NIL, 1mM; L-NAME, 2mM) wurden direkt nach der Pulsinfektion zusammen mit dem 19-kD-Lipoprotein (1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) zu den Zellen gegeben. Die Abbildungen zeigen den Durchschnitt  $\pm$  SEM von drei oder mehr unabhängigen Experimenten. **(B)** Lipoproteininduziertes Abtöten von *M. tuberculosis* wird durch TLR2 vermittelt. Thioglykollatinduzierte Peritonealmakrophagen von Kontroll- (wt) und gendefizienten (TLR2<sup>-/-</sup>) Mäusen wurden mit *M. tuberculosis* (MOI 5) infiziert. Die Produktion von NO (Griess Reaktion) und die Bakterienlast (Plattieren von Zell-Lysaten) wurde 48 Stunden nach der Zugabe des 19-kD-Lipoproteins (1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) oder LPS (0,1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) bestimmt. Die Abbildung zeigt den Durchschnitt aus Triplikaten eines Experimentes  $\pm$  SEM.

(Abb. 2b rechts). Sie führten jedoch zu einer Freisetzung von Interleukin 12 (Daten nicht gezeigt). Obwohl TNF das Wachstum von avirulenten Mykobakterien in humanen Alveolarmakrophagen reduziert [17], fanden wir, dass die Wachstumsrate von virulenten Bakterien durch TNF in diesen Zellen sogar gesteigert wird [18]. Außerdem inhibierte die Zugabe von TNF-Antikörpern nicht die durch das 19-kD-Lipoprotein induzierte Wachstumshemmung von dem virulenten Bakterienstamm, der in unseren Experimenten verwendet wurde (Abb. 2c). Zusammengefasst zeigen diese Daten, dass die Aktivierung von TLR2 in humanen Zellen einen effektiven antibakteriellen Abwehrmechanismus induziert, der unabhängig von TNF und NO ist.

Die Fähigkeit von Alveolarmakrophagen *M. tuberculosis* aufzunehmen und zu eliminieren stellt einen entscheidenden Abwehrmechanismus gegen Tuberkulose dar. Alveolarmakrophagen wurden aus der bronchoalveolären Lavage aufgereinigt, mit *M. tuberculosis* infiziert und mit dem 19-kD-Lipoprotein inkubiert. Nach 48 Stunden wurde die Anzahl lebendiger Mykobakterien bestimmt (Abb. 3a). Stimulation infizierter Alveolarmakrophagen mit Lipoprotein induzierte eine antimikrobielle Aktivität, die unabhängig von der NO-Freisetzung, aber abhängig von dem



**Abb. 2** Humane Zellen töten *M. tuberculosis* über einen TLR2-abhängigen, aber NO-unabhängigen Mechanismus. **(A)** Die Inhibierung von mykobakteriellem Wachstum in humanen Monozyten wird durch die Anwesenheit blockierender Antikörper gegen TLR2 ( $\alpha\text{TLR2}$ ) gehemmt, ist aber unabhängig von der NO-Freisetzung. Infizierte Monozyten (MOI 5) wurden mit  $\alpha\text{TLR2}$  (10  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) oder L-NIL (1mM) für 48 Stunden inkubiert und das intrazelluläre Wachstum wurde durch das Plattieren von vier Verdünnungen der Zell-Lysate, jeweils in Duplikaten, bestimmt. **(B)** TNF und IFN- $\gamma$  induzieren die Freisetzung von NO und antimikrobielle Aktivität in Mausemakrophagen, nicht aber in humanen Monozyten. TNF und IFN- $\gamma$  (jeweils 10 ng/ml) wurden zu infizierten Mausemakrophagen (RAW) oder humanen Monozyten gegeben. Die Freisetzung von NO und die Bakterienlast wurden nach 48-stündiger Kultur bestimmt. Die Abbildungen zeigen den Durchschnitt von vier unabhängigen Experimenten  $\pm$  SEM mit Zellen von verschiedenen Spendern. **(C)** Die antimykobakterielle Aktivität des 19-kD-Lipoproteins ist TNF-unabhängig. Das 19-kD-Lipoprotein (2  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) und Antikörper gegen TNF (20  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) wurden wie in der Beschriftung angegeben pipettiert. Die Zellen wurden nach 48 Stunden lysiert und die Anzahl der CFU bestimmt.

TLR2-Signal war. Konsistent mit dem Befund, dass der spezifische iNOS-Inhibitor L-NIL die antimykobakterielle Wirkung nicht hemmte, sezernierten infizierte Alveolarmakrophagen nach Stimulation mit 19-kD-Lipoprotein in vitro kein NO (Daten nicht gezeigt). Obwohl berichtet wurde, dass Alveolarmakrophagen iNOS exprimieren [19], zeigten unsere Daten, dass zusätzlich ein NO-unabhängiger Abwehr-Mechanismus existiert, der zur antibakteriellen Aktivität beiträgt. Die Expression von TLR2 auf der Oberfläche von Zellen aus der Monozyten/Makrophagen-Linie in tuberkulösen Herden in menschlichem Gewebe zeigt,

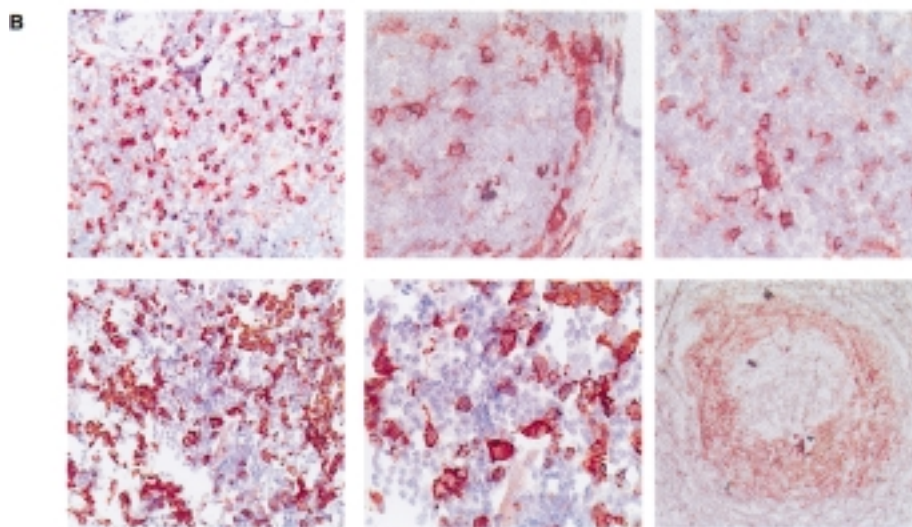
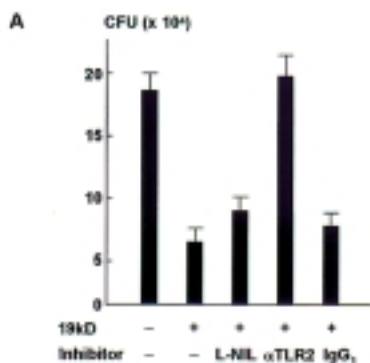


Abb. 3 TLR2 wird am Ort der Tuberkulose-Infektion beim Menschen exprimiert.

(A) Aktivierung von Alveolarmakrophagen durch das 19-kD-Lipoprotein reduziert das Überleben intrazellulärer Mykobakterien auf TLR2-abhängige, jedoch NO-unabhängige Weise. Alveolarmakrophagen wurden mit *M. tuberculosis* mit einer MOI von 2 für vier Stunden infiziert und danach das Lipoprotein (1 µg/ml) oder die Inhibitoren zugegeben. Das bakterielle Wachstum wurde nach 48 Stunden gemessen. Die Abbildung zeigt ein repräsentatives Experiment mit Alveolarmakrophagen von vier unterschiedlichen Spendern. Die Daten sind als CFU ± SEM angegeben. (B) zeigt die TLR2-Expression im Gewebe von Patienten mit Lymphknoten-Tuberkulose. Die Immunperoxidase-Färbung zeigt Bilder (40fache Vergrößerung) mit TLR2-Expression in Rot auf großen, ovalen Zellen innerhalb der Granulome, welche typisch für Zellen der Monozyten/Makrophagen-Linie sind.

dass die Aktivierung von TLR2 zur protektiven Immunabwehr am Ort der Infektion beitragen kann (Abb. 3b).

Über hunderte von Millionen Jahren der Evolution hat das Immunsystem die Struktur der TLR wie auch den NFκB-Signaltransduktionsweg als einen Abwehrmechanismus der angeborenen Immunantwort beibehalten, um der Bedrohung durch mikrobielle Krankheitserreger zu begegnen. Die geschilderten Ergebnisse zeigen, dass sowohl humane als auch Mauszellen den TLR-Signalweg benutzen, über den antimikrobielle Effektormechanismen stimuliert werden. Allerdings sind die Effektormoleküle unterschiedlich: Während in Mäusen TLR-Aktivierung zu einer NO-abhängigen antibakteriellen Aktivität führt, ist der TLR-vermittelte Abwehrmechanismus beim Menschen NO-unabhängig. Bei *Drosophila* führt die Aktivierung von Toll zur Produktion einer Vielzahl antimikrobieller Peptide, darunter Metchnikowin, Defensin, Cecropin, und Drosomycin [1–3]. Unsere Arbeit lässt erwarten, dass eine genaue Untersuchung von TLR2-abhängigen Effektormechanismen in humanen Makrophagen Rückschlüsse auf die Wirkungsweise der angeborenen Immunität ermöglicht. Die Arbeiten über *Drosophila* deuten darauf hin, dass die Untersuchung der Induktion antimikrobieller Peptide in diesen Zellen fruchtbar sein kann. Erkenntnisse aus derartigen Studien ergeben neue Einblicke in die Immunantwort beim Menschen.

## Literatur

- Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, Reichhart JM, Hoffmann JA. The dorsoventral regulatory gene cassette *spatzle/Toll/cactus* controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell* 1996; 86: 973–983
- Lemaitre B, Reichhart JM, Hoffmann JA. *Drosophila* host defense: differential induction of antimicrobial peptide genes after infection by various classes of microorganism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 14614–14619
- Hoffmann JA, Kafatos FC, Janeway CA, Ezekowitz RA. Phylogenetic perspectives in innate immunity. *Science* 1999; 284: 1313–1318
- Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway Jr CA. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature* 1997; 388: 394–397
- Kirschning CJ, Wesche H, Merrill Ayres T, Rothe M. Human toll-like receptor 2 confers responsiveness to bacterial lipopolysaccharide. *J Exp Med* 1998; 188: 2091–2097
- Poltorak A, He X, Smirnova I, Liu MY, Huffel CV, Du X, Birdwell D, Alejos E, Silva M, Galanos C, Freudenberg M, Ricciardi-Castagnoli P, Layton B, Beutler B. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in *Tlr4* gene. *Science* 1998; 282: 2085–2088
- Brightbill HD, Libraty DH, Krutzik SR, Yang RB, Belisle JT, Bleharski JR, Maitland M, Norgard MV, Plevy SE, Smale ST, Brennan PJ, Bloom BR, Godowski PJ, Modlin RL. Host defense mechanisms triggered by microbial lipoproteins through toll-like receptors. *Science* 1999; 285: 732–736
- Aliprantis AO, Yang RB, Mark MR, Suggett S, Devaux B, Radolf JD, Klimpel GR, Godowski P, Zychlinsky A. Cell activation and apoptosis by bacterial lipoproteins through toll-like receptor-2. *Science* 1999; 285: 736–739
- Underhill DM, Ozinsky A, Hajjar AM, Stevens A, Wilson CB, Bassetti M, Aderem A. The toll-like receptor-2 is recruited to macrophage phagosomes and discriminates between pathogens. *Nature* 1999; 401: 811–815
- Stenger S, Mazzaccaro RJ, Uyemura K, Cho S, Barnes PF, Rosat JP, Sette A, Brenner MB, Porcelli SA, Bloom BR, Modlin RL. Differential effects of



cytolytic T-cell subsets on intracellular infection. *Science* 1997; 276: 1684–1687

- <sup>11</sup> Stenger S, Hanson DA, Teitelbaum R, Dewan P, Niazi KR, Froelich CJ, Ganz T, Thoma-Uszynski S, Melian A, Bogdan C, Porcelli SA, Bloom BR, Krensky AM, Modlin RL. An antimicrobial activity of cytolytic T-cells mediated by granulysin. *Science* 1998; 282: 121–125
- <sup>12</sup> Jullien D, Sieling PA, Uyemura K, Mar ND, Rea TH, Modlin RL. IL-15, an immunomodulator of T-cell responses in intracellular infection. *J Immunol* 1997; 158: 800–806
- <sup>13</sup> Chan J, Xing Y, Magliozzo RS, Bloom BR. Killing of virulent *Mycobacterium tuberculosis* by reactive nitrogen intermediates produced by activated murine macrophages. *J Exp Med* 1992; 175: 1111–1122
- <sup>14</sup> MacMicking JD, North RJ, LaCourse R, Mudgett JS, Shah SK, Nathan CF. Identification of nitric oxide synthase as a protective locus against tuberculosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 5243–5248
- <sup>15</sup> Vodovotz Y, Bogdan C, Paik J, Xie QW, Nathan C. Mechanisms of suppression of macrophage nitric oxide release by transforming growth factor beta. *J Exp Med* 1993; 178: 605–613

- <sup>16</sup> Stenger S, Solbach W, Rollinghoff M, Bogdan C. Cytokine interactions in experimental cutaneous leishmaniasis. II. Endogenous tumor necrosis factor-alpha production by macrophages is induced by the synergistic action of interferon (IFN)-gamma and interleukin (IL) 4 and accounts for the antiparasitic effect mediated by IFN-gamma and IL 4. *Eur J Immunol* 1991; 21: 1669–1675
- <sup>17</sup> Hirsch CS, Ellner JJ, Russell DG, Rich EA. Complement receptor-mediated uptake and tumor necrosis factor-alpha-mediated growth inhibition of *Mycobacterium tuberculosis* by human alveolar macrophages. *J Immunol* 1994; 152: 743–753
- <sup>18</sup> Engele M, Stößel E, Castiglione K, Schwerdtner N, Wagner M, Bölskei P, Röllinghoff M, Stenger S. Induction of Tumor Necrosis Factor in Human Alveolar Macrophages as a Potential Evasion Mechanism of Virulent *Mycobacterium tuberculosis*. *J Immunol* 2002; in press
- <sup>19</sup> Nicholson S, Bonecini-Almeida MdG, Lapa e Silva JR, Nathan C, Xie QW, Mumford R, Weidner JR, Calaycay J, Geng J, Boechat N et al. Inducible nitric oxide synthase in pulmonary alveolar macrophages from patients with tuberculosis. *J Exp Med* 1996; 183: 2293–2302

## Buchbesprechung

### Vorstoß ins Unerkannte – Lexikon der großen Naturwissenschaftler

Fritz Krafft (Hrsg)

Wiley-VCH, Weinheim, New York, Brisbane, Singapore, Toronto; 1999, 474 S., gebunden € 34,77. ISBN 3–527–656–5

Das „Lexikon großer Naturwissenschaftler“ – in Nachfolge der 1970 von Adolf Meyer-Abich edierten „Großen Naturwissenschaftler“ (2. Auflage 1986) – informiert in 340 Einzelporträts und näheren Angaben zu weiteren 730 Wissenschaftlern (so Angabe des Hrsg.) in alphabetischer Reihung von ca. 750 v. Chr. bis zur Mitte des 20. Jh. Anerkannte Wissenschaftshistoriker wie A. Bäumer-Schleinkofer, A. Geus, W. Kaiser, F. Krafft, D. Kuhn, K.-M. Meyer-Abich, D. Koch, H. Querner, Ch. J. Scriba und K. H. Wiederkehr analysieren die „Sterne erster Größe“ (vorwiegend des Abendlandes) in ihren Theorien und zukunftsweisenden Errungenschaften – im Kontext mit ihrer persönlichen Entwicklung und Stellung in ihrer Zeit. Zahlreiche Querverweise zeigen Verbindungen zu anderen kongenialen Wissenschaftlern und Forschern auf. Die Auswahl war für die vergangenen 150 Jahre schwierig geworden, weil Forschung und deren Ergebnisse ja nicht mehr nur von Einzelpersonen, sondern von Arbeitsgruppen (Instituten, Gemeinschaften, Konzernen etc.) erzielt werden: die Verleihung von Nobel-Preisen dokumentieren dies sehr deutlich. Noch lebende Naturwissenschaftler und Forscher sind deshalb bewusst nicht in dieses Lexikon aufgenommen worden.

Der Bogen der „Auserwählten“ spannt sich von der griechisch-hellenistischen Epoche in das Mittelalter, die Renaissance und wissenschaftliche Revolution, vom Zeitalter Newtons über die Aufklärung und die industrielle Revolution bis in die Mitte des 20. Jh.

Unter den Naturforschern finden wir u.a. Aristoteles, Brahe, Copernicus, Goethe bis Hubble, Kues und Thales von Milet; unter den Mathematikern u.a. Archimedes, Descartes, Euklid bis Galilei, Gauss, Kepler, Leibniz, Pascal und Pythagoras.

Von den „reinen“ Physikern werden u.a. Abbe, Ampère, Bohr, Born, Edison, Einstein, Faraday, Fermi, Heisenberg, Hertz, Meitner und Newton, dann Planck, Pauli, Röntgen, Torricelli porträtiert (einige sogar von mehreren Autoren). Unter den Chemikern finden wir Berzelius, Bunsen, Darwin, Fleming, Haber, Hahn,

Helmholtz, Kekulé, Liebig und Mendelejew etc. Von den Geographen, Geologen und Mineralogen sind u.a. von Buch, Nansen, Owen sowie Strabon und Xenophanes (sh. unter Parmenides) zu nennen. Die Biologie wird vertreten u.a. durch Darwin, Haeckel, Huxley, Mendel, Pasteur und Pawlow; die Medizin repräsentieren u.a. Avicenna, Domagk, Ehrlich, Galen, Galvani sowie Koch, Malpighi, Paracelsus und Virchow.

Jeder Biographie sind Hinweise zu Quellen und weiterführender Literatur angefügt. Das „Personenregister“ wie auch die „Hinweise zur Benutzung des Biographischen Handbuches“ erleichtern das Auffinden der Querverweise.

Eine „Zeittabelle“ (hier fehlen die Jahre 300–700 A.D. – obwohl die griechische Mathematikerin Hypatia von Alexandria († 415 A.D.) wie die wissenschaftlichen Fortschritte in Indien (Zahl „Null“) und Wert von Pi ( $\pi$  = Ludolfsche Zahl) Erwähnung verdienen!) und eine „Synoptische Übersicht“ gestatten es, die „Auserwählten“ historisch einzuordnen.

In unserer hedonistischen Zeit, in der wir gewohnt sind, alles in Wissenschaft und Technik als selbstverständlich hinzunehmen, aber wenig Müße mit Nachdenken zubringen, ist dieses Lexikon eine wertvolle Hilfe, um unserer „Allgemeinbildung“ (gibt es diese überhaupt noch?) etwas nachzuhelfen.

Heinz S. Fuchs, Bad Godesberg