

# Nach der Seuche ist vor der Seuche

Neue Krankheiten wie das Ebolafieber oder die Lungenentzündung SARS tauchen immer wieder auf. Die Medizin versucht daher, den Rüstungswettlauf zwischen Mensch und Mikrobe grundsätzlich besser zu verstehen und neue Abwehrstrategien zu entwickeln.

Stephan Berry

Sie liegen vier Wochen im Koma – und als Sie aufwachen, ist die Welt menschenleer: Ihre Bewohner sind von einem Killervirus dahin gerafft worden. Mit diesem Albtraum beginnt der Film *28 Days Later*. Mörderische Virusepidemien wurden schon öfter im Kino abgehandelt, meist sind wahnsinnige Wissenschaftler oder skrupellose Militärs an der Seuche schuld. Drehbuchautoren lieben das, doch die Wirklichkeit sieht anders aus. Die Natur bringt alleine gefährliche Epidemien hervor; ein Kommentator im Wissenschaftsjournal *Nature* schrieb anlässlich SARS, Mutter Natur sei immer noch „die ultimative Bioterroristin“.

Erinnert sich überhaupt noch jemand an SARS? Die Erkrankung trat im November 2002 in China auf und breitete sich im ersten Halbjahr 2003 rapide aus. Durch Isolierung von Infizierten ließ sich der exponentielle Anstieg eindämmen, und im Sommer sank die Rate der Neuinfektionen. Die Weltgesundheitsorganisation WHO hat schließlich im Juli 2003 die Epidemie für beendet erklärt. Experten gehen allerdings davon aus, dass uns SARS langfristig erhalten bleibt, und so sind die Struktur und das Verhalten des auslösenden Coronavirus bis heute Gebiete, auf denen aktiv geforscht wird.

## Alte und neue Bedrohungen

Neue Infektionskrankheiten wie Ebola, AIDS, Legionellose oder eben SARS tauchen mit schöner Regelmäßigkeit auf: Seit 1975 wurden rund 30 Krankheiten erstmalig beschrieben. Das liegt in manchen Fällen daran, dass der Erreger bisher unbekannt war, obwohl er schon lange sein Unwesen treibt, wie etwa das Magenbakterium *Helicobacter pylori*. Daneben gibt es jedoch reihenweise „noch nie da gewesene“ Krankheiten, deren Erreger den Menschen früher nicht infiziert haben. Ein Beispiel ist die Legionellose. Das Bakterium *Legionella pneumophila* lebt als Parasit in Amöben, aber früher hatte es keine Chance, den Men-

schen zu befallen. Diese Gelegenheit ergab sich erst durch die moderne Wasserversorgung, die *Legionella* und seinem Wirt gute Lebensbedingungen bietet.

Obendrein lassen sich aber auch viele altbekannte Erreger immer noch schlecht bekämpfen. Gegen viele gibt es auch keine Schutzimpfung, obwohl schon seit Jahrzehnten daran gearbeitet wird. Im Fall AIDS beispielsweise hat man im Laufe der Jahre immer wieder neue Strategien zur Impfstoff-Entwicklung vorgeschlagen, aber ein endgültiger Durchbruch steht bis heute aus. Und zu allem Übel treten zunehmend Resistenzen gegen die vorhandenen Medikamente auf. Bakterielle Infektionen wie Tuberkulose, früher gut behandelbar, werden so wieder lebensbedrohlich. Diesen Trend gibt es auch bei anderen Erregern: Die wenigen Mittel gegen Malaria oder HIV werden durch Resistenzen schnell wirkungslos. In Europa ist schon jeder zehnte Neuinfizierte mit einem resistenten HIV-Stamm infiziert, in Nordamerika ist die Häufigkeit solcher Stämme noch größer.

## Der Rüstungswettlauf

Die optimistische Vorstellung, wir könnten eines Tages alle Seuchen ausrotten, gehört aus diesen Gründen der Vergangenheit an. Auch ist deutlich geworden, dass die Suche nach Wunderpillen, die die Erreger ein für alle Mal vernichten, zu kurz greift. Es hat sich deshalb im vergangenen Jahrzehnt eine neue Sicht der Infektionserkrankungen herausgebildet, die auf der Evolutionsbiologie fußt: Entstehung und Ausbreitung von Seuchen sind ein Teilgeschehen der gesamten biologischen Evolution. Menschen und Krankheitserreger befinden sich dabei in einem evolutionären Wettrennen. Ein führender Kopf der neuen, evolutionären Infektionsmedizin in Deutschland ist der Mikrobiologe Jörg Hacker. Er leitet das Robert-Koch-Institut in Berlin. „Ich persönlich halte eine

evolutionsbiologische Interpretation von Krankheitssymptomen für außerordentlich interessant und attraktiv“, sagt Hacker. Als Beispiel führt er die Frage nach dem Ursprung des Fiebers an. Es habe sich entwickelt, „weil sich der Körper mit dieser Reaktion bestimmter Mikroben, nicht nur der Infektionserreger, entledigt.“

Nun leben die Krankheitserreger vom Menschen und haben eigentlich nicht das Ziel, uns zu vernichten. Dadurch wird oft die Evolution von weniger aggressiven Erregerstämmen begünstigt: Je länger der befallene Wirt lebt und je weniger krank er sich fühlt, desto besser kann er andere anstecken und dem Erreger zu erfolgreicher Verbreitung verhelfen. Viele gefährliche neuartige Infektionen sind deshalb Unfälle, weil ein nicht an den Menschen angepasster Erreger diesen infiziert. HIV beispielsweise stammt von afrikanischen Affenviren namens SIV ab. Diese sind weit verbreitet, jeder zweite Affe ist infiziert – doch bei Affen haben die SI-Viren keine so verheerenden Wirkungen wie der noch junge HIV beim Menschen.

Die Evolution der Mikroben kann allerdings ebenso die Zunahme der Aggressivität begünstigen. Zum einen deshalb, weil Krankheitserreger den Kampf gegen das Immunsystem bestehen müssen. Der Erreger der Pest, das Bakterium *Yersinia pestis*, hat zum Beispiel gleich mehrere Tricks auf Lager, mit denen er das Immunsystem überlistet: Er kann sich zum Beispiel erfolgreich gegen den Angriff der Phagozyten wehren, die als „Fresszellen“ eigentlich dafür zuständig sind, Eindringlinge zu vernichten. Obendrein gelingt es *Yersinia pestis*, die Produktion spezieller Signalfstoffe, der Cytokine, zu unterdrücken, die für die Immunantwort des Wirtes wichtig sind. In ähnlicher Weise gelingt es vielen Viren, das Interferonsystem des Körpers lahm zu legen, das eigentlich eine höchst effiziente Abwehr gegen virale Eindringlinge darstellt.

Obendrein müssen sich Erreger auch gegen die Konkurrenz aller anderen Keime behaupten, die im selben Patienten vorkommen. Für das Bakterium *Staphylococcus aureus* etwa wurde gezeigt, dass die aggressivsten Formen auch den größten Verbreitungserfolg haben. Staphylokokken sind an Erkältungskrankheiten beteiligt, aber sie verursachen auch gefährliche Wundinfektionen, insbesondere in Krankenhäusern.

Das Wettrennen der Supermächte war durch technische Neuerungen gekennzeichnet: Auf die Atombombe folgte die Wasserstoffbombe, auf

diese die Neutronenbombe. Auch darin ist das biologische Wettrennen vergleichbar. Viele Erreger überrumpeln das Immunsystem mit einer neuen Strategie. HIV beispielsweise befällt nicht einfach irgendwelche Körperzellen. Er tötet vielmehr Zellen des Immunsystems, und legt damit genau jene Abwehr lahm, die ihn sonst stoppen könnte. Ähnlich perfide ist der Ebola-Virus: Bei einer Infektion bildet das Immunsystem wie üblich Antikörper – und das macht sich Ebola zunutze. Er benutzt diese Antikörper als Eintrittskarte, um in Zellen des Immunsystems zu gelangen und sich dort zu vermehren. Yoshihiro Kawaoka von der Universität Tokyo hat mit Kollegen diese hinterhältige Strategie aufgedeckt. Er vermutet, dass sie auch zur extremen Gefährlichkeit von Ebola beiträgt. Dieser Mechanismus wurde übrigens ebenso bei Coronaviren entdeckt, also Verwandten des SARS-Erregers.

## Das Waffenarsenal des Feindes

Bakterien sind genetisch extrem flexibel, und unter Stress nimmt ihre Mutationsrate noch zu. Stress ist aber für Bakterien alles, was ihnen das Leben schwer macht – das menschliche Immunsystem ebenso wie Antibiotika. Auch andere Krankheitserreger haben eine hohe Evolutionsrate und können schnell auf Abwehrmaßnahmen ihrer Wirte reagieren. Speziell Viren sind echte Verwandlungskünstler – was die Entwicklung von Medikamenten und Impfungen sehr erschwert.

Bei Mutationen entstehen neue Merkmale innerhalb der mutierten Zelle, doch in den vergangenen Jahren ist die große Bedeutung eines weiteren Mechanismus deutlich geworden: der Austausch von Erbgut. Viele Gene zirkulieren als genetische Shareware unter Mikroben, insbesondere solche, die ein Bakterium erst zum Krankheitserreger machen. Oft sind diese speziellen Krankheitsgene in regelrechten Paketen zusammengefasst. Wenn ein ungefährliches Bakterium ein solches Genpaket erwirbt, so erhält es mit einem Mal die gesamte Ausrüstung, die es zum Killer macht. Auf diese Weise sind neuerdings etliche gefährliche Formen von *Escherichia coli* aufgetaucht, das an sich ein harmloses Darmbakterium ist. Dieses Weiterreichen von Genen ist auch deshalb so leicht, weil verschiedene Bakterien dieselben Tricks anwenden: Die Tricks, mit denen sie Wirtszellen erkennen, sich an sie anheften, in sie eindringen und sie schließlich schädigen, sind überall ähnlich. Eine solche Universalwaffe ist zum Beispiel eine molekulare Injektionsnadel, mit der ver-

schiedene Bakterien jeweils arteigene Gifte in Wirtszellen einschleusen.

Zum Rüstungswettkampf von Menschen und Erregern gehören auch die Resistenzen gegen Antibiotika und andere Wirkstoffe. Besonders unangenehm ist dabei, dass auch Resistenzgene von einer Mikrobe zur nächsten weiter gereicht werden. Oft tauchen resistente Keime schon kurz nach Einführung eines Wirkstoffes auf: 1959 wurde Methicillin eingeführt – als Wunderwaffe gegen penicillinresistente Staphylokokken. Bereits Anfang der 60er Jahre gab es jedoch weltweit methicillinresistente Staphylokokken. Gegen das Notfall-Antibiotikum Vancomycin sind inzwischen auch einige Stämme unempfindlich. Mediziner sagen vorher, dass es bald gegen manche Stämme von *Staphylococcus aureus* überhaupt kein wirksames Mittel mehr geben wird. Und das ist kein Einzelfall: Enterokokken sind ähnlich gefährlich, und auch bei ihnen gibt es inzwischen Stämme, die gegen das Notfall-Antibiotikum Teicoplanin resistent sind. Bei der Tuberkulose sind die gefährlichen RISE-Stämme resistent gegen vier wichtige Wirkstoffe (Rifampicin, Isoniazid, Streptomycin, Ethambutol). Es existieren aber auch Tuberkulose-Stämme, die gleich gegen 11 verschiedene Mittel unempfindlich sind; sie verursachen eine hohe Sterblichkeit zum Beispiel bei AIDS-Patienten.

Es gibt viele verschiedene Mechanismen der Resistenz. Bakterien wehren sich zum Beispiel gegen Penicilline mit Eiweißen, die den Wirkstoff spalten und unschädlich machen. Wie es sich für einen Rüstungswettkampf gehört, hat der Mensch auf diese Gegenmaßnahme mit einer Gegen-Gegenmaßnahme reagiert: Es gibt Stoffe, die Penicillin spaltende Eiweiße lahm legen, und einige wie die Clavulansäure werden deshalb kombiniert mit Penicillinen verabreicht. Wen sollte es wundern, einige Bakterien sind bereits gegen Clavulansäure resistent. Und die Forschung wiederum arbeitet an neuen Wirkstoffen, die Clavulansäure ersetzen sollen ...

Resistenzen richten sich oft nicht gegen die einzelne Substanz, sondern gegen viele Vertreter einer Stoffgruppe. Noch gravierender sind Fälle, in denen die Empfindlichkeit gleich gegen mehrere Wirkstoffgruppen herabgesetzt ist. Dies erreichen Bakterien, indem sie die Durchlässigkeit ihrer Zellwand für Moleküle aller Art vermindern. Auch gibt es molekulare Pumpen, die Medikamente wieder aus der Bakterienzelle herausbefördern, bevor sie Schaden anrichten können. Sie

werden als *multidrug transporter* bezeichnet. Wie ihr Name sagt, wirken sie oft gegen viele Antibiotikagruppen gleichzeitig. Beim Stichwort Resistenz denkt man zwar meist an Bakterien, aber die grundlegenden Aspekte sind bei anderen Erregern verblüffend ähnlich. Auch bei Pilzen oder Malaria gibt es Resistenz durch multidrug transporter, also durch unspezifische molekulare Pumpen. Und wie Bakterien bilden krank machende Hefe- und Schimmelpilze dauerhafte Resistenzen, die lange nach dem Absetzen der Wirkstoffe bestehen bleiben.

## Was tun?

Immer mehr Details unseres Wettrüstens mit den mikroskopischen Gegnern werden entschlüsselt – natürlich immer verbunden mit der Hoffnung auf neue Abwehrstrategien. Ein aktuelles Beispiel: Menschliche Zellen bilden ein spezielles Eiweiß, das Retroviren wie HIV an der Vermehrung hindert. Eigentlich ein guter Schutz gegen AIDS. Vor einigen Jahren hat man jedoch herausgefunden, dass HIV diesen Schutz mit einem Molekül namens Vif unwirksam macht. Also wäre Vif ein potenzielles Angriffsziel für zukünftige Anti-HIV-Wirkstoffe.

Bei Bakterien ist das Problem der Resistenzen akut. Vorhandene Resistenzen werden niemals wieder völlig verschwinden, aber durch sparsamen Einsatz der Wirkstoffe werden sie zumindest seltener. Generell bleibt es jedoch dabei, dass Bakterien auf Antibiotika mit Resistenzen reagieren. Dieses zunächst rein biologische Problem gewinnt durch wirtschaftliche Aspekte noch an Brisanz: Die Pharmaindustrie verliert zunehmend das Interesse an der Entwicklung neuer Antibiotika, für immer weniger neue Wirkstoffe wird die Zulassung beantragt. Der Grund: Antibiotika verlieren durch die Resistenzbildung neben ihrem medizinischen auch den kommerziellen Wert rasch. Und ganz neue Wirkstoffe andererseits, gegen die es noch keine Resistenzen gibt, sind auch keine Verkaufsschlager – gerade sie werden ja von den Ärzten als Reserve für Notfälle zurückgehalten.

Ein Ausweg könnte sein, dass man bei der Bekämpfung von bakteriellen Infektionen in Zukunft andere Wege geht und Einsichten der Evolutionsbiologie nutzt: Bisherige Antibiotika töten wahllos alle Bakterien, und erzeugen einen starken Selektionsdruck in Richtung Resistenz. Neuartige Medikamente hingegen könnten sich gezielt gegen jene Zellen richten, die Giftstoffe produzieren oder andere krank machende Merkmale aufwei-

sen. Die Bakterien als solche würden toleriert, aber sie würden letztlich gezähmt, weil gerade die harmlosen unter ihnen einen Überlebensvorteil hätten. Doch so plausibel diese Idee auch zunächst klingt, man muss einräumen, dass sie zwar schon seit längerem in der Fachliteratur diskutiert wird, dass aber ein durchschlagender klinischer Erfolg noch nicht demonstriert wurde.

Generell funktionieren alle Erfolge im Kampf gegen Krankheitserreger nach der Methode „zwei Schritte vor – einer zurück“: Die Bemühungen, die Kinderlähmung endgültig auszurotten, zeigen das recht deutlich. Die Impfkampagnen ab 1955 führten dazu, dass die reichen Länder in Europa und Nordamerika ab den späten sechziger Jahren praktisch poliofrei waren. In den Entwicklungsländern jedoch ließ sich diese Erfolgsgeschichte aus einer Reihe von Gründen nicht einfach wiederholen. Die Weltgesundheitsorganisation startete deshalb 1988 eine große Initiative, um bis zum Jahr 2000 die Krankheit weltweit zu besiegen. Dieses Ziel wurde verfehlt, aber die Zwischenbilanz ist trotzdem zunächst beeindruckend: Die weltweite Zahl der Erkrankungen, 1988 noch auf 350.000 Fälle geschätzt, ist um mehr als 99 Prozent gesunken. Gleichzeitig ist die Zahl der Länder mit endemischer Polio um mehr als 96 Prozent gesunken, von rund 125 Ländern auf nunmehr ganze vier: Afghanistan, Pakistan, Indien und Nigeria. Allerdings hält sich in diesen vier Problemländern die Kinderlähmung sehr hartnäckig. Es hat sich seit einigen Jahren ein Sockel im Bereich von 500 bis 1500 verbleibenden Fällen pro Jahr eingependelt, und alle Anstrengungen, auch diese letzten Infektionen gänzlich zu verhindern, waren frustrierend und erfolglos. Dafür gibt es verschiedene Ursachen, zum Beispiel logistische Schwierigkeiten, die die nötige vollständige Durchimpfung in den betroffenen Gebieten verhindern. Das gilt insbesondere für Afghanistan, das seit Jahrzehnten unter Krieg und Bürgerkrieg zu leiden hat. Die indischen Bundesstaaten Uttar Pradesh und Bihar hingegen bleiben durch hohe Bevölkerungsdichte und schlechte sanitäre Bedingungen Hochburgen der Kinderlähmung. Aber auch andere gesellschaftliche Faktoren können eine Rolle spielen. Als im Jahr 2004 in mehreren Ländern Gerüchte über angebliche Gefahren der Polioimpfung kursierten, nahm die Impfbereitschaft deutlich ab – und Polio kehrte in 13 bereits poliofreien afrikanischen Ländern zurück.

Superseuchen, die in wenigen Tagen ganze Landstriche entvölkern, wird es auch weiterhin

wohl nur im Kino geben. Doch soviel ist sicher: Der Ausgang des Rüstungswettlaufs mit unseren winzigen Feinden bleibt offen.

## Literatur & Links

Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin Hamburg  
[www.bni.uni-hamburg.de](http://www.bni.uni-hamburg.de)

Cochi S.L. und Kew O. (2008) Polio Today: Are We on the Verge of Global Eradication? *JAMA* 300: 839-841.

Eberhard-Metzger C., Ries R.: Die Macht der Seuchen. Mensch und Mikrobe – eine verhängnisvolle Affäre, S. Hirzel, 2002.

Hacker J., Heesemann J.: Molekulare Infektionsbiologie. Interaktionen zwischen Mikroorganismen und Zellen, Spektrum Akademischer Verlag, 2008.

Hacker J.: Menschen, Seuchen und Mikroben. Infektionen und ihre Erreger, C.H. Beck, 2003.

Institut für Molekulare Infektionsbiologie der Universität Würzburg [www.uni-wuerzburg.de/infektionsbiologie](http://www.uni-wuerzburg.de/infektionsbiologie)

Li B. und Yang R. (2008) Interaction between *Yersinia pestis* and the Host Immune System. *Infect. Immun.* 76: 1804-1811.

Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie Berlin  
[www.mpiib-berlin.mpg.de](http://www.mpiib-berlin.mpg.de)

Noisakran S. und Perng G.C. (2008) Alternate Hypothesis on the Pathogenesis of Dengue Hemorrhagic Fever (DHF)/Dengue Shock Syndrome (DSS) in Dengue Virus Infection. *Exp Biol Med.* 233: 401-408.

Randall R.E. und Goodbourn S. (2008) Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures. *J. Gen. Virol.* 89: 1-47.

Robert-Koch-Institut Berlin [www.rki.de](http://www.rki.de)

Weltgesundheitsorganisation [www.who.int](http://www.who.int)

Yasui F., Kai C., Kitabatake M., *et al.* (2008) Prior Immunization with Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)-Associated Coronavirus (SARS-CoV) Nucleocapsid Protein Causes Severe Pneumonia in Mice Infected with SARS-CoV. *J. Immunol.* 181: 6337-6348.

© 2009 Stephan Berry  
[www.stephan-berry.de](http://www.stephan-berry.de)