ILLUSTRATION: TG2-ÖSTERWALDER

Sich waffnen gegen eine See von Plagen...

Alle zwei Sekunden stirbt irgendwo auf der Erde ein Mensch an einer Infektionskrankheit. Und Seuchen wie Grippe oder jüngst SARS erinnern uns immer wieder daran, dass wir die Welt mit mikroskopisch kleinen Erregern teilen, die uns ständig belauern. Wie sehr sind wir von alten oder auch neuen Seuchen bedroht? Wie können – und müssen – Medizin, Grundlagenforschung und Politik die Situation entschärfen? Mit diesen Fragen beschäftigt sich **PROF. STEFAN H. E. KAUFMANN**, *Direktor am* **MAX-PLANCK-INSTITUT FÜR INFEKTIONSBIOLOGIE** *in Berlin.*

SARS – dieses Kürzel schreckte um die Jahreswende die Weltöffentlichkeit auf: Das „Schwere Akute Respiratorische Syndrom“, eine infektiöse Erkrankung der Lunge, breitete sich weltweit aus. Ihren Ausgang hatte die Krankheit Ende 2002 von Guandong in Südchina genommen, wahrscheinlich von Fleischmärkten. Seitdem sind weltweit in rund 30 Ländern mehr als 8000 Menschen an SARS erkrankt und mehr als 800 gestorben, davon die meisten in China.

So leidvoll diese Bilanz ist: Sie markiert nur die Spitze eines Eisbergs. Denn den 800 Opfern, die SARS bislang gefordert hat, stehen 500 Menschen gegenüber, die jede Stunde auf dem Globus von AIDS und Tbc dahingerafft werden; an diesen beiden Krankheiten sind im vergangenen Jahr weltweit fünf Millionen Menschen gestorben. Und den 8000 an SARS Erkrankten in der ersten Hälfte des Jahres 2003 stehen mehr als 30 000 Menschen gegenüber, die täglich an Tbc und AIDS erkranken. Allein in Deutschland gibt es mehr als 40 000 HIV-Infizierte, und 2002 waren mehr als 1800 Neuinfektionen mit HIV und 600 Todesfälle durch AIDS zu verzeichnen. Ganz ähnlich liegen die Dinge bei der Tbc: An ihr waren im vergangenen Jahr in Deutschland nahezu 8000 Menschen erkrankt und etwa 500 gestorben – allerdings in der Mehrzahl so genannte sozial Schwache und Ausländer: Wohl deshalb dringt dieses Problem nicht ins allgemeine Bewusstsein...

Von 56 Millionen vorzeitigen Todesfällen, die jährlich auf der Welt zu beklagen sind, gehen rund 17 Millionen auf das Konto von Infektionskrankheiten – die damit alle zwei Sekunden ein Opfer fordern: Fast so viele, wie durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen, und mehr

als durch Krebs und alle anderen Krankheitsgruppen zu Tode kommen. Die Zahl der Todesfälle infolge AIDS oder Tbc allein übersteigt die Summe aller durch Kriege (einschließlich des Irak-Kriegs) sowie Diabetes, Alzheimer, Parkinson, Multiple Sklerose, Brustkrebs und rheumatische Erkrankungen getöteten Menschen.

Nun sagt die Zahl der Opfer noch nichts darüber aus, welche Bedeutung eine Krankheit für die Volkswirtschaft eines Landes besitzt. Der Tod 15- bis 50-jähriger Menschen wiegt ökonomisch schwerer als der von Kleinkindern oder älteren Menschen. Experten der Weltbank haben deshalb den Begriff DALY eingeführt. Er steht für *Disability adjusted life years* und liefert ein Maß für den Verlust an gesunden Lebensjahren durch Krankheit und Invalidität. Wenngleich diese Größe individuelles menschliches Leid ignoriert, ist sie doch als rein ökonomisch-statistische Formel aufschlussreich. Denn zum einen fallen Kranke und Invalide als Arbeitskräfte aus, zum anderen kostet ihre Pflege Geld.

Nach diesen Berechnungen gehen knapp 40 Prozent aller verlorenen Lebensjahre auf das Konto von Infektionskrankheiten, – also weit mehr als durch Unfälle, Kriege, sämtliche neuropsychiatrischen Störungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Krebs, die in der Statistik die nächsten Ränge einnehmen – und die, gemessen am DALY, nur in ihrer Summe in derselben Größenordnung wie die Infektionskrankheiten liegen.

Die Angst vor dem unsichtbar Kleinen

Obschon sie vor diesem Hintergrund eher marginal erscheinen, sorgen Krankheiten wie SARS für ein wachsendes „Seuchenbewusstsein“ und führen uns vor Augen, dass ansteckende Krankheiten keineswegs ausgerottet sind und eine reale Bedrohung bleiben – was sie für die Menschheit schon immer waren: Seuchen haben Geschichte geschrieben, sie haben Völkerwanderungen ausgelöst, ganze Völker ausgelöscht und Kriege entschieden. An Infektionskrankheiten starben die Maler Raffael und Holbein, die Komponisten Schubert und Mozart, die Denker Nietzsche und Marx.

Die Angst vor Seuchen ist untrennbar mit der Erkenntnis verknüpft, dass sie durch mikroskopisch kleine Organismen übertragen werden: durch Bakterien, Viren, Pilze oder Protozoen, doch manchmal auch durch Würmer oder – wie wir seit BSE wissen – durch simple Eiweißstoffe, die Prionen. Der Mensch lebte von Anfang an eng mit Mikroorganismen zusammen; sie existierten schon lange, bevor es die Menschheit überhaupt gab, und sie überdauerten sämtliche Katastrophen auf der Erde. Es liegt deshalb eine gewisse Überheblichkeit darin, zu meinen, wir könnten die Mikroben in Schach halten. Vielmehr ließe sich die umgekehrte Sicht vertreten: Die Menschheit wurde für die Mikroorganismen geschaffen.

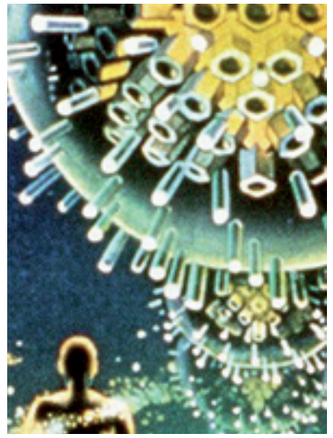
Mikroben entwickelten sich vor mehr als drei Milliarden Jahren. Sie hatten bereits sämtliche Nischen auf der Erde besetzt, ehe die Menschheit vor fünf Millionen Jahren auf den Plan trat. Vor etwa 30 000 Jahren hatten sich die menschlichen Gemeinschaften so weit verdichtet, dass Seuchenerreger sichere Bedingungen für ihre Übertragung fanden. Zur Verdeutlichung: Wenn die drei Milliarden Jahre seit dem Ursprung der ersten Bakterien auf einer Landkarte 3000 Kilometer entsprechen, dann liegen die Anfänge der Menschheit nur fünf Kilometer entfernt – und die 30 000 Jahre menschlicher Seuchengeschichte machen in diesem Maßstab gerade mal 30 Meter aus.

Das Erfolgsgeheimnis der Mikroorganismen beruht auf einem ganz einfachen, doch zugleich sehr bewährten Trick: in der Kombination aus rascher Vermehrung und rascher Veränderung. Viele Bakterien verdoppeln sich einmal in einer halben Stunde. Wofür der Mensch mit seiner langen Generationszeit ein Jahrtausend benötigt, das schaffen Bakterien und Viren innerhalb weniger Tage. Und wenn auch die meisten Mutationen und Rekombinationen (also genetisch bedingte Veränderungen) für die neu entstandenen Erreger schädlich oder sogar tödlich sind: Die wenigen vorteilhaften Veränderungen setzen sich dennoch rasch durch, und ihre Träger erobern eine neue Nische. Das macht Mikroorganismen zu Meistern der Anpassung.

Die Entwicklung des Menschen nahm einen anderen Weg – den der Arbeitsteilung durch Spezialisierung und Komplexität. Der Mensch sieht sich gemeinhin als das komplexeste aller Lebewesen und verleiht sich, recht unbescheiden, den Titel „Krone der Schöpfung“. Seine Organe nehmen unterschiedliche Aufgaben wahr: Magen, Darm und Leber beschäftigen sich mit seiner Verdauung, die Lunge dient der Atmung, das Herz betreibt die Blutzirkulation, und dem Gehirn obliegen Sinneswahrnehmung und Denken. Auch im Kampf gegen Mikroorganismen setzt der Mensch auf Spezialisierung. Er verfügt über eine spezielle Abwehr – das Immunsystem, das die Mikroorganismen im Körper aufspürt und bekämpft.

Geschwindigkeit und Variationsfähigkeit der Erreger liegen in ständigem Wettkampf mit Spezialisierung und Komplexität als den Stärken des Menschen: Die Zeit wird zeigen, wer am Ende siegt. Mit der Entwicklung von Impfstoffen hat der Mensch dank seiner Denkfähigkeit eine Strategie gefunden, seine Spezialeinheit für die Abwehr von Mikroorganismen wirkungsvoll zu unterstützen. Mit Impfungen lässt sich das Immunsystem auf Angriffe vorbereiten und trainieren.

Allerdings, und das ist bedauerlich, lassen sich biomedizinische Erkenntnisse auch pervertieren. So wurde die Welt Ende des Jahres 2001 mit einer neuen Dimension der Bedrohung durch Krankheitserreger konfrontiert: mit dem bewussten Missbrauch von Erregern für bioterroristische Zwecke. In den USA führten Anschläge mit Anthrax-Erregern zu vier Todesfällen und zahlreichen Milzbranderkrankungen, die in der Bevölkerung eine Hysterie auslösten. Die Warnung, dass Pockenviren – die eigentlich als ausgerottet galten und nur noch an zwei sicheren Stellen in den USA und Russland verwahrt sein sollten – in falsche Hände gelangt sein könnten, führte dazu, dass viele Länder, einschließlich Deutschland, den Pocken-Impfstoff wieder lagern. Zwar stellt der Angriff mit Biowaffen ein Risiko von geringer Wahrscheinlichkeit dar; sollte er jedoch eintreten, wären katastrophale Folgen zu befürchten.



Damit nicht genug: Die modernen Methoden der Biotechnologie und Immunologie können zur Generierung von Erregern mit neuen Eigenschaften missbraucht werden. So abschreckend die Milzbrand-Attacken Ende 2001 in den USA waren: Sie wurden mit „klassischen“ Stämmen geführt, die gegenüber Antibiotika empfindlich sind. Doch in den Biowaffenschmieden der früheren Sowjetunion wurden bereits rekombinante Milzbrand-Stämme konstruiert, die gegen die wichtigsten verfügbaren Antibiotika resistent sind. Ebenso wurden Pesterreger gentechnisch so verändert, dass sie gleichzeitig das Diphtherie-Toxin bilden und damit das Risiko von Pest und Diphtherie kombinieren.

Auch die Möglichkeit, körpereigene Mechanismen zu beeinflussen, hat man für Kriegszwecke ins Böse verkehrt, indem man Endorphin exprimierende Erregerstämme erzeugte: Sie sollen bei den Befallenen Glücksgefühle auslösen, damit sie, anstatt sich im Bett zu kurieren, herumlaufen und weitere Menschen anstecken. Ebenso wurde ein Verfahren ersonnen, das körpereigene Immunsystem zu einer Art „Bürgerkrieg“ aufzustacheln. Dazu entwickelte man Legionellen-Stämme, die den Nervenbestandteil Myelin bilden und damit eine autoaggressive Reaktion des Immunsystems provozieren, die schwerste Nervenschäden zur Folge hat. Zu all dem kommen neue Befunde australischer Forscher: Sie generierten Mäusepocken-Viren, die einen körpereigenen Botenstoff freisetzen; dieser löst die Produktion von Antikörpern aus, unterdrückt aber zugleich die schützende Immunität gegen die Viren. So entstand ein Pockenvirus, gegen das jeglicher Impfschutz versagt: Bestürzend die Vorstellung, dass solches auch für die Pocken des Menschen gelten könnte!

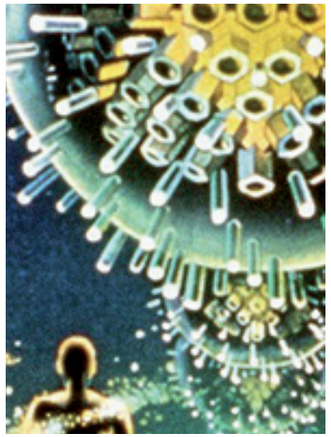
Im Grunde aber bedarf Bioterrorismus keiner Gentechnik. Denn das natürliche Arsenal an Krankheitserregern reicht voll aus, um die Welt in Angst und Schrecken zu versetzen. Das lehren uns die Seuchenausbrüche der jüngsten Zeit: Die Natur ist der schlimmste Bioterrorist. Dabei trägt auch der Mensch unbewusst zum Aufkommen neuer Seuchenerreger bei: AIDS entsprang in den Urwäldern Afrikas, wo der enge Kontakt zwischen Affe und Mensch zur Übertragung und anschließenden Ausbreitung von HIV führte. Und SARS ist das Ergebnis der unhygienischen Verarbeitung von Zibetkatzen und anderen Tieren zu Mittagsmenüs auf südchinesischen Märkten.

AIDS und SARS, aber auch BSE und die alle Jahre neu auftretenden Grippeviren zeigen, dass Erreger vom Tier auf den Menschen überspringen und neue Seuchenzüge auslösen können. Die meisten dieser Erreger sind in ihren Überlebensstrategien auf den tierischen Wirt ausgerichtet. Nur wenige sind dafür gerüstet, sich in einem neuen Wirt zurechtzufinden. Dass sie dann manchmal auch noch bedrohliche Krankheiten hervorrufen, ist eine mögliche, aber keine zwingende Konsequenz. Wir können also noch froh sein, dass die meisten Erreger beim Artensprung versagen und nur wenige Erfolg haben.

Krankheitserreger kennen keine Grenzen

Tierreservoirs stellen allerdings ein großes Problem dar. Denn sie erschweren die Bekämpfung eines Erregers und machen seine Ausrottung unmöglich – und das besonders dann, wenn die Tiere nicht erkranken. Nachdem nun Coronaviren in verschiedenen Tieren nachgewiesen wurden, müssen wir uns wohl damit abfinden, dass SARS so schnell nicht mehr von der Erde verschwindet. In diesem Sommer konnte SARS unter Kontrolle gebracht werden; doch schon im Winter wird es möglicherweise wiederkehren. Man kennt solche Zyklen vom Schnupfen, hinter dem ebenfalls Coronaviren stecken. Selbst wenn Seuchen weit entfernt von Europa entstehen, wäre es völlig falsch, sich in Sicherheit zu wiegen. Denn Krankheitserreger scheren sich nicht um politische Grenzen: Mehr als 1,5 Milliarden Flugpassagiere und mehr als 500 Millionen Grenzüberschreitungen jährlich machen jede Abschottung unmöglich. Im globalen Dorf ist niemand vor Seuchen gefeit. Keine Erkrankung hat uns das deutlicher vor Augen geführt als SARS.

Statt auf Abschottung müssen wir auf Abwehr setzen – und dabei in erster Linie auf Impfungen. Weltweit werden jährlich 8 Millionen Menschen durch Impfung gerettet, also alle 5 Sekunden ein Menschenleben. Und das zu einem äußerst günstigen Preis, denn Impfungen sind ohne Zweifel das kostengünstigste Instrument der Medizin. Leider wird ihr Nutzen noch nicht vollständig ausge-



schöpft: Schon heute ließen sich in jedem Jahr weitere 2 bis 3 Millionen Menschen retten, in der Mehrzahl Kinder, wenn sie die Chance hätten, geimpft zu werden.

Wo immer Vakzinierungsprogramme konsequent durchgeführt werden, zeitigen sie frappierende Erfolge – und senken etwa bei Masern, Kinderlähmung, Röteln, Mumps, Keuchhusten und Diphtherie die Erkrankungsziffern fast gegen Null. Die wenigen noch auftretenden Fälle gehen gewöhnlich auf eine nicht völlig deckende Durchimpfung, nicht aber auf Impfversagen zurück.

Bisher wurden Impfstoffe weitgehend empirisch entwickelt. Man nutzte dabei nur selten die rasanten Erkenntnisfortschritte der Grundlagenforschung. Diese Strategie ist inzwischen an ihren Grenzen angelangt. Denn die bislang verfügbaren Impfstoffe zielen im Prinzip auf solche Erreger, die auf direktem Weg Krankheiten verursachen. Dagegen operieren viele jener Keime, gegen die Impfstoffe noch ausstehen, als raffinierte, ja manchmal hinterhältige „Untergrundkämpfer“, die sich ausgeklügelter Strategien bedienen, um der körpereigenen Abwehr zu entgehen. Impfstoffe gegen diese Erreger lassen sich nur mithilfe der modernen Infektionsbiologie entwickeln – jener Sparte der Grundlagenforschung, die sich mit den zellulären und molekularen Ereignissen an der Grenzfläche zwischen Erreger und Mensch beschäftigt.

Die Forschung steckt im Dilemma

Das vorrangige Ziel der neuen Impfstoff-Generation ist die Bekämpfung sowohl alter als auch neuer Infektionskrankheiten, dabei vor allem der drei großen Geißeln der Menschheit: Malaria, Tbc und AIDS. Dann geht es um neue Impfstoffe gegen die Erreger von solchen Erkrankungen, die vor kurzem noch als nicht übertragbar galten: gegen Hepatitis-B-Viren als Auslöser von Leberkarzinomen, gegen Papillom-Viren als Verursacher von Zervikalkrebs, ferner gegen *Helicobacter pylori*, der Magengeschwüre und bestimmte Formen von Magenkrebs hervorruft, sowie gegen *Chlamydia pneumoniae*, der als Co-Faktor bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen verdächtigt wird. Und dazu kommen noch die Erreger neuer Krankheiten, deren Gefahrenpotenzial sich derzeit nur schwer abschätzen lässt – wie beispielsweise SARS.

Leider ist der Weg von der Grundlagenforschung bis zum Einsatz von Impfstoffen langwierig und geht weit über die Möglichkeiten von Forschungsinstituten hinaus. Grundlagenforschung liefert zwar die Basis für eine rationale Impfstoffentwicklung; doch schon die anschließenden vorklinischen Untersuchungen sprengen häufig den Rahmen der Möglichkeiten der Grundlagenforscher. Spätestens, wenn die klinischen Studien anstehen, ist für die Grundlagenforschung das Ende der Fahnenstange erreicht.

Deshalb ist hier vor allem die Industrie gefragt – die jedoch zunächst die Amortisation der eingesetzten Investitionen im Auge hat. Die Ausrottung der Pocken- und nächstens wohl der Polio-Erreger zeigen das Dilemma der Impfstoff-Forschung auf: Ihr Ziel ist es, die Krankheit zu eliminieren. Doch je rascher und gründlicher dies gelingt, desto weniger lässt sich damit am Ende verdienen.

Dazu kommt, dass man Impfstoffe gegen viele Seuchen am dringendsten in Ländern benötigt, die dafür das wenigste Geld zur Verfügung haben. Kein Wunder, dass die Industrie nicht sonderlich motiviert ist, die Möglichkeiten der modernen Immunologie und Molekularbiologie mit voller Kraft in die Entwicklung von Impfstoffen umzusetzen. Die Renditen sind für die Industrie zu gering. Deshalb müssten sich öffentliche und private Hand verbinden – und zwar nicht allein aus sachlichen Gründen, sondern deshalb, weil das besonders dem öffentlichen Gesundheitswesen zugute käme.

Um das Interesse der Industrie zu wecken, müsste man entsprechende Anreize schaffen: Steuerermäßigungen für Impfstoffproduzenten gewähren, für sichere Absatzmärkte in Entwicklungsländern sorgen, geteilte Preise gestatten (also höhere Preise in Industrieländern, niedrigere in Entwicklungsländern) sowie zinsgünstige Darlehen – bis hin zu Schuldenerlassen – durch die Weltbank für breit angelegte Impfkampagnen bereitstellen.

Lässt sich so etwas überhaupt bezahlen? Rentiert es sich? Von den weltweiten Gesundheitsausgaben, die sich im Jahr 1996 auf knapp 6000 Milliarden US-Dollar beliefen, flossen weniger als 0,2 Prozent in Impfungen. Und von den Geldern, die im selben Jahr weltweit für Forschung und Entwicklung im Bereich Gesundheit aufgewendet wurden – knapp 60 Milliarden US-Dollar –, entfielen mit einer Milliarde US-Dollar weniger als 2 Prozent auf die Impfstoff-Forschung. Selbst wenn die Sätze heute etwas höher liegen dürften, hat sich an den Proportionen wenig geändert. Noch einige Zahlen zu den Kosten von Seuchen: SARS hat der Wirtschaft in Asien mehr als 11 Milliarden US-Dollar an Einbußen beschert und dem gesamten Flugverkehr 6 Milliarden US-Dollar Verluste gebracht – davon allein der Lufthansa mehr als 500 Millionen Euro.

In den vergangenen Jahren hat sich indes auch einiges bewegt. Als Antwort auf die Ereignisse des 11. September 2001 und auf die Anthrax-Attacken im Oktober 2001 hat die US-Regierung im Jahr 2003 für die Infektionsforschung 1,7 Milliarden Dollar bereitgestellt. Zwar galt dieses Geld primär der inneren Sicherheit sowie der Verhinderung und Behandlung von Krankheiten mit bioterroristischer Ursache. Daneben sollen aber auch generelle Probleme der Infektiologie angegangen werden, was auch der Forschung zur Bekämpfung der großen Seuchen einen kräftigen Schub verleihen wird.

Die deutsche Forschungslandschaft blieb indessen weithin unberührt. Doch hat die EU der Forschung um die so genannten armutsassoziierten Erkrankungen wie AIDS, Tbc oder Malaria im 6. Rahmenprogramm eine hohe Priorität eingeräumt. Man geht nun daran, eine Plattform für klinische Impfstudien für diese Krankheiten zu etablieren. Als Schritt in die richtige Richtung ist auch zu werten, dass kürzlich in Deutschland mit Unterstützung seitens des Bundesforschungsministeriums die Vakzine Management GmbH ins Leben gerufen wurde, um die Verbindung zwischen öffentlicher und privater Hand zu verbessern.

Forschung und Entwicklung kosten Geld. Dass aber Investitionen in Forschung langfristig hohe Dividenden bringen, wird nur selten thematisiert. Dabei bietet gerade die Impfstoffentwicklung ein eindrucksvolles Beispiel dafür, wie gut sich Forschungsgelder auszahlen. Die Experten von Weltbank und Weltgesundheitsbehörde haben den Wert von Impfungen und anderen Maßnahmen ermittelt. Impfungen zählen demnach zu den preisgünstigsten Maßnahmen der Medizin: Jeder Euro, der für eine Impfung gegen Masern, Mumps, Röteln, Diphtherie, Keuchhusten oder Tetanus ausgegeben wird, spart 10 bis 20 Euro. Die Impfung gegen Kleinkind-Tuberkulose, Tetanus, Kinderlähmung, Masern oder Hepatitis B verlängert zum Preis von 10 bis 40 Euro pro Impfung ein Leben in Gesundheit um ein Jahr. Von der Impfung profitiert nicht nur jeder Einzelne von uns – auch die Allgemeinheit spart enorme Kosten.

Die Investitionen in die Forschung für die heute verfügbaren Impfstoffe liegen allerdings Jahrzehnte zurück. Wir profitieren somit vom finanziellen Einsatz früherer Generationen. Das Geld, dass jetzt in die Entwicklung von Impfstoffen investiert würde, könnte in diesem Millennium Dividenden in ähnlicher Größenordnung abwerfen – und das umso mehr, als inzwischen auch der Weg für die Entwicklung von Impfstoffen gegen Autoimmunerkrankungen, Allergien und Krebs bereitet ist.

Die Uhr der Seuchen tickt – und wir wissen nicht, wie spät es ist: ob noch 5 vor oder schon 5 nach 12. Doch in jedem Fall ist es dringend an der Zeit, zu handeln. Denn, so hat es Voltaire auf den Punkt gebracht: „Wir sind verantwortlich für das, was wir tun – aber ebenso für das, was wir nicht tun.“