



# Die Globalisierung der Infektionskrankheiten

von Prof. Dr. med. Reinhard Kurth

6

hämotherapie 1/2003

Der Autor ist Präsident des Robert Koch-Instituts. Dieser Beitrag beruht in Teilen auf dem Vortrag „Die Renaissance alter und neuer Seuchen als Konsequenz menschlichen Handelns“ im Rahmen der Akademievorlesungen der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften.



Prof. Dr. med.  
Reinhard Kurth  
Präsident des Robert  
Koch-Instituts

Schon relativ bald nach dem Ende des letzten Weltkrieges wurde den Infektionskrankheiten eine abnehmende Bedeutung sowohl in klinischer Hinsicht als auch aus seuchenhygienischer Sicht attestiert.

Mehrere Ursachen waren für die Entwicklung einer relativen Sorglosigkeit hinsichtlich des Bedrohungspotentials von Infektionskrankheiten verantwortlich, in deren Folge die Aufmerksamkeit für diese Krankheiten sank und das Lehrangebot an den medizinischen Hochschulen sowie die finanzielle Förderung der Infektionsforschung verringert wurden.

Was waren die Ursachen für diese Sorglosigkeit? Zum einen wurden vor rund 50 Jahren die ersten antibakteriell wirksamen Antibiotika weltweit eingeführt, später kamen erste antivirale Therapeutika auf den Markt. In der Mitte des vorigen Jahrhunderts begann auch eine Entwicklung von Impfstoffen gegen bakterielle und virale Infektionen. Viele Kinderkrankheiten verloren dadurch ihren Schrecken, insbesondere die Kinderlähmung. Eine verbesserte individuelle Hygiene und die Verwirklichung seuchenhygienischer Maßnahmen vor allem im Trinkwasser- und Abwasserbereich trugen ebenfalls dazu bei, dass die Inzidenz der Infektionskrankheiten in den industrialisierten Ländern in der

zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts deutlich rückläufig war. Auch im Bereich der Transfusionsmedizin konnte insbesondere in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts durch die Einführung von Spenderauswahlkriterien und Testung der Spender auf transfusionsrelevante Infektionen wie Syphilis und Hepatitis B eine zunehmende Infektionssicherheit bei Bluttransfusionen erreicht werden.

Ein radikales Umdenken bei Ärzten, Wissenschaftlern und im öffentlichen Gesundheitsdienst setzte ein, als AIDS 1981/82 als neuartige Infektionskrankheit diagnostiziert werden musste und wenig später feststand, dass es sich hierbei um eine virale Erkrankung handelt, die primär sexuell sowie über Blut- und Blutprodukte übertragen wird. Verstärkt wurde diese Bewusstseinsänderung weiter durch das Auftreten neuer unbekannter Infektionen wie der Bovinen Spongiformen Enzephalopathie (BSE) der Rinder, vorwiegend in England Mitte der 80er Jahre. Auch bei dieser Krankheit bemerkte man wenig später, dass es sich um eine Infektionskrankheit handeln musste, die offenbar von einem kontagiösen Eiweiß, einem Prion, verursacht wird.

Dieses Umdenken unter den Fachleuten in der Infektionsmedizin führte zu der Erkenntnis, dass in den letzten

Jahrzehnten eine ganze Reihe von Infektionen als klinisch neue Erkrankungen definiert werden mussten (Tabelle 1). Daraus resultiert auch die Erkenntnis, dass wir in Zukunft mit neuartigen Infektionskrankheiten rechnen müssen und dass Epidemien mit bisher unerkannten Erregern oder eine Ausbreitung bekannter Erreger zu erwarten sind. Wir müssen ein Instrumentarium entwickeln, das geeignet ist, neue Epidemien oder gar Pandemien vorherzusagen und rechtzeitig zu bekämpfen. In diesem Zusammenhang ist anzumerken, dass die derzeitige Prävalenz der Infektionskrankheiten weltweit gesehen ohnehin unakzeptabel hoch ist. Während parasitäre und andere Infektionskrankheiten in den Industrieländern nur für 1 % aller Todesursachen verantwortlich sind, beträgt dieser Anteil in den Entwicklungsländern immer noch über 40 %.

### Schwierigkeiten in der Infektionsbekämpfung

Impfstoffe gelten als die effektivsten und preiswertesten Arzneimittel, die man kennt. Jedoch stehen für viele Infektionskrankheiten wie AIDS, Hepatitis C, Rotavirusinfektionen oder Malaria keine Impfmöglichkeiten zur Verfügung. Ein weiteres Problem in der Infektionsbekämpfung ist der unqualifizierte Einsatz von Antibiotika, sowohl in der Humanmedizin als auch als Leistungsförderer in der

## Auswahl klinisch neu erkannter Infektionen (etwa seit 1960)

### Bakterielle Infektionen

- > B-Streptokokken
- > Campylobacter
- > Helicobacter
- > Legionellen
- > Yersinien
- > Bartonella
- > Borrelien

### Virale Infektionen

- > Infektionen mit Viren der hämorrhagischen Fieber, z. B. Marburgvirus, Ebola-virus, Lassavirus, Hantaanvirus
- > FSME Virus („Frühsommer-Meningoenzephalitis“)
- > Humane T-Zell lymphotrope Viren (HTLV-I, -II)
- > Humane Immundefizienzviren (HIV-I, -2)
- > Humane Herpesviren (z. B. HHV-6 bis -8)

### Infektionen durch Proteine (Prionen)

- > Kuru des Menschen
- > Neue Variante der Creutzfeldt-Jacob-Krankheit

Tiermast, der zur Resistenzentwicklung bei Bakterien führt, die in der Behandlung problematisch sind.

Entwicklungen der modernen Intensivmedizin wie der Einsatz von Zytostatika oder die Unterdrückung der immunologischen Abstoßung von Transplantaten führten zu einer steigenden Zahl von iatrogen immunsupprimierten Patienten, die durch opportunistische und andere Infektionen in einem besonderen Maße gefährdet sind. Diese Patienten sind auch in hohem Maße auf Transfusio-

nen angewiesen, so dass hier die Notwendigkeit der Versorgung der Patienten mit erregerefreien Blutprodukten besonders deutlich wird.

Ausschlaggebend für die Renaissance altbekannter und das Auftreten neuer Seuchen ist letztlich wieder einmal das Handeln des Menschen, das Risiken erhöht, in diesem Falle die Ausbreitung von Infektionserregern erleichtert. Dazu gehören technologische und medizinische Fortschritte, Veränderungen in der Umwelt, Veränderungen im Lebensstil und



eine stark erhöhte individuelle Mobilität.

### **Risiken durch technologischen und medizinischen Fortschritt**

Beispielhaft kann hier die Landwirtschaft erwähnt werden. Deren technologische Entwicklungen umfassen unter anderem eine ausgeprägte Mechanisierung sowie den Einsatz von Herbiziden und Insektiziden, die unvermeidlich zu Veränderungen in Flora und Fauna in den Anbaugie-

ten führen. Ein Eingriff wie die starke Ausweitung des Kakaoanbaus in Mittel- und Südamerika Mitte der 60er Jahre führte zu einer zunehmenden Verbreitung eines viralen hämorrhagischen Fiebers (Oropouche-Fieber): Stechmücken, die Überträger des Erregers, hatten in den zahllosen, mit Regenwasser gefüllten Kakaoschalen ideale Brutbedingungen vorgefunden.

Die Intensivierung der Massentierhaltung zur Versorgung mit animalen Proteinen birgt, insbesondere durch gleichzeitige Aufzucht verschiedener Arten, die Gefahr, dass Viren durch Spezieswechsel eine veränderte pathogene Bedeutung für Mensch und Tier erlangen können. Influenzaviren sind hierfür ein typisches Beispiel. So beruhten die Influenza A-Viruspandemien von 1957 und 1968 beide auf einem genomischen Segmentaustausch zwischen Virusstämmen des Menschen und von Vögeln und Schweinen, die zu neuartigen Influenzastämmen führten.

Beunruhigend für die Transfusionsmedizin ist die Tatsache, dass Erreger von übertragbaren spongiformen Enzephalopathien (TSE), z. B. vCJK, im Tierversuch mit dem Blut übertragen werden können. Eine transfusi-

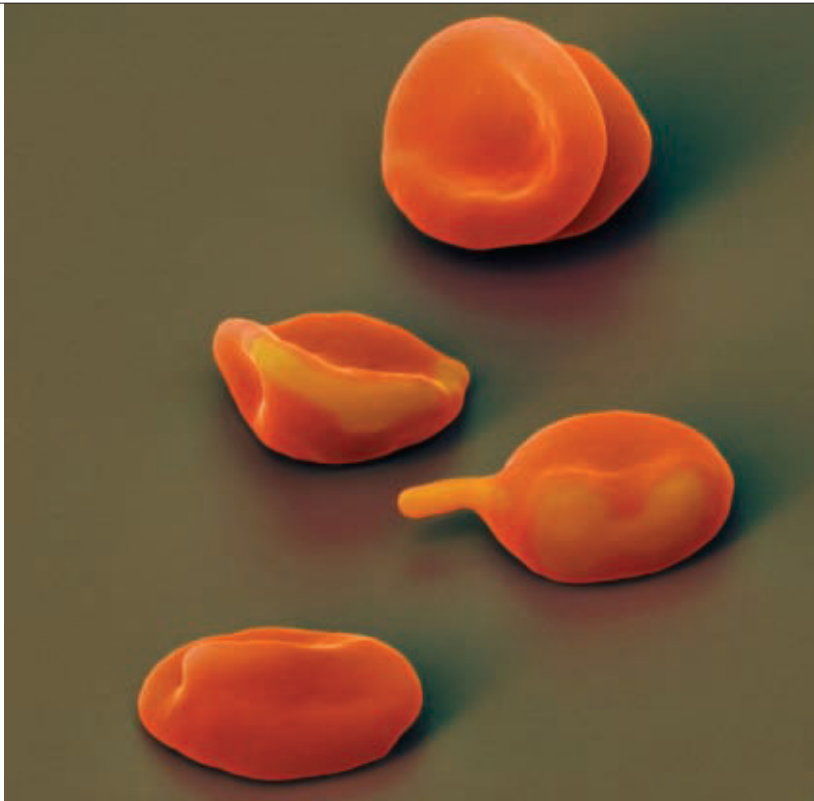
onsassoziierte Infektion ist demnach theoretisch möglich, wenngleich es bislang keine Hinweise auf eine Übertragbarkeit beim Menschen gibt. Da zur Zeit Testverfahren fehlen, die sich zum Screening von Blutspendern eignen, wurden präventive Maßnahmen im Bereich der Spenderauswahl eingeführt, um die Produktsicherheit zu erhöhen.

Auch therapeutische und prophylaktische Fortschritte in der Humanmedizin resultieren in eindrucksvollen Beispielen für neue Transmissionswege von Erregern. Dies trifft insbesondere für die Transfusionsmedizin zu. So wurden bereits in den Jahren 1911 und 1915 die ersten Berichte über Malaria- und Syphiliserkrankungen im Zusammenhang mit Transfusionen veröffentlicht und eine 1943 publizierte Arbeit beschrieb bereits das gehäufte Auftreten von Gelbsucht drei bis vier Monate nach einer Transfusion. Dies führte zur Einführung von Spenderauswahlkriterien und der Einführung von vorgeschriebenen Laboruntersuchungen, um infektiöse Spender von der Spende auszuschließen.

Nach Entdeckung des Hepatitis-B-Virus und der Entwicklung entsprechender Nachweisverfahren konnte auch eine Untersuchung der Blutspenden auf das Hepatitis-B-Ober-



◀ Prof. Dr. med. Reinhard Kurth im Labor des RKI  
Foto: A. Kull, Berlin



Plasmodium in Erythrozyten  
Foto: eye of science, Reutlingen

flächenantigenen erfolgen und viele transfusionsassoziierte Infektionen dadurch verhindert werden. Es sollte jedoch noch bis 1989 dauern, bis auch das Hepatitis-C-Virus als häufigster Auslöser der „Non-A-non-B-Hepatitis“ entdeckt wurde. Durch die Einführung der Untersuchung der Blutspenden auf Anti-HCV 1990 sank die Zahl transfusionsassoziiierter HCV-Infektionen erheblich, seit 1999, mit Einführung des HCV-Genomnachweises, wurde dem Paul-Ehrlich-Institut kein solcher Fall mehr gemeldet.

Grundsätzlich ist zu beachten, dass alle Erreger, die im Laufe einer Infektion im Blut vorkommen, außer auf dem „natürlichen Infektionsweg“ potenziell auch transfusionsassoziiert übertragen werden können.

Zur Vermeidung dieses Risikos sind neben den etablierten Testverfahren auch strikte Spenderauswahlkriterien, Pathogeninaktivierungsverfahren von Plasmaderivaten und Quarantänelagerung von gefrorenem Frischplasma eingeführt. Es bleibt abzuwarten, inwieweit neue Ansätze wie die Pathogeninaktivierung von labilen Blutkomponenten in Zukunft weitere Fortschritte bringen.

### **Risiken durch Veränderungen in der Umwelt**

Mittlerweile ist der Mensch in so ziemlich jeden Winkel der Erde vorgedrungen, das heißt, er kam mit fast allen Spezies der Fauna und der Flora in Kontakt. Dadurch wurde es möglich, dass zoonotische Erreger von seltenen Tierarten auf den Men-

schen übergehen konnten (Transspezies-Transmission).

Die Affenpocken zum Beispiel traten in Zentralafrika praktisch nur dort auf, wo umfangreiche Waldrodungen vorgenommen worden waren. Besorgniserregend ist eine aktuelle Entwicklung, dass offenbar Affenpockenviren entgegen früherer Meinung durchaus von Mensch zu Mensch übertragen werden können, wenngleich (noch?) mit niedriger Effizienz. Im Juni 2003 infizierten sich in den USA mehrere Dutzend Personen. Sie hatten engen Kontakt zu erkrankten Präriehunden gehabt, die sich vermutlich bei einer importierten kranken Gambia-Riesenhamsterratte angesteckt hatten. Es handelt sich hier um den ersten Ausbruch dieser Art außerhalb von Afrika.

Fernstraßenbau kann zur Ausbreitung derjenigen Erreger führen, die in den neu erschlossenen und zuvor nur sehr wenig bevölkerten Siedlungsgebieten nicht vorhanden waren. So erfuhr Anfang der 80er Jahre HIV seine schnellste Ausbreitung entlang der Fernstraße von Kampala nach Mombasa. Wasserwirtschaftliche Eingriffe, also unter anderem Staudammbau und landwirtschaftliche Bewässerungsprojekte, erlauben die Ausbreitung sowohl parasitärer Erkrankungen wie Malaria, Schisto-

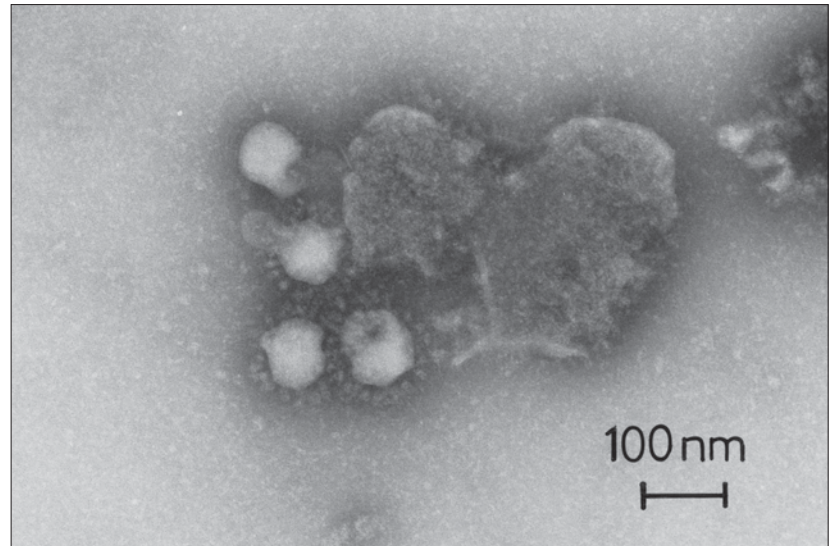


somiasis und Bilharziose als auch von Viren, die von Mücken als Zwischenwirt abhängig sind.

### **Mobilität und Lebensstil als Risikofaktoren**

Die überwiegend erst nach dem Zweiten Weltkrieg neu entstandenen Megastädte in den Entwicklungsländern mit ihrer sehr hohen Bevölkerungsdichte und ihren unzureichenden öffentlichen Hygieneeinrichtungen sind für die Entstehung von Epidemien besonders prädestiniert. Die in einigen industrialisierten und Drittweltländern gesellschaftlich tolerierte oder ignorierte Liberalisierung sexueller Verhaltensweisen führte zu einer Zunahme sexuell übertragbarer Infektionskrankheiten, insbesondere von AIDS. Auch intravenöser Drogenmissbrauch kann natürlich zu einer effektiven Verbreitung derjenigen Erreger, die durch Blut übertragbar sind, führen.

Mikroorganismen „reisen“ am effizientesten in infizierten Tieren oder Menschen. Ein klassischer Fall aus der Medizingeschichte ist die Einschleppung der Syphilis durch die Truppen von Columbus nach ihrer Rückkehr aus Zentralamerika. Jüngstes Beispiel für den Transport von humanpathogenen Erregern über Kontinente ist SARS. Ausgehend von einem initial kleinen Infektionsherd in Südchina wurde der Erreger in-



SARS-Coronavirus  
Foto: Gelderblom, RKI, Berlin

nerhalb kurzer Zeit in insgesamt 31 Staaten verbreitet und führte zu über 8.000 Infektionen und mehr als 900 Todesfällen. Transfusionsassoziierte Infektionen wurden im Rahmen der Epidemie nicht bekannt, jedoch wurde auch hier die Spenderrückstellung nach Reisen in Endemiegebiete als umgehende präventive Maßnahme angeordnet.

Im Jahr 2002 wurde in Nordamerika eine explosionsartige West-Nil-Virus (WNV)-Epidemie beobachtet, die bisher größte belegte Epidemie einer Arbovirusinfektion in der westlichen Hemisphäre. Man geht davon aus, dass Vögel das WNV im Jahre 1999 erstmals in die USA eingeschleppt haben. Bei dieser Epidemie wurden mehrere für WNV neue Übertragungswege beobachtet, unter anderem auch transfusionsassoziierte Infektionen. Als Konsequenz wurde in

diesem Sommer das Screening aller Blutspender mit einem Genomnachweis für West-Nil-Virus eingeführt. Da über das Vorkommen von WNV in Deutschland nichts bekannt ist, begann Mitte 2003 unter Mitwirkung des Robert Koch-Instituts eine Studie zur Untersuchung der Prävalenz und Inzidenz von WNV. Präventive Maßnahmen wie die vom Paul-Ehrlich-Institut angeordnete temporäre Rückstellung von Nordamerika-Reisenden tragen zur Sicherheit der Blutprodukte bei.

### **Bedingungen für Ausbreitungserfolge von Infektionserregern**

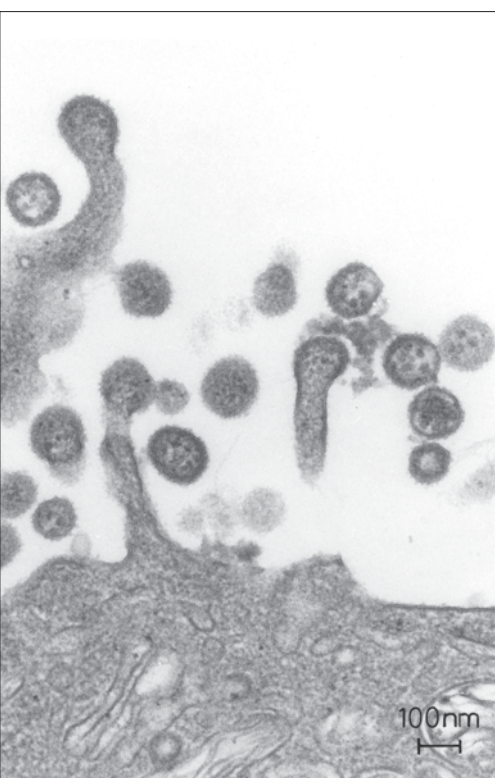
Gelingt es einem Erreger, eine isolierte Population zu verlassen, so muss seine Kontagiosität so groß sein, dass er in einer neuen Population nach transienten Infektionen nicht immunologisch eliminiert werden kann.





Dies ist immer dann der Fall, wenn dem Erreger bei seiner geographischen Ausbreitung die gleiche Wirtsspezies, zum Beispiel der Mensch, zur Verfügung steht. Versucht jedoch ein Erreger eine Speziesbarriere zu überwinden, das heißt eine neue Tierart oder erstmals den Menschen zu infizieren, so sind diese Erreger initial nur schlecht an den neuen Wirt adaptiert und es kommt in den seltensten Fällen zu einer dauerhaft erfolgreichen Transspezies-Transmission.

Aufgrund genetischer und epidemiologischer Überlegungen kann davon ausgegangen werden, dass wirklich neuartige Erreger in der Natur nur sehr selten entstehen.



West-Nil-Virus

Foto: Gelderblom, RKI, Berlin

Natürlich verändern sich viele Mikroorganismen ständig, als neu oder neuartig sollte man jedoch nur solche Erreger kennzeichnen, deren genomische Veränderungen zu einem leicht messbaren Selektionsvorteil (z. B. veränderter Tropismus, veränderte Pathogenität) geführt haben.

Insbesondere Viren besitzen ein sehr plastisches Genom, das heißt, die Fähigkeit zur schnellen genomischen Veränderung. So gut wie immer führen diese genomischen Veränderungen zu einer reduzierten Fitness oder gar zur Letalität des Mikroorganismus, sind für das Virus also nicht von Vorteil. Diesen scheinbaren Nachteil kompensieren Viren durch ihre hohe Replikationsrate, und gelegentlich kommt es zu jenen genomischen Veränderungen, die zu einer erhöhten Fitness führen. Letztere kann auch die Pathogenität erhöhen oder zu einem veränderten und erweiterten Tropismus führen.

Die Medizingeschichte zeigt, dass die Transspezies-Transmission von Viren zum Teil verheerende Epidemien oder Pandemien verursacht hat. Bei der Influenza-Pandemie 1918/19 starben rund 20 Millionen Menschen. HIV, das von Altweltaffen abstammt (dort SIV genannt: simianes Immundefizienzvirus) hat bis heute mehr als 25 Millionen Menschen getötet, in manchem afrikani-

schen Staat sind bis zu dreißig Prozent der Bevölkerung infiziert.

## Sind wir neuartigen Infektionskrankheiten schutzlos ausgeliefert?

Neuartigen Infektionskrankheiten, zum Beispiel den in den letzten Jahren so „erfolgreichen“ (aus der Sicht der Viren) Virusinfektionen sind wir selbstverständlich nicht schutzlos ausgeliefert. Zum einen sollte man die beeinflussbaren Ursachen bekämpfen, die die Übertragung oder Krankheitsentstehung begünstigen (**Tabelle 2**). Zum anderen verfügen wir in den Ländern mit einem hohen Medizinstandard über ein breites Arsenal an Impfstoffen und Antibiotika gegen bakterielle Infektionen sowie Medikamenten gegen parasitäre Infektionen und gegen einige Viruserkrankungen. Vor allem haben wir im allgemeinen eine hohe individuelle Hygiene und sehr hohe öffentliche und medizinische Hygienestandards.

In Ländern der Dritten Welt dagegen sind sowohl die diagnostischen, als auch die therapeutischen Möglichkeiten der Bekämpfung von Infektionskrankheiten eingeschränkt. Auch die medizinischen Maßnahmen selbst können durch das Nicht-Einhalten von Hygieneregeln eine potenzielle Infektionsquelle darstellen. Die Wiederverwendung von nicht



## Beispiele neuartiger viraler Erkrankungen und Ursachen, die die Übertragung oder Krankheitsentstehung begünstigen

Infektion bzw. Erreger	Faktoren, die die Übertragung und/oder Krankheitsentstehung begünstigen
Humanes Immundefizienzvirus (HIV) / AIDS	Migration in Städte, Reisetätigkeit, Homosexualität, Prostitution, kontaminierte Blutprodukte und Spritzen
Influenza	Möglicherweise die gemeinsame Aufzucht von Enten und Schweinen, was das Reassortment der Viren erleichtert
Lassa u.a. hämorrhagische Fieber	Urbanisierung mit Zunahme der virustragenden Ratten, damit zunehmende Expositionsrate
Gelbfieber, Dengue-Fieber	Zunahme des Zwischenwirts Moskito
Bovine Spongiforme Enzephalopathie (BSE)	Veränderungen in der Futtermittelherstellung

Tabelle 2 ^

ausreichend sterilisierten medizinischen Instrumenten oder Injektionsnadeln hat z. B. in Ägypten in der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts zur größten iatrogenen HCV-Epidemie geführt und auch bei der Ausbreitung von HIV in Entwicklungsländern spielen diese Übertragungswege sowie Transfusionen von nicht ausgetestetem Blut eine große Rolle. Deshalb, und weil die Megastädte der Dritten Welt als die potentiellen Ausgangsorte für neue Epidemien angesehen werden, muss es in erster Linie dort zu einer Verbesserung der öffentlichen Gesundheitsvorsorge kommen. Man konnte es bereits vor über 100 Jahren in Europa erleben, in neuerer Zeit auch in den sich entwickelnden Ländern: allein die Einführung einer einwand-

freien Trinkwasserversorgung und die Klärung der Abwässer führt zu einer drastischen Reduktion oral übertragener Infektionen.

Was wir weiterhin brauchen, ist eine verbesserte Technologiefolgenabschätzung, um die Risiken, die sich aus dem menschlichen Handeln ergeben, möglichst vorab kalkulieren zu können. Darüber hinaus sollten Impfstoffe und Therapeutika zur Behandlung viraler (und parasitärer) Infektionen weiter entwickelt werden. Diese müssen auch in den Entwicklungsländern zur Verfügung stehen, ebenso medizinisches Know-how und Technologie.

Die epidemiologische Überwachung, die in den letzten Jahren von der Weltgesundheitsorganisation in Genf im Sinne eines Netzwerks etabliert worden ist, trägt zur Früherkennung von Infektionen bei und hilft entscheidend, rechtzeitig notwendige Maßnahmen zur Vermeidung einer Ausbreitung zu ergreifen. In diesem Netzwerk kooperieren unter anderem Mikrobiologen und Kliniker, um vor allem die Slums der tropischen Megastädte zu überwachen. Auf Anforderung können internationale mobile Arbeitsgruppen aus Klinikern und fachkundigen Wissenschaftlern Verdachtsfällen nachgehen.

Betrachten wir die Evolution, so sind es eigentlich nur die Mikroorganismen und unter diesen insbesondere die Viren, die evolutionär mindestens ebenso erfolgreich waren wie der Mensch. Wir werden uns auch zukünftig auf die Veränderungsfähigkeit von Mikroorganismen, insbesondere von Viren verlassen können. Deshalb liegt es auch am Handeln des Menschen, sicherzustellen, dass Viren evolutionär nicht noch erfolgreicher werden als bisher und damit das Bedrohungspotential für den Menschen erhöhen können. Eine AIDS-Epidemie sollte uns Lehre genug sein.