

Migration und Seuchen

Jörg HACKER ML (Berlin) und Hilde MERKERT (Würzburg)

Mit 7 Abbildungen



Zusammenfassung

Seuchen begleiten die Menschen von alters her. Häufig treten Infektionskrankheiten im Zusammenhang mit Migrationsbewegungen des Menschen auf, sei es in Folge von Kriegen, Wanderungen oder Kolonisierungsprozessen. Die Auswanderung des Menschen aus Afrika vor über 60 000 Jahren lässt sich u. a. durch die Verbreitung von Mikroorganismen der Art *Helicobacter pylori*, die eng mit dem Menschen assoziiert sind, beschreiben. Häufig ist die Ausbreitung von Infektionserregern auch durch das Auftreten von speziellen Überträgern, sogenannten Vektoren wie Insekten, bedingt. Doch nicht nur bei der makroskopisch sichtbaren Ausbreitung von Krankheitserregern, sondern auch bei den zugrunde liegenden molekularen Infektionsprozessen spielen Migration und Wanderung eine Rolle. So sind Infektionserreger in der Lage, sich in menschlichen Geweben, in Zellen und in Zellkompartimenten zu bewegen, diese Wanderungsbewegungen sind bei vielen Bakterien und Viren gut charakterisiert. Besonders gut sind diese Prozesse bei darmpathogenen Bakterien untersucht.

Eine wichtige Voraussetzung für die Entwicklung immer neuer Typen von Infektionserregern stellt die Wanderung und Veränderung von Genen dar. „Genmigration“ lässt sich deshalb bei nahezu allen aktuellen Infektionserregern beobachten. Viele dieser Gentransferprozesse wurden gerade in den letzten Jahren im Detail studiert. So ist das Auftreten immer neuer Erregertypen des Grippevirus, neuer antibiotikaresistenter Bakterien, aber auch das Vorkommen von SARS-Erregern durch Genübertragung und Genveränderungen zu erklären. Der Mensch versucht, auf die Prozesse der Entstehung immer neuer Infektionserreger seinerseits Antworten zu finden. Es ist jedoch abzusehen, dass Migration und Seuchen auch in Zukunft ständige Begleiter der Menschheit bleiben werden.

Abstract

Infectious diseases have been playing a big role in the human history for ages. Very often infectious diseases occur during human migration, e. g. during wars, colonization processes or new settlements. Migration of human beings started in Africa more than 60 000 years ago. This process is accompanied by the migration of microbes of *Helicobacter pylori* which are strongly associated with human individuals. Quite often the migration of infectious agents occur via vectors, e. g. insects. The migration of substances and microbes plays a significant role not only in the spread of pathogens *per se*, but also during molecular processes of infectious diseases. Therefore, infectious agents are able to migrate in human tissue cells and cell compartments, these processes are well characterized for many bacteria and viruses. Such processes are especially well investigated by intestinal pathogenic bacteria.

The migration and transfer of genes play an important role in the development of new types of pathogens. Such processes of “gene migration” have been characterized for a number of pathogens. Especially in the last few years such gene transfer processes have been studied in detail. The occurrence of new types of influenza viruses, the up-coming of antibiotic resistant bacteria as well as the development of SARS viruses can be explained by processes of gene transfer and gene rearrangement. Humans try to influence the processes of the development of pathogens and try to react. It is, however clear, that processes of migration and infectious diseases will continue to play a significant role in the future.

1. Einführung

Die Entwicklung der Menschheit ist durch Wanderungen und Migrationsbewegungen gekennzeichnet. Darüber hinaus haben Seuchen den Menschen seit seiner frühesten Entwicklung begleitet (WINKLE 1997). Wir wissen heute, dass es einen Zusammenhang zwischen menschlichen Migrationsprozessen und dem Auftreten von Seuchen und Infektionskrankheiten gibt. Infektionskrankheiten werden durch sogenannte pathogene Agentien, also Bakterien, Viren, Pilze oder Protozoen, ausgelöst, wobei die Erreger direkt von einer Person auf die andere übertragen werden können (HACKER und HEESEMANN 2002). Häufig werden Seuchen jedoch auch durch Vektoren, seien es Insekten oder andere Organismen, verbreitet. Die Migration selbst wird verstanden als Prozess der Wanderung und Ausbreitung, der ganz unterschiedlichen Charakter haben kann. Im Zuge des Beitrages wird unterschieden zwischen Makromigration, also großen Wanderungsbewegungen auf unserem Planeten, wie die Ausbreitung der Gattung Mensch, oder der Wanderung von Vektoren oder Wirten. Im Gegensatz dazu werden Prozesse der Mikromigration beschrieben, dabei handelt es sich um Wanderungen auf zellulärer oder Molekülebene. Besondere Bedeutung kommt der Ausbreitung von Genen zu, die für krankheitsauslösende Faktoren und für Resistenzeigenschaften kodieren. Letztlich soll auch versucht werden, Zusammenhänge zwischen Seuchen, Seuchenbekämpfung, Politik und Kultur im Kontext von Migrationsbewegungen aufzuzeigen.

2. Seuchen und Wanderungen – das Beispiel Pest

„Ungefähr am Frühlingsanfang des vergangenen Jahres“, so berichtet Giovanni BOCCACCIO in seiner Novellensammlung *Il Decamerone*, „begann die Seuche ihre entsetzlichen und verheerenden Wirkungen zu offenbaren. Zu Beginn entstanden bei Männern und Frauen Schwellungen in der Leistenbeuge oder in der Achselhöhle, zuweilen so groß wie ein gewöhnlicher Apfel oder wie ein Ei, die schlichtweg Pestbeulen genannt wurden. Es erschienen überall am Körper schwarze oder bläuliche Flecken. Sie waren immer die Vorboten des Todes. Die Gefährlichkeit dieser Seuche war umso größer, als sie von Kranken auf Gesunde übergriff, ähnlich wie Feuer auf Reisig. Diese Erfahrungen erfüllten die Menschen mit großer Furcht: Sie sann auf Abhilfe. Viele dachten, die Flucht sei das Sicherste.“¹

BOCCACCIO erzählt in seiner berühmten, lebensfrohen Novellensammlung *Geschichten*, die der Ablenkung dienen, denn die Pest wütete in Florenz zwischen März 1348 und Juni 1349. Sie raffte dort etwa 100 000 Menschen dahin. Die Pestepidemie, die in Europa in den Jahren 1346 bis 1352 wütete, stellte einen Wendepunkt in der Historie des Abendlandes dar. Insgesamt fielen ihr über 20 Millionen Menschen zum Opfer, das war etwa ein Drittel der Einwohner Europas. Ganze Landstriche wurden entvölkert, die Einwohnerzahlen in den Städten gingen zurück, die Besiedelung Osteuropas wurde für lange Zeit unterbrochen. Man suchte Schuldige und glaubte sie in den Juden gefunden zu haben. In vielen Städten Europas war die Pestepidemie von Pogromen an Juden begleitet, die dazu führten, dass häufig keine oder nur noch sehr kleine jüdische Gemeinden bestehen blieben. Insgesamt sind die Dimensionen dieser Seuche ohne Vergleich in der Geschichte, man kann in ihr die Auswirkungen studieren, die Seuchen auf die Entwicklung von Gesellschaften, auf die Kultur und die Politik haben.

¹ Zitiert nach WINKLE 1997, siehe VASOLD 1999.

Ihren Ausgangspunkt nahm die Pest des 14. Jahrhunderts in Asien, von wo sie wohl über die Seidenstraße durch Handelsreisende nach Kaffa auf die Krim wanderte, einem Ort, der heute Feodosia heißt und der damals als genuesische Handelskolonie diente. Die Stadt Kaffa wurde 1346 von einem tatarischen Heer belagert. Die Truppen der Tataren wurden aber von der heraufziehenden Pest dezimiert, was sie zum Abzug bewog; allerdings nicht, ohne vorher einige Pestleichen über die Mauern der Stadt Kaffa geworfen zu haben, so dass sich die Krankheit auch innerhalb der Stadt ausbreitete. Das war übrigens einer der ersten dokumentierten Fälle von „biologischer Kriegsführung“. Wegen des Ausbruchs der Seuche zogen die genuesischen Truppen ab. Auf ihren Schiffen, die sie für den Transport benötigten, nahmen sie auch Pestbakterien, die in infizierten Ratten überlebten, mit nach Europa. Die Pest breitete sich im Zuge dieser Migrationsbewegung über Konstantinopel, Genua und Marseille aus und eroberte in wenigen Monaten den gesamten europäischen Kontinent; die Erreger folgten letztendlich den Ratten, die sie transportierten (Abb. 1).

Zur damaligen Zeit gab es viele Erklärungsversuche im Hinblick auf dieses Seuchengeschehen. RIETSCHEL und Mitarbeiter (2002) berichten in einer zusammenfassenden Darstellung über das Seuchengeschehen, dass König PHILIPP VON FRANKREICH der Medizinischen Fakultät der Universität Paris den Auftrag gab, die Situation zu analysieren. Die Professoren kamen zu dem Ergebnis, dass die Pest auf eine besondere Konstellation der drei Planeten Saturn, Jupiter und Mars am 20. März 1345 zurückzuführen wäre. „Die heißen Planeten Jupi-

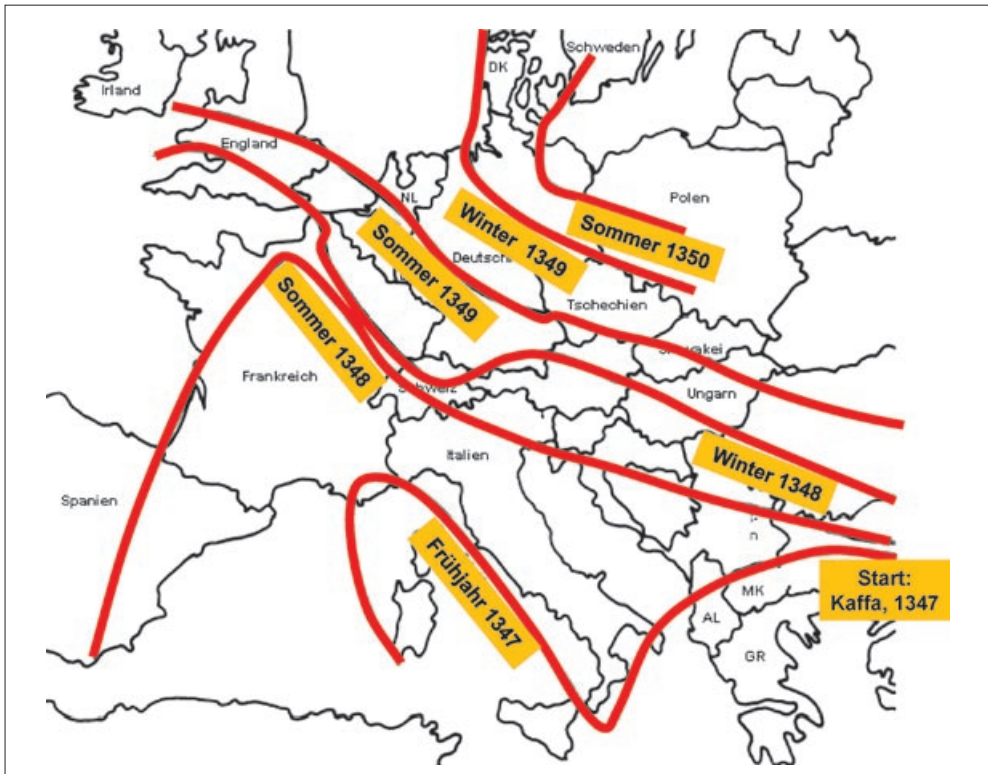


Abb. 1 Die Ausbreitung der Pest im Mittelalter

ter und Mars sollten bewirken, dass von der Erde giftige Dämpfe, Miasmen, freiwerden, die die Menschen verseuchten und als Ursache für die Pestilenz angesehen wurden. Die Ärzte der damaligen Zeit trugen deshalb eine Art luftdichter, miasma-abweisender Schutzkleidung mit einem Schnabel in Mundhöhe, gefüllt mit aromatischen Essenzen gegen den penetranten Leichengeruch.²

Die Miasmen-Theorie hat sich lange gehalten. Max VON PETTENKOFER etwa hat bis zum Ende seines Lebens an ihr festgehalten. Erst im 19. Jahrhundert wurde durch die Arbeiten von Robert KOCH, Louis PASTEUR und anderen Wissenschaftlern klar, dass Seuchen auf sogenannte „pathogene Agenzien“ zurückzuführen waren (KOCH 1876, vgl. ULLMANN 2007). Diese pathogenen Agenzien – Bakterien, Viren, Pilze oder pathogene Protozoen – werden dann von einer Person auf die andere übertragen. Als Auslöser der Pest gilt seit dieser Zeit ein Bakterium mit dem Namen *Yersinia pestis* (HACKER und HEESEMANN 2002). Von Rudolf VIRCHOW stammt der Ausspruch, dass es sich dann bei der Infektion um einen „Kampf der Mikroben mit den Zellen“ handeln würde. Und in der Tat kommt es bei solchen Infektionskrankheiten zu einer Auseinandersetzung zwischen den eindringenden Seuchenerregern und den Zellen der Wirtsorganismen, im Falle der Pest zwischen Yersinien und den menschlichen Zellen.

Aus molekularbiologischen Analysen wissen wir heute, dass die infizierenden Mikroben bestimmte Produkte bilden, die wir als Virulenz- oder Pathogenitätsfaktoren bezeichnen und die für das Krankheitsgeschehen von ausschlaggebender Bedeutung sind (HACKER 2004). Zu diesen Virulenzfaktoren zählen Haftmechanismen, sogenannte Adhäsine, Kapseln, Giftstoffe, auch Toxine genannt, oder Genprodukte, mit deren Hilfe die Erreger ihre Wirtszellen manipulieren (Abb. 2). Der Wirt seinerseits hat Abwehrmechanismen ausgebildet. Die angeborenen Abwehrmechanismen erkennen sehr schnell eindringende Mikroben und versuchen, sie

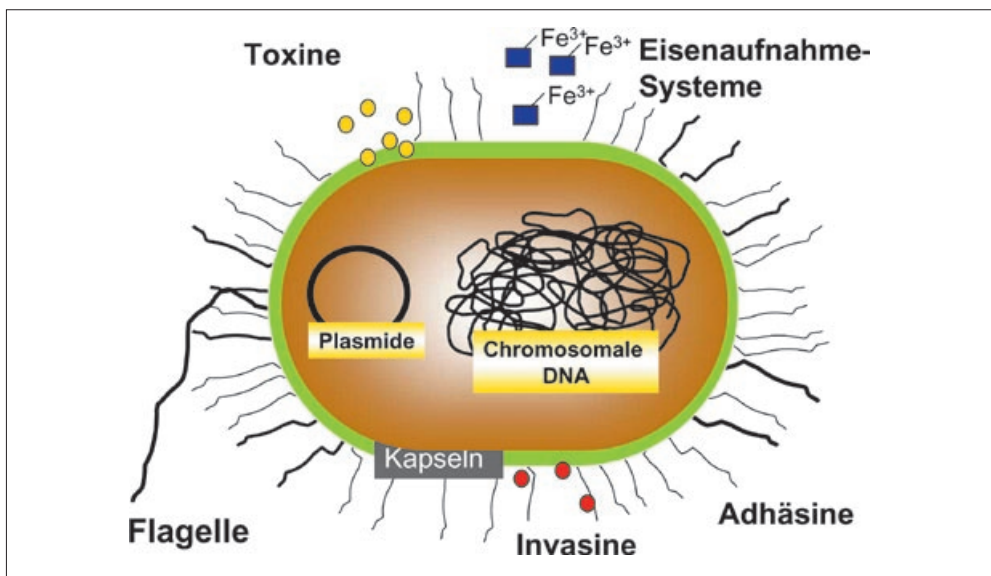


Abb. 2 Schematische Darstellung von Pathogenitätsfaktoren bakterieller Krankheitserreger

² Zitiert nach RIETSCHEL et al. 2002.

zu vernichten. Die erworbene Immunität ist dann spezifisch gegen bestimmte Erreger gerichtet, die mittels Antikörper oder spezieller Fresszellen eliminiert werden können. Auch bei der Pest kommt es zu so einem Wettkampf zwischen den Erregern und den Wirtszellen. Meistens entwickelt sich die Pestkrankheit nach dem Stich eines Pestflohes. Pestflöhe besiedeln Nager, insbesondere Ratten, die als Transporteure der Pestbakterien gelten. Nach Eindringen der Bakterien in menschliche Haut kommt es zur Ausbildung der charakteristischen Pestbeulen, man spricht von einer Bubonenpest. Diese Erkrankung ist sehr gefährlich, ohne Behandlung kann sie zum Tode führen. Dringen die Pestbakterien jedoch in die Lunge der Menschen ein, so ist diese Infektion praktisch nicht mehr behandelbar. Die Lungenpest führt bei nahezu 100% der Infizierten zum Tode. Heute ist die Pesterkrankung durch Antibiotika therapierbar, allerdings nur dann, wenn sie schnell erkannt und optimal behandelt wird.

Ausgelöst wird die Pest durch das Bakterium *Yersinia pestis*. Interessant ist die Tatsache, dass es Verwandte des Pesterregers gibt, die Darminfektionen auslösen oder die völlig apathogen sind. Molekularbiologische Untersuchungen haben nun ergeben, dass die Pestbakterien sich erst in den letzten 2000 Jahren entwickelt haben, wobei sich ihre Erbsubstanz, das Genom, stark verändert hat. Die Vorgänge der Evolution des Genoms von *Yersinia pestis* sind in Abbildung 3 dargestellt (vgl. HACKER 2004). Wir wissen durch die Genomforschung, dass ein großer DNA-Bereich, eine sogenannte „Pathogenitätsinsel“, im Zuge der Evolution in das Genom von Yersinien inkorporiert wurde. Zusätzlich haben Yersinien Plasmide aufgenommen, deren Genprodukte ebenfalls eine Rolle bei der Auslösung der Krankheit spielen. Plasmide sind kleine ringförmige DNA-Moleküle, die zwischen Bakterien einer Art, aber auch unterschiedlicher Arten übertragen werden können. Interessant ist weiter, dass sich das Genom von *Y. pestis* in den letzten Jahrhunderten verkleinert hat, so dass die Pestbakterien ein

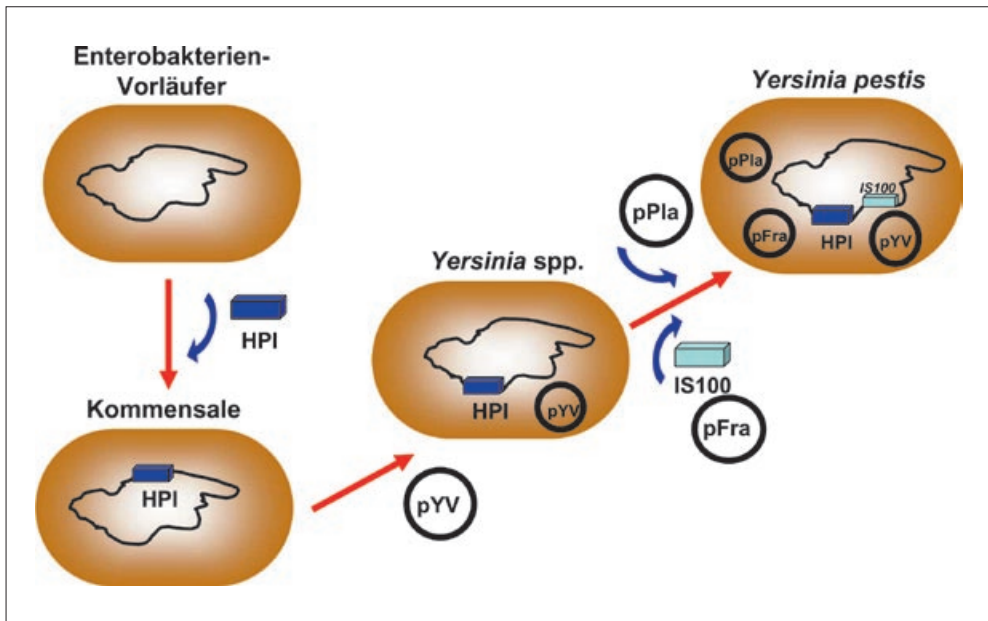


Abb. 3 Die Evolution von *Yersinia pestis* durch Gentransfer und Genomreduktion. HPI – High Pathogenicity Island, pPLA – plasmid Plasminogen activator, IS – Insertions sequence, pYV – plasmid Yersinia virulence (HACKER 2004)

sehr gut angepasstes Genom im Hinblick auf die Verbreitung in der Ratte und dem Pestfloh besitzen (DOBRINDT et al. 2004). Die Übertragung auf den Menschen kann dabei, aus evolutionsbiologischer Sicht, als ein „Unfall“ bezeichnet werden, da die Menschen den „Endwirt“ darstellen, von wo die Pestbakterien in der Regel nicht weiter übertragen werden können. Die übertragenden Pestflöhe und die Nager werden „Vektoren“ genannt. Letztlich sind es die Wanderungsbewegungen dieser Pestträger, also der Ratten und ihrer Flöhe, die, auch heute noch, zu der Ausbreitung der Infektion führen.

Über die Ausbreitung von Infektionserregern mit Hilfe von Vektoren, also Überträgerorganismen, wird häufig berichtet. Neben der Pest sind Übertragungen des Malariaerregers durch die Anophelesmücke, des Erregers der Schlafkrankheit durch die Tsetsefliege oder auch der Leishmania-Parasiten durch eine andere tropische Mückenart, die Sandmücke, zu nennen. Auch verschiedene tropische Viren, wie Gelbfieber- oder Dengue-Viren, werden durch Insekten verbreitet (vgl. HACKER und HEESEMANN 2002). In den letzten Jahren haben durch Zecken übertragene Infektionserreger auch in Mitteleuropa zunehmende Bedeutung erlangt. Dabei handelt es sich u. a. um *Borrelia burgdorferi*, den Verursacher der Borreliose, und um Viren, die die Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) auslösen. Es kann beobachtet werden, dass sich die Risikogebiete für die Frühsommer-Meningitis immer weiter nach Norden verlagern. Waren vor 10 Jahren Zecken in Niederbayern und Südbaden von dem FSME-Erreger besiedelt, so finden sich die Risikogebiete heute auch über 100 km weiter nördlich. Diese spezifische Wanderung der Vektoren mag etwas mit der Änderung des Klimas zu tun haben. Generell kann man feststellen, dass selbstverständlich die Klimaänderung auf unserem Planeten auch die Ausbreitung von Infektionserregern beeinflusst.

Es konnte nicht ausbleiben, bei einer Bekämpfung der Vektor-basierten Infektionskrankheiten auch daran zu denken, die Vektoren selbst, also die Überträger, zu attackieren. In den 1960er Jahren wurde dies durch DDT erreicht, einer giftigen Chemikalie, die heute kaum noch eingesetzt wird. Kürzlich ist es jedoch gelungen, eine Anophelesmücke genetisch so zu verändern, dass der Malariaerreger nicht mehr übertragen werden kann (MARELLI et al. 2007). Sollte diese Anophelesvariante die Malaria übertragenden Mücken verdrängen können, so würde sich eine neue Möglichkeit der Intervention bei Vektor-basierten Seuchen ergeben. Natürlich sind bei diesem „ökologischen Ansatz“ der Seuchenbekämpfung noch viele Fragen offen, allein die Perspektive ist jedoch schon interessant.

3. *Helicobacter pylori* – Ein Begleiter des Menschen

Handelt es sich bei den Vektor-basierten Infektionskrankheiten um Seuchen, deren Ausbreitung auf der Basis von Überträgern geschieht, so gibt es auch Mikroben, die eng mit dem Menschen assoziiert sind und die mit den Menschen wandern. Zu diesen, strikt auf den Menschen als Wirt angewiesenen Mikroben, zählt *Helicobacter pylori* (SUERBAUM und JOSEPHANS 2007). Diese schraubenförmigen Mikroorganismen wurden im Jahre 1984 von den australischen Mikrobiologen Barry MARSHALL und Robbie WARREN erstmals beschrieben; für diese Großtat erhielten beide im Jahre 2005 den Nobelpreis. Übrigens führten MARSHALL und WARREN einen Teil der Experimente, die zeigten, dass *H. pylori* den menschlichen Magen besiedelt, im Selbstversuch durch. *Helicobacter pylori* hat es gelernt, im sauren Milieu im Magen zu überleben. Dabei spielt u. a. die Tatsache eine Rolle, dass *H. pylori* ein Enzym produziert, eine sogenannte „Urease“, die Harnstoff spaltet. Das entstehende Ammoniak führt

dabei zu einer Alkalisierung des Darmmilieus, so dass die *Helicobacter*-Bakterien in diesem von ihnen gesteuerten Mikromilieu gut überleben können. Momentan ist ungefähr die Hälfte der menschlichen Bevölkerung mit *Helicobacter pylori*-Bakterien besiedelt. Ein kleiner Teil dieser kolonisierten Personen entwickelt später Magengeschwüre oder schwere Fälle von Magenkrebs. Auch hier wurde festgestellt, dass es pathogene Varianten von *H. pylori* gibt, die ein bestimmtes Gift, das Cag-Toxin, produzieren und die deshalb häufiger Magenkrebs auslösen als andere Cag-negative Mikroben. In diesem Zusammenhang sei bemerkt, dass es neben *Helicobacter pylori* eine ganze Reihe weiterer Mikroben, vor allem Viren gibt, die an der Krebsausbildung beteiligt sind.

Im Hinblick auf unsere Ausgangsfragestellung, wie Migration und Seuchen zusammenhängen, ist zu konstatieren, dass spezielle *Helicobacter pylori*-Varianten augenscheinlich sehr eng mit bestimmten menschlichen Populationen assoziiert sind. Die Bakterien sind nicht beliebig und schnell von einer Person auf die andere übertragbar, sie leben vielmehr im menschlichen Körper und werden in der Regel innerhalb von Familien von den Eltern auf die Nachkommen übertragen, man spricht von „vertikaler“ Transmission. Deshalb ist es interessant, der Fragestellung nachzugehen, ob man anhand von *Helicobacter pylori*-Stämmen die menschliche Migration nachvollziehen kann. Und in der Tat haben Mark ACHTMAN aus Berlin, Sebastian SUERBAUM aus Hannover und andere Mikrobiologen zeigen können, dass *Helicobacter pylori*-Varianten sogenannte „Genetische Signaturen“ aufweisen (FALUSH et al. 2003). Dies sind Gensequenzen, die relativ konstant sind und die über lange Zeit vertikal vererbt werden. Diese genetischen Signaturen werden mit Hilfe einer neuen Methode, des sogenannten „Multilocus sequence typing (MLST)“ bestimmt. Das Prinzip der MLST-Typisierung beruht darauf, dass die Basensequenz bestimmter Gene bestimmt wird. Die Ähnlichkeit bzw. Identität der Genmuster spricht dann für die Verwandtschaft der Bakterienstämme. In ihren Analysen konnten die Wissenschaftler nun beweisen, dass in der Tat bestimmte menschliche Populationen von charakteristischen *H. pylori*-Stämmen besiedelt sind (WIRTH et al. 2004, LINZ et al. 2007). Diese Besiedlungsmuster spiegeln letztlich die Migration des Menschen wider, der sich vor 60 000–100 000 Jahren von Afrika aus auf den Weg gemacht hatte, um die Erde zu erkunden (Abb. 4). Man spricht deshalb von Stämmen, die für die Einwohner des afrikanischen Kontinents charakteristisch sind, und von Mikroben, die gehäuft in Amerika vorkommen. Der indische Mikrobiologe Seyed HASNAIN hat für diese Wanderungsprozesse den Terminus „Geographical Genomics“ geprägt (AHMED et al. 2008).

Die Humangenetiker haben bislang bestimmte Gene der menschlichen Mitochondrien, der Kraftwerke der Zellen, für die Beschreibung humaner Migrationsprozesse als Marker herangezogen. Diese Sequenzen können jetzt durch charakteristische *H. pylori*-Stämme und ihre genetischen Signaturen komplettiert werden. SUERBAUM und seine Mitarbeiter haben auch darauf aufmerksam gemacht, dass man letztlich durch die Beschreibung der Ausbreitung von *H. pylori*-Stämmen die Entwicklung der menschlichen Sprachen nachvollziehen kann. In seinem Buch *Gene, Völker und Sprachen. Die biologischen Grundlagen unserer Zivilisation* beschreibt Luigi CAVALLI-SFORZA (1996) den Zusammenhang von humangenetischen Markern und der Ausbreitung von Sprachen. Er schreibt von „einer Ähnlichkeit zwischen Genen und Sprachen“ und bezieht sich dabei vor allem auf die Erkenntnisse der Humangenetik. Jetzt wissen wir, dass auch die kolonisierenden und infektionsauslösenden Mikroben als Marker für die Prozesse der Wanderung und Sprachentwicklung des Menschen dienen können. Bedeutung für die Seuchenbekämpfung haben diese Untersuchungen insofern, als sie den Mikrobiologen sogenannte „epidemiologische Marker“ in die Hand geben. Dabei handelt es

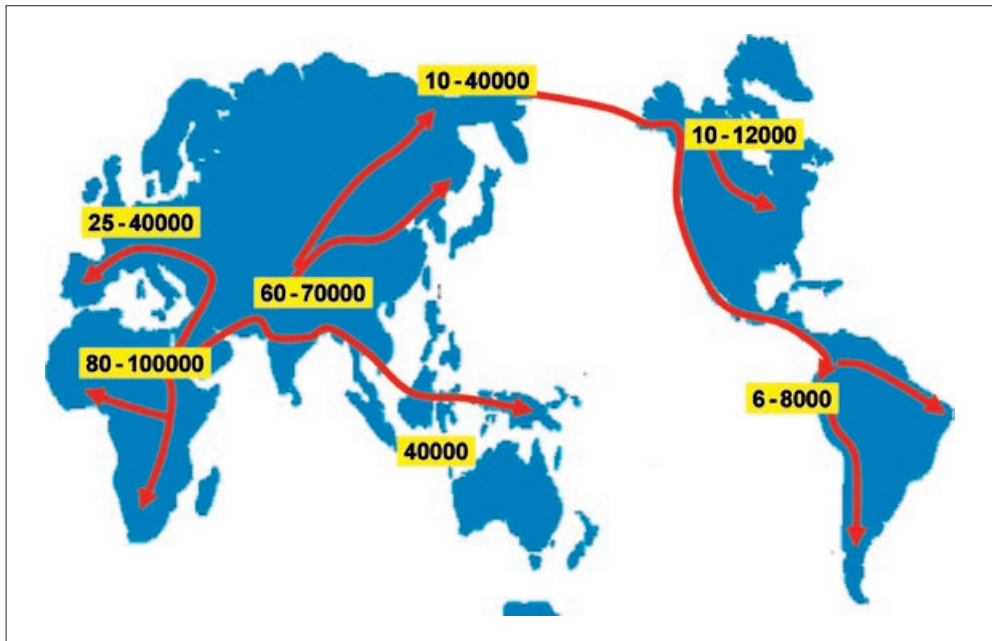


Abb. 4 Die Ausbreitung von *Helicobacter pylori* (nach M. ACHTMAN, www.mpg.de)

sich um eben solche Gensequenzen, mit deren Hilfe die Ausbreitung von Mikroben analysiert werden kann. Beispielsweise ist es so möglich, die Entstehung und Ausbreitung von Epidemien zu modellieren, wie es heute mit Hilfe moderner epidemiologischen Untersuchungen vielfach geschieht.

4. Mikrobielle Bewegungen und wie sie entstehen

Es sind jedoch nicht nur die Prozesse der „Makromigration“, also die menschlichen Wanderungsbewegungen oder die Ausbreitung von Vektoren über weite Entfernungen, die für die Verbreitung von Infektionen Bedeutung haben. Auch die Seuchenerreger selbst sind in der Lage, sich in ihren Wirten zu bewegen. Um solche Bewegungen ausführen zu können, haben sie bestimmte Organe entwickelt, die wir als Geißeln oder Flagellen bezeichnen (HACKER und HEESEMAN 2002). Diese Flagellen wirken wie Motoren, mit deren Hilfe sich Bakterien fortbewegen können. Wie viele andere Organellen, so sind die Flagellen auch bei Krankheitserregern ausgeprägt, wo sie zur Infektion beitragen können. So ist bekannt, dass Flagellen auf chemische Reize reagieren oder dass sie nur bei bestimmten Temperaturen aktiv werden. Diese chemischen Reize oder Temperaturänderungen gelten dann als Auslöser einer Infektion.

Ein Beispiel für die Bedeutung der Flagellen bei einer Infektion ist die Legionärskrankheit (vgl. GARRET 1996, HACKER 2003). Die Legionärskrankheit wurde erstmals im Jahre 1976 in den USA beobachtet, als etwa 4000 Mitglieder der „American Legion“ in einem Hotel in Philadelphia zu einer Tagung zusammenkamen. Viele der Teilnehmer entwickelten Er-

krankungen mit grippeähnlichen Symptomen, 34 Personen überlebten diese Infektion nicht. Durch Untersuchungen des amerikanischen „Center for Disease Control“ (CDC) ergab sich dann, dass ein Bakterium, das *Legionella pneumophila* genannt wurde, Auslöser dieser Infektion war. Die Legionellen können sich mit Hilfe der Geißeln im Wasser bewegen, dort werden sie von anderen Einzellern, die Amöben genannt werden, aufgenommen. Die mit Legionellen gefüllten Amöben können dann ihrerseits in die Lunge des Menschen gelangen, beispielsweise über Duschen, Klimaanlage oder andere künstliche Wassersysteme. Da die Legionella-Infektion eng mit der modernen Trinkwasserversorgung und Wasseraufbereitung assoziiert ist, wird diese Krankheit auch zu der Gruppe der „Diseases of Human Progress“ gezählt.

Die Flagelle ist nun nicht nur wichtig für die Ausbreitung der Bakterien im Wasser und die Assoziation der Bakterien mit Amöben, sie spielt auch eine Rolle bei der Infektion im menschlichen Körper. Werden die Mikroben dort jedoch von menschlichen Fresszellen, den sogenannten „Makrophagen“ aufgenommen, so wird die Bildung der Flagellen eingestellt (Abb. 5). Nun kommt es zur Produktion von bestimmten Eiweißen, die die Legionellen in die Lage versetzen, in menschliche Zellen einzudringen. Diese Eiweiße, die auch als „Invasionsfaktoren“ bezeichnet werden, legen praktisch die Abwehr der menschlichen Zellen vollständig still. Einer dieser Faktoren, die an der Invasion beteiligt sind, ist ein Protein, das als „ma-

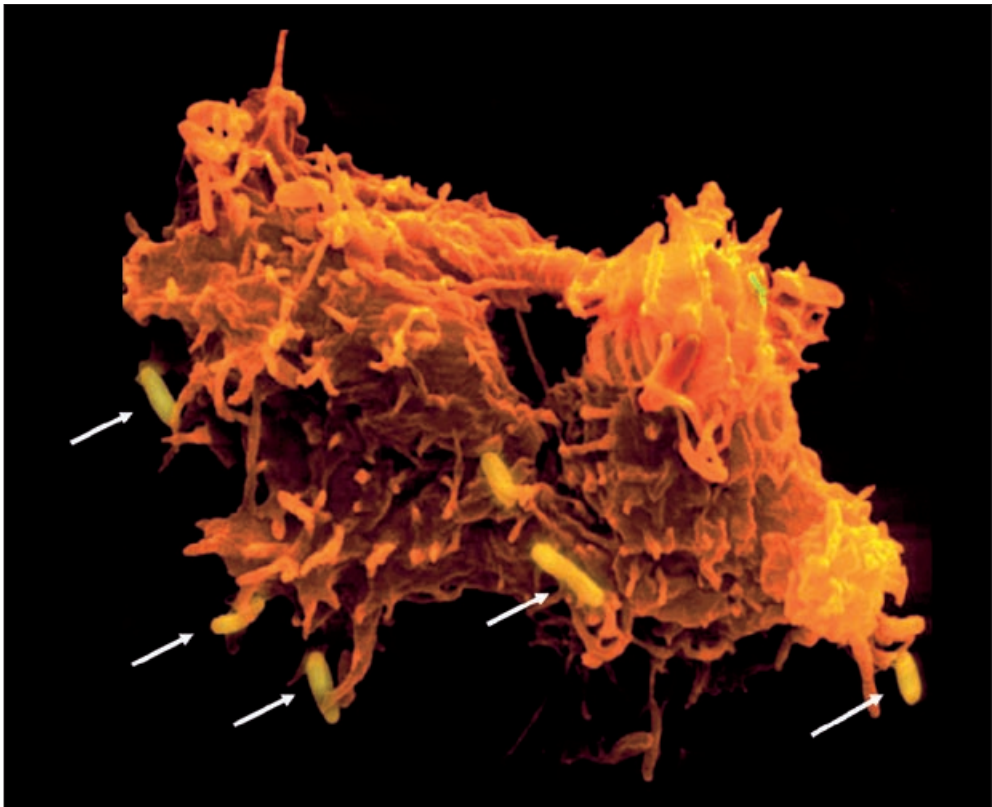


Abb. 5 Das Eindringen von Legionellen (siehe Pfeile) in eine Wirtszelle

crophage infectivity potentiator“ oder auch „Mip“ bezeichnet wird. Das Mip-Protein, das gemeinsam mit Gunter FISCHER aus Halle sowie Rolf HILGENFELD aus Lübeck untersucht wurde, hat eine enzymatische Eigenschaft und bindet an Rezeptoren der Wirtszelle (vgl. HELBIG et al. 2003). Als Konsequenz dieser Bindung werden die Erreger in die Zellen aufgenommen. Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass sich immer zwei Mip-Moleküle als Dimer zusammenlagern, so dass dann eine Struktur entsteht, die optimal an Wirtszellrezeptoren binden kann.

Darüber hinaus gibt es ganz spezifische Apparate der Bakterien, die für die Ausschleusung von bestimmten Eiweißen verantwortlich sind (COMEAU und KIRSCH 2005), welche dann ihrerseits in den menschlichen Zellen ihre Wirkorte suchen und finden. Man kann hier auch von bakteriellen „Migrationsfaktoren“ sprechen. Diese Migrationsfaktoren oder „Effektoren“ werden durch spezielle Ausschleusungssysteme, bei Legionellen sind dies „Typ-IV-Sekretionssysteme“, in die Wirtszellen transportiert. Hier können solche Effektoren die Abwehr der menschlichen Zellen stilllegen, so dass die Infektion fortschreiten kann. Da die Legionellen gelernt haben, in Amöben zu überleben, können sie sich auch in menschlichen Fresszellen vermehren. Sie werden von den Amöben wie in einem künstlichen Container oder in einem Trojanischen Pferd, in unterschiedliche Bereiche des menschlichen Körpers transportiert, so dass dann die Infektion von der Lunge ausgehend sich auch in andere Körperorgane ausbreitet.

Dieses Prinzip der „Migrationsfaktoren“ oder „Effektoren“ haben auch andere Krankheitserreger ausgebildet. Vor allem pathogene Darmbakterien, wie Salmonellen oder Ruhrerreger, sind in der Lage, die lokale Abwehr auszuschalten und sich über den Darm in andere Organe auszubreiten. Bei diesen Bakterien spielen die sogenannten „Typ-III-Sekretionssysteme“ eine entscheidende Rolle (FALUSH et al. 2006). Die genannten Faktoren, seien es Oberflächeneiweiße oder Invasine, stellen ein Zielmolekül für neue Therapiekonzepte dar. So hat Brett FINLEY aus Vancouver kleine Moleküle identifizieren können, die den Austritt und die Ausbreitung von Effektoren verhindern und so die Infektion eingrenzen. Darüber hinaus können Oberflächenstrukturen wie das Mip-Protein, aber auch die Flagellen als Basis für neue Impfstoffe angesehen werden.

5. Genominseln und Genmigration

Immer wieder ist in den vorhergehenden Ausführungen angeklungen, dass es zur Ausbreitung von Infektionserregern kommen kann, während nahe Verwandte dieser Erreger nicht in der Lage sind, als Pathogene zu wirken. Worin besteht dieser Unterschied zwischen Krankheitserregern auf der einen Seite und harmlosen Mikroben, die den menschlichen Körper zu Abermilliarden Exemplaren besiedelt haben, vor allem dann, wenn es sich um Bakterien der gleichen Art handelt? Die Antwort wurde in den letzten 20 Jahren in verschiedenen Labors weltweit gegeben. Es wurde bekannt, dass man die Gesamtheit der Gene von Bakterien, das Genom, in den konstanten Teil, das sogenannte „Kerngenom“, sowie in einen flexiblen Teil unterteilen kann (vgl. AHMED et al. 2008). Der flexible Teil des Genoms besteht aus verschiedenen mobilen genetischen Elementen (Abb. 6). Eine große Bedeutung bei der Entstehung von Krankheitserregern hat nun die Ausbreitung von Genen, die für krankheitsauslösende Faktoren, aber auch für Resistenzen gegen Antibiotika verantwortlich sind. Dabei werden die Gene direkt zwischen den Mikroben ausgetauscht, man spricht dann auch von einem „hori-

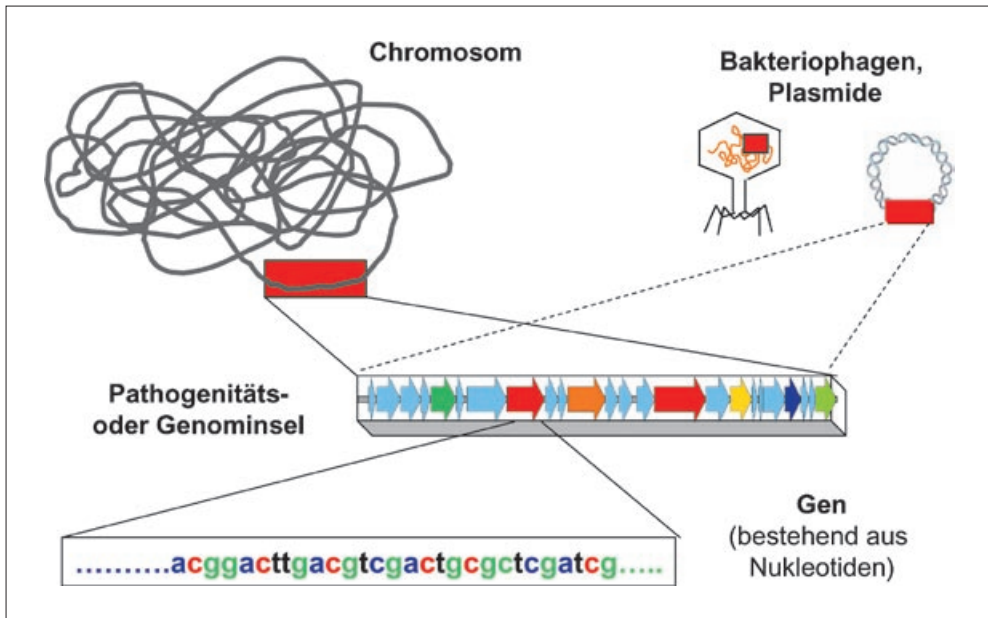


Abb. 6 Der Aufbau des bakteriellen Genoms. Das Chromosom, Plasmide und Bakteriophagen sowie Pathogenitäts- oder Genominseln sind dargestellt.

zontalen Gentransfer“ (HACKER und KAPER 2000). Diese Prozesse der „Genmigration“ sind bei vielen Krankheitserregern beschrieben worden. Sogenannte „Genfähren“ transportieren die Gene, welche für Haftprozesse, für die Ausbildung von Toxinen, für die schon erwähnten Invasionsprozesse, aber auch für Antibiotikaresistenzen verantwortlich sind.

Bei diesen Genfähren handelt es sich um große mobile genetische Einheiten, die als „Plasmide“ oder als „Bakteriophagen“ bezeichnet werden. Plasmide sind, wie schon erwähnt, kleine DNA-Moleküle im Plasma der Bakterien, die zwischen unterschiedlichen, mikrobiellen Varianten ausgetauscht werden können. Bakteriophagen führen zur Auflösung von Bakterien, sie können ihre DNA jedoch in das Genom der sie beherbergenden Mikroben integrieren und so ebenfalls zum Gentransfer beitragen (ARBER 2002). Eine andere Gruppe von Genfähren stellen die sogenannten „Pathogenitätsinseln“ dar. Pathogenitätsinseln sind „Sub-Typen“ von „Genominseln“, großen genetischen Einheiten im Genom vieler Mikroorganismen. Die Genominseln weisen eine relativ einheitliche Struktur auf und können ebenso wie Plasmide oder Bakteriophagen horizontal übertragen werden. Plasmide, Bakteriophagen und Pathogenitätsinseln spielen die entscheidende Rolle bei der Umwandlung von harmlosen Mikroben in Krankheitserreger (HACKER et al. 2003). So kann man den Pesterreger *Yersinia pestis* von harmlosen Verwandten unterscheiden, da die Pestbakterien Plasmide aufgenommen haben, die ihre Migration im Körper determinieren. Auch pathogene *Helicobacter*-Stämme sind durch die Präsenz einer Pathogenitätsinsel charakterisiert, die für das Cag-Toxin verantwortlich ist, während apathogene *Helicobacter*-Varianten diese Pathogenitätsinsel nicht enthalten. Auch Legionellen sowie darm-pathogene Mikroben haben viele dieser beweglichen Elemente in ihrem Genom angehäuft, sie kodieren u. a. für die Typ-III- und Typ-IV-Sekretionssysteme sowie für die mit ihnen assoziierten Effektoren.

In verschiedenen Labors, darunter in dem von Werner GOEBEL, ist gezeigt worden, dass diese mobilen genetischen Elemente in der Lage sind, sehr schnell eine Entwicklung von harmlosen Mikroben zu Krankheitserregern zu induzieren. Insofern kommt es immer wieder zu einer Neuentwicklung von Krankheitserregern über den horizontalen Transfer der entsprechenden Gene. Der bekannte Stanforder Mikrobiologe Stanley FALKOW hat in diesem Zusammenhang von einer „Evolution in genetischen Quantensprüngen“ gesprochen, weil auf diesen relativ großen mobilen genetischen Einheiten bis zu 100 Gene liegen können, die dann die Eigenschaften der Krankheitserreger, beispielsweise durch die Ausprägung von Resistenzen gegen Antibiotika, ganz schnell verändern können (vgl. HACKER 2006). Sind diese Gene einmal in dem Genpool von Krankheitserregern fest etabliert, so sind sie dort nicht wieder herauszubringen. Man kann von einem „Genetischen Gedächtnis“ sprechen oder anders formuliert: „Bacteria never forget“ (Abb. 7, vgl. BRZUSKIEWICZ et al. 2006, NOUGAYRÈDE et al. 2006).

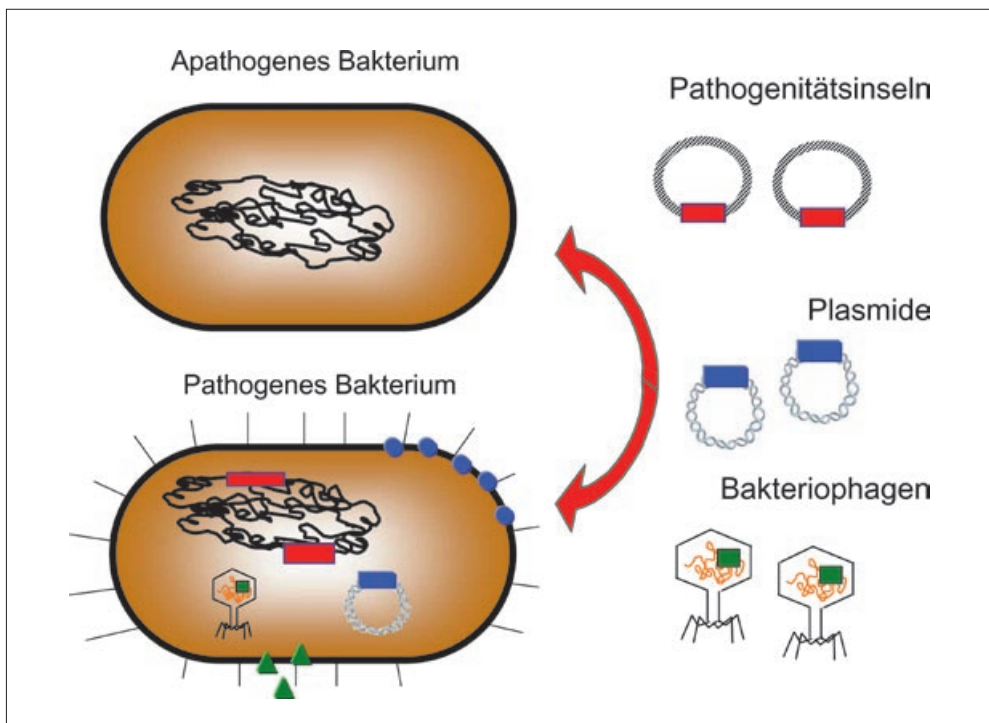


Abb. 7 Schematische Darstellung der „Genmigration“ am Beispiel der Umwandlung von pathogenen bzw. apathogenen Mikroorganismen durch Pathogenitätsinseln, Plasmide und Bakteriophagen.

Aber auch die Ausbildung von neuen Virusvarianten, beispielsweise die Evolution von neuen Influenza-Pathotypen, ist durch Prozesse des Genaustausches und Rearrangements charakterisiert. Das Influenza-Virus trägt zwei Eiweiße auf seiner Oberfläche, die als Hämagglutinin (H) und Neuraminidase (N) bezeichnet werden. Beide Eiweiße spielen beim Infektionsprozess eine entscheidende Rolle. Infizieren jetzt zwei unterschiedliche Influenza-Viren gemeinsam

eine Wirtszelle, so kann es zu einem Austausch der Gene für die Neuraminidase und das Hämagglutinin sowie zu einer Neuordnung kommen. Darüber hinaus können im Zuge von Evolutionsprozessen Veränderungen des Erbmaterials, sogenannte „Mutationen“, auftreten. Beide Prozesse, die Neuordnung des Erbmaterials sowie die Mutationen, werden durch die Begriffe „Genshift“ sowie „Gendrift“ charakterisiert. Gerade durch die Neuordnung von Grippe-spezifischen Genen in Influenza-Viren kommt es immer wieder zu neuen Pathotypen wie der H5:N1-Variante, die momentan in aller Munde ist. Die neuen Influenza-Virus-Pathotypen entstehen meist in Südostasien in tierischen Wirten, einige Varianten schaffen es aber, auf den Menschen überzuspringen. Sie werden durch Wanderungsbewegungen, insbesondere von Wildvögeln, in westliche Richtung transportiert und führen dann auch hier zu Infektionen. Bei den H5:N1-Varianten handelt es sich zur Zeit noch um Infektionserreger von Tieren; die Viren haben aber generell die Potenz, sich auch auf den Menschen auszubreiten, dann möglicherweise mit schwerwiegenden Konsequenzen. Das Verständnis dieser Prozesse verdanken wir u. a. den Arbeiten von Hans KLENK und Rudi ROTT aus Marburg bzw. Gießen, sie sind ein hervorragendes Beispiel für die Bedeutung der Migration und des Rearrangements von Genen in Krankheitserregern.

Insofern ist es auch ein Irrweg zu glauben, man könne Infektionen irgendwann einmal komplett besiegen. Durch die Prozesse der genetischen Variabilität und der Migration der Gene in bestimmten Populationen werden immer wieder neue Erregertypen entstehen. So ist durch Untersuchungen der Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organisation* – WHO) bekannt, dass in den letzten 30 Jahren ca. 40 neue Erreger auf den Plan getreten sind (vgl. *EASAC* 2007). Es ist im Grunde wie bei der Geschichte zwischen dem Hasen und dem Igel: Der Igel in Gestalt neuer pathogener Varianten ist immer schon da, der Hase kann nur noch auf das Auftreten des Igels reagieren. Es ist an uns Mikrobiologen, auf diese Gegebenheiten einzugehen und entsprechende Vorkehrungen zu treffen, um neue Infektionserreger schnell zu erkennen und ihre Ausbreitung so weit wie möglich einzudämmen.

6. Seuchen und Sprache in einer mobilen Gesellschaft

Infektionen sind häufig mit menschlichen Verhaltensmustern und politischen Ereignissen, etwa mit Wanderungs- und Migrationsbewegungen verbunden. Zu Infektionen tragen auch die Verbreitung von Krankheitserregern durch Vektoren, durch Wasser oder durch Nahrungsmittel, bei. Seit vielen Jahrhunderten ist bekannt, dass Infektionskrankheiten auch durch Geschlechtsverkehr übertragen werden können. Diese als „sexuell transmitted diseases (STD)“ bezeichneten Erkrankungen, wie die Gonorrhoe, hervorgerufen durch den Erreger *Neisseria gonorrhoeae*, die Syphilis, ausgelöst durch *Treponema pallidum*, oder auch die Immunschwächekrankheit AIDS, die durch die Übertragung der HI („human immunodeficiency“-)Viren entsteht, spielen eine große gesundheitspolitische Rolle. Dabei muss unterschieden werden zwischen der realen Gefahr, dass sich neue Infektionserreger ausbreiten, und der Tatsache, dass Infektionen und Krankheitserreger auch häufig als politische Metapher benutzt werden. Die Publizistin Susan SONNTAG von der *New York Times* hat in ihrem Aufsatz „Aids und seine Metaphern“ aus dem Jahre 1988 auf diesen Zusammenhang aufmerksam gemacht. Sie hat herausgearbeitet, dass Krankheiten, besonders Seuchen, oft als sprachliche Metapher verwendet werden, um bestimmte gesellschaftliche Gruppen, aber auch andere Nationen, herabzusetzen.

Diese Herabsetzungen sind besonders deutlich zu konstatieren bei den durch Geschlechtsverkehr übertragenen Erkrankungen, insbesondere dann, wenn ihre Ausbreitung mit Kriegen und Wanderungsbewegungen im Zusammenhang steht. Es kann dann zu einem „Krieg der Worte“ kommen (vgl. HACKER 2003). Ein Beispiel stellen die Namensgebungen der Geschlechtskrankheit „Syphilis“ dar, die im späten 15. Jahrhundert Europa heimsuchte und die sich durch umherziehende Heere ausbreitete. Die Syphilis wurde in Frankreich als „Neapolitanische Krankheit“ bezeichnet, in Neapel aber als „Französische Krankheit“. In England wurde die Syphilis „Morbus Gallicus“, aber auch „Spanish Disease“ genannt, in Portugal „El mal de los castellanos“, in Polen „Deutsche Krankheit“ und in Russland „Polnische Seuche“. Alle diese Zuschreibungen zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen vermeintlicher oder wirklicher Krankheitsausbildung durch Seuchen, Migrationsbewegungen und der Aufnahme dieser Prozesse durch Politik und Publizistik besteht. Dabei werden die Ursachen der Erkrankungen als „fremd“, „von außen kommend“ gesehen. Infektionen eigneten und eignen sich immer wieder für denunziatorische Kommentare, Gerüchte und Herabsetzungen; die Diskussionen um die HIV-Infektion, insbesondere in den 1980er und frühen 1990er Jahren, belegen dies. Aber auch in der Literatur und Kunst spielen Infektionen eine große Rolle, wie etwa der Roman *Die Pest* von Albert CAMUS beweist, der am Beispiel der Pesterkrankung die Atmosphäre während der Besetzung Frankreichs durch deutsche Truppen im Zweiten Weltkrieg beschreibt.

Allerdings darf das Auftreten von Seuchen und ihr Bezug zu Wanderungsbewegungen auch nicht auf den Bereich der Kultur beschränkt und damit bagatellisiert werden, im Gegenteil. In einer neuen Stellungnahme des *European Academies Science Advisory Council* (EASAC) wird gerade auf den Zusammenhang zwischen Migration und Infektionskrankheiten hingewiesen. *Impact of migration on infectious diseases in Europe* ist eine Publikation, die den Handlungsbedarf im Hinblick auf die Ausbreitung von Infektionen und ihre Bekämpfung hervorragend nachzeichnet (EASAC 2007). Werden doch durch die in der modernen menschlichen Zivilisation auftretenden Wanderungsbewegungen Infektionserreger in bisher ungeahntem Maße transportiert.

So müssen wir festhalten, dass es auf der Welt jährlich 3 Milliarden Flugreisen gibt, die auch als Transporteure von Infektionserregern gelten. Daher breitete sich die SARS-Epidemie im Frühjahr 2003 zunächst entlang der großen Fluglinien aus (vgl. ANAND et al. 2003). 30 Millionen Deutsche machen pro Jahr Urlaub im Ausland, viele bringen Infektionen mit nach Hause. Beispielsweise gibt es in Deutschland mittlerweile wieder etwa 1000 Malariafälle pro Jahr, die allesamt importiert worden sind. Auch Lebensmittelinfektionen sind, bedingt durch lange Transportwege, auf dem Vormarsch. Insofern ist es nötig, die Kontrollmechanismen und die Auffindung von Infektionserregern, die Epidemiologie, zu stärken. Es muss eine bessere Aufklärung der Bevölkerung geben, die auch zu einer Anpassung der Verhaltensmuster an die Ausbreitungsmuster von Infektionskrankheiten führt. Dabei stehen mittlerweile auch der Klimawandel und seine Auswirkungen auf das Infektionsgeschehen im Mittelpunkt des Interesses. Darüber hinaus ist es notwendig, durch eine intensive Grundlagenforschung die Diagnostik zu verbessern sowie neue und bessere Antiinfektiva und Impfstoffe zu entwickeln. Letztlich ist der Kampf gegen Infektionskrankheiten und das Aufzeigen der Zusammenhänge zwischen Migrationsprozessen und Infektionen eine gesamtgesellschaftliche Aufgabe.

Dies wurde auch von einem der Pioniere der Infektionsforschung, Rudolf VIRCHOW, so gesehen. VIRCHOW hat mit seiner „Zellulärpathologie-Hypothese“ zwar die Infektionskrankheiten besonders auf die Wirkung der Wirtszellen fokussiert, er war es jedoch auch, der den

Zusammenhang zwischen Krankheitsausbreitung und Wirtsreaktion als erster aufzeigte. Im Jahre 1848 wurde VIRCHOW von der preußischen Regierung nach Oberschlesien gesandt, um eine Fleckfieber-Epidemie zu analysieren und Maßnahmen zu ihrer Bekämpfung zu formulieren. Nach Berlin zurückgekehrt, verfasste er ein Memorandum. Darin führte er aus: „Die logische Antwort auf die Frage, wie man in Zukunft ähnliche Zustände, wie sie in Oberschlesien vor unseren Augen gestanden haben, vorbeugen können, ist also sehr leicht und einfach: Bildung mit ihren Töchtern Freiheit und Wohlstand.“ (VIRCHOW 1858.) Im Hinblick auf den Zusammenhang zwischen Infektionen und Migration braucht man diesen Worten nichts mehr hinzuzufügen.

Dank

Wir danken Frau Elke STAHL und Frau Katharina FRICKE für die Hilfe bei der Erstellung des Manuskriptes. Herrn Professor Sebastian SUERBAUM danken wir für fachliche Diskussion und die hilfreichen Anregungen. Eigene Arbeiten zum Thema Infektionskrankheiten werden u. a. von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Programme SFB 479, SFB 630 und SFB/Transregio 34), durch das BMBF (Projekt PathoGenoMik Plus), die Europäische Gemeinschaft (Projekte Network of Excellence EuroPathoGenomics und EraNet-PathoGenoMics) sowie die Bayerische Forschungsförderung (Projekt FORINGEN) gefördert.

Literatur

- AHMED, N., DOBRINDT, U., HACKER, J., and HASNAIN, S. E.: Genomic fluidity and pathogenic bacteria: applications in diagnostics, molecular epidemiology and intervention strategies. *Nature Rev. Microbiol.* 6, 387–394 (2008)
- ANAND, K., ZIEBUHR, J., WADHWANI, P., MESTERS, J. R., and HILGENFELD, R.: Coronavirus main proteinase (3C_{pro}) structure: basis for design of anti-SARS drugs. *Science* 300, 1763–1767 (2003)
- ARBER, W.: Evolution of prokaryotic genomes. *Current Topics Microbiol. Immunol.* 264, 1–14 (2002)
- BRZUSZKIEWICZ, E., BRÜGGEMANN, H., LIESEGANG, H., EMMERTH, M., ÖLSCHLÄGER, T., NAGY, G., ALBERMANN, K., WAGNER, C., BUCHRIESER, C., EMÖDY, L., GOTTSCHALK, G., HACKER, J., and DOBRINDT, U.: Comparative genomic analysis of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* strains reveals how to become an uropathogen. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103, 12879–12884 (2006)
- CAVALLI-SFORZA, L. L.: Gene, Völker und Sprachen – Die biologischen Grundlagen unserer Zivilisation. Darmstadt: Wissenschaftliche Buchgesellschaft 1996
- COMEAU, A. M., and KRISCH, H. M.: War is peace – dispatches from the bacterial and phage killing fields. *Curr. Opin. Microbiol.* 8, 488–494 (2005)
- DOBRINDT, U., HOCHHUT, B., HENTSCHEL, U., and HACKER, J.: Genomic Islands in pathogenic and environmental microorganisms: from paradox to paradigm. *Nature Rev. Microb.* 2, 414–424 (2004)
- EASAC: Statement: Impact of migration on infectious diseases in Europe. European Academies Science Advisory Council (2007)
- FALUSH, D., TORPDAHL, M., DIDELOT, X., CONRAD, D. F., WILSON, D. J., and ACHTMAN, M.: Mismatch induced specification in *Salmonella*: model and data. *Phil. Trans. R. Soc. B.* 361, 2045–2053 (2006)
- FALUSH, D., WIRTH, T., LINZ, B., PRITCHARD, J. K., STEPHENS, M., KIDD, M., BLASER, M. J., GRAHAM, D. Y., VACHER, S., PEREZ-PEREZ, G. I., YAMAOKA, Y., MÉGRAUD, F., OTTO, K., REICHARD, U., KATZOWITSCH, E., WANG, X., ACHTMAN, M., and SUERBAUM, S.: Traces of human migrations in *Helicobacter pylori* populations. *Science* 7/299 (5612), 1582–1585 (2003)
- GARRET, L.: Die kommenden Plagen. Neue Krankheiten in einer gefährlichen Welt. Frankfurt (Main): S. Fischer 1996
- HACKER, J.: Menschen, Seuchen und Mikroben. Infektionen und ihre Erreger. München: C. H. Beck 2003
- HACKER, J.: Evolutionäre Infektionsbiologie. *Nova Acta Leopoldina NF Bd. 90*, Nr. 338, 61–70 (2004)
- HACKER, J.: Warum Bakterien krank machen – Zur Molekularbiologie bakterieller Pathogenitätsmechanismen. Nordrhein-Westfälische Akademie der Wissenschaften, Vorträge, Reihe N, 471, 1–36. Paderborn: Ferdinand Schöningh 2006
- HACKER, J., and HEESEMAN, J.: *Molecular Biology of Infectious Diseases*. New York: Wiley-Press 2002
- HACKER, J., HENTSCHEL, U., and DOBRINDT, U.: Prokaryotic chromosomes and disease. *Science* 301, 790–793 (2003)

- HACKER, J., and KAPER, J. B.: Pathogenicity islands and the evolution of microbes. *Annu. Rev. Microbiol.* 54, 641–679 (2000)
- HELBIG, J. H., KÖNIG, B., KNOSPE, H., BUBERT, B., YU, C., LÜCK, C. P., RIBOLDI-TUNNICLIFFE, A., HILGENFELD, R., JACOBS, E., HACKER, J., and FISCHER, G.: The PPIase active site of *Legionella pneumophila* Mip protein is involved in the infection of eukaryotic host cells. *Biol. Chem.* 384, 125–137 (2003)
- KOCH, R.: Untersuchungen über Bakterien. Die Aetiologie der Milzbrandkrankheit, begründet auf der Entwicklungsgeschichte des *Bacillus anthracis*. *Beitr. Biol. Pfl.* 2, 277–310 (1876)
- LINZ, B., BALLOUX, F., MOODLEY, Y., MANICA, A., LIU, H., ROUMAGNAC, P., FALUSH, D., STAMER, C., PRUGNOLLE, F., VAN DER MERWE, S. W., YAMAOKA, Y., GRAHAM, D. Y., PEREZ-TRALLERO, E., WADSTROM, T., SUERBAUM, S., and ACHTMAN, M.: An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature* 445, 915–918 (2007)
- MARELLI, M. T., LI, C., RASGON, J. L., and JACOBS-LORENA, M.: Transgenic malaria-resistant mosquitoes have a fitness advantage when feeding on Plasmodium-infected blood. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104/13, 5580–5583 (2007)
- NOUGAYRÈDE, J.-P., HOMBURG, S., TAIEB, F., BOURY, M., BRZUSZKIEWICZ, E., GOTTSCHALK, G., BUCHRIESER, C., HACKER, J., DOBRINDT, U., and OSWALD, E.: *Escherichia coli* induces DNA double strand breaks in eukaryotic cells. *Science* 313, 848–851 (2006)
- RIETSCHEL, E. T., RIETSCHEL, M., WOLUWE, S. S., und EHLERS, S.: Der ewige Kampf gegen die Infektionskrankheiten – Sind Wissenschaft und Medizin machtlos? In: EMMERMANN, R., BALLING, R., HASINGER, G., HEIKER, F. R., SCHÜTT, C., WALTHER, D., und DONNER, W. (Eds.): *An den Fronten der Forschung, Kosmos – Erde – Leben. Verhandlungen der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte.* S. 183–210. Stuttgart, Leipzig: S. Hirzel 2002
- SUERBAUM, S., and JOSEPHANS, C.: *Helicobacter pylori* evolution and phenotypic diversification in a changing host. *Nature Rev. Microbiol.* 5, 441–452 (2007)
- ULLMANN, A.: Pasteur-Koch: Distinctive ways of thinking about infectious diseases. *Microbe* 8/2, 383–387 (2007)
- VASOLD, M.: Pest, Not und schwere Plagen. Seuchen und Epidemien vom Mittelalter bis heute. Augsburg: Bechtermünz Verlag. Genehmigte Lizenzausgabe für Weltbild Verlag GmbH, Ausgabe 1999
- VIRCHOW, R.: Die Cellularpathologie in ihrer Begründung und in ihrer Auswirkung auf die physiologische und pathologische Gewebelehre. Berlin: A. Hirschwald 1858
- WINKLE, S.: Geißeln der Menschheit. Kulturgeschichte der Seuchen. Düsseldorf: Artemis und Winkler 1997
- WIRTH, T., WANG, X., LINZ, B., NOVICK, R. P., LUM, J. K., BLASER, M., MORELLI, G., FALUSH, D., and ACHTMAN, M.: Distinguishing human ethnic groups by means of sequences from *Helicobacter pylori*: Lessons from Ladakh. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101/14, 4646–4751 (2004)

Prof. Dr. Dr. h. c. mult. Jörg HACKER
Robert-Koch-Institut
Nordufer 20
13353 Berlin
Tel.: +49 30 187542000
Fax: +49 30 187542610
E-Mail: HackerJ@rki.de

Hilde MERKERT
Institut für Molekulare Infektionsbiologie
der Universität Würzburg
Röntgenring 11
97070 Würzburg
Tel.: +49 931 316036
Fax: +49 931 8887203
E-Mail: hilde.merkert@uni-wuerzburg.de

