

R. M. ZINKERNAGEL

WARUM HABEN WIR KEINE IMPFUNG GEGEN
WICHTIGE INFEKTIONSKRANKHEITEN WIE
TUBERKULOSE (TB) UND HIV – AIDS?

Einführung

Infektionen mit HIV und mit TB unterscheiden sich drastisch von den akuten Kinderkrankheits-Infektionen wie Masern, Pocken und Polio (Kinderlähmung). Gegen TB und HIV haben wir keine Impfung, gegen Masern, Pocken und Polio ist die Impfung außerordentlich erfolgreich. Dieser Unterschied hat etwas damit zu tun, daß Infektionskrankheiten ob von Viren, Bakterien oder klassischen Parasiten verursacht, ein Spiegelbild der Immunabwehrlage und die Grenzen der Immunität aufzeigen. Es kommt dabei nicht darauf an, ob wir vom infektiösen Erreger herkommen oder von der Immunabwehr, irgendwo treffen sich die beiden Mengen. Deshalb kann man von beiden Seiten her die Biologie der Wirtsabwehr und der Infektionserreger schön ablesen und verstehen lernen. Die Beispiele TB und HIV illustrieren, wie gewisse Infektionen trotz laufender Immunität im Wirt persistieren und deshalb chronische Krankheiten verursachen können, meistens aber erst spät im Leben. Die Grundbedingung ist natürlich, daß diese Infektionen den Wirt nicht innerhalb von wenigen Tagen umbringen, denn infektiöse Keime

hängen vom Leben des Wirtes ab. Ohne Wirt stirbt das Agens selber auch aus. Infektionen und Immunabwehr sind immer in einem mehr oder weniger optimalen Gleichgewicht – etwa wie bei einem Calder-Mobile, das an der Decke hängt. Wenn man es irgendwo antippt dann verschiebt sich das ganze Gleichgewicht ein wenig; natürlich ist die Natur nicht wie das Mobile an einem Punkt aufgehängt, aber das macht alles noch viel komplizierter.

Dies wirft die Frage auf, was sollen und was müssen wir in der Medizin messen? Dafür gibt es in der sehr empirischen Medizin eigentlich nur zwei Arten von Antworten. Als Mediziner messe ich, ob der Patient überlebt oder nicht. Dabei ist von Vorteil, daß der Patient nämlich immer Recht hat, er sagt immer, ob es ihm besser oder schlechter geht. Demgegenüber kann man natürlich alles messen was man technisch messen kann oder, unabhängig von der biologischen Relevanz, messen will. Etwas tendenziös gesagt, ein Wissenschaftler, der publizieren will, wählt natürlich eine Methode, mit der er zeigen kann, was er zeigen will. Aber um das geht es ja nicht, es geht um das Verständnis »wie warum, wo, wann« etwas geschieht, ob mehr Krankheit oder Genesung resultiert.

*Eine kurze allgemeine Einführung in die
Infektionskrankheiten und Immunität.*

Fast alles ist hier stark vereinfacht und oft politisch inkorrekt, wenn nicht gar falsch, wenn hier über Immunologie oder Immunität berichtet wird und die zwei Beispiele TB und HIV näher erläutert werden und mit den sog. akuten Kinderkrankheiten verglichen werden (Fig. 1). Es ist uns klar, daß wir eigentlich nur für 20 oder 25 Jahre gebaut sind. Wir brauchen ca. 14 Jahre bis zu Geschlechtsreife, dann noch 5-7 Jahre um die nächste Generation – die Kinder – aufzuziehen und dann sind wir biologisch nicht mehr nötig, auch wenn alle gerne 80 Jahre alt werden möchten, natürlich bei hervorragender Gesundheit. Biologisch kann man Langlebigkeit aber nicht selektieren, auch Weisheit oder Erfahrung sind genetisch nicht selektio-

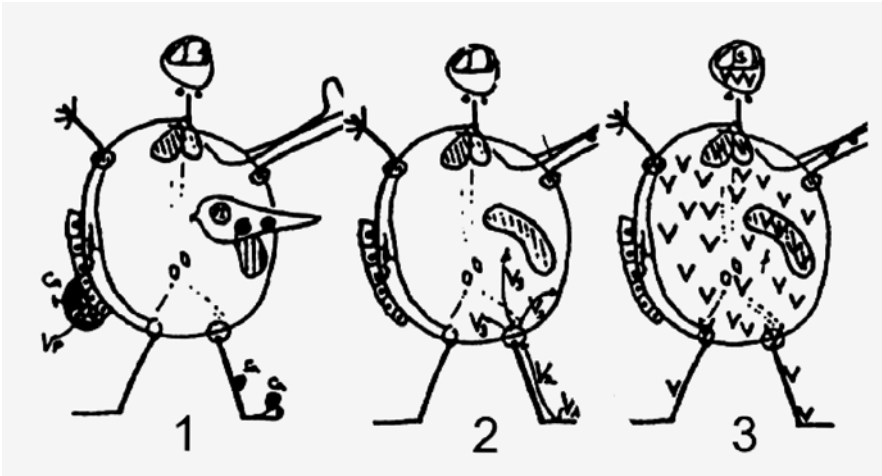


Fig. 1: Immunantwort gegen Virus Infektionen

1. Warzenviren (Papillomaviren) vermehren sich außerhalb der Reichweite der Immunabwehr in reifenden Keratinozyten des Hautepitheliums, aber allgemeiner gilt dies auch für Karzinome oder mesenchymale (bindegewebige) Sarkome. Weil sich Karzinome, Sarkome und Warzenviren erfolgreich aus der Immunologie heraushalten, dafür aber den Wirt erst nach dem Alter von 35 Jahren töten, ist Immunschutz nicht zwingend nötig, damit die Spezies überlebt.
2. Akut zellzerstörende Viren infizieren z. B. die Haut oder Schleimhaut (V1) vermehren sich lokal und streuen nach 1-2 Tagen zum lokalen Lymphknoten (V2), wo sie sich für 1-2 Tage weiter vermehren und eine rasche Immunantwort anregen. Die frühe IgM Antikörperantwort verhindert allzu freie Ausbreitung (V3) via Blut bis ins Hirn (z. B. Polio, Masern, Pocken).
3. Nichtzellzerstörende Viren wie HIV, HBV, HCV beim Menschen werden von der Virusträgermutter bei der Geburt auf die Neugeborenen übertragen. Das Kind kann noch keine Immunantwort machen, die Mutter hat offensichtlich auch keine schützenden Antikörper gemacht (sonst wäre sie ja nicht Virusträgerin). So wird das Virus hier ohne Schaden, d. h. ohne Immunpathologie straffrei übertragen. Dies ist ein Beispiel optimaler gegenseitiger Anpassung von Virus und Wirt. Beide überleben lange genug, daß die Spezies überleben.
(Modifiziert von R. M. Zinkernagel et al, Immunol. Rev. 1997.156, 199-209)

Gesundheit und Weltprobleme

- Individuum – Weltüberbevölkerung
 - 20 – 25 Jahre Lebenserwartung genügt biologisch, damit die Spezies überlebt
 - Überbevölkerung als Folge von genügend Nahrung, guter Hygiene und Impfungen
 - Unser menschliches Verhalten ist inadäquat (Rauchen, Alkohol, zu wenig Bewegung etc.)
- | | |
|------------------|------------------|
| Statt Hunger: | Übergewicht |
| Statt Impfungen: | Impfverweigerung |
| Statt Kriegsnot: | Suizide |

Fig. 2

nierbar, weil wir nach 20-30 Jahren in der Regel keine Kinder mehr bekommen und Erfahrungen und Weisheiten erst später kommen. Heute ändert sich das, indem Mütter zum Teil 35-40 Jahre alt werden, bevor die ersten Kinder da sind. Aber das bleibt immer eine Ausnahme. Das größte Welten Problem – politisch gesehen falsch gesagt – ist, daß es zu viele Menschen gibt (Fig. 2). Und dies hat wahrscheinlich damit zu tun, daß die Medizin zu gut geworden ist, daß man gegen die wichtigsten akuten Kinderkrankheiten erfolgreich impft, daß es keine häufigen Hungersnöte und Kriege mehr gibt. Deshalb müßten wir politisch anders handeln, das ist aber nicht mehr des Wissenschaftlers Aufgabe, sondern die der Gesellschaft. Wir wissen eigentlich alle, daß das menschlich Verhalten inadäquat ist (um das mal nett zu sagen) und daß, dies zu ändern eigentlich das nachhaltig Wichtigste wäre, um Krankheit aber auch Bevölkerungswachstum zu kontrollieren. Früher war Religion ein wesentliches Instrument um das Verhalten der Menschen zu beeinflussen und

zu ändern. Dies gilt kaum mehr in einer aufgeklärten Gesellschaft. Deshalb müßten wir dies über Einsicht und Selbstkontrolle nachholen und implementieren. Doch das ist außerordentlich schwierig und ineffizient, vor allem gegen menschliche Lust und sog. individuelle Freiheiten. Was früher Hunger, Infektionskrankheiten und Krieg an Kontrolle der Bevölkerung erreicht hatten, wird heute durch Überernährung (Fettleibigkeit), Impfmüdigkeit und häufigere Suizide nicht wettgemacht. Dabei verhalten wir Menschen uns sogar gegen die wichtigsten Kinderkrankheiten unvernünftig. Denn gegen die kann man und sollte man heute eigentlich impfen. Das wird zwar politisch und in der Bevölkerung kontrovers debattiert, aber die epidemiologischen Daten zeigen klar den Schutz. Wie oft gehen die Amerikaner hier sehr pragmatisch vor. Sie bestimmen, wenn das Kind in den öffentlichen Kindergarten gehen soll, muß es gegen 10 Infektionen geimpft sein, sonst kann es nicht in staatliche Schulen eintreten. Aufbauend auf Wissen und Verständnis aber auch Vertrauen der Bürger in den Staat und die Experten, (beide heute oft mehr als in Frage gestellt), ist dies der einzige Weg, die Impfquoten zu festigen und noch besser, sogar zu erhöhen.

Immunabwehr

Immunität und Immunologie befasst sich mit der Abwehr gegen Infektionskrankheiten. Sie kommen ohne den Begriff »Spezifität« nicht aus. Damit wird definiert, daß eine Immunantwort gegen die Infektion A) effizient, aber nicht gegen B) schützt. Polioviren z. B. besitzen drei sogenannte Serotypen 1, 2, 3. Wenn man immun ist gegen 1, wird man immer noch krank bei einer nachfolgenden Infektion mit 2 oder 3, dies obwohl die 1, 2, 3 Polioviren 99 % oder mehr aller Teile gemeinsam gleich haben. Das wenige, was die drei Poliovirus-Stämme unterscheidet, ist auf der Oberfläche des Virus das wichtigste Ziel für schützende Antikörper (Fig. 3). Alles andere, was im Virus dahinter, bzw. darunter eingepackt ist, ist gleich. Der zweite Schlüsselbegriff der Immunologie ist die »Immunologische

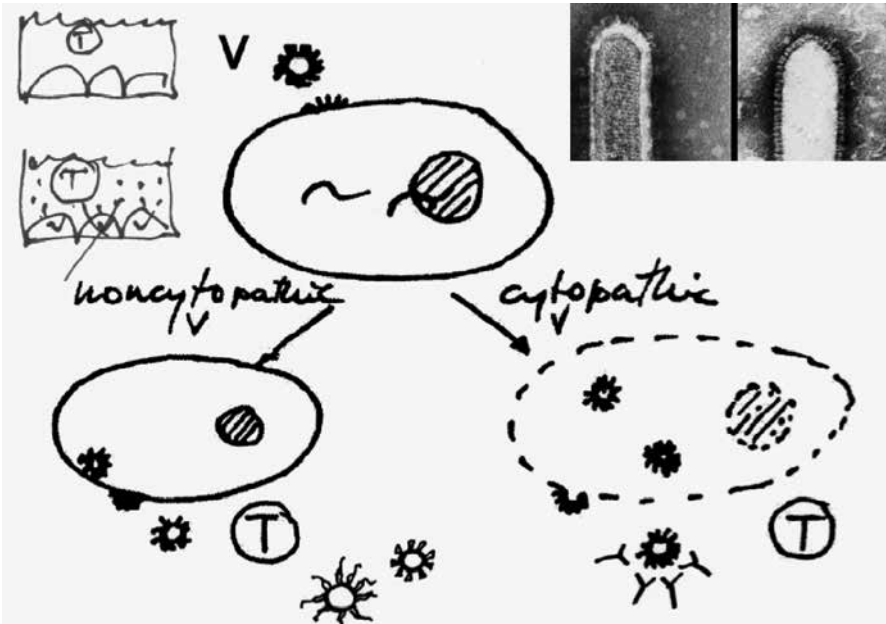


Fig. 3: Viren infizieren und vermehren sich nur in Zellen mit 2 möglichen Resultaten:

Zellzerstörende Viren (rechts) zerstören die Zelle (zytopathisch) und verursachen dadurch Zell / Gewebe / Organzerstörung. Neutralisierende Y-artige schützende Antikörper verhindern Neuinfektionen von Zellen, reduzieren Schaden und die Streuung der Viren via Blut.

Die elektronenmikroskopische Darstellung von Rhabdoviren (z. B. Tollwutviren, oben rechts). Der helle Saum um das Virus ist durch neutralisierende Antikörper verursacht.

Nichtzytopathische Viren (links) schädigen die Wirtszelle nicht, dafür kann die zellvermittelte T Zellantwort die infizierten Zellen zerstören und eine immunopathologische Krankheit auslösen. Dabei spielen zelltoxische Killer T Zellen eine große Rolle.

Diese können mit einem Test *in vitro* gegen infizierte (V) (entlassen Zellinhalt in der Kulturflüssigkeit) oder nicht infizierte Zellen (keine Freisetzung von Zellinhalt) gemessen werden (oben links).

Toleranz«. Damit ist gemeint und wird gemessen, gegen welche Moleküle, Stoffe oder Zellen eine Immunantwort entsteht bzw. gemessen werden kann. Gegen fremde Antigene (Fremdstoffe) wie infektiöse Keime oder bei gewissen seltenen sog. Autoimmunkrankheiten gegen Eigene- oder Selbst-Antigene. Das System reagiert also im Prinzip gegen Infektionen wie z. B. Polio- oder TB-Keime, aber nicht gegen das eigene Schilddrüsen-Hormon oder andere eigene Blutbestandteile. Das wäre ja eine eigentliche Katastrophe, denn wir würden dabei erkranken wegen Schilddrüsenversagens. Der dritte Grund Parameter des Immunsystems ist das sog. »Immunologische Gedächtnis«. Wenn das System einmal ein bakterielles Toxin oder ein Polio-Virus gesehen hat und dagegen reagiert hat, dann scheint sich das System später daran zu »erinnern«, daß es das Antigen schon einmal gesehen hat und dabei reagiert das Immunsystem irgendwie schneller und besser. Dieses sog. Immunologische Gedächtnis wird als Erklärungsgrund angenommen dafür, daß Impfungen wirken. Man impft 1×, 2×, 3× und dann ist man in der Regel für den Rest des Lebens geschützt. Leider vergißt dieses Argument, daß es keine negative Kontrolle gibt bei diesen klinischen Beobachtungen, nämlich ob in der Zwischenzeit, das Fremdartigen auf eine andere Art und Weise als über den Impfstoff wieder angetroffen worden ist. Wir impfen z. B. gegen Masern, weil nicht geimpfte Kinder Masern bekommen. Wenn Kinder im Alter von 2-4 Jahren wilde Masern haben, dann besteht ein geringes Risiko von 1 auf 1000 Erkrankte, daß sie eine neurologische Krankheit entwickeln. Wenn man die Kinder impft ist diese Gefahr 1 auf 1 Mio., also 1000-mal geringer. Das ist echter medizinischer Fortschritt. Wenn man geimpft hat oder als Kleinstkind Masern gehabt hat, ist man immer immun und bekommt die Masern-Krankheit nicht mehr. Alle Immunologen (d. h. 99 %) erklären dies über das erwähnte Immunologische Gedächtnis. Ich argumentiere, es gibt keine Kontrolle in diesem Experiment, denn dann müßten wir einen geimpften Menschen in eine sterile Blase setzen, weil er dann die Restzeit seines Lebens z. B. keine endemisch zirkulierende Polioviren kontaktieren könnte. In der üblichen wilden Umgebung haben früher alle, ob geimpft oder nicht

in früher Kindheit Polioviren in der Umgebung angetroffen, weil sie endemisch weit verbreitet waren. Zusätzlich scheint sich Evidenz zu erhärten, daß z. B. Masernvirusgeneile im Menschen persistieren. Ob das Immunologische Gedächtnis also eine inhärente Eigenschaft des Immunsystems oder viel einfacher durch repetitive, periodische und unerkannte, klinisch stille Auffrisch-Infektion verursacht wird, bleibt zu beweisen. Dabei ist der zweite Mechanismus, d. h. Antigen-abhängige Protektion die einfachere und wahrscheinlichere Lösung.

*Immune mütterliche Antikörper und
deren Weitergabe an Neugeborene*

Das Beispiel der Schwangerschaft zeigt deutlich, daß Antikörper für den Schutz gegen akut tödliche Infektionen am Wichtigsten sind (Fig. 4). Während der Schwangerschaft hat die Mutter und das Kind mehrere immunologische Probleme zu meistern. Die Mutter ist genetisch AB, der Vater CD. Diese Buchstaben repräsentieren alle mütterlichen- resp. väterlichen Gene. Das Kind stellt natürlich einen neuen genetischen Mix dar, das Kind ist hier AC, und deshalb ist das Kind ein fremdes Transplantat in der Mutter, d. h. die Mutter müßte sich eigentlich immunologisch gegen das neue C wehren, ähnlich wie gegen eine fremde Niere oder ein transplantiertes Herz. Dies geschieht aber nicht, weil auf der Oberfläche der Frucht, quasi auf der Trennfläche zwischen Kind und Mutter diese Charakteristika C gar nicht exprimiert werden. In der Schwangerschaft ist die Mutter zudem etwas immun geschwächt, damit trotz allem nichts passiert. Die Mutter überträgt ihre Antikörper in ihrem Blut, d. h. Abwehrmoleküle gegen Kinderlähmung, Polio 1, 2, 3 etc. über die Plazenta auf den Fötus. Deshalb kommen wir – und alle Wirbeltiere – auf die Welt mit einem ganzen immunologischen Grundrüstzeug, das durch die Antikörper der Mutter mitgegeben wird. Wenn das nicht geschähe, würden wir in den ersten paar Tagen des Lebens sterben. Warum? Weil das Immunsystem des Neugeborenen aus den obigen Gründen der immunologischen Gewebe und Zellunverträglichkei-

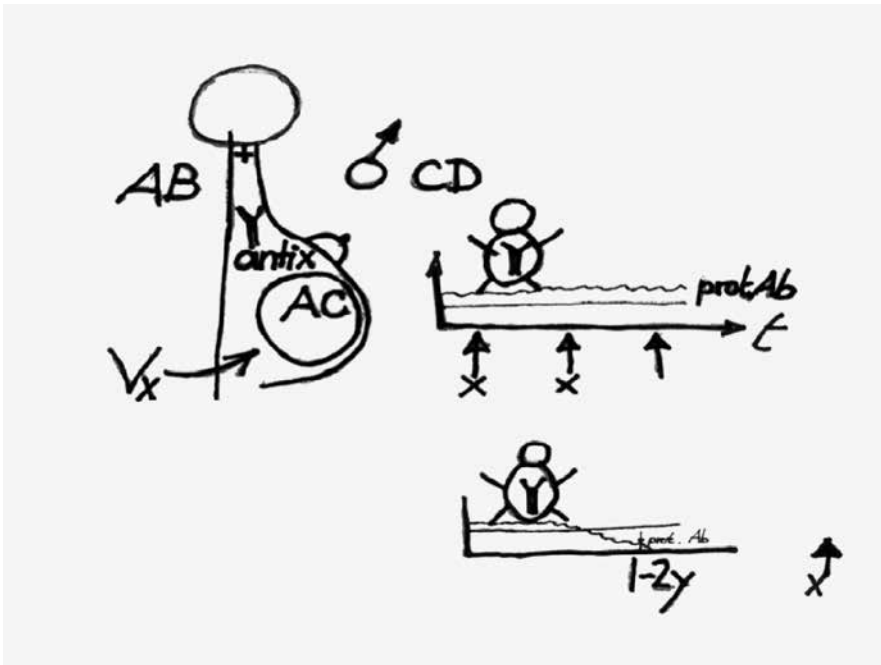


Fig. 4: Mütterliche Antikörperübertragung und Schutz der Neugeborenen
 Das Kind AC ist für Mutter (genetisch AB) und Vater (CD) während der Schwangerschaft ein »fremdes« Organtransplantat in der Mutter. Diese reagiert immunologisch nicht effektiv, weil auf der Fruchtoberfläche C nicht gezeigt wird. Das Kind kann umgekehrt nicht gegen die Mutter (B) reagieren, weil sein Immunsystem noch nicht voll funktioniert bis 3-18 Monate nach der Geburt. Die von der Mutter produzierten, schützenden Antikörper werden über die Plazenta auf den Föten übertragen, so daß das Neugeborene dank der immunologischen »Erfahrung« der Mutter während 6-18 Monaten geschützt ist bis sein eigenes Immunabwehrsystem gereift ist.

Wenn die Kleinkindinfektion X in diesen ersten 12-18 Monaten stattfindet (oben rechts) ist das Kind geschützt. Wenn die X-Infektion erst nach 5-10 Jahren erstmals infiziert, schützen oder schwächen die jetzt fehlenden mütterlichen Antikörper die Infektion nicht mehr, deshalb ist diese späte Erstinfektion jetzt viel schwerer. Impfungen in den Ersten 1-2 Lebensjahren immunisieren das Kleinkind so, daß eine spätere erste gleiche Infektion ohne Krankheit abläuft.

ten zwischen Mutter und Kind kein funktionelles Immunsystem besitzt. Deshalb kann es sich nicht gegen fremde Eigenschaften der Mutter aber eben auch nicht gegen Infektionen wehren. Die von der Mutter übertragenen Abwehrantikörper sind für das Überleben des Neugeborenen während 6-18 Monaten absolut essentiell (Fig. 4). Diese Tatsache hat etwas Lamarqueisches, eine Art von Übertragung oder Weitergabe von erworbenen Eigenschaften. Hier geschieht diese jedoch nur über eine Generation ohne genetische Weitergabe, trotzdem ist dieser Prozeß überlebensnotwendig und wichtig. Mit der Zeit wird das Abwehrsystem des Kindes reifen und kann dann innerhalb 6-18 Monaten nach der Geburt eine eigene schützende Immunabwehr machen.

Warum ist dies wichtig?

Ein Virus kann sich nur in Zellen vermehren (Fig. 3). Also nicht wie Bakterien, die sich zum Teil auch im Wasser vermehren können. Bei einer Virusinfektion gibt es grundsätzlich 2 unterschiedliche Resultate: entweder die Viren sind sog. zytopathische zellzerstörende Viren. Diese zerstören Zellen und machen deshalb einen Wirt krank und können ihn in etwa 7 Tagen umbringen (Pocken, Polio, Masern usw.) Aber die meisten Viren sind nicht zytopathisch, d. h. die infizierten Zellen werden nicht zerstört, die Zellen produzieren einfach Virus und dann kommt die zelluläre Immunantwort, die die infizierten Zellen zerstört. Bei diesen nicht-zellzerstörenden Viren ist es also die Immunantwort und nicht das Virus allein, das den Zellschaden verursacht (Fig. 3, 5). Zusammengefaßt ist es bei zellzerstörenden Viren also essentiell, daß die Immunantwort in 3-7 Tagen effizient ist, sonst ist das Virus im Hirn und damit der Tod besiegelt. Die rasche Immunantwort ist also obligatorisch und nach Geburt bestimmen die mütterlichen Antikörper das Überleben des Neugeborenen. Im zweiten Fall, bei den nicht-zytopathischen Viren ist es umgekehrt. Das Virus macht den Zellen nichts, und eine schützende Immunantwort muß verhindert werden. Die Co-Evolution hat die-

Schutz oder Schaden durch zellvermittelte T Zell-Immunität gegen Viren

Virus	Resultat
<ul style="list-style-type: none"> • zellzerstörend akut, bekannt (z.B. Polio) • nicht zellzerstörend bekannt (z.B. LCMV, HIV) • unbekannt 	<ul style="list-style-type: none"> • Immunschutz v.a. durch Antikörper • Immunopathologie • Autoimmunkrankheit

Fig. 5

ses Problem elegant gelöst. Die nicht-zytopathogenen Viren werden nämlich zu einer Zeit übertragen, wenn die Immunantwort noch nicht funktioniert, d.h. bei der Geburt oder etwas vor der Geburt. Solange das Virus die Mutter nicht getötet hat, ist das Virus allein ja offensichtlich gefahrlos und mindestens bis zum Alter von 20-25 Jahren verursacht es keine Krankheit. Also kann die Virusträger-Mutter das Virus über die Plazenta oder beim Geburtsprozess auf die Nachkommen übertragen. Dort wird das Virus wieder nichts machen, weil das Neugeborene ja keine Immunkompetenz hat. Dies klappt aber auch deshalb, weil die Mutter selbst keine effektiv schützende Immunantwort gegen diese Viren gemacht hat, sonst wäre sie ja nicht Virusträgerin und hätte im Serum neutralisierende Antikörper. So kann das Virus straffrei übertragen werden. Dies gilt z. B. für Hepatitis B, Hepatitis C, HIV und viele andere Viren. Diese Beispiele widerspiegeln eine eigentlich optimale Co-Adaptation oder Co-Evolution von Viren und allgemein empfänglichen Wirten. Solche nicht

zyopathogenen neonatalen Infektionen werden vom Immunsystem wie alle körpereigenen Substanzen im Blut als »selbst« oder »eigen« behandelt und dagegen wird immunologisch nicht reagiert.

Immunabwehr durch das Immunsystem

Das Immunsystem besteht aus wandernden Zellen und zentralen Organen, Lymphknoten, und Knochenmark. Die T Zellen heißen Thymusabhängig, weil sie im Thymus reifen müssen (Fig. 3). Die B Zellen machen Antikörper, die Makrophagen und Monozyten sind Fresszellen. Diese vielen verschiedenen zirkulierenden Einzelzellen müssen sich periodisch in lymphatischen Organen wie der Milz oder in Lymphknoten treffen, damit sie eine spezifische Immunantwort machen können. Weil immunologisch spezifische und reaktive T und B Zellen selten sind (etwas 1:1 Mio), haben die B Zellen kaum eine Chance, die ebenso spezifischen seltenen und wichtigen T-Helferzellen, (etwa 1:100.000) zu treffen. Das kann nur in diesen organisierten lymphatischen Organen geschehen. Hier ist zu beachten, daß die Immunabwehrkörper oder Antikörper wie ein Y (Ypsilon) gebaut sind. Die beiden Bildungsstellen für Fremdstoffe können Virusoberflächen oder Bakterien besser und viel effizienter binden, um diese infektiösen Keime zu neutralisieren (Fig. 3 oben rechts). Mit einer sog. elektronenmikroskopischen Negativfärbung sieht man, daß die weißen Antikörper wie ein Schokoladenguß die Oberflächen des Virus abdecken. Deshalb kann dieses Virus dann so nicht mehr an eine neue Zelle andocken und diese deshalb auch nicht mehr infizieren.

Da es vor 80-100 Jahren schwierig oder unmöglich war, Antigene von Infektionskeimen rein dazustellen, haben Chemiker »saubere« Moleküle synthetisiert oder gereinigt. Diese Moleküle sind seither oft als Ersatzmodelle für immunologische Studien verwendet worden, z. B. Serumalbumin von Kühen oder Lysozym aus Hühnereiern. Was man damit findet, kann zwar gemessen werden, aber bezüglich Krankheitsabwehr und Krankheitsursache bzw. über deren klinische

Folgen kaum Auskunft geben. Die Antigene auf Viren und Bakterien, die für den Schutz durch Antikörper verantwortlich sind – oft Glykoproteine – sehen etwa aus wie auseinander gelegte Finger von mehreren Händen (Fig. 3). Sie sind ziemlich lange und sind eng aneinandergelagert. Ein schützender neutralisierender Antikörper ist etwa gleich groß wie die viralen Glykoproteine. Weil diese so kristallin aneinandergereiht sind, können die Antikörper sich nicht zwischen sie hineinzwängen. Also kann ein Antikörper sich an einer intakten Virusoberfläche nur auf die äußersten Spitzen, quasi die Fingerspitzen der viralen Glykoproteine setzen (Fig. 3). Deshalb binden neutralisierende oder schützende Antikörper immer auf der Außenseite des Virus und definieren so den sog. Serotyp. Serotypspezifische Antikörper schützen, alle anderen viele Tausende von Antikörpern die auch gemacht werden, sind nicht schützend, sie sind quasi unnötiger Mehraufwand. Deshalb können wir hier schließen, ist der Unterschied zwischen Polio 1 und Polio 2 Virus auf diese äußerste Fingerspitze der Glykoproteine konzentriert. Alle anderen Virusmoleküle sind praktisch gleich. Sehr viele Forscher argumentieren nun, daß das nicht stimmen darf. Denn man sollte doch Antikörper machen können, die gegen verschiedene, gemeinsame Antigene der Virusvarianten schützt. Dies würde dann eine generelle Impfung gegen Polio 1, 2, 3 erlauben und nicht wie heute, drei verschiedenen Impfstoffe brauchen. Aber dies hat die Evolution ja alles schon ausprobiert und hat vermieden breit neutralisierenden Antikörper gegen serotypisch definierte Keime zu erlauben. Wir können verallgemeinern, daß es keinen einzigen Fall gibt, wo wir eine durch die Evolution ausprobierte Methode so verfeinern, bzw. verbessern können, daß wir methodologisch und vom Ergebnis her besser werden als die Evolution. Warum? Weil die Evolution Zeit hat und zwar sehr sehr viel Zeit. Im Vergleich dazu ist das Doktoranden und Postdoktorandenleben in einem Labor nur ein bis drei Jahre, für einen Professor vielleicht zehn Jahre, also kurz. Wir können schlußfolgern, daß wir zwar besser sein können als die Co-Evolution aber nur, wenn wir Methoden verwenden, die von der Evolution so nicht angewendet worden sind (z. B. Antibiotika, Antiviralia etc.) (Fig. 6).

Evolution vs. neue Lösungsmöglichkeiten, die nicht von der Coevolution aber von Menschen mittels Forschung gefunden werden.

Wir können nicht besser und effizienter sein als die Natur, wenn wir die gleichen Methoden/Wege wählen, als die «Natur». Wenn wir neue Werkzeuge/Methoden anwenden, die von der natürlichen Coevolution nicht angewendet worden sind, können wir erfolgreich «besser» sein z.B.:

Antibiotika, Antiviralia, Autoantikörper (also Antikörper gegen eigene Körperbestandteile, z.B. anti-TNF)
Bestrahlung von Tumoren, Chirurgie etc.

Fig. 6

Spiele zwischen Immunabwehr und Infektion

Persistierende Viren vom Typ HCV, HTV, HBV sind im Prinzip nicht zytopathische Viren und für den Wirt ungefährlich, wenn die Übertragung vor der Immunkompetenz bei Geburt erfolgt. Diese Viren verändern sich über ständige Mutationen, indem sie die vorher erwähnten Fingerspitzen der Glykoproteine so verändern, daß der schon gemachte Antikörper nicht mehr paßt und deshalb die neue Virus-Variante nicht mehr eliminieren. Das ist so beim HIV im Individuum und bei Influenza (Grippeviren) in der ganzen Bevölkerung. D. h. in einem Individuum wird das HIV Virus durch die Immunantwort quasi vorweg getrieben und die Viren entweichen der Immunantwort immer wieder. Das kann natürlich nur ein Virus machen, das den Wirt nicht in 7 Tagen umbringt. Wenn das erst nach 20 Jahren geschieht, spielt diese späte Krankheit oder der späte Tod in der Evolution keine Rolle mehr.

Vereinfacht zusammengefaßt gilt

Ein Pocken-Virus tötet den Patienten in wenigen Tagen. Nur eine schnelle effiziente Immunantwort läßt uns deshalb überleben. Eine Infektion von immunkompetenten Menschen mit HIV, HCV oder ähnlichen Viren, verursacht eine schnelle zytotoxische T Zell-Antwort aber diese kann das Virus nie ganz eliminieren. Es werden auch bindende aber nicht neutralisierende oder schützende Antikörper früh gemacht, aber die für den Schutz nötigen schützenden Antikörper gegen die »Fingerspitzen« mit einer sehr hohen Bindungsqualität, kommen bei HIV und HCV (oder LCMV) erst sehr viel später auf, nämlich nach 60 bis 300 Tagen. Es ist wie ein Spiel zwischen einerseits akutem Tod mit obligatorischem Schutz durch Antikörper und andererseits Variabilität der schützenden Determinanten, wenn Schutz eigentlich nicht nötig ist (zusammengefaßt in Fig. 7).

Warum können wir das nicht nachmachen? Man würde dann mit einem HIV Virus impfen, läßt diese Impfstämme mutieren und schafft so Schutz gegen HIV – AIDS, aber dafür fehlen uns die nötigen Detailkenntnisse. Dazu kommt noch eine wichtige Komplikation. In unserem Gensatz existieren sehr viele sog. Retroviren und deren genetische Teile. Abgeschwächte HIV Impfstämme könnten solche Stücke aus unserem Genom nehmen und durch mögliche Rekombination wieder aggressiver werden.

Bei den weltweiten Influenza-Virus-Epidemien ist die Problematik ähnlich wie für HIV. Virusselektion durch neutralisierende Antikörper geschieht hier in der ganzen Bevölkerung. Neue Varianten haben Erfolg in einer Epidemie wegen des fehlenden Schutzes in der Bevölkerung. Diese Fingerspitzen der Grippe-Viren ändern sich etwa 1-4 jährlich und sind wie bei HIV sehr vielfältig. Diese Veränderungen wiederholen sich ca. alle 20 bis 60 Jahre, also praktisch etwa nach einer langen Menschengeneration. In den 30er Jahren waren Viren endemisch und haben Grippe verursacht, die vielleicht erst 20, 30 oder 40 Jahre später wieder in der Weltbevölkerung aufkommen. Dieses Ausweichen, Selektionieren und Spielen zwischen schützenden Antikörpern und Viren im Individuum bei HIV und

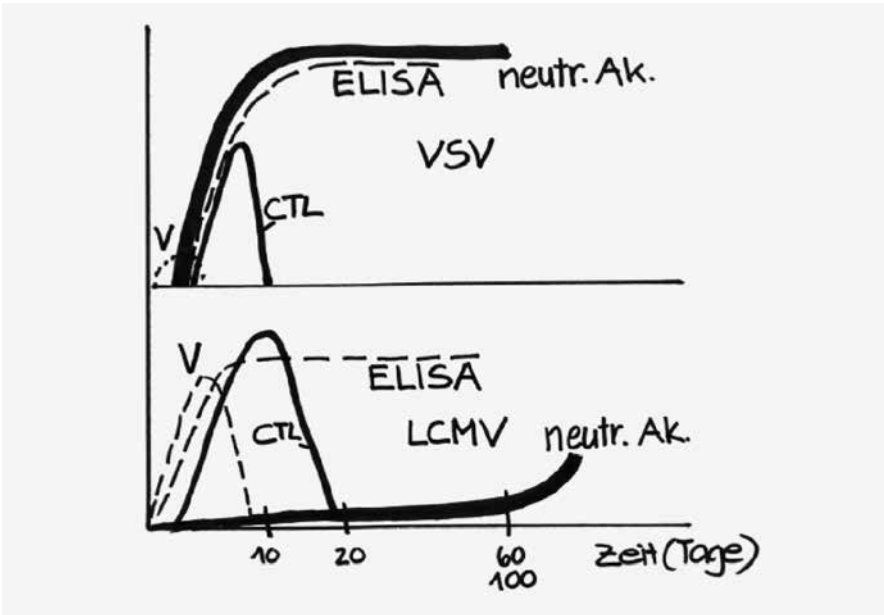


Fig. 7: Schema der zeitabhängigen schützenden Antikörperantwort
 Akut zellzerstörende Viren (Vesiculäres Stomatitis Virus, VSV, ein
 Verwandter des Tollwutvirus (oben) und ein nichtzellzerstörendes
 Virus (Lymphozytäres Choriomeningitis Virus, LCMV, unten). In
 beiden Fällen vermehrt sich das Virus schnell (--- gestrichelte Linie),
 es werden rasch zytotoxische T Zellantworten (— fette Linie) und
 bindende ELISA (---) (nutzlose, da nicht neutralisierende) Antikörper
 gemacht. Die neutralisierenden Antikörper (— neutr. Ak) werden gegen
 diese tödlichen Viren ab Tag 2 meßbar. Gegen nicht zellzerstörende Viren
 (LCMY, HIV etc.) werden schützende Antikörper erst nach 100-300
 Tagen gemacht, das Virus hat bis dann aber mutiert und ist nicht mehr
 neutralisierbar durch den endlich gemachten Antikörper.

in der ganzen Weltpopulation von Grippe Viren, sind wunderbare
 Beispiele des Gleichgewichtes zwischen Immunantwort und ständig
 sich verändernden Infektionserregern. Für einen allgemein gültigen
 Grippe- oder HIV-Impfstoff müßten darin deshalb alle möglichen
 Varianten eingeschlossen werden.

Existiert ein »immunologisches Gedächtnis«?

Ein weiteres, erstaunlich wenig verstandenes Phänomen, ist das sog. »Immunologische Gedächtnis« des Immunsystems. Wenn ein Mensch einmal eine Infektion überlebt hat, oder dagegen geimpft ist, scheint es, wie wenn sich das Immunsystem bei der nächsten Infektion daran erinnert und den Wirt effizienter schützt. Unklar bleibt zurzeit ob das wirklich eine Gedächtnisfunktion des ganzen Systems oder aber einfach eine häufige repetitive Reexposition durch endemische, klinisch stumme Reinfektion, und über Immunkomplex in den Lymphknoten geschieht, oder daß Infektionen oder infektiöse Keime im Wirt persistieren und das Immunsystem immer wieder stimulieren können. Bei der Kinderlähmung einer Durchfallerkrankung und allen Schleimhautinfektionen ist es häufige Reinfektion von außen, über kontaminiertes Wasser oder Nahrung, was den Schutz aufrechterhält. Bei allen Infektionen werden Immunkomplexe in den Lymphknoten für ein paar Monate bis evtl. Jahre gehalten und spielen eine überbrückende Rolle um durch Restimulation die Immunantwort aufrecht zu erhalten.

Dieses Postulat der nötigen antigenen Restimulation haben wir einem Modellexperiment wie folgt überprüft: Impfen wir eine Maus gegen Virus X, 3 Monate später nehmen wir immune Gedächtniszellen und transferieren sie in einen genetisch identischen Empfänger. Die Immunzellen mit dem sog. »Gedächtnis« sollten eigentlich Gedächtnis übertragen. Wenn wir dann den Rezipienten infizieren, sollten diese immun sein. Das haben wir aber nicht gefunden. Ein zweites Experiment kann dies erklären: Wir nehmen nur das Antikörper enthaltende Blutserum aber keine Zellen von der immunen Maus. Nach Übertragung infizieren wir die neuen Mäuse und finden, daß alle geschützt sind. Also sind für Schutz nicht »Gedächtnis T oder B Zellen« nötig, sondern nur genügende Titer von schützenden Antikörpern. Genau dieses Experiment geschieht bei der normalen Geburt, weil die Antikörper der Mutter über die Plazenta auf den Fötus übertragen werden (Fig. 4). So sind die Neugeborenen nachher und während der Periode der funktionellen Immuninkom-

petenz geschützt. Zum Zeitpunkt der Infektion bestimmt der Titer der mütterlichen Antikörper ob das Kind geschützt ist oder nicht. Wenn Titer nach der Geburt zu niedrig sind, stirbt das Kind, weil ja das Neugeborene mit einem Unreifen Immunsystem noch keine zusätzliche Antwort machen kann. Dies zeigt deutlich, daß die Antikörpertiter bzw. die Abwehr zur Zeit der Infektion bestimmt, ob man überlebt oder nicht, es ist nicht die Möglichkeit nach der Infektion schneller und besser zu reagieren. Denn auch für diese zweite oder dritte Immunantwort braucht es Zeit, nämlich wieder 4-6 Tage, d. h. etwa gleich lang wie bei einer Erstantwort.

Warum ist Schutz an Antikörper und nicht an zellvermittelter Immunität gebunden?

Es braucht die Übertragung von immunen Antikörpern von der Mutter auf das Kind, damit unter dem Schutzschirm der mütterlichen neutralisierenden Antikörper sich im Neugeborenen die zellvermittelte Immunität überhaupt erst reifen und entwickeln kann (Fig. 4). Aus dem eben Erklärten ergibt sich nun aber eine weitere Frage. Wenn die erste Infektion beim Neugeborenen früh nach Geburt anfängt, wird sie über die maternalen Antikörper ganz verhindert oder abgeschwächt. Weil aber diese mütterlichen Antikörper mit der Zeit abnehmen, mit einer Halbwertszeit von etwa 3-4 Wochen, muß bis zum 8.-18. Monat das Immunsystem reif werden und zur Abwehr bereit sein. Das ist in den 50er Jahren für Kinderlähmung (Polio) deutlich gezeigt worden. Vor 1910 haben alle Kleinkinder Polio Infektionen bekommen bevor sie einjährige oder zweijährig waren, noch unter dem Schutz der schützenden Antikörper der Mutter. Nach dem 2. Weltkrieg hat die verbesserte Hygiene die Frühinfektionen der Kinder verzögert bis zum Alter von 6-10 Jahren. Zusätzlich war das Aufkommen von Schwimmbädern (Polio ist ein fäkales Virus) wie geschaffen um das Polio Virus effizient und schnell zu verbreiten. Deshalb sind nach dem 2. Weltkrieg schwere Polio-Epidemien entstanden. Mit einem riesigen Aufwand

wurde der Impfstoff durch Salk und dann durch Sabin erfunden. Daraus haben wir gelernt, daß wenn Kinderkrankheits-Infektionen zu spät stattfinden, die weitergegebene mütterliche Immunantwort nichts mehr nützt. Wir können die Frühexposition durch Impfstoffe ersetzen, die ja keine Krankheiten mehr verursachen, weil sie abgeschwächt sind. Aber jetzt gilt es ein weiteres Problem zu lösen. Weil der Impfstoff immer abgeschwächt ist, die mütterlichen Antikörper bei der Impfung aber oft noch vorhanden sind, schwächen sie die Immunantwort des Kleinstkindes noch mehr ab. Deshalb kann der Impfstoff oft nicht genügend immunisieren. Aus diesem Grund haben pragmatische Pädiater die Impfungen über große Zeiträume verteilt, die erste zwischen 3 bis 6 Monaten, die zweite nach 12 Monaten und die dritte nach 24 Monaten. Wir schleichen uns also quasi der Abnahme der mütterlichen Antikörper nach und irgendwann wird es dann klappen, daß das Kleinkind eine eigene Immunantwort gegen den Impfstoff machen kann.

Zusammengefaßt scheint also Antigen oder Reinfektion im Wesentlichen für den Schutz verantwortlich zu sein. Dabei sind die neutralisierenden schützenden Antikörper für die Effizienz von Impfungen verantwortlich, weil sie in der Evolution dafür vorgesehen worden sind, nur Antikörper, aber keine Immunzellen können von der Mutter auf die Föten und Neugeborenen übertragen werden. Deshalb gilt Vereinfacht: Impfstoffe die über zellvermittelte Immunantwort funktionieren würden, haben wir bis heute nicht.

Wenn der Immun-Schutz nicht durch einen Gedächtnis-artigen Mechanismus garantiert ist, sondern eben durch wiederholte Immunisierung über Antigen-Impfstoff oder persistierende Infektionen gibt es mindestens 3 grundsätzliche Möglichkeiten: Über Immun-Komplexe in den Lymphknoten oder im Wirt persistierende Infektion wie bei Herpes, TB oder Gelbfieber oder über wiederholte Infektionen der Schleimhaut von außen, z. B. Cholera oder Grippe-Virus Infektionen.

Schlußfolgerungen

Zurück zur Frage, die wir uns gestellt haben, warum haben wir keine Impfung gegen HIV oder TB? Wegen der Variabilität von HIV, durch die sie immer wieder neutralisierenden Antikörperantworten ausweichen. Dies ist natürlich in einem Individuum nur möglich, wenn das Virus nicht zellzerstörend ist und deshalb keine direkte Pathologie verursacht. Wegen dieser Variabilität von HIV müßten wir eigentlich einen Impfstoff erfinden, der die 10.000 bis 100.000 oder eine Million oder mehr Varianten des HIV-Virus alle zusammen enthält. Aber das ist praktisch nicht machbar und auch von den Bewilligungsbehörden nicht akzeptierbar. Dazu kommt noch die Komplikation, die oben erwähnt wurde, mit der unerwünschten Möglichkeit Rekombinationen mit Retroviren aus unserem Gensatz einzugehen.

Warum haben wir keinen Impfstoff gegen TB? Wir sind ja als Kinder noch selber mit dem sog. abgeschwächten BCG-Impfstoff geimpft worden. Diese Impfung hat bei Kleinstkindern zwar verhindert, daß die galoppierende Schwindsucht entsteht, aber nach einem Jahr ist dieser Schutz weg. Und dieses schnelle Verschwinden des Impfschutzes steht im Gegensatz zum sehr langen Schutz durch eine Wild-Typ TB Infektion. Dies korreliert mit der Tatsache, daß der BCG-Impfstoff nach einem Jahr etwa vom Wirt eliminiert wird. Wenn der Impfstoff nicht mehr da ist, dann besteht auch eine Re-Stimulation der T Zell-Antwort und damit auch kein Schutz gegen eine Wild-Typ TB Infektion. Deshalb schließen wir, daß es eigentlich keinen besseren Impfschutz gibt als über die Wild-Typ TB Infektion. Effektiv ist TB bei gesunder Ernährung und Hygiene keine »Krankheit« bis sich eine lebensaltersbedingte, therapeutische oder HIV verursachte Schwächung des Immunsystems entwickelt und deshalb die unkontrollierte TB-Infektion zur schnellen Ausbreitung und so zur TB Krankheit bzw. zum Tod führt.

Weitergehende Literatur

1. Burnet, F. and F. Fenner, *The Production of Antibodies. Monograph of the Walter and Eliza Hall Institute, Melbourne.* The Production of Antibodies. Monograph of the Walter and Eliza Hall Institute, Melbourne., 1949 (Edn. 2).
2. Hotchin, J., *The biology of lymphocytic choriomeningitis infection: virus-induced immune disease.* Cold Spring Harb Symp Quant Biol, 1962. 27: p. 479-99.
3. Mackaness, G.B., *Resistance to intracellular infection.* J Infect Dis, 1971. 123(4): p. 439-445.
4. Zinkernagel, R. M., *On natural and artificial vaccinations.* Annu Rev Immunol, 2003. 21: p. 515-546.
5. Zinkernagel, R. M., et al., *On immunological memory.* Annu Rev Immunol, 1996. 14: p. 333-367.
6. Zinkernagel, R. M., et al., *Antigen localisation regulates immune responses in a dose- and time-dependent fashion: a geographical view of immune reactivity.* Immunol Rev, 1997. 156: p. 199-209.