



Roman M. Marek und Stefan H. E. Kaufmann

Gesundheit aus Sicht der Immunologie und Infektionsbiologie: Neun Chancen für die Zukunft

In:

Philip van der Eijk / Detlev Ganten / Roman Marek (Hrsg.): Was ist Gesundheit? :

Interdisziplinäre Perspektiven aus Medizin, Geschichte und Kultur

ISBN: 978-3-11-071333-6. - Berlin / Boston: De Gruyter, 2021

(Humanprojekt : Interdisziplinäre Anthropologie ; 18)

Teil 3: Neue Perspektiven auf die evidenzbasierte Medizin

S. 260-290

Persistent Identifier: [urn:nbn:de:kobv:b4-opus4-36720](https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:kobv:b4-opus4-36720)

Die vorliegende Datei wird Ihnen von der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften unter einer Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (cc by-nc-sa 4.0) Licence zur Verfügung gestellt.



Roman M. Marek und Stefan H. E. Kaufmann

Gesundheit aus Sicht der Immunologie und Infektionsbiologie: Neun Chancen für die Zukunft

Abstract: *The Concept of Health in Immunology and Infection Biology: Nine Opportunities for the Future.* Looking at our individual immune systems, one might get the impression that health is mostly a personal matter. However, infection biology immediately points to the fact that health is the outcome of a global joint effort undertaken not only by all humans, but actually by all living beings. From the very large to the very small, health is based on a fragile balance and the successful collaboration of numerous single entities in a highly sensitive and complex network that connects our innermost world with that of the outside. Diseases have been with us forever, and in the course of time, they shaped our political and cultural community. Yet, they also are one of the main drivers of evolutionary development. In that capacity, they have promoted progress from simple life forms to complex beings, i. e., ourselves. Thus, health can also be seen as the product of innumerable tiny coincidences. Politics, academia and society should ensure prevention of future detrimental (or harmful) coincidences with such tragic outcomes.

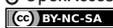
1 Einleitung – Der Mensch und seine Infektionskrankheiten

Infektionskrankheiten begleiten die Menschheit seit Anbeginn: Dank tropischer Krankheiten wie Malaria, der Afrikanischen Schlafkrankheit und verschiedener parasitischen Fadenwürmer (Filariosen) wurden unsere Vorfahren wohl nur 17 bis 20 Jahre alt (Aker & Cecil 1983). Tatsächlich haben ansteckende Krankheiten über Jahrhunderte hinweg unsere wirtschaftliche, politische, kulturelle und soziale Entwicklung beeinflusst (Frith 2012; Huremović 2019). Vielen Menschen dürfte

Roman M. Marek, Interdisziplinäre Arbeitsgruppe „Zukunft der Medizin: Gesundheit für alle“, Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften; Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin

Stefan H. E. Kaufmann, Interdisziplinäre Arbeitsgruppe „Zukunft der Medizin: Gesundheit für alle“, Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften; Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie, Berlin; Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie, Göttingen

 OpenAccess. © 2021 Roman M. Marek und Stefan H. E. Kaufmann, publiziert von De Gruyter.

 Dieses Werk ist lizenziert unter einer Creative Commons Namensnennung – Nicht kommerziell – Weitergabe unter gleichen Bedingungen 4.0 International Lizenz.

<https://doi.org/10.1515/9783110713336-019>

dabei nicht bewusst sein, dass die meisten der heute bekannten Krankheiten relativ jung sind. Sie entstanden erst, als der Mensch vor etwa 10.000 Jahren sesshaft wurde, sich eine größere Bevölkerungsdichte entwickelte und man mit der Domestizierung von Tieren begann. So sind etwa 60% der menschlichen Infektionskrankheiten durch einen Artensprung von Haus- und Nutztieren entstanden (Zoonosen), und von den etwa fünf neu auftretenden Krankheiten pro Jahr sind drei Zoonosen (OIE 2015). Die Masern stammen vom Rind (Domestizierung vor ca. 8000 Jahren), die Grippe vom Schwein (Domestizierung vor ca. 10.000 Jahren) und die Pocken vom Kamel (Domestizierung vor ca. 3000 bis 4000 Jahren) (Buselmaier 2015). Auch Vorräte, Abfälle und Exkrememente zogen Schädlinge an, insbesondere Ratten und Mäuse – mit ihnen kam die Pest, die sich regelrecht ins kulturelle Gedächtnis der Menschheit eingebrannt hat (*Schwarzer Tod*). Tatsächlich wird die Pestepidemie, die zwischen 1346 und 1353 in Europa zum Tod von bis zu 50 Millionen Menschen führte – etwa 60% der damaligen Bevölkerung – als „The Greatest Catastrophe Ever“ bezeichnet (Benedictow 2005). Auch die Pocken (*Blattern*), Lepra (*Aussatz*), Syphilis (*französische Krankheit*), Tuberkulose (*Schwindsucht*, *Weißer Tod*), Diphtherie (*Würgeengel der Kinder*) oder das so genannte Kindbettfieber haben tiefe Narben im kulturellen Gedächtnis hinterlassen.

Interessanterweise sind die meisten tödlichen Epidemien menschengemacht. Während Europa z. B. über Jahrhunderte von Seuchen heimgesucht wurde, blieben andere Kontinente verschont. Dies änderte sich allerdings mit deren ‚Entdeckung‘: Die Unterjochung Amerikas ist nicht etwa auf überlegene Technik zurückzuführen, vielmehr wurde der Großteil der indigenen Bevölkerung durch eingeschleppte Krankheiten regelrecht ausgerottet (Ashburn 1947; Chambouleyron et al. 2011; Cook 1998; Drake & Oxenham 2013). So scheint es erstaunlich, dass ein Aufsatz aus dem Jahr 1983 im Fachmagazin *Military Medicine* mit folgendem Fazit endet:

On the whole, an overview of Europe's history suggests that diseases have spurred the inhabitants of the European continent to positive efforts. The diseases can be seen as historic forces impelling or motivating Europeans to find new ways to counter the challenges presented by disease, to search for cures, and to press forward with such concerns as commerce, the development of a high culture, and war (Aker & Cecil 1983).

Tatsächlich haben Epidemien die wissenschaftliche Erforschung von Prävention, Impfschutz, Antibiotika und Epidemiologie geradezu vorangetrieben (Frith 2012; Huremović 2019). Auch die aktuelle Pandemie führt zu vermehrten Anstrengungen in der Infektionsbiologie, insbesondere was die Entwicklung von Impfstoffen angeht. In der historischen Perspektive zeigen sich gerade auf diesem Gebiet zahlreiche Parallelen zu Emil von Behrings Aktivitäten im Zusammenhang mit

seiner Impfung gegen den Würgeengel der Kinder (Diphtherie), etwa im Hinblick auf die Rolle staatlicher Regulierung und Förderung, öffentlich-private Partnerschaften sowie die Impfgegnerschaft (Kaufmann 2017).

2 Infektionskrankheiten: Der Teufelskreis aus Panik und Vernachlässigung

Einem bekannten Bonmot zufolge kümmert man sich erst dann um seine Gesundheit, wenn diese nicht mehr da ist. Für Infektionskrankheiten gilt indes das Gegenteil: Diesen schenken wir unsere Aufmerksamkeit erst dann, wenn die Epidemie da ist. Bereits im Jahr 2013 wurde der Deutsche Bundestag im *Bericht zur Risikoanalyse im Bevölkerungsschutz 2012* über das Szenario eines weltweiten Coronavirus-Ausbruchs informiert. Trotzdem war man auf das Auftreten einer derartigen Pandemie – im Gegensatz zu Ländern wie Südkorea oder Taiwan (Chiu et al. 2020; Han et al. 2020; Lee 2020; Onchi & Ihara 2020; Park et al. 2020; Summers et al. 2020; Wang et al. 2020; Wu et al. 2020) – nicht ausreichend vorbereitet (*pandemic preparedness*):

Die Regierung wird sich in den nächsten Wochen und Monaten wohl noch öfter kritische Frage gefallen lassen müssen. Die Pandemie hätte sie am Ende wohl nicht verhindern können. Dass hierzulande Desinfektionsmittel, Schutzbekleidung in Krankenhäusern und einfache Masken knapp werden, schon (Merlot 2020).

Angesichts der mangelhaften Vorbereitung vieler Länder und der drohenden Schwächung der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) fordern viele Institutionen daher, den Teufelskreis aus „*Panic and Neglect*“ zu durchbrechen (Pandemic Action Network et al. 2020). Bereits seit 2005 bestehen Pläne für ein internationales Überwachungssystem von Krankheitsausbrüchen (*surveillance*) (World Health Organization 2005), damit diese bekämpft werden können, bevor sie zu einer Epidemie oder gar Pandemie anschwellen können. Der wichtigste Ansatzpunkt hierbei war eine Erweiterung der seit 1969 bestehenden *Internationalen Gesundheitsvorschriften* (IGV) der WHO. Um zu vermeiden, dass sich eine nationale Gesundheitskrise in eine internationale verwandelt, verpflichteten sich die Unterzeichnerstaaten dazu, potentielle Bedrohungen umgehend zu melden und die koordinierende Rolle der WHO bei der Bekämpfung weltweiter Bedrohungen anzuerkennen. Außerdem sollten national und international Überwachungssysteme zur Früherkennung von Seuchenausbrüchen auf-, bzw. ausgebaut werden. Angesichts der dringenden Notwendigkeit der Erweiterung der bestehenden IGV stand bereits kurz nach der Unterzeichnung fest:

„Hoffentlich greifen die internationalen Gesundheitsvorschriften bei einer realen Bedrohung zügig und werden nicht hinter eigennützige Handelsinteressen zurückgestellt“ (Kaufmann 2008, S. 310). Diese Hoffnung hat sich leider nicht erfüllt, und so führt uns COVID-19 vor Augen, dass Gesundheitsprobleme nur weltweit und nur gemeinsam angegangen werden können: Gesundheit ist ein globales Phänomen.¹

Bereits vor COVID-19 sahen wir auf globaler Ebene immer häufiger Ausbrüche mit dem Potential, sich zu Epidemien und dann gar Pandemien zu entwickeln. Diese Entwicklung ist hauptsächlich in zwei Bereichen festzustellen: Erstens nehmen Antibiotika-Resistenzen durch unsachgemäße Anwendung, industrielle Massentierhaltung und verantwortungslose Antibiotika-Herstellung dramatisch zu (Larsson et al. 2020; Laxminarayan et al. 2020; Nijsingh et al. 2019; Schießl 2020). In Bezug auf Antibiotika ist das Versagen des Marktes so offensichtlich geworden, dass von Seiten der Wissenschaft bereits gefordert wird, Antibiotika zum globalen öffentlichen Gut (*public common good*) zu erklären (Kaufmann 2016; Nijsingh et al. 2020; Singer et al. 2020). Zweitens steigt die Zahl unberechenbarer Seuchenausbrüche in den Ländern des Globalen Südens. Gründe hierfür sind häufig der zunehmend enge Kontakt zwischen Tier und Mensch, die zunehmende Urbanisierung sowie die vermehrte Migration und Mobilität. Für eine hohe Geschwindigkeit der Ausbreitung sorgt in erster Linie der Flugverkehr: 4,54 Milliarden Menschen saßen 2019 in einem Flugzeug (Mazareanu 2020). Damit wächst die Gefahr einer weltweiten Ausbreitung, die auch uns treffen kann (Morse et al. 2012; United Nations Environment Programme and International Livestock Research Institute 2020).

In der Forschungsgemeinschaft der Infektiologen hat sich „Ernüchterung breitgemacht“: „Von 1940–2004 sind 325 Infektionskrankheiten neu entstanden bzw. wieder aufgetreten“ (Buselmaier 2015, S. 27). Während es bei der Mutationsrate zwischen Menschen und den meisten Mikroorganismen keinen wesentlichen Unterschied gibt, ist der entscheidende Faktor die Generationsrate: Beim Menschen beträgt diese etwa 35 Jahre, bei einem Bakterium unter günstigen Bedingungen nur etwa 20 Minuten, auf jeden Fall meist nicht länger als einige Stunden. Hinzu kommt, dass viele Bakterienarten untereinander Erbinformationen austauschen können (etwa Gene für Resistenzen gegen Antibiotika), dies führt in der Masse zu einer noch größeren Anzahl von Kombinationsmöglichkeiten als bei der sexuellen Fortpflanzung. Das bedeutet, dass uns Mikroorga-

¹ Auf die internationalen Vernachlässigungen der Seuchengefahr, verbunden mit einem Aufruf auf eine komplette Kehrtwende, hat die von der WHO ins Leben gerufene unabhängige Kommission unter der Leitung von E.J. Sirleaf und H. Clark hingewiesen (<https://theindependentpanel.org/>).

nismen in ihrer evolutionären Entwicklung, d.h. der Anpassung an neue Lebensbedingungen immer überlegen sind. Diese Feststellung mag etwas ernüchternd sein, doch die ‚höheren‘ Lebewesen setzten auf die Strategie der Spezialisierung (d.h. auf die Entwicklung von Organen wie Herz, Lunge, Gehirn, Haut etc.), daher hat der Mensch noch ein As im Ärmel: sein Immunsystem.

3 Das Immunsystem: Missverstanden, unterschätzt und unterforscht

Unser Immunsystem verrichtet Tag für Tag seine Arbeit; doch erst, wenn es einmal nicht mehr funktioniert, scheint es unsere Aufmerksamkeit auf sich zu ziehen:

Die Immunantwort gehört zu den am meisten unterschätzten Funktionen des Körpers: Sie kann problemlos Milliarden verschiedene Strukturen unterscheiden. Bildlich gesprochen hätte sie kein Problem damit, jeden einzelnen der 6,5 Milliarden Menschen [Update: heute 7,5 Milliarden Menschen] dieser Erde genau zu erkennen. Und sie kann nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip ebenso viele Strukturen zum Einfangen dieser unzähligen Kontakte bilden (Kaufmann 2008, S. 40).

Fälschlicherweise wird das Immunsystem oft als Einheit wahrgenommen. Neben mechanischen und physiologischen Barrieren des Körpers (z. B. der Haut oder der Magensäure) besteht unsere Immunabwehr tatsächlich aber aus einer Vielzahl spezialisierter Zellen, die sich in zwei große Funktionseinheiten unterteilen lassen: das angeborene und das erworbene Immunsystem (Japanische Gesellschaft für Immunologie 2011). In der Realität verwischt aufgrund der zahlreichen Kooperationen und Wechselwirkungen diese nur scheinbar klare Trennung, ganz abgesehen davon, dass es bei den Zellen auch Mischformen gibt (Bhandoola et al. 2013; Fang & Zhu 2017). Den Hauptteil der Arbeit erledigt das angeborene Immunsystem – es bekämpft im täglichen Kleinkrieg die überwiegende Mehrheit eindringender Krankheitserreger. Die hier beteiligten Zellen nutzen generelle Muster, um sofort zu erkennen, ob eine Struktur körperfremd ist und zu Viren, Bakterien, Pilzen, Parasiten, Abfallprodukten oder schädlichen Substanzen passt. Auch entartete Krebszellen werden erfasst. Die so identifizierten Eindringlinge, Krebszellen oder Schadstoffe werden blockiert, umschlossen, durchlöchert, aufgefressen, aufgelöst und abgeführt. Das System ist so erfolgreich, dass es sich von der Fruchtfliege bis zu uns fast unverändert erhalten hat (Martinelli & Reichhart 2005). Einigen Krankheitserregern gelingt es jedoch, das angeborene System zu überlisten: Sie tarnen sich z. B. mit harmlos aussehenden Zuckermolekülen, ziehen sich in körpereigene Zellen zurück, oder produzieren Signale, die

unsere Immunantwort hemmen. Erst in diesen Fällen haben wir überhaupt einen Namen für eine Krankheit: Atemwegsinfekte, Durchfallerkrankungen, die unterschätzten Kinderkrankheiten, aber auch HIV/Aids, Tuberkulose, Malaria, Grippe oder die große Gruppe der sogenannten vernachlässigten Krankheiten, die durch tropische Parasiten und Würmer hervorgerufen werden. Gelingt Krankheitserregern die Ausbreitung, rufen die Zellen der angeborenen Immunantwort das erworbene Immunsystem zur Verstärkung.

Was wir gemeinhin mit dem Begriff „Immunsystem“ assoziieren, ist die Aufgabe der erworbenen Immunabwehr: Krankheitserreger werden durch eine passgenaue, spezifische Immunantwort abgewehrt (Kaufmann 2020). Die Reaktion der adaptiven Immunantwort dauert etwas länger – jedoch nur beim ersten Mal. Denn das erworbene Immunsystem speichert einmal erkannte Krankheitserreger und löst bei Wiederholungstätern sofort die passende Immunabwehr aus – dies schließt übrigens auch Zellen des angeborenen Immunsystems mit ein, denn diese sind durch frühere Auseinandersetzungen mit Erregern trainiert und durch epigenetische Veränderungen besser auf den nächsten Schlag vorbereitet. Das Adjektiv „passend“ bezieht sich hier vor allem auf Antikörper, dies sind von spezialisierten Zellen des Immunsystems entwickelte und hergestellte Y-förmige Eiweißmoleküle. Man kann sie sich wie einen Schlüssel vorstellen, der zu einer spezifischen Struktur auf der Oberfläche eines Krankheitserregers – dem Schloss – passt. Wenn der Schlüssel passt, bleibt der Antikörper an der Oberfläche kleben und Schadstoffe und Krankheitserreger werden markiert oder unschädlich gemacht.

Häufig wird angenommen, dass zur Herstellung eines Schlüssels ein Abdruck von der gesuchten Oberflächenstruktur gemacht wird – so als würde man heißes Wachs ins Schlüsselloch gießen, um ein Modell des Schlüssels zu erhalten. Dies wäre wohl die effizienteste Methode; doch die Natur hat eine andere, zwar weniger effiziente, dafür aber faszinierende Möglichkeit gefunden. Bei allen Vorgängen in den Zellen unseres Körpers wird peinlich genau darauf geachtet, dass die Erbinformation im Zellkern nicht verändert wird, denn dies würde höchstwahrscheinlich zu Funktionsverlusten und schlimmstenfalls zu Krebs führen. Bei der Entstehung bestimmter Zellen des erworbenen Immunsystems aber gibt es eine Ausnahme: Hier werden spezifische Teile der Erbinformation nach dem Zufallsprinzip neu zusammengewürfelt, um so individuelle, einzelfertige und zufällig generierte Schlüssel zu erzeugen (Krangel 2009). Bei der Entstehung dieser Zellen steht somit noch gar nicht fest, auf was für eine Struktur ihr Schlüssel überhaupt passt, ja es steht noch nicht einmal fest, ob der Schlüssel überhaupt zu irgendeiner Struktur passt. In einem ersten Schritt muss deshalb zunächst sichergestellt werden, dass diese Schlüssel nicht zufällig körpereigene Strukturen erkennen und als schädlich markieren. Die Zellen, die auf körpereigene

Strukturen ansprechen, werden deshalb direkt in den Zelltod geschickt. Versagt dieser wichtige Kontrollmechanismus, können sich Autoimmunkrankheiten bilden. Die frisch erzeugten Schlüssel können aber auch zu harmlosen Strukturen (etwa aus Lebensmitteln) passen, in diesen Fällen können Allergien entstehen. In den meisten Fällen aber werden die zufällig generierten Zellen auf keine Struktur passen, die Zellen zirkulieren für ihre Lebensspanne im Blut und sterben dann ab – selbst wenn ein vielleicht später aufgetretener Krankheitserreger das passende Schloss zu ihrem Schlüssel gewesen wäre.

Ob eine spezifische Immunantwort ausgebildet wird, hängt also zum Großteil vom Zufall ab: Erst im seltenen Fall, dass tatsächlich einer der individuell erzeugten Schlüssel einigermaßen zur Oberflächenstruktur eines Krankheitserregers passt, kommt ein Prozess der Verfeinerung und Anpassung in Gang: Die Zelle und ihr Schlüssel werden weiter zufällig modifiziert, um eine optimale Passgenauigkeit des Schlüssels zu erreichen. So faszinierend und ausgeklügelt dieser Prozess ist – dass wir weiterhin an Krankheiten leiden, zeigt, dass er fehleranfällig ist und manchmal zu lange dauert. Gesundheit stellt sich aus dieser Perspektive dar als ständiger Kampf zwischen unserem Körper und der Außenwelt, als das Ergebnis einer ausgeklügelten und ausbalancierten Zusammenarbeit unzähliger spezialisierter Zellen, letztlich aber auch als das Resultat eines gewissermaßen mikro-evolutionären Prozesses, der sich aus Zufall und Glückstreffern speist. Es scheint rätselhaft, weshalb die Natur ein derart ineffizientes und fehleranfälliges System entwickelt hat, das gleichzeitig überraschend gut funktioniert. Das Rätsel wird umso größer, wenn man bedenkt, dass sich das gleiche Prinzip – d. h. die Herstellung zufälliger Schlüssel – parallel bei verschiedenen Gruppen von Lebewesen entwickelt hat (*Homoplasie*) (Dickerson & Findly 2017; Magadan et al. 2015; Müller et al. 2018).

Die Unübersichtlichkeit dieses Systems erschließt sich, wenn man bedenkt, dass sich die verschiedenen Zellarten gegenseitig beeinflussen, denn Immunantworten müssen angeschoben oder gehemmt werden – über alle unterschiedlich festen Organen und bis ins Kleinste verästelte Gefäß hinein. Diese Prozesse beruhen auf einem fein aufeinander abgestimmten System, Störungen können zum Beispiel zu Immunpathologien führen, d. h. eine überschießende Immunreaktion richtet größeren Schaden an, als der Erreger selbst. Die Komplexität des Systems und der Kommunikation zwischen den involvierten Zellarten in vielschichtigen molekularen Netzwerken und Regelkreisen ist kaum zu überschätzen:

Importantly, the immune apparatus is increasingly seen as a highly diffuse organ comprising not only bone marrow, thymus and spleen, but also lymph nodes and lymphoid follicles which are spread throughout the body and interconnected by circulating leukocytes and soluble mediators. [...] Future immunology will have to take into account an integrated view



Abb. 1: Die wichtigsten Zellen des menschlichen Immunsystems. Grafik: Roman Marek, Quellen der einzelnen eingefärbten rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen: Wellcome Trust (CC BY-NC 4.0)

on these crosstalks at all levels from organs to tissues to cells to molecules (Kaufmann 2019b, S. 11).

So sind selbst nach jahrelanger Forschung noch immer nicht alle Botenstoffe (Zytokine) entdeckt, und selbst bei einer so gut erforschten Zytokin-Familie wie dem Interleukin-1 (IL-1) sind noch viele Fragen offen (Dinarello 2019). IL-33 zum Beispiel ist Mitglied dieser Familie, doch obwohl es ein zentrales und weit verbreitetes Alarmin ist (d. h., seine Funktion kann mit dem Heulen einer Alarmsi-

rene verglichen werden), wurde es erst 2005 entdeckt. Der auf verschiedenen Zellen vorkommende Rezeptor, d. h. das Gegenstück, an das IL-33 andockt, um eine Signalkaskade auszulösen, wurde hingegen bereits 1989 entdeckt. 16 Jahre lang also wusste niemand, wozu dieser wichtige und gar nicht so seltene Rezeptor dient (Peine et al. 2016). Es wundert daher nicht, dass in der biomedizinischen Forschung Umbenennungen und Neu-Systematisierungen an der Tagesordnung sind. Besagter Rezeptor heißt jetzt ST2 bzw. IL-1R4 (Interleukin-1 receptor-4), zuvor wurde er unter anderem auf die Namen IL1RL1 (Interleukin-1 receptor-like-1), T1, Fit-1 (Fos-induced transcript-1), oder DER4 getauft.

Die technischen Möglichkeiten, mit denen man heute lebende Zellen anhand ihrer Oberflächenstrukturen sortieren kann, waren noch vor einigen Jahrzehnten undenkbar (*Flow-Cytometry*, *Multiparameter*, MELC/MICS). So ist es gelungen, immer feinere Unterschiede zu erkennen und neue stabile Subpopulationen zu identifizieren. Es ist deshalb durchaus denkbar, dass das Spektrum an Zellen, die wir dem Immunsystem zuordnen, zukünftig noch erweitert wird. Denn die entscheidende Einheit für Leben und Krankheit ist und bleibt die Zelle, es ist also von essentieller Wichtigkeit, einzelne Zellen sortieren und untersuchen zu können (Radbruch 2020). Beim Nachweis der genetischen Disposition, bei der raschen und spezifischen Diagnose und Prognose bereits Infizierter, aber auch bei der Entwicklung von neuen Impfstoffen und Antibiotika werden *Omic-Technologien* (*Genomics*, *Proteomics*, *Metabolomics* etc.) und *Big-Data*-Analysen (d. h. die Analyse riesiger Datenmengen) entscheidende Beiträge leisten. Die damit verbundene Grundlagenforschung mündet in eine Fülle vielversprechender Forschungsgebiete, von denen einige hier kurz umrissen werden sollen.

4 Neun Chancen für die Zukunft

4.1 Individualität des Immunsystems

Die Infektionsbiologie hat sich vom Dogma „ein Erreger – eine Krankheit“ verabschiedet. Immer mehr Krankheiten haben multifaktorielle Ursachen, d. h., dass Erreger eine wichtige, aber nicht die einzige, manchmal sogar nicht einmal die wichtigste Rolle spielen. Hierzu zählen Ko-Infektionen, wie z. B. mit Helminthen, die durch Immunmodulation das Risiko für zahlreiche bakterielle und virale Infektionskrankheiten erhöhen, sowie sich gegenseitig beeinflussende Komorbiditäten, wie z. B. bei Typ-II-Diabetes und Tuberkulose. Ein gutes Beispiel für multifaktorielle Ursachen ist Tuberkulose, an der nur 10 % der Infizierten erkranken. Gleichzeitig sind aber weltweit ca. 1,7 Milliarden Menschen mit dem Erreger infiziert, so dass die Morbiditäts- und Mortalitätsdaten erschreckend hoch bleiben.

Diese Dualität war bereits vor über 125 Jahren ein wichtiger Diskussionspunkt, als Robert Koch die ursächliche Bedeutung von Mikroben aufklärte, während Rudolf Virchow an der Charité darauf beharrte, dass auch solche Krankheiten eine innere Ursache haben (Kaufmann & Winau 2005). Diese nur scheinbare Dualität ist nun aufgelöst: Beide hatten Recht. Der Krankheitserreger ist die Ursache, die genetische und sonstige körperliche Disposition des Infizierten entscheidet aber, ob die Krankheit ausbricht oder nicht. Hinzu kommen noch Umweltfaktoren, wie z. B. Luftverschmutzung. Um Infektionen besser behandeln und Impfstoffe optimieren zu können (*Human Vaccines Project*), gilt es deshalb, die Individualität des Immunsystems des Menschen besser zu verstehen und auszunutzen.

4.2 Biologische Therapien: Plastizität und quantitative Unterschiede einzelner Zellen

Obwohl prinzipiell alle Zellen des Körpers die gleiche Erbinformation besitzen, gibt es auch bei Zellen der gleichen Art stabile Unterschiede, z. B. im Hinblick auf ihre Produktion wichtiger Botenstoffe (Helmstetter et al. 2015). Erst seit Kurzem richtet sich das Forschungsinteresse vermehrt auf die Individualität einzelner Zellen, auch weil die technische Erfassung quantitativer Differenzen in der Produktion einzelner Proteine (z. B. mit Hilfe einer Fangmatrix) höchst anspruchsvoll ist. Tatsächlich aber können diese kleinen, aber feinen Unterschiede entscheidend sein für den späteren Lebensweg einer Zelle, oder für ihr therapeutisches Potential. Eine direkte Therapieoption, die sich aus dieser Grundlagenforschung ergibt, sind Zelltherapien (Buchholz et al. 2018; Hartmann et al. 2017; Li et al. 2019; Singh & McGuirk 2020). Über die genaue Einzelzellanalyse können Zellen mit bestimmten nützlichen Eigenschaften aus dem Blut des Patienten isoliert und außerhalb des Körpers unter idealen Bedingungen vermehrt und eventuell durch genetische Modifikation weiter verbessert werden (*T cell gene engineering, CAR-T/ NK Zelltherapien*). Anschließend werden diese Zellen wieder in den Körper zurückgegeben, um dort gegen die Krankheit zu arbeiten: Die veränderten Zellen des Immunsystems erkennen nun z. B. Tumore, die zuvor für das Immunsystem ‚unsichtbar‘ waren. In der Vergangenheit haben derartige Zelltherapien bereits „in einigen klinischen Anwendungen zu spektakulären Therapieerfolgen für Krebspatienten mit weit fortgeschrittener Tumorerkrankung geführt“ (Buchholz et al. 2018, S. 38). Für zelltherapeutische Ansätze ist aber von größter Wichtigkeit, dass man erstens genau die Zellen findet und isoliert, die man benötigt, und dass zweitens diese Zellen dann auch ihren Phänotyp beibehalten und sich nicht in der Zwischenzeit verändern, oder gar zu Krebszellen entarten.

4.3 Impf- und Diagnoseplattformen

Bis heute ist umstritten, welche Prozesse und Umstände bestimmen, ob eine Zelle nach einer überstandenen Infektionskrankheit abstirbt, oder ob sie sich zu einer Gedächtniszelle weiterentwickelt, die gehegt und gepflegt wird, damit sie bei einer erneuten Infektion sofort für den Abwehrkampf bereit steht. Sind es zum Beispiel die ‚Kriegshelden‘, also die, die sich im Kampf gegen den Krankheitserreger hervorgetan haben und besonders erfolgreich waren? Oder haben sich die ‚Kriegshelden‘ am Ende zu sehr verausgabt, so dass eher unbeteiligte Zellen zur Gedächtniszelle befördert werden, die nur am Rande eines Infektionsherdes patrouilliert haben? Welche Prozesse führen dazu, dass Krankheiten chronisch werden, dass also die Immunabwehr irgendwann resigniert und die spezifischen Zellen erschöpft aufgeben? Das immunologische Gedächtnis ist nicht nur eine Schlüsseleigenschaft unseres Immunsystems, es ist auch für die Entwicklung von Impfstoffen und für Impfstrategien von essentieller Wichtigkeit: Im Idealfall soll eine Impfung ja symptomlos bleiben, sich aber trotzdem tief im immunologischen Gedächtnis verankern und langfristig schützen, bestenfalls bereits nach nur einer Immunisierung. Doch obwohl Impfungen zu den kostengünstigsten, erfolgreichsten und effizientesten Präventionsmaßnahmen zählen, ist die Entwicklung geeigneter Impfstoffe sehr kostenintensiv. Für die effektive Bekämpfung von Infektionskrankheiten ist aber von entscheidender Wichtigkeit, dass die Impfung flächendeckend zum Einsatz kommt. Besonders in den Ländern mit niedrigem oder mittlerem Einkommen müssen sie möglichst kostengünstig erhältlich sein, was zum Beispiel durch große Absatzmengen erreicht werden kann (Kaufmann 2019a). In der Zwischenzeit haben die mRNA-Impfstoffe und die Adenovirus-Vektorimpfstoffe ihren hohen Wert bewiesen: In zahlreichen Industrieländern wurden bereits mehr als die Hälfte der Menschen zumindest einmal geimpft. Dagegen hinken die Länder des globalen Südens hinterher. Ziel muss aber sein, dass alle Menschen auf der Erde baldmöglichst eine Impfung erhalten. Die COVID-19-Pandemie hat deutlich gezeigt, dass Diagnostik und Impfung von entscheidender Wichtigkeit sind. Die genetische Information des neuen Virus war relativ schnell entschlüsselt und wurde umgehend der Forschungsgemeinschaft zur Verfügung gestellt. In dieser Erbinformation enthalten ist auch der Bauplan für die Oberflächenstruktur des Virus. Die Hoffnung ist, dass man in Zukunft diese genetische Information nutzen kann, eine bewährte und genehmigte Impfplattform minimal zu modifizieren, um so einen neuen, passgenauen Impfstoff zu erhalten. Das Ziel wäre also, eine Art Impfplattform zu entwickeln, die je nach Bedarf mit neuen Oberflächenstrukturen beladen angewendet werden kann (Kaufmann 2021). Ein solcher Impfstoff müsste dann nicht immer die gesamten klinischen Phasen durchlaufen, da seine Sicherheit und die Dosierung weitge-

hend bekannt sind. Denkbar wäre zum Beispiel, bereits heute angewendete Adenoviren als Plattform zu nutzen, diese können sich nämlich im Menschen nicht vermehren. Durch Gentechnik könnte die natürliche Oberflächenstruktur des Adenovirus mit der gewünschten Oberflächenstruktur eines gefährlichen Erregers gespickt werden. Einmal in den menschlichen Körper gelangt, könnten die harmlosen, aber mit *heterologen Antigenen* modifizierten Adenoviren das adaptive Immunsystem anlernen. Ein anderer Ansatz bedient sich direkt der Erbinformation des Krankheitserregers: Bei den Nukleinsäure-Impfstoffen werden Teile der Bauanleitungen für Oberflächenstrukturen eines Krankheitserregers in den Körper gebracht. Bei DNA-Impfstoffen werden dazu spezielle Maßnahmen benötigt, so werden z. B. mit Hilfe elektrischer Felder Zellmembranen vorübergehend durchlässig gemacht (Elektroporation). Im Gegensatz dazu können mRNA-Impfstoffe wie eine gewöhnliche Impfung direkt injiziert werden, allerdings muss hierfür die mRNA vor einem raschen Abbau durch unseren Körper geschützt werden, etwa durch stabilisierende Sequenzen oder eine Verpackung in lipidreiche Kapseln. Ist die Erbinformation einmal in unsere eigenen Zellen gelangt, dann beginnen diese mit der Produktion von harmlosen Oberflächenproteinen eines Erregers, auch in diesem Fall sollen diese dann unser Immunsystem anlernen. Nach diesem Prinzip arbeiten mehrere der neu entwickelten COVID-19-Impfstoffe. Doch während in der Veterinärmedizin Impfstoffe auf Basis von Nukleinsäuren bereits verwendet werden, ist für den Menschen noch kein Impfstoff dieser Art zugelassen. Der Vorteil dieser Methoden ist, dass schnell und kostengünstig große Mengen an Impfstoffe bereitgestellt werden können. Allerdings sind auch bei der Diagnostik Zeit und Geld entscheidende Faktoren. Wie sich gezeigt hat, kommt unsere derzeitige Diagnosetechnik im Fall einer Pandemie schnell an ihre Grenzen, und selbst einfachste Reagenzien können zur Mangelware werden. Wünschenswert wäre hier, dass es einen Test gäbe, der ohne Labor funktioniert und den man im Idealfall zuhause wie einen Schwangerschaftstest anwenden könnte. Gerade bei Krankheiten mit unspezifischen Symptomen, oder Infektionen, bei denen viele Menschen asymptomatisch bleiben, wäre ein solches System, das in den eigenen vier Wänden angewendet zwischen verschiedenen Krankheiten unterscheiden könnte, äußerst nützlich. Auch hier wäre eine Diagnoseplattform erstrebenswert, die nach dem Baukastenprinzip mit Teilen aus der Erbinformation eines Erregers bestückt werden könnte. Wie sich in der aktuellen Pandemie gezeigt hat, ist bei neu auftretenden Krankheiten Schnelligkeit ein entscheidender Faktor. Für generisch verwandte Impfstoffe und Diagnoseverfahren könnten beschleunigte Zulassungsverfahren entwickelt werden.

4.4 Antibiotika-Resistenzen: Antiinfektiva systematisch regulieren und entwickeln

Im Wettlauf mit den Mikroorganismen haben Antibiotika dem Menschen in den letzten 70 Jahren dazu verholfen, die Oberhand zu gewinnen. Heutzutage jedoch steht dieser Vorteil auf dem Spiel, denn immer schneller verbreiten sich unter problematischen Krankheitsregenern Resistenzen gegenüber gängigen Antibiotika. Gleichzeitig haben Forschung und Entwicklung auf diesem Gebiet drastisch abgenommen, was nicht zuletzt auf ökonomische Kurzsichtigkeit zurückzuführen ist (Kaufmann 2016). Hinzu kommt noch, dass die meisten aktiven Komponenten häufig unter katastrophalen Bedingungen außerhalb der EU hergestellt werden, wo in Abwesenheit von Umweltstandards Unmengen dieser Substanzen in die Umwelt entlassen werden (etwa im Abwasser), was nachweislich zu Resistenzbildung geführt hat. Die aktuelle Pandemie hat erneut die Systemrelevanz antiviraler, antimykotischer und antibiotischer Wirkstoffe vor Augen geführt, der Nachholbedarf an Forschung und Entwicklung sowie der adäquate Umgang mit diesen Substanzen sollte international auf höchster Ebene thematisiert werden. Insbesondere der Einsatz in der industriellen Tiermast – in den USA wandern 80 % aller Antibiotika in den Veterinärbereich und nur 20 % in die Humanmedizin (Martin et al. 2015) – oder im Pflanzenschutz sollten verboten werden; geradezu weltfremd mutet es an, wenn es über den Einsatz von Streptomycin, Oxytetracyclin und Gentamicin beim Pflanzenschutz heißt: „Antibiotics have been indispensable for crop protection in the United States for more than 50 years without reports of adverse effects on human health or persistent impacts on the environment“ (Stockwell & Duffy 2012). Meist wird dabei noch übersehen, dass Antibiotika in der Tiermast zur Wachstumsförderung eingesetzt werden – häufig auch noch in subtherapeutischen Dosen, die Resistenzbildung noch fördern – und nicht zur Prophylaxe oder Therapie von Infektionen (die in den meisten Fällen wohl auf Überzüchtung und eine tierquälerische Haltung zurückzuführen sind). Ein 2016 im Auftrag der britischen Regierung erstellter Bericht zur Resistenzbildung gegen Antibiotika kommt zu einer erschreckenden Prognose: Wenn sich Resistenzen wie bisher verbreiten können, kommt es bis ins Jahr 2050 pro Jahr zu bis zu zehn Millionen zusätzlichen Todesfällen (gegenüber derzeit ‚nur‘ 700.000 zusätzlichen Verstorbenen pro Jahr) und einem wirtschaftlichen Verlust von 1,5 Milliarden Euro pro Jahr (O’Neill 2016). Im Jahr 2019 wurde die Umsetzung der damals empfohlenen Maßnahmen überprüft, die Bilanz war eher ernüchternd (Clift 2019): Zwar wurden mehrere Initiativen zur Förderung innovativer Antibiotikaforschung gestartet, doch die daraus resultierende Entwicklung neuer Antibiotika, aber auch von Impfstoffen und Diagnostika blieb hinter den Erwartungen zurück – und während der Antibiotikaverbrauch in der Landwirtschaft der

industrialisierten Ländern gesunken ist, war dies bei den Schwellenländern und ärmeren Ländern nicht der Fall. Insbesondere mangelt es vielen Ländern des Globalen Südens an einem funktionierenden öffentlichen Gesundheitswesen, an sauberem Wasser, sowie an hygienischen Sanitäreinrichtungen – dabei würden alleine diese Maßnahmen den Bedarf an Antibiotika deutlich verringern. Insgesamt bleibt auch die Dokumentation des Antibiotikaverbrauchs sowie die Untersuchung der Resistenzentwicklungen ungenügend – selbst im humanmedizinischen Bereich. Auch wenn der Antibiotikaverbrauch generell deutlich gesenkt werden muss, werden wir sie trotzdem weiterhin benötigen. Neue Forschungsansätze versprechen Auswege aus dieser verfahrenen Situation, etwa durch den gezielten Einsatz von Bakteriophagen, d. h. Viren, die spezielle Bakterien befallen. Bakteriophagen haben den Vorteil, dass sie meist hoch spezialisiert sind und so nur schädliche Bakterien töten könnten. Der daraus entstehende Nachteil ist, dass man zuvor eine genaue Diagnose über den Krankheitserreger treffen muss, im klinischen Alltag ist dafür aber meist die Zeit zu knapp. Trotzdem kommen bereits jetzt in der so genannten Phagentherapie Bakteriophagen zum Einsatz, besonders bei chronischen Infektionen mit multiresistenten Erregern (Golkar et al. 2014; Gordillo Altamirano & Barr 2021; Petrovic Fabijan et al. 2020; Rahimzadeh et al. 2020; Wan et al. 2021; Wittebole et al. 2013). Da sich die Pharmaindustrie aus dem Bereich der Antiinfektiva-Entwicklung weitgehend zurückgezogen hat, sollten öffentliche Fördermittel dafür eingesetzt werden, Entwicklung und klinische Prüfung zu finanzieren.

4.5 Therapeutische humane Antikörper

Eine weitere noch nicht ausreichend erforschte Therapiemöglichkeit besteht darin, schützende Antikörper aus Menschen zu isolieren, die eine Infektionskrankheit überstanden haben. Diese Antikörper könnten dann in großem Maßstab gentechnisch hergestellt werden, um damit Risikopatienten zu schützen. Die Antikörper würden nach Verabreichung für eine Zeit im Körper zirkulieren und diesen passiv schützen bzw. bereits eingedrungene Krankheitserreger bekämpfen. Teilweise wurde dieser Ansatz bereits jetzt zur Behandlung von schwer an COVID-19 erkrankten Patienten genutzt (*Convalescent plasma therapy*). Ein weiterer Therapieansatz wäre, die entsprechenden Antikörper gleich künstlich herzustellen (*Customized antibodies*) (Borrebaeck & Ohlin 2002); in der biomedizinischen Forschung sind maßgeschneiderte Antikörper zum Markieren spezifischer Strukturen Alltag. Für HIV ist es einer Arbeitsgruppe bereits gelungen, einen Antikörper zu erzeugen, der zugleich drei verschiedene Oberflächenstrukturen des HI-Virus erkennt – jedoch gäbe es für solche Antikörper noch weitere

Anwendungsmöglichkeiten: „Trispecific Abs thus constitute a platform to engage multiple therapeutic targets through a single protein, and could be applicable for diverse diseases, including infections, cancer and autoimmunity“ (Xu et al. 2017, S. 1). Zur Neutralisation von Erregern oder Giftstoffen ist außerdem eine Minimalversion des Antikörpers geeignet: so genannte *Nanokörper* (*Nanobodies*, V_HH). Diese kommen in der Natur in Kamelen, Dromedaren, Lamas und Haien vor und sind aus mehreren Gründen für die therapeutische Anwendung interessant (Harmsen & De Haard 2007; Khodabakhsh et al. 2019; Liu & Huang 2017; Muyl-dermans 2013): Sie besitzen eine hohe Stabilität gegenüber Hitze, Säure und abbauende Enzyme, sie sind leicht und günstig herzustellen, sie erkennen Strukturen äußerst genau – auch solche, die normale Antikörper nicht erkennen, sie können oral verabreicht werden, sie können außerdem leicht in Zellen eindringen, um auch dort zu wirken, und unser Körper scheidet sie über die Niere wieder aus. Da *Nanokörpern* die Komponente des normalen Antikörpers fehlt, die Entzündungsreaktionen auslöst, bleibt eine überschießende Immunreaktion aus. Dadurch eignen sie sich vor allem zum Umhüllen und Blockieren von Fremdkörpern, als weitere Anwendungsbereiche gelten außerdem die Behandlung von Krebs (Kijanka et al. 2015; Lecocq et al. 2019; Moradi et al. 2020; Zhu et al. 2020), die Heilung von Verletzungen der Blutgefäßen (*Hämostase*) (Peyron et al. 2020), die Bekämpfung von Allergien (Flicker et al. 2020) oder die Diagnostik (Bastos-Soares et al. 2020; Chakravarty et al. 2014).

4.6 *One Health: Mensch, Tier, Zoonosen*

Die aktuelle Pandemie lenkte erneut Aufmerksamkeit auf eine Säugetiergruppe, die schon in der Vergangenheit mehrfach unangenehm aufgefallen war: Fledermäuse sind nicht nur ein Reservoir für SARS-CoV-2, sondern auch für andere Corona-Viren (SARS, MERS), sowie eine Vielzahl weiterer Krankheitserreger wie Tollwut und Hepatitis C, oder Ebola-, Marburg-, Nippah- und Lassa-Viren (Banerjee et al. 2019; Calisher et al. 2006; Han et al. 2015; MacKenzie 2020). Diese für den Menschen äußerst gefährlichen Viren schaden Fledermäusen nicht; denn während bei Menschen eine überschießende Reaktion des Immunsystems (*Immunpathologie*) wesentlich für den eigentlichen Schaden sorgt, sind Fledermäuse in der Lage, ihre Immunantwort auf ein Minimum zu reduzieren. Aus dieser Beobachtung könnte sich bereits ein Hinweis auf Therapieoptionen ergeben. So zeigt sich hier der springende Punkt des *One-Health*-Konzepts: Es geht nicht nur darum, dass zwischen allen Lebewesen auf diesem Planeten ein enger (genetischer) Zusammenhang besteht und wir alle voneinander (ökologisch) abhängig sind. Entscheidend ist vielmehr, dass wir voneinander lernen können. Manche Tiere

erkranken nicht an unseren Krankheiten, oder sie haben Möglichkeiten, die wir nicht haben. Die fantastischen Regenerationsmöglichkeiten des Axolotl-Salamanders (*Ambystoma mexicanum*) sind dabei nur das wohl bekannteste Beispiel (Nowoshilow et al. 2018). Doch während diese positive Sichtweise das noch nicht annähernd ausgeschöpfte Potential von *One Health* aufzeigt, sollte man auf der anderen Seite die Gefahren nicht unterschätzen: „Der enger werdende Kontakt zwischen Mensch und Tier sowohl in der Wildnis als auch in der industrialisierten Massentierzucht erhöht in besorgniserregender Weise das Risiko, dass neue Krankheitserreger den Menschen befallen, von denen einer das Zeug zu einer Pandemie haben wird“ (Kaufmann 2008, S. 306). Während für den Laien die COVID-19-Pandemie wie das Ergebnis einer Verkettung unglücklicher Umstände wirken mag, gab es für die Fachwelt nie einen Zweifel, dass das Auftreten der nächsten Pandemie nur eine Frage der Zeit ist. Leider schien die neue Krankheit für den Laien vor allem ein Problem der anderen zu sein – vortrefflich ließ sich mit dem Finger auf die vermeintlich unhygienischen Zustände des inzwischen zu trauriger Berühmtheit gelangten *Südchinesischen Großhandelsmarktes für Fische und Meeresfrüchte Wuhan* zeigen. Tatsächlich aber kann jederzeit ebenso gut in Europa ein neuer Krankheitserreger vom Tier auf den Menschen überspringen, etwa in Tierzuchtanlagen – hier fallen zudem Unmengen Exkrememente an, in Schlachtereien, oder der fleischverarbeitenden Industrie – inklusive riesiger Abfallmengen, die fachgerecht entsorgt werden müssen. Leider setzt sich auch in Deutschland zu häufig die Industrie mit ihren Eigeninteressen durch (Hartmann 2020; Schießl 2020; Thadden), während der Verbraucher seinen Fleischkonsum nur allzu zögerlich zu überdenken scheint und vor allem auf den Preis schielt.

4.7 Forschungsschwerpunkt Mykologie

Aus geschichtlichen und technischen Gründen ist die Welt der Pilze bisher noch nicht ausreichend in den Fokus der Forschung geraten; erst seit kurzem stehen uns Technologien zur Verfügung, die es Wissenschaftlern erlauben, dieses dritte große Reich eukaryotischer Lebewesen zu erforschen (Cooke 2020; Hyde et al. 2018). Pilzinfektionen nehmen bei Menschen und Tieren in den letzten Jahrzehnten zu (Fisher et al. 2012; Seyedmousavi et al. 2018): „Fungal diseases are currently emerging at record rates, posing a direct threat to global biodiversity in the face of climate change“ (Greenspan et al. 2017). Tatsächlich wäre gerade der Klimawandel ein dringender Grund dafür, die Forschungsaktivitäten auf dem Gebiet der Mykologie zu verstärken (Ball et al. 2020; Bidartondo et al. 2018). Erstens erlaubt der allgemeine Temperaturanstieg schädlichen Pilzen, neue Gebiete zu erobern. Dies ist z. B. im Fall des *San Joaquin Valley Fevers* (Kokzidioi-

domykose) bereits geschehen (Ashraf et al. 2020). Zweitens könnten das erwärmte Klima dazu führen, dass sich Pilze generell an höhere Temperaturen gewöhnen (Casadevall et al. 2019; Fisher et al. 2012; Garcia-Solache & Casadevall 2010). Für den Menschen wäre das fatal, denn dass wir nur äußerst selten an Pilzinfektionen erkranken, liegt vor allem an unserer Körpertemperatur, die für Pilze meist zu hoch ist (Bergman et al. 2010; Robert & Casadevall 2009). Ein weltweit wärmeres Klima könnte die Pilze dazu zwingen, höhere Temperaturen zu tolerieren, was ihnen letztlich auch den Menschen als Lebensraum erschließen könnte. Die Behandlung solcher Pilzinfektionen könnte sich schwierig gestalten, denn auch Pilze können Resistenzen entwickeln. Andererseits können Pilze auch neue, höchst vielversprechende Ansätze aufzeigen für die Entwicklung neuer Antibiotika (King et al. 2014; Lucas et al. 2016; Pathak et al. 2019). Bereits das erste Antibiotikum wurde aus der Pinselschimmelart *Penicillium notatum* isoliert – besonders interessant ist aber nun die Entdeckung, dass ein Molekül des Pilzes *Aspergillus versicolor* offenbar gezielt ein Resistenzgen (NDM-1) des Bakteriums *Klebsiella pneumoniae* blockiert, so dass ein durch Resistenzbildung unwirksam gewordene Antibiotikum wieder wirken konnte (Park 2014). Die Hoffnung ist hier, dass sich dieses Prinzip auch auf den Menschen übertragen lässt, damit neue Kombinationspräparate die Therapieoptionen im Fall von Infektionen entscheidend erweitern. Außerdem wurden einige der Mittel für die Behandlung von Tumorerkrankungen oder zur Unterdrückung des Immunsystems (Ciclosporin) z. B. in der Transplantationsmedizin, bei Psoriasis oder bei Morbus Crohn ausgehend von Pilzprodukten entwickelt, auch auf diesem Gebiet gibt es noch großes Potential (Ramos et al. 2015; Uzma et al. 2018).

4.8 Das Mikrobiom und das Immunsystem

Wir erkennen zunehmend, dass unser Körper ein weiteres Organ besitzt: das Mikrobiom, d. h. die Gesamtheit aller Mikroorganismen (Bakterien, Pilze, Viren) u. a. auf der Haut, im Magen-Darm-Kanal und in den Luftwegen. Das Mikrobiom ist für unser Immunsystem eine Herausforderung – und umgekehrt (Fritsch & Abreu 2019). Die Rolle unseres Immunsystems ist in erster Linie, den Körper zu schützen; in Bezug auf unser Mikrobiom muss es dafür zwischen schädlichen und nützlichen Mikroorganismen unterscheiden und das Gleichgewicht bewahren, denn auch Nützliches kann überhandnehmen und Schaden anrichten. Um diese Aufgabe zu erfüllen, muss unser Immunsystem lernen, dass nicht alles, was körperfremd ist, schädlich ist. Die erworbene Toleranz gegenüber Andersartigem kann im Hinblick auf Immunpathologien und Allergien von Vorteil sein (Kotas & Medzhitov 2015; Wang et al. 2019). Die Einflüsse des Mikrobioms besonders auf

Stoffwechselkrankheiten, neurodegenerative Erkrankungen, aber auch auf zahlreiche immunologisch bedingte Krankheiten und auf Infektionskrankheiten sowie möglicherweise auf andere bislang als nicht ansteckend geltende Erkrankungen können am besten mit modernen Omics-Technologien aufgeklärt werden und sind ein riesiges neues Forschungsthema von z. T. noch unterschätzter Bedeutung (Gomaa 2020). Neurologische und psychologische Erkrankungen treten meist zusammen mit einer Reihe systemischer Komorbiditäten auf, insbesondere mit Störungen des Immunsystems und des Stoffwechsels, aber auch des Mikrobioms. In der Wissenschaft und medizinischen Versorgung sollte daher ein systemischer Ansatz verfolgt werden, der den Gesamtzusammenhang berücksichtigt (Qureshi & Mehler 2013). Die gezielte Beeinflussung der Zusammensetzung unseres Mikrobioms (*Microbiome engineering*) könnte so verschiedene Krankheiten wie Übergewicht, Diabetes, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und neurologische Störungen therapieren (Holmes et al. 2020; Inda et al. 2019; Sasmita 2019). Insbesondere der Zusammenhang zwischen Mikrobiom und psychischer Gesundheit ist ein immer noch nicht ausreichend erforschtes Gebiet (Cryan et al. 2019; Konturek & Zopf 2016; Sherwin et al. 2016). Unstrittig ist, dass wir unser Mikrobiom brauchen: „Moreover, our microbiome is increasingly viewed as a human organ vital to health and disease and tightly intertwined with the immune system“ (Kaufmann 2019b, S. 11). So produzieren unsere bakteriellen Mitbewohner etwa im Darmtrakt Stoffwechselprodukte (*Metabolite*), die unser Körper benötigt und die z. B. unser Immunsystem beeinflussen. Zudem nehmen unsere Darmbakterien Einfluss auf die Wirkung bestimmter Medikamente. Ein genaueres Verständnis dieser Organismen, die ihrer Anzahl nach gegenüber den Zellen unseres Körpers sogar in der Mehrheit sind, ist demnach nicht nur entscheidend für Patienten mit chronisch entzündlichen Erkrankungen des Darms (z. B. Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa), sondern für die Erhaltung unserer Gesundheit und unseres Wohlbefindens im Allgemeinen.

4.9 Wechselbeziehung Gehirn – Immunsystem

Heute wissen wir, dass unser Immunsystem nicht nur unser Wohlbefinden beeinflusst, sondern dass es auch in einer engen Beziehung mit verschiedenen psychischen und neurologischen Erkrankungen steht (Ambrósio et al. 2018; Ashwood et al. 2011; Filiano et al. 2016; Gupta et al. 1998; Jha et al. 2017; Liu et al. 2017; Na et al. 2014; Savino et al. 2020; Waisman et al. 2015). Dank verbesserter technischer Möglichkeiten (Schain & Kreisl 2017) konnte gezeigt werden, dass Entzündungen nicht mehr nur bei den klassischen immun-gesteuerten neurologischen Krankheiten (z. B. Multiple Sklerose oder Meningoenzephalitis) eine Rolle

spielen, sondern dass entzündliche Prozesse auch bei Störungen beteiligt sind, die man bisher nicht als entzündlich angesehen hat (Alzheimer, Parkinson, Huntington, Amyotrophe Lateralsklerose, Schlaganfall oder Schädel-Hirn-Trauma) (Degan et al. 2018; Khansari & Sperlagh 2012). Tatsächlich wirken sich nicht nur akute entzündliche Prozesse auf unsere Gefühle aus – wenn wir Fieber haben, fühlen wir uns müde, schlapp und ‚krank‘ –, sondern auch chronische subklinische entzündliche Prozesse (*low-level inflammation*) scheinen zum Beispiel mit Depressionen in einem Zusammenhang zu stehen (Milenkovic et al. 2019; Zhao & Liu 2019). Zu erwähnen wäre hier, dass die meist unterschätzten Zahnfleischentzündungen zu den häufigsten bakteriell-induzierten Entzündungskrankheiten überhaupt gehören, auch hier scheint es einen Zusammenhang mit Depressionen zu geben (Berk et al. 2013; Nascimento et al. 2018; Rosania et al. 2009). Selbst auf unser Sozialverhalten scheinen sich entzündliche Vorgänge auszuwirken. Der klassisch entzündungsfördernde Botenstoff IFN- γ zum Beispiel scheint anti-soziales Verhalten zu bewirken: „Meta-analysis of the transcriptomes of a range of organisms reveals that rodents, fish, and flies elevate IFN- γ /JAK-STAT-dependent gene signatures in a social context, suggesting that the IFN- γ signalling pathway could mediate a co-evolutionary link between social/aggregation behaviour and an efficient anti-pathogen response“ (Filiano et al. 2016, S. 425). Aus evolutionärer Sicht ist eine derartige Verhaltensänderung sinnvoll, denn erkrankte Individuen sollten sich isolieren, um andere nicht anzustecken. Doch das Verhältnis von Immunsystem und Psyche ist keine Einbahnstraße. Der umgekehrte Weg, nämlich der von der Psyche zum Immunsystem ist fast noch interessanter, aber kaum erforscht. Es gibt zahlreiche Hinweise darauf, dass sich psychoaktive Substanzen, z. B. Ayahuasca oder Kambô, auch auf unser Immunsystem auswirken (Dos Santos 2014; Dos Santos et al. 2011; Frecska et al. 2013; Hesselink & Winkelmann 2019; Majić et al. 2021; Schmidt et al. 2020; Szabo 2015; Szabo et al. 2014). Diese Substanzen entstammen meist regionalen Medizintraditionen und sind – zum Teil aus regulatorischen Gründen – trotz ihres vielversprechenden Potentials noch nicht ausreichend erforscht. Doch die Zusammenhänge zwischen Immunsystem und Psyche bieten ein vielversprechendes Untersuchungsgebiet, auf dem sich interdisziplinäre Ansätze zwischen biomedizinischer Grundlagenforschung und Psychologie besonders anbieten.

5 Fazit – Der Klempner und die Krankenschwester

Bereits im September 2019, also vor der aktuellen Pandemie warnte das *Global Preparedness Monitoring Board*, eine gemeinsame Initiative von Weltgesundheitsorganisation und Weltbank:

A rapidly spreading pandemic due to a lethal respiratory pathogen [...] poses additional preparedness requirements. Donors and multilateral institutions must ensure adequate investment in development of innovative vaccines and therapeutics, surge manufacturing capacity, broad-spectrum antivirals and appropriate non-pharmaceutical interventions. All countries must develop a system for immediately sharing sequences of any new pathogen for public health purposes, along with the means to share limited medical countermeasures across countries (Global Preparedness Monitoring Board 2019, S. 8).

Da irgendwo auf dieser Welt immer eine ansteckende Krankheit unerwartet ausbrechen kann (Kaufmann 2008, S. 280) und deshalb gilt „Nach der Pandemie ist vor der Pandemie“, bleibt zu hoffen, dass Pandemieforschung, Immunologie und Infektionsbiologie nachhaltig unterstützt werden und eine koordinierte Europäisierung auf diesen Fachgebieten eingeleitet wird, denn: „Das Buch der Infektionskrankheiten bleibt geöffnet, und es wird wohl immer offen bleiben“ (Kaufmann 2008, S. 280). Wichtig ist vor allem die Erkenntnis, dass Pandemien kein Naturphänomen sind. Der Mensch fördert das Entstehen neuer Krankheiten maßgeblich, etwa durch die Erschließung vormals unberührter Naturgebiete, die industrielle Massentierhaltung, den Klimawandel, die Verschmutzung der Gewässer, den generellen schlechten Gesundheitszustand ganzer Populationen, Antibiotikamissbrauch, mangelhafte Krankenhaushygiene, das Versagen öffentlicher Gesundheitsinstitutionen, sowie den internationalen Reise- und Warenverkehr (Buselmaier 2015, S. 27–28). In unserer globalisierten Welt ist auch das Entfernteste quasi vor unserer Haustür. Vorschnell ist auch der Reflex, immer auf die üblichen Verdächtigen zu zeigen: Der Slum in Indien, das kleine Dorf im afrikanischen Dschungel oder der chinesische Tiermarkt. Vielen dürfte nicht bewusst sein, dass auch z. B. Europa eine Brutstätte neu auftretender Krankheiten ist (*emerging disease hotspot*) (Jones et al. 2008; Morse et al. 2012), als Beispiel sei hier nur an die Bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE) erinnert. Bei Infektionskrankheiten zeigt sich am deutlichsten, dass die Grenzen zwischen Tieren und Menschen eine künstliche ist, hier sind dringend weitere Forschungsinitiativen auf dem Gebiet *One Health* erforderlich.

In letzter Zeit wurde der Weltöffentlichkeit zudem schmerzhaft bewusst, was es für Folgen hat, wenn populistische Regierungen sich über wissenschaftlich

fundierte Ratschläge hinwegsetzen und akademische Institutionen kaltstellen (Interlandi 2020). Tatsächlich sind biologische, soziale und ökonomische Verhältnisse untrennbar miteinander verknüpft (Hartmann 2020). So zeigt sich hier einmal mehr die politische Dimension von Gesundheit. Der tödlichste Feind der Infektionskrankheit ist das Dreigespann aus Hygiene, Aufklärung und Impfung. Ärzte und Krankenhäuser sind unverzichtbar, doch Kanalisation, Bildung, ausgewogene Ernährung und Prävention haben zusammen genommen sicherlich mehr Menschenleben gerettet. Unsere Anerkennung sollte demnach nicht nur dem medizinischen Personal gelten, sondern ebenso unserem Klempner und unserer Lehrerin. Gerade in Bezug auf Bildung und Wissenschaftskommunikation hat die aktuelle Pandemie Defizite erkennen lassen. Bereits Anfang 2019 erklärte die WHO Impfgegner zu einer der zehn größten Gefahren für die globale Gesundheit (Frühwein 2019). Die Impfgegnerschaft ist dabei kein neues Phänomen: „Alle Epidemien von der Pest im Mittelalter über die Cholera im 19. Jahrhundert bis zur Corona-Pandemie heute wurden von Desinformationen und Verschwörungstheorien begleitet“ (Reich 2020). Auf diesem Gebiet könnte es helfen, die Risikowahrnehmung weiter zu erforschen, um durch eine verbesserte Kommunikation die Akzeptanz notwendiger Maßnahmen im Gesundheitswesen zu erhöhen. Es ist bekannt, dass das Verständnis für statistische Zusammenhänge fehlt – die Anekdote besitzt daher mehr Schlagkraft –, und dass auch das Prinzip exponentieller Wachstums- und Verbreitungsprozesse nur schwer durch den menschlichen Geist erfasst werden kann (Kaufmann 2008, S. 308; Stöcker 2020). Erste Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass besonders Männer verstärkt angesprochen werden müssen (Galasso et al. 2020). Allerdings ist insgesamt wichtig, „eine Krisenkommunikation zu etablieren, die das Prinzip von Sorge und Solidarität als Grundelement betont und aufwertet. Und dabei eben auch die Verwundbarkeit und Bedürftigkeit von uns allen deutlich macht“ (Hahne 2020).

Auch wenn der Blick auf das individuelle Immunsystem zunächst den Eindruck erweckt, Gesundheit sei vor allem die Sache des Einzelnen, zeigt die Infektionsbiologie sehr schnell auf, dass Gesundheit ein globales Gemeinschaftsprodukt ist nicht nur von allen Menschen, sondern tatsächlich von allen Lebewesen zusammen:

Die Biosphäre lebt davon, dass alle an ihr Teilnehmenden ihre Interessen haben, die es vonseiten des Menschen zu respektieren gilt. Alles Lebende trägt zur Biosphäre bei und erhält etwas aus ihr. Das kognitive Imperium westlicher Prägung übersieht gern, dass auch wir Menschen in diesem Stoffwechsel aller Lebewesen leben. Stattdessen betrachten wir alles, was kein Mensch ist, als Ding, über das wir verfügen (Thadden).

Im Großen wie im Kleinen ist Gesundheit das Ergebnis einer fragilen Balance, einer gelungenen Zusammenarbeit zahlreicher Einzeleinheiten in einem ebenso

störepfindlichen wie komplexen Netzwerk, das unser Innerstes mit der Außenwelt verknüpft. Krankheiten begleiten den Menschen seit jeher, sie formten unsere politische und kulturelle Gemeinschaft. Sie sorgten aber als Störung im System auch dafür, dass sich Lebewesen in ihrem andauernden Abwehrkampf zu immer komplexeren Gebilden entwickelten, unter ihnen der Mensch selbst. Die Herausbildung von Antibiotikaresistenzen ist dabei nur eines der letzten Kapitel in dieser langen Geschichte, die ohne das Verständnis evolutionärer Prozesse kaum zu erfassen ist. So ist Gesundheit letztlich auch das Produkt unzähliger winziger Zufälle. Wenn Politik, Forschung und Gesellschaft an einem Strang ziehen, werden sich unglückliche Zufälle in Zukunft nicht mehr so tragisch auswirken. Denn die *schwarzen Schwäne* kommen häufiger vor, als man denkt; entscheidend ist deshalb, die Bedingungen so zu gestalten, dass ihr Auftreten verhindert wird oder schneller kontrolliert werden kann (Taleb 2007).

Literatur

- Aker, Frank/Cecil, James C. (1983): „The Influence of Disease upon European History“. In: *Military Medicine* 148(5), S. 441–446.
- Ambrósio, Gabriela/Kaufmann, Fernanda N./Manosso, Luana et al. (2018): „Depression and Peripheral Inflammatory Profile of Patients with Obesity“. In: *Psychoneuroendocrinology* 91, S. 132–141.
- Ashburn, Percy Moreau (1947): *The Ranks of Death: A Medical History of the Conquest of America*. New York: Coward-McCann.
- Ashraf, Nida/Kubat, Ryan C./Poplin, Victoria et al. (2020): „Re-drawing the Maps for Endemic Mycoses“. In: *Mycopathologia* 185(5), S. 843–865.
- Ashwood, Paul/Krakowiak, Paula/Hertz-Picciotto, Irva et al. (2011): „Altered T Cell Responses in Children with Autism“. In: *Brain, Behavior, and Immunity* 25(5), S. 840–849.
- Ball, Brianna/Langille, Morgan/Geddes-McAlister, Jennifer (2020): „Fun(gi)omics: Advanced and Diverse Technologies to Explore Emerging Fungal Pathogens and Define Mechanisms of Antifungal Resistance“. In: *mBio* 11(5), S. 1–18.
- Banerjee, Arinjay/Kulcsar, Kirsten/Misra, Vikram et al. (2019): „Bats and Coronaviruses“. In: *Viruses* 11(1), S. 41.
- Bastos-Soares, Erika A./Sousa, Rosa Maria O./Gómez, Ana Fidelina et al. (2020): „Single Domain Antibodies in the Development of Immunosensors for Diagnostics“. In: *International Journal of Biological Macromolecules* 165, S. 2244–2252.
- Benedictow, Ole J. (2005): „The Black Death. The Greatest Catastrophe Ever“. In: *History Today* 55(3), S. 42–49.
- Bergman, Aviv/Casadevall, Arturo/Dromer, Françoise (2010): „Mammalian Endothermy Optimally Restricts Fungi and Metabolic Costs“. In: *mBio* 1(5), S. 1–2.
- Berk, Michael/Williams, Lana J./Jacka, Felice N. et al. (2013): „So Depression Is an Inflammatory Disease, But Where Does the Inflammation Come From?“. In: *BMC Medicine* 11(1), S. 1–16.

- Bhandoola, Avinash/Peine, Michael/Rausch, Sebastian et al. (2013): „Stable T-bet+GATA-3+ Th1/Th2 Hybrid Cells Arise in vivo, Can Develop Directly from Naive Precursors, and Limit Immunopathologic Inflammation“. In: *PLoS Biology* 11(8), S. e1001633.
- Bidartondo, Martin I./Ellis, Christopher/Kauserud, Håvard et al. (2018): *State of the World's Fungi 2018. 9. Climate Change: Fungal Responses and Effects*. Kew, UK: Royal Botanic Gardens.
- Borrebaeck, Carl A. K./Ohlin, Mats (2002): „Antibody Evolution beyond Nature“. In: *Nature Biotechnology* 20(12), S. 1189 – 1190.
- Buchholz, Christian J./Hartmann, Jessica/Schüßler-Lenz, Martina et al. (2018): „CAR-T-Zell-Therapie: Aussichten und Risiken“. In: *Deutsches Ärzteblatt International* 115(7), S. 38 – 40.
- Buselmaier, Werner (2015): *Evolutionäre Medizin: Eine Einführung für Mediziner und Biologen*. Wiesbaden: Springer Fachmedien.
- Calisher, Charles H./Childs, James E./Field, Hume E. et al. (2006): „Bats: Important Reservoir Hosts of Emerging Viruses“. In: *Clinical Microbiology Reviews* 19(3), S. 531 – 545.
- Casadevall, Arturo/Kontoyiannis, Dimitrios P./Robert, Vincent et al. (2019): „On the Emergence of *Candida auris*: Climate Change, Azoles, Swamps, and Birds“. In: *mBio* 10(4), S. 1 – 7.
- Chakravarty, Rubel/Goel, Shreya/Cai, Weibo (2014): „Nanobody: The ‚Magic Bullet‘ for Molecular Imaging?“. In: *Theranostics* 4(4), S. 386 – 398.
- Chambouleyron, Rafael/Barbosa, Benedito Costa/Bombardi, Fernanda Aires et al. (2011): „Formidable Contagion: Epidemics, Work and Recruitment in Colonial Amazonia (1660 – 1750)“. In: *História, Ciências, Saúde-Manguinhos* 18(4), S. 987 – 1004.
- Chiu, Wen-Ta/Laporte, Ronald P./Wu, Jonathan (2020): „Determinants of Taiwan's Early Containment of COVID-19 Incidence“. In: *American Journal of Public Health* 110(7), S. 943 – 944.
- Clift, Charles (2019): *Review of Progress on Antimicrobial Resistance: Background and Analysis*. London: Chatham House.
- Cook, Noble David (1998): *Born to Die. Disease and New World Conquest, 1492 – 1650*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Cooke, Rachel (2020): „The Future is Fungal: Why the ‚Megascience‘ of Mycology Is on the Rise“. The Guardian. https://www.theguardian.com/science/2020/aug/23/the-future-is-fungal-why-the-megascience-of-mycology-is-on-the-rise?CMP=Share_AndroidApp_Other&fbclid=IwAR2D_b4dPC2pbMRBEQdCTr4s9-wN29K_inOzeBpqv4bmn7nZBGx-PuJWqA4, besucht am 3.11.2020.
- Cryan, John F./O'Riordan, Kenneth J./Cowan, Caitlin S. M. et al. (2019): „The Microbiota-Gut-Brain Axis“. In: *Physiological Reviews* 99(4), S. 1877 – 2013.
- Degan, Diana/Ornello, Raffaele/Tiseo, Cindy et al. (2018): „The Role of Inflammation in Neurological Disorders“. In: *Current Pharmaceutical Design* 24(14), S. 1485 – 1501.
- Dickerson, Harry W./Findly, Robert Craig (2017): „Vertebrate Adaptive Immunity – Comparative Insights from a Teleost Model“. In: *Frontiers in Immunology* 8, S. 1 – 7.
- Dinarello, Charles A. (2019): „The IL-1 Family of Cytokines and Receptors in Rheumatic Diseases“. In: *Nat Rev Rheumatol* 15(10), S. 612 – 632.
- Dos Santos, Rafael Guimarães (2014): „Immunological Effects of Ayahuasca in Humans“. In: *Journal of Psychoactive Drugs* 46(5), S. 383 – 388.

- Dos Santos, Rafael Guimarães/Valle, Marta/Bouso, José Carlos et al. (2011): „Autonomic, Neuroendocrine, and Immunological Effects of Ayahuasca“. In: *Journal of Clinical Psychopharmacology* 31(6), S. 717–726.
- Drake, Allison/Oxenham, Marc (2013): „Disease, Climate and the Peopling of the Americas“. In: *Historical Biology* 25(5–6), S. 565–597.
- Fang, Difeng/Zhu, Jinfang (2017): „Dynamic Balance between Master Transcription Factors Determines the Fates and Functions of CD4 T Cell and Innate Lymphoid Cell Subsets“. In: *Journal of Experimental Medicine* 214(7), S. 1861–1876.
- Filiano, Anthony J./Xu, Yang/Tustison, Nicholas J. et al. (2016): „Unexpected Role of Interferon-Gamma in Regulating Neuronal Connectivity and Social Behaviour“. In: *Nature* 535(7612), S. 425–429.
- Fisher, Matthew C./Henk, Daniel A./Briggs, Cheryl J. et al. (2012): „Emerging Fungal Threats to Animal, Plant and Ecosystem Health“. In: *Nature* 484(7393), S. 186–194.
- Flicker, Sabine/Zettl, Ines/Tillib, Sergei V. (2020): „Nanobodies – Useful Tools for Allergy Treatment?“. In: *Frontiers in Immunology* 11, S. 1–9.
- Frecska, Ede/Szabo, Attila/Winkelman, Michael J. et al. (2013): „A Possibly Sigma-1 Receptor Mediated Role of Dimethyltryptamine in Tissue Protection, Regeneration, and Immunity“. In: *Journal of Neural Transmission* 120(9), S. 1295–1303.
- Frith, John (2012): „The History of Plague – Part 1. The Three Great Pandemics“. In: *Journal of Military and Veterans' Health* 20(2), S. 11–16.
- Fritsch, Julia/Abreu, Maria T. (2019): „The Microbiota and the Immune Response: What Is the Chicken and What Is the Egg?“. In: *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* 29(3), S. 381–393.
- Frühwein, Markus (2019): „Impfgegner – eine globale Bedrohung“. *Ärztliches Journal*. <https://www.aerztliches-journal.de/medizin/allgemein-medizin/impfgegner-eine-globale-bedrohung/9c74814e96ee2103c61eb51bdef2c63a/>, besucht am 11.11.2020.
- Galasso, Vincenzo/Pons, Vincent/Profeta, Paola et al. (2020): „Gender Differences in COVID-19 Related Attitudes and Behavior: Evidence from a Panel Survey in Eight OECD Countries“ [Working Paper]. Bureau Of Economic Research. https://www.nber.org/system/files/working_papers/w27359/w27359.pdf. [unver. Manuskript].
- Garcia-Solache, Monica A./Casadevall, Arturo (2010): „Global Warming Will Bring New Fungal Diseases for Mammals“. In: *mBio* 1(1), S. 1–3.
- Global Preparedness Monitoring Board (2019): *A World at Risk: Annual Report on Global Preparedness for Health Emergencies*. Genf: World Health Organization, https://apps.who.int/gpmb/assets/annual_report/GPMB_annualreport_2019.pdf, besucht am 11.2.2021.
- Golkar, Zhabiz/Bagasra, Omar/Pace, Donald Gene (2014): „Bacteriophage Therapy: A Potential Solution for the Antibiotic Resistance Crisis“. In: *The Journal of Infection in Developing Countries* 8(02), S. 129–136.
- Gomaa, Eman Zakaria (2020): „Human Gut Microbiota/Microbiome in Health and Diseases: A Review“. In: *Antonie van Leeuwenhoek*, S. 1–22.
- Gordillo Altamirano, Fernando L./Barr, Jeremy J. (2021): „Unlocking the Next Generation of Phage Therapy: The Key Is in the Receptors“. In: *Current Opinion in Biotechnology* 68, S. 115–123.

- Greenspan, Sasha E./Bower, Deborah S./Roznik, Elizabeth A. et al. (2017): „Infection Increases Vulnerability to Climate Change via Effects on Host Thermal Tolerance“. In: *Scientific Reports* 7(1), S. 1–10.
- Gupta, Sudhir/Aggarwal, Sudeepta/Rashanravan, Babek et al. (1998): „Th1- and Th2-like Cytokines in CD4+ and CD8+ T Cells in Autism“. In: *Journal of Neuroimmunology* 85(1), S. 106–109.
- Hahne, Helen (2020): „Corona-Regeln: ‚Männer reagieren auf Unsicherheit oft mit rebellischem Gebaren‘“. https://ze.tt/darum-nehmen-maenner-die-corona-pandemie-nicht-so-ernst-wie-frauen-maennlichkeitsideale-studie-gefahr-gesundheitsrisiko/?utm_campaign=ref&utm_content=zett_zon_teaser_teaser_x&utm_medium=fix&utm_source=zon_zettaudev_int&wt_zmc=fix.int.zettaudev.zon.ref.zett.zon_teaser.teaser.x, besucht am 3.11.2020.
- Han, Emeline/Chiou, Shu-Ti/McKee, Martin et al. (2020): „The Resilience of Taiwan’s Health System to Address the COVID-19 Pandemic“. In: *EclinicalMedicine* 24, S. 100437.
- Han, Hui-Ju/Wen, Hong-ling/Zhou, Chuan-Min et al. (2015): „Bats as Reservoirs of Severe Emerging Infectious Diseases“. In: *Virus Research* 205, S. 1–6.
- Harmsen, Michiel M./De Haard, Hans J. (2007): „Properties, Production, and Applications of Camelid Single-domain Antibody Fragments“. In: *Applied Microbiology and Biotechnology* 77(1), S. 13–22.
- Hartmann, Jessica/Schübler-Lenz, Martina/Bondanza, Attilio et al. (2017): „Clinical Development of CAR T Cells – Challenges and Opportunities in Translating Innovative Treatment Concepts“. In: *EMBO Molecular Medicine* 9(9), S. 1183–1197.
- Hartmann, Kathrin (2020): „Wir können einpacken!“ Interview. Die Corona-Pandemie hängt eng mit dem Kapitalismus, der Agrar-Industrie und dem Raubbau an der Natur zusammen, sagt der Epidemiologe und Biologe Rob Wallace“. Der Freitag. <https://www.freitag.de/autoren/der-freitag/wir-koennen-einpacken>, besucht am 3.11.2020.
- Helmstetter, Caroline/Flossdorf, Michael/Peine, Michael et al. (2015): „Individual T Helper Cells Have a Quantitative Cytokine Memory“. In: *Immunity* 42(1), S. 108–122.
- Hesselink, Jan M. Keppel/Winkelman, Michael (2019): „Vaccination with Kambo Against Bad Influences: Processes of Symbolic Healing and Ecotherapy“. In: *The Journal of Transpersonal Psychology* 51(1), S. 28–49.
- Holmes, Aleah/Finger, Carson/Morales-Scheihing, Diego et al. (2020): „Gut Dysbiosis and Age-related Neurological Diseases; an Innovative Approach for Therapeutic Interventions“. In: *Translational Research* 226, S. 39–56.
- Huremović, Damir (2019): „Brief History of Pandemics (Pandemics Throughout History)“. In: Damir Huremović (Hrsg.): *Psychiatry of Pandemics. A Mental Health Response to Infection Outbreak*. Cham: Springer, S. 7–35.
- Hyde, Kevin D./Al-Hatmi, Abdullah M. S./Andersen, Birgitte et al. (2018): „The World’s Ten Most Feared Fungi“. In: *Fungal Diversity* 93(1), S. 161–194.
- Inda, María Eugenia/Broset, Esther/Lu, Timothy K. et al. (2019): „Emerging Frontiers in Microbiome Engineering“. In: *Trends in Immunology* 40(10), S. 952–973.
- Interlandi, Jeneen (2020): „When Science Is Pushed Aside“. The New York Times. <https://www.nytimes.com/2020/10/16/opinion/trump-covid-public-health.html>, besucht am 3.11.2020.
- Japanische Gesellschaft für Immunologie (2011): *Das faszinierende Immunsystem. Wie es deinen Körper schützt!* Freiburg: Pelz Verlag.

- Jha, Manish K./Minhajuddin, Abu/Gadad, Bharathi S. et al. (2017): „Can C-reactive Protein Inform Antidepressant Medication Selection in Depressed Outpatients? Findings from the CO-MED Trial“. In: *Psychoneuroendocrinology* 78, S. 105–113.
- Jones, Kate E./Patel, Nikkita G./Levy, Marc A. et al. (2008): „Global Trends in Emerging Infectious Diseases“. In: *Nature* 451(7181), S. 990–993.
- Kaufmann, Stefan H. E. (2021): *Impfen. Grundlagen, Wirkung, Risiken. Serie Wissen*. München: C.H. Beck Verlag.
- Kaufmann, Stefan H.E. (2008): *Wächst die Seuchengefahr? Globale Epidemien und Armut: Strategien zur Seucheneindämmung in einer vernetzten Welt*. Frankfurt am Main: Fischer.
- Kaufmann, Stefan H.E. (2016): „Wächst die Seuchengefahr – ein Update“. In: Klaus Wiegand (Hrsg.): *Mut zur Nachhaltigkeit: 12 Wege in die Zukunft*. Frankfurt am Main: Fischer, S. 403–440.
- Kaufmann, Stefan H.E. (2017): „Emil von Behring: Translational Medicine at the Dawn of Immunology“. In: *Nature Reviews Immunology* 17(6), S. 341–343.
- Kaufmann, Stefan H.E. (2019a): „Highly Affordable Vaccines Are Critical for Our Continued Efforts to Reduce Global Childhood Mortality“. In: *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 15(11), S. 2660–2665.
- Kaufmann, Stefan H.E. (2019b): „Immunology’s Coming of Age“. In: *Frontiers in Immunology* 10, S. 1–13.
- Kaufmann, Stefan H.E. (2020): „Immunologie“. In: Sebastian Suerbaum/Gerd-Dieter Burchard/Stefan H.E. Kaufmann/Thomas F. Schulz (Hrsg.): *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. Berlin & Heidelberg: Springer, 9. Aufl., S. 35–115.
- Kaufmann, Stefan H.E./Winau, Florian (2005): „From Bacteriology to Immunology: The Dualism of Specificity“. In: *Nature Immunology* 6(11), S. 1063–1066.
- Khansari, Parto S./Sperlagh, Beata (2012): „Inflammation in Neurological and Psychiatric Diseases“. In: *Inflammopharmacology* 20(3), S. 103–107.
- Khodabakhsh, Farnaz/Behdani, Mahdi/Rami, Abbas et al. (2019): „Single-Domain Antibodies or Nanobodies: A Class of Next-Generation Antibodies“. In: *International Reviews of Immunology* 37(6), S. 316–322.
- Kijanka, Marta/Dorresteijn, Bram/Oliveira, Sabrina et al. (2015): „Nanobody-based Cancer Therapy of Solid Tumors“. In: *Nanomedicine* 10(1), S. 161–174.
- King, Andrew M./Reid-Yu, Sarah A./Wang, Wenliang et al. (2014): „Aspergillomarasmine A Overcomes Metallo- β -lactamase Antibiotic Resistance“. In: *Nature* 510(7506), S. 503–506.
- Konturek, Peter C./Zopf, Yurdagül (2016): „Darmmikrobiom und Psyche: der Paradigmenwechsel im Konzept der Hirn-Darm-Achse“. In: *MMW – Fortschritte der Medizin* 158(S4), S. 12–16.
- Kotas, Maya E/Medzhitov, Ruslan (2015): „Homeostasis, Inflammation, and Disease Susceptibility“. In: *Cell* 160(5), S. 816–827.
- Krangel, Michael S. (2009): „Mechanics of T Cell Receptor Gene Rearrangement“. In: *Current Opinion in Immunology* 21(2), S. 133–139.
- Larsson, D. G. Joakim/Tiedje, James M./Smalla, Kornelia et al. (2020): „Editorial: The Environmental Dimension of Antibiotic Resistance“. In: *FEMS Microbiology Ecology* 96(8), S. 1–2.

- Laxminarayan, Ramanan/Van Boeckel, Thomas/Frost, Isabel et al. (2020): „The Lancet Infectious Diseases Commission on Antimicrobial Resistance: 6 Years Later“. In: *The Lancet Infectious Diseases* 20(4), S. e51–e60.
- Lecocq, Quentin/De Vlaeminck, Yannick/Hanssens, Heleen et al. (2019): „Theranostics in Immuno-oncology Using Nanobody Derivatives“. In: *Theranostics* 9(25), S. 7772–7791.
- Lee, Tsung-Ling (2020): „Legal Preparedness as Part of COVID-19 Response: The First 100 Days in Taiwan“. In: *BMJ Global Health* 5(5), S. e002608.
- Li, Dan/Li, Xue/Zhou, Wei-Lin et al. (2019): „Genetically Engineered T Cells for Cancer Immunotherapy“. In: *Signal Transduction and Targeted Therapy* 4(1), S. 1–17.
- Liu, Yongkang/Huang, He (2017): „Expression of Single-domain Antibody in Different Systems“. In: *Applied Microbiology and Biotechnology* 102(2), S. 539–551.
- Liu, Yun-Zi/Wang, Yun-Xia/Jiang, Chun-Lei (2017): „Inflammation: The Common Pathway of Stress-Related Diseases“. In: *Frontiers in Human Neuroscience* 11, S. 1–11.
- Lucas, D./Badia-Fabregat, M./Vicent, T. et al. (2016): „Fungal Treatment for the Removal of Antibiotics and Antibiotic Resistance Genes in Veterinary Hospital Wastewater“. In: *Chemosphere* 152, S. 301–308.
- MacKenzie, Debora (2020): *COVID-19. The Pandemic that Never Should Have Happened, And How to Stop the Next One*. London: Hachette Books.
- Magadan, Susana/Sunyer, Oriol J./Boudinot, Pierre (2015): „Unique Features of Fish Immune Repertoires: Particularities of Adaptive Immunity within the Largest Group of Vertebrates“. In: *Results and Problems in Cell Differentiation* 57, S. 235–264.
- Majić, Tomislav/Sauter, Meike/Bermpohl, Felix et al. (2021): „Connected to the spirit of the frog: An Internet-based survey on Kambô, the secretion of the Amazonian Giant Maki Frog (*Phyllomedusa bicolor*): Motivations for use, settings and subjective experiences“. In: *Journal of Psychopharmacology*, S. 026988112199155.
- Martin, Michael J./Thottathil, Sapna E./Newman, Thomas B. (2015): „Antibiotics Overuse in Animal Agriculture: A Call to Action for Health Care Providers“. In: *American Journal of Public Health* 105(12), S. 2409–2410.
- Martinelli, Cosimo/Reichhart, Jean-Marc (2005): „Evolution and Integration of Innate Immune Systems from Fruit Flies to Man: Lessons and Questions“. In: *Journal of Endotoxin Research* 11(4), S. 243–248.
- Mazareanu, E. (2020): „Global Air Traffic – Scheduled Passengers 2004–2021“. Statista. <https://www.statista.com/statistics/564717/airline-industry-passenger-traffic-globally/>, besucht am 24.11.2020.
- Merlot, Julia (2020): „Corona-Faktencheck: Das Pandemie-Planspiel“. Der Spiegel. <https://www.spiegel.de/wissenschaft/medizin/coronavirus-was-der-rki-katastrophenplan-aus-2012-mit-der-echten-pandemie-zu-tun-hat-a-8d0820ca-95a7-469b-8a6a-074d940543d6>, besucht am 3.11.2020.
- Milenkovic, Vladimir M./Stanton, Evan H./Nothdurfter, Caroline et al. (2019): „The Role of Chemokines in the Pathophysiology of Major Depressive Disorder“. In: *International Journal of Molecular Sciences* 20(9), S. 2283.
- Moradi, Azita/Pourseif, Mohammad M./Jafari, Behzad et al. (2020): „Nanobody-based Therapeutics against Colorectal Cancer: Precision Therapies Based on the Personal Mutanome Profile and Tumor Neoantigens“. In: *Pharmacological Research* 156, S. 104790.
- Morse, Stephen S./Mazet, Jonna A. K./Woolhouse, Mark et al. (2012): „Prediction and Prevention of the Next Pandemic Zoonosis“. In: *The Lancet* 380(9857), S. 1956–1965.

- Müller, Viktor/de Boer, Rob J./Bonhoeffer, Sebastian et al. (2018): „An evolutionary perspective on the systems of adaptive immunity“. In: *Biological Reviews* 93(1), S. 505–528.
- Muyldermans, Serge (2013): „Nanobodies: Natural Single-Domain Antibodies“. In: *Annual Review of Biochemistry* 82(1), S. 775–797.
- Na, Kyoung-Sae/Jung, Han-Yong/Kim, Yong-Ku (2014): „The Role of Pro-inflammatory Cytokines in the Neuroinflammation and Neurogenesis of Schizophrenia“. In: *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 48, S. 277–286.
- Nascimento, Gustavo G./Gastal, Márcia T./Leite, Fábio R. M. et al. (2018): „Is There an Association between Depression and Periodontitis? A Birth Cohort Study“. In: *Journal of Clinical Periodontology* 46(1), S. 31–39.
- Nijssingh, Niels/Larsson, D. G. Joakim/de Fine Licht, Karl et al. (2020): „Justifying Antibiotic Resistance Interventions: Uncertainty, Precaution and Ethics“. In: Euzebiusz Jamrozik/Michael Selgelid (Hrsg.): *Ethics and Drug Resistance: Collective Responsibility for Global Public Health*. Cham: Springer International, S. 357–375.
- Nijssingh, Niels/Munthe, Christian/Larsson, D. G. Joakim (2019): „Managing Pollution from Antibiotics Manufacturing: Charting Actors, Incentives and Disincentives“. In: *Environmental Health* 18(1), S. 1–17.
- Nowoshilow, Sergej/Schloissnig, Siegfried/Fei, Ji-Feng et al. (2018): „The Axolotl Genome and the Evolution of Key Tissue Formation Regulators“. In: *Nature* 554(7690), S. 50–55.
- O’Neill, Jim (2016): *Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations*. London: Review on Antimicrobial Resistance.
- OIE (2015): *Biological Threat Reduction Strategy: Strengthening Global Biological Security*. Paris: World Organisation for Animal Health (OIE).
- Onchi, Yosuke/Ihara, Kensaku (2020): „Coronavirus. Seoul and Taipei Show the World How to Contain Pandemics“. *Nikkei Asia*. <https://asia.nikkei.com/Spotlight/Coronavirus/Seoul-and-Taipei-show-the-world-how-to-contain-pandemics>, besucht am 10.10.2020.
- Pandemic Action Network/ONE/PATH et al. (2020): *Break The Cycle of Panic and Neglect: Preventing the Next Pandemic*. <https://pandemicactionnetwork.org/wp-content/uploads/2020/05/Break-the-Cycle-of-Panic-and-Neglect-Preventing-the-Next-Pandemic-1.pdf>. [unver. Manuskript].
- Park, Alice (2014): „Here’s What You Use to Fight Antibiotic Resistant Bacteria“. *Time*. <https://time.com/2922389/antibiotic-resistant-bacteria/>, besucht am 11.11.2020.
- Park, Sangchul/Choi, Gina Jeehyun/Ko, Haksoo (2020): „Information Technology–Based Tracing Strategy in Response to COVID-19 in South Korea – Privacy Controversies“. In: *Jama* 323(21), S. 2129.
- Pathak, Ayush/Kett, Steve/Marvasi, Massimiliano (2019): „Resisting Antimicrobial Resistance: Lessons from Fungus Farming Ants“. In: *Trends in Ecology & Evolution* 34(11), S. 974–976.
- Peine, Michael/Marek, Roman M./Löhning, Max (2016): „IL-33 in T Cell Differentiation, Function, and Immune Homeostasis“. In: *Trends in Immunology* 37(5), S. 321–333.
- Petrovic Fabijan, Aleksandra/Lin, Ruby C. Y./Ho, Josephine et al. (2020): „Safety of Bacteriophage Therapy in Severe *Staphylococcus aureus* Infection“. In: *Nature Microbiology* 5(3), S. 465–472.
- Peyron, Ivan/Kizlik-Masson, Claire/Dubois, Marie-Daniéla et al. (2020): „Camelid-derived Single-chain Antibodies in Hemostasis: Mechanistic, Diagnostic, and Therapeutic

- Applications“. In: *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* 4(7), S. 1087–1110.
- Qureshi, Irfan A./Mehler, Mark F. (2013): „Towards a ‚Systems‘-level Understanding of the Nervous System and Its Disorders“. In: *Trends in Neurosciences* 36(11), S. 674–684.
- Radbruch, Andreas (2020): „Cell Sorting in Immunological Memory and the Past, Present and Future of Immunology“. <https://www.flowcytometry-news.com/category/edito/2020/04/07/cell-sorting-in-immunological-memory-and-the-past-present-and-future-of-immunology-interview-with-prof-dr-andreas-radbruch-scientific-director-german-rheumatism-research-centre-drzf/>, besucht am 05.05.2021.
- Rahimzadeh, Golnar/Gill, Pooria/Saeedi, Majid et al. (2020): „Evaluation of Bacteriophage Products Against Burn Wound Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Infections“. In: *Wound Medicine* 28, S. 100182.
- Ramos, Alice Abreu/Prata-Sena, Maria/Castro-Carvalho, Bruno et al. (2015): „Potential of Four Marine-derived Fungi Extracts as Anti-proliferative and Cell Death-inducing Agents in Seven Human Cancer Cell Lines“. In: *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 8(10), S. 798–806.
- Reich, Stephan (2020): „Pandemien: ‚Wir erleben mit Corona ein D ej -vu‘“. Zeit Online. <https://www.zeit.de/wissen/gesundheit/2020-10/pandemien-corona-spanische-grippe-pest-cholera-schutzmassnahmen-geschichte/komplettansicht>, besucht am 10.10.2020.
- Robert, Vincent A/Casadevall, Arturo (2009): „Vertebrate Endothermy Restricts Most Fungi as Potential Pathogens“. In: *The Journal of Infectious Diseases* 200(10), S. 1623–1626.
- Rosania, Amy E./Low, Kathryn G./McCormick, Cheryl M. et al. (2009): „Stress, Depression, Cortisol, and Periodontal Disease“. In: *Journal of Periodontology* 80(2), S. 260–266.
- Sasmita, Andrew Octavian (2019): „Modification of the Gut Microbiome to Combat Neurodegeneration“. In: *Reviews in the Neurosciences* 30(8), S. 795–805.
- Savino, Rosa/Carotenuto, Marco/Polito, Anna Nunzia et al. (2020): „Analyzing the Potential Biological Determinants of Autism Spectrum Disorder: From Neuroinflammation to the Kynurenine Pathway“. In: *Brain Sciences* 10(9), S. 631.
- Schain, Martin/Kreisl, William Charles (2017): „Neuroinflammation in Neurodegenerative Disorders – A Review“. In: *Current Neurology and Neuroscience Reports* 17(25), S. 1–11.
- Schießl, Michaela (2020): „Reserveantibiotika in Tierhaltung: Steak oder Leben“. Der Spiegel. <https://www.spiegel.de/wirtschaft/steak-oder-leben-a-d77c3a88-8850-4d20-9484-563220b3bca8>, besucht am 3.11.2020.
- Schmidt, Timo Torsten/Reiche, Simon/Hage, Caroline L. C. et al. (2020): „Acute and Subacute Psychoactive Effects of Kamb , the Secretion of the Amazonian Giant Maki Frog (*Phyllomedusa bicolor*): Retrospective Reports“. In: *Scientific Reports* 10(1), S. 1–11.
- Seyedmousavi, Seyedmojtaba/Bosco, Sandra de M. G./de Hoog, Sybren et al. (2018): „Fungal Infections in Animals: A Patchwork of Different Situations“. In: *Medical Mycology* 56(Suppl. 1), S. S165-S187.
- Sherwin, Eoin/Rea, Kieran/Dinan, Timothy G. et al. (2016): „A Gut (Microbiome) Feeling about the Brain“. In: *Current Opinion in Gastroenterology* 32(2), S. 96–102.
- Singer, Andrew C./Kirchhelle, Claas/Roberts, Adam P. (2020): „(Inter)nationalising the antibiotic research and development pipeline“. In: *The Lancet Infectious Diseases* 20(2), S. e54-e62.
- Singh, Anurag K./McGuirk, Joseph P. (2020): „CAR T Cells: Continuation in a Revolution of Immunotherapy“. In: *The Lancet Oncology* 21(3), S. e168-e178.

- Stöcker, Christian (2020): „Corona: Die Psychologie der Unvernunft“. Der Spiegel. <https://www.spiegel.de/wissenschaft/mensch/corona-die-psychologie-der-unvernunft-kolumne-a-6de180be-d04b-4351-8359-b25d4c71b82d>, besucht am 3. 11. 2020.
- Stockwell, V. O./Duffy, B. (2012): „Use of Antibiotics in Plant Agriculture“. In: *Revue Scientifique et Technique de l'OIE* 31(1), S. 199 – 210.
- Summers, Jennifer/Cheng, Hao-Yuan/Lin, Hsien-Ho et al. (2020): „Potential Lessons from the Taiwan and New Zealand Health Responses to the COVID-19 Pandemic“. In: *The Lancet Regional Health – Western Pacific*, S. 100044.
- Szabo, Attila (2015): „Psychedelics and Immunomodulation: Novel Approaches and Therapeutic Opportunities“. In: *Frontiers in Immunology* 6, S. 1 – 11.
- Szabo, Attila/Kovacs, Attila/Frecska, Ede et al. (2014): „Psychedelic N,N-Dimethyltryptamine and 5-Methoxy-N,N-Dimethyltryptamine Modulate Innate and Adaptive Inflammatory Responses through the Sigma-1 Receptor of Human Monocyte-derived Dendritic Cells“. In: *PLOS ONE* 9(8), S. e106533.
- Taleb, Nassim Nicholas (2007): *The Black Swan: The Impact of the Highly Improbable*. New York, NY: Random House.
- Thadden, Elisabeth von (2020): „Andreas Weber: 'Wir betrachten alles, was kein Mensch ist, als Ding'“. Zeit Online. <https://www.zeit.de/kultur/2020-11/andreas-weber-coronavirus-natur-biologie-tiere-philosophie>, besucht am 14. 11. 2020.
- United Nations Environment Programme and International Livestock Research Institute (2020): *Preventing the Next Pandemic: Zoonotic Diseases and How to Break the Chain of Transmission*. Nairobi, Kenya: UNEP.
- Uzma, Fazilath/Mohan, Chakrabhavi D./Hashem, Abeer et al. (2018): „Endophytic Fungi – Alternative Sources of Cytotoxic Compounds: A Review“. In: *Frontiers in Pharmacology* 9, S. 1 – 37.
- Waisman, Ari/Liblau, Roland S./Becher, Burkhard (2015): „Innate and adaptive immune responses in the CNS“. In: *The Lancet Neurology* 14(9), S. 945 – 955.
- Wan, Xing/Hendrix, Hanne/Skurnik, Mikael et al. (2021): „Phage-based Target Discovery and Its Exploitation towards Novel Antibacterial Molecules“. In: *Current Opinion in Biotechnology* 68, S. 1 – 7.
- Wang, Andrew/Luan, Harding H./Medzhitov, Ruslan (2019): „An Evolutionary Perspective on Immunometabolism“. In: *Science* 363(6423), S. eaar3932.
- Wang, C. Jason/Ng, Chun Y./Brook, Robert H. (2020): „Response to COVID-19 in Taiwan. Big Data Analytics, New Technology, and Proactive Testing“. In: *Jama* 323(14), S. 1341.
- Wittebole, Xavier/De Rook, Sophie/Opal, Steven M. (2013): „A Historical Overview of Bacteriophage Therapy as an Alternative to Antibiotics for the Treatment of Bacterial Pathogens“. In: *Virulence* 5(1), S. 226 – 235.
- World Health Organization (2005): „International Health Regulations“. World Health Organization. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/international-health-regulations>, besucht am 11. 11. 2020.
- Wu, Wei-Kai/Liou, Jyh-Ming/Hsu, Cheng-Chih et al. (2020): „Pandemic Preparedness in Taiwan“. In: *Nature Biotechnology* 38(8), S. 932 – 933.
- Xu, Ling/Pegu, Amarendra/Rao, Ercole et al. (2017): „Trispecific Broadly Neutralizing HIV Antibodies Mediate Potent SHIV Protection in Macaques“. In: *Science* 358(6359), S. 85 – 90.

Zhao, Guoqing/Liu, Xiaohua (2019): „Neuroimmune Advance in Depressive Disorder“. In: Yiru Fang (Hrsg.): *Depressive Disorders: Mechanisms, Measurement and Management*. Singapur: Springer, S. 85–98.

Zhu, Lichen/Yang, Xiaomei/Zhong, Dani et al. (2020): „Single-Domain Antibody-Based TCR-Like CAR-T: A Potential Cancer Therapy“. In: *Journal of Immunology Research* 2020, S. 1–8.