

WIESO SIND EIGENTLICH PARASITEN SCHÄDLICH
UND IHRE WIRTE ANFÄLLIG?
PAUL SCHMID-HEMPEL

Einleitung

Wieso ist das Pockenvirus (*Orthopox variola*, *Variola major*) eine Geißel der Menschheit, das in 30–35% der Fälle fatal ist und geschätzte 60 Millionen Menschen in Europa getötet hat, während das nahe verwandte Alastrim-Virus (*Variola minor*) lediglich in wenigen Prozent der Fälle tödlich ist? Und wieso verläuft eine Infektion durch das Grippevirus (Influenza A) für die meisten Menschen eher harmlos, während es für einige Betroffene zu schweren Komplikationen und zum Tod führen kann? Wieso also sind einige Erreger enorm schädlich und andere nur unangenehm, und wieso unterscheiden sich Wirte in ihrer Fähigkeit, eine Infektion zu überleben? Dies sind fundamentale Fragen im Zusammenhang mit der Untersuchung von Interaktionen zwischen Wirten und ihren Parasiten.

Die meisten Antworten werden durch das Studium der zugrunde liegenden biochemischen und molekularen Prozesse gesucht. Es sind Fragen wie: Welche Stoffwechselwege werden betroffen, welche Gene werden aktiviert, wie erfolgt eine Immunabwehr gegen ein eindringendes Virus? Das Verständnis dieser Vorgänge ist zweifelsohne außerordentlich wichtig, um die unterschiedlichen Effekte von Parasiten auf ihre Wirte zu verstehen. Zum Beispiel unterscheidet sich das Grippevirus vom viel harmloseren Schnupfenvirus durch den Besitz gewisser Gene, den sogenannten Virulenzfaktoren. Diese Gene sind verantwortlich für die Kodierung von Proteinen, welche wiederum die Stoffwechselmaschine des Wirts so beeinflussen, dass Lungengewebe zerstört wird. Die Zerstörung des Lungengewebes wiederum führt entweder zu sekundären Infektionen durch andere Pathogene, oder es kann zum unkontrollierten Ausfluss von Flüssigkeit aus den Zellen kommen, so dass der betroffene Wirt buchstäblich in seinem eigenen Wasser ertrinkt. Diese Mechanismen werden heute mit den rasch wachsenden Methoden und Techniken der

Vortrag gehalten am Wissenschaftskolleg zu Berlin am 6. Dezember 2006.

Molekularbiologie und Biochemie immer besser verstanden. Sie lassen uns verstehen, dass die subtilen Wege, welche Parasiten gefunden haben, um ihren Wirt auszubeuten, ihn zu manipulieren oder seine Immunantwort zu korrumpieren, einer der Schlüssel zur Beantwortung der eingangs gestellten Fragen sind.

Dennoch bleibt eine genauso fundamentale Frage unbeantwortet: Falls es diese Gene und die dazugehörigen Wirkungen auf den Wirt sind, welche einen Parasiten schädlich machen – wieso sind diese Gene da? Wieso hat der Parasit nicht eine alternative Genausstattung, welche weit weniger (oder auch weit mehr) schädlich ist? In anderen Worten: Wieso ist ein gewisser Grad an Schädlichkeit (Virulenz) im Verlaufe der Evolution entstanden? In der Tat können wir sehen, dass solche Pathogenizität im Laufe der Evolution neu entstehen kann. Das Choleraerkeim (*Vibrio cholerae*), zum Beispiel, kommt im Meer vor und besiedelt Zooplankton und Krebse; es kann sich auch an Pflanzenoberflächen festmachen. Aus dem Vergleich des Erbmateriells zeigt sich, dass virulente (schädliche) Stämme von *V. cholerae* durch den Transfer von Virulenzfaktoren entstehen, welche via Phagen (Viren) von anderen Bakterien in das Erbgut von *V. cholerae* eingeschleust werden. Mehrere solche Transfers von Genmaterial kann ein hochgefährliches Cholera-Pathogen entstehen lassen, welches in lokalen Epidemien zu Tausenden von Todesfällen führen kann und Millionenverluste für die betreffende Wirtschaft verursacht. Cholera ist eine der gefährlichsten Krankheiten, speziell in Gebieten mit niedrigen Hygienestandards und Mangelernährung. Doch: Wieso ist diese neue Genkombination erfolgreich gewesen, statt gleich wieder zu verschwinden? Was also ist der Selektionswert einer hohen Virulenz für *V. cholerae*? Leider sind wir noch nicht in der Lage, alle diese Fragen erschöpfend zu beantworten, auch nicht im Falle von Cholera. Es gibt jedoch einige, modellhafte Ansätze, welche zumindest einen Teil dieser Fragen beantworten hilft. Von diesen Ansätzen soll hier die Rede sein.

Die evolutionäre Theorie der Virulenz

Um zu verstehen, wieso ein Pathogen im Sinne seiner Evolution eine schädliche Wirkung entfaltet, muss man deshalb nach den Vor- und Nachteilen eines bestimmten Grades an „Virulenz“ fragen. Nach allem, was wir wissen und von der belebten Natur verstehen, sind diese Vor- und Nachteile in der „Währung“ des unmittelbaren Erfolgs des Parasiten, seiner Darwin'schen Fitness, zu messen. Doch was macht den Erfolg eines Parasiten aus, was bestimmt seine Fitness? Oft hört und liest man, dass ein guter und angepasster Parasit sei-

nen Wirt nicht umbringen soll, da er anderenfalls seine eigene Lebensgrundlage zerstört. Doch dieses scheinbar plausible Argument hält einer sogar nur oberflächlichen Überprüfung nicht stand. Das Argument beruht nämlich darauf, dass sich alle Parasiten gewissermaßen eine „Zurückhaltung“ auferlegen, um den Wirt zu schonen. Doch es gibt keinen automatischen Mechanismus der Natur, welcher verhindern würde, dass eine konkurrierende Variante desselben Parasiten nicht zu einem weit gefährlicheren Pathogen mutierte, und sofern es damit einen höheren Erfolg erzielen würde als die zurückhaltendere Variante, sich diese höhere Virulenz im weiteren Verlauf der Evolution auch durchsetzen würde. Wiederum sind wir also bei der Frage, welchen Nutzen ein Parasit aus seiner Virulenz zieht?

Um dies zu verstehen, muss man den Lebenszyklus (die *Life history*) eines Parasiten anschauen. Dieser besteht aus Infektion, Wachstum und Replikation im Wirt und anschließender Transmission (Weitergabe) an einen neuen Wirt. Es sind insbesondere die beiden Komponenten des Wachstums und der Vermehrung innerhalb des Wirts einerseits und der Transmission andererseits, welche hier von Bedeutung sind. Zu Beginn der 1980er Jahre wurden neue Konzepte entwickelt, welche davon ausgehen, dass ein Parasit sich innerhalb des Wirts vermehrt, dadurch den Wirt schädigt (also Virulenz auslöst), aber damit gleichzeitig viele Nachkommen produzieren kann, was seine Chancen auf die weitere Transmission (Infektion des nächsten Wirts) erhöht^{1,2}. In anderen Worten, ein Parasit, der sich rasch im Wirt vermehrt unter Inkaufnahme hoher Virulenz, wird viele Nachkommen produzieren, welche dann auch zahlreich auf den neuen Wirt übergehen können. Er würde damit seine weniger virulente Variante hinter sich lassen. Falls dies zuträfe, würde dies bedeuten, dass alle Parasiten virulent sein sollten – eine theoretische Voraussage, die so offensichtlich nicht mit der Beobachtung übereinstimmt. In der Tat ignoriert diese Beschreibung einen wichtigen Effekt, nämlich die Tatsache, dass ein virulenter Parasit auch seinen Wirt früher umbringt und damit die Dauer der Infektion – das Zeitfenster, während dem er sich vermehren kann – verkürzt. Es ist sofort einzusehen, dass ein Parasit damit weder zu virulent noch zu avirulent sein sollte (Abbildung 1).

Diese Überlegungen sind relativ unkompliziert, allerdings für einen bestimmten Fall nicht immer einfach im Detail zu formulieren. Man benutzt daher für die Analyse solcher Probleme oft die sogenannte epidemiologische Gleichung (Gl. 1)¹. Sie verknüpft in eleganter Weise den Erfolg des Parasiten, R_0 (dessen Netto-Vermehrungsrate), mit der Wahrscheinlichkeit der Transmission, β , der Größe der Population von noch verfügbaren neuen Wirten, N , der Sterblichkeitsrate, μ , der Entstehung von Immunität, ν , sowie der Virulenz,

α . Die Gleichung sagt im Wesentlichen nichts anderes, als dass der Erfolg des Parasiten, R_o , sich aus dem Verhältnis der pro Zeiteinheit neu entstehenden Infektionen (das Produkt von β und N , welches die Anzahl übertragener Parasiten auf anfällige Wirte pro Zeiteinheit angibt) und den pro Zeiteinheit verschwindenden Infektionen bestimmt. Infektionen können verschwinden aufgrund der eigenen Virulenz (α ist eine Sterblichkeitsrate, d. h. Anzahl Todesfälle pro Zeiteinheit), der Hintergrundmortalität (μ), welche unabhängig vom Parasiten zustande kommt, und dem Entstehen von Immunität (ν , Anzahl neu Immunisierte pro Zeiteinheit), was ebenfalls den Tod des Parasiten bedeutet. Alle drei Terme addieren sich als die totale Summe von Sterblichkeiten, oder anders gesagt, je höher diese Werte sind, desto kürzer ist die Dauer der Infektion. Ein Parasit, welcher das Verhältnis in der Gleichung (1) maximiert, hat offensichtlich damit auch den maximalen Erfolg.

$$R_o = \frac{\beta N}{\mu + \alpha + \nu} \quad \text{Gl. (1)}$$

Für einen erfolgreichen Parasiten muss der Wert von R_o offensichtlich größer als 1 sein, damit mehr neue Infektionen pro Zeiteinheit entstehen als in der gleichen Zeit verschwinden. Will man einen Parasiten umgekehrt eliminieren, muss der Wert unter die Schwelle von $R_o \leq 1$ gedrückt werden. Eine Verringerung der Transmission (β) durch Isolationsmaßnahmen oder die Impfung einer genügenden Zahl von Personen (was N verkleinert) sind Möglichkeiten, die sich anbieten. Beim Menschen wurden übrigens folgende Werte gefunden: für Masern $R_o = 16$, Windpocken $R_o = 7-9$, Kinderlähmung $R_o = \text{ca. } 6$ und für Malaria in Tansania $R_o = 80-200$ (!).

Doch welche Größen in der Gleichung (1) kann der Parasit beeinflussen? Obwohl man sich viele Szenarien vorstellen kann, fallen zwei Terme besonders auf – die Transmission (β), welche unter anderem von der Vermehrungsrate des Parasiten im Wirt abhängt, und die Virulenz (α). Die Überlegung besteht nun darin, dass es einen Zusammenhang gibt zwischen den beiden Größen; ein Parasit mit hoher Virulenz wird einen hohen Wert von α verursachen (da er sich rasch im Wirt vermehrt), jedoch gleichzeitig den Wert von β erhöhen, da er mehr Nachkommen bzw. Transmissions-Stadien erzeugt hat. Natürlich ist die Vermehrungsrate nicht für alle Parasiten identisch mit der Entstehung von Virulenz, doch ist hier ein überaus potentes Konzept formuliert, um die Evolution von Virulenz wenigstens für einige Fälle zu verstehen, nämlich das Postulat, dass die Evolution zu einer Virulenz führt, welche α und β so balanciert, dass ein maximales R_o resultiert.

Stimmt die Theorie?

Jede Theorie ist nur so gut, wie sie die Beobachtungen zu erklären vermag. Entsprechend wurden experimentelle Tests durchgeführt, um die Voraussagen dieser Theorie zu prüfen. Der Vergleich zwischen horizontaler (d. h. auf andere Wirte der Population übergehende Infektion) und vertikaler (auf die Nachkommen der jetzigen Wirte übergehende Infektion) Transmission erwies sich dabei als besonders interessanter Testfall³. Die Theorie sagt dabei voraus, dass horizontale Transmission oft zu höherer Virulenz führen sollte als die vertikale Transmission. Der Grund dafür ist leicht einzusehen: Bei vertikaler Transmission „bezahlt“ der Parasit seine eigene Virulenz unter anderem durch eine Abnahme der verfügbaren Wirte (die Nachkommen des jetzigen Wirts), während dies bei horizontaler Transmission nicht der Fall ist (also eher einer Strategie der „verbrannten Erde“ gleicht). In der Gleichung (1) würde dieser Unterschied die Parameter N (bzw. β) und α betreffen.

In einem Experiment haben Messenger und Mitarbeiter⁴ die Bedingungen so variiert, dass ein Parasit (ein Bakterien infizierendes Virus, sog. Phagen) entweder vor allem horizontal oder vertikal weitergelangen konnte. Nach etwa 24 Generationen der Selektion unter den jeweiligen Bedingungen wurden die Phagen auf ihre Virulenz getestet. Obschon das eigentliche Experiment etwas komplexer war als hier geschildert, waren die Phagen unter horizontaler Transmission virulenter als diejenigen, welche durch horizontale Transmission weitergegeben wurden – wie von der Theorie vorausgesagt. Ganz ähnliche Ergebnisse wurden in anderen Experimenten⁵ oder mit anderen Parasiten (z. B. Mikrosporidien, welche Moskitos befallen) gefunden. Auch die Abnahme in der Virulenz von eingeführten Pathogenen lässt sich so verstehen, wie dies etwa im klassischen Fall des Myxoma-Virus der Fall ist. Der Virus wurde in den 1950er Jahren in Australien eingeführt, um der (ebenfalls eingeführten) Kaninchenplage Herr zu werden. Im Laufe der nächsten Jahre ist das Virus jedoch weniger virulent geworden (auch die Kaninchen wurden resistenter). Die Abnahme der Virulenz lässt sich durch die Balance zwischen der Lebensdauer des Wirts (zu virulente Viren töten das Kaninchen zu früh) und der Vermehrungsrate im Wirt (zu avirulente Viren vermehren sich nicht schnell genug) erklären^{6,7}.

Diese Theorie ist recht erfolgreich für die Erklärung der Unterschiede in der Virulenz unter verschiedenen Bedingungen, z. B. verschiedene Transmissionswege, unterschiedliche Dichten der Wirte usw. Dennoch ist die Theorie nicht universell anwendbar. Insbesondere bleibt es unklar, wieso einige Parasiten gefährlich sind (z. B. das Grippevirus, Influenza A), jedoch andere (z. B. das Schnupfenvirus) nur unangenehm. Während der Zeit

am Wissenschaftskolleg sind hier wichtige neue Ideen formuliert worden. Insbesondere wurde erkannt, dass die Strategien und Mechanismen, mit welchen Parasiten die Immunantwort ihrer Wirte unterdrücken oder austricksen, einer der wesentlichen fehlenden Bausteine zum umfassenden Verständnis von Virulenz sind. Auf der molekularmikrobiologischen Seite werden diese Mechanismen seit rund zehn Jahren intensiv erforscht. Es hat sich dabei das Bild einer riesigen Vielfalt von Prozessen ergeben, die bei allen bis jetzt studierten Parasiten zu finden ist.

Wesentlich für die evolutive Theorie der Virulenz ist aber nicht nur der Mechanismus, sondern welche Konsequenzen er für die Fitness des Parasiten hat. Falls der Parasit die Immunantwort unterdrückt, verlängert er dadurch die Zeitdauer der Infektion, bevor er durch das Immunsystem eliminiert wird. Gleichzeitig folgen daraus Virulenzeffekte. Diese sind drastisch bei der Auslösung von „Cytokin-Stürmen“ zu sehen (Cytokine sind Signalmoleküle des Immunsystems). Solche Stürme gehen oft auf Manipulationen durch Parasiten zurück und können schwere Schäden durch Entzündungen (Inflammation) und Gewebeerstörung zur Folge haben. Weil diese Schäden aber erst nach der Manipulation durch den Parasiten entstehen, ist die Situation ähnlich wie bei der horizontalen Transmission, d. h. der Parasit muss die Kosten (früherer Tod des Wirts) nicht selbst bezahlen, vor allem, wenn der Schaden erst kurz bevor oder während der Parasit auf einen neuen Wirt übertragen wird entsteht. Aus diesen evolutiven Überlegungen zur *Life history* folgt, dass Mechanismen der Immunevasion vermutlich der wichtigste Prozess ist, der zu hoher Virulenz führt. Zudem sind diese Mechanismen wesentlich an der unterschiedlichen Virulenz in verschiedenen Wirten beteiligt. Diese Konzepte – im Detail etwas komplizierter als hier geschildert – wurden im Laufe des akademischen Jahres 2006/07 ausgearbeitet und für die evolutive Theorie der Virulenz nutzbar gemacht^{8,9}.

Was macht der Wirt?

Wirte sind den Parasiten nicht wehrlos ausgeliefert. Das wichtigste Organ ist dabei das Immunsystem, welches Infektionen kontrolliert und eliminiert. Immunsysteme gehören zu den komplexesten Systemen, die wir kennen. In seiner am höchsten evoluierten Form, dem Immunsystem der höheren Wirbeltiere (Vertebraten), kann es im Prinzip eine sehr hohe Zahl an Fremdkörpern (Antigenen) erkennen und bekämpfen. Man schätzt, dass wir über ca. 10^{11} (= 100'000'000'000) mögliche Antikörper, welche entsprechende Antigene erkennen können, verfügen. Trotzdem werden wir immer wieder infiziert!

Zwei wichtige Faktoren spielen für die Variation in der Empfänglichkeit von Parasiten eine wesentliche Rolle. (a) Es gibt trotz der ungeheuren Zahl an möglichen Erkennungsmotiven dennoch eine spezifische Antwort gegen einen bestimmten Parasiten. Verschiedene Gründe sind dafür verantwortlich, nicht zuletzt dürften hier auch die oben erwähnten Mechanismen der Immunevasion eine Rolle spielen. (b) Die Immunantwort und das Immunsystem selber sind eine teure Investition des Wirts, die sich nicht in jedem Fall lohnt. Wieso wissen wir dies?

Selektioniert man einen Wirt auf größere Resistenz gegen einen Parasiten, werden andere Fähigkeiten des Wirts reduziert. Zum Beispiel kann man Honigbienen auf Resistenz gegenüber der Faulbrut (einem bakteriellen Erreger) züchten. Gleichzeitig sinkt damit aber die Fähigkeit der Larven, sich schnell in Arbeiterinnen zu entwickeln¹⁰. Ähnliche Befunde wurden mit anderen Wirtsorganismen gemacht. In anderen Worten: Eine gute Immunabwehr gegen einen bestimmten Parasiten hat seinen Preis. Der Wirt ist zum Beispiel ein schlechterer Konkurrent um Nahrung (wie es z. B. bei *Drosophila*, der Taufliege, gefunden wurde). Ein Immunsystem ist also unter Umständen nicht so effizient, wie man es erwarten würde, weil eine hohe Effizienz Nachteile für andere Fitnesskomponenten hat. Wir sollten deshalb einen Kompromiss zwischen verschiedenen Fitnesskomponenten erwarten – Verteidigung gegen Parasiten ist wichtig, aber genauso wichtig ist es, sich Nahrung zu verschaffen bzw. schnell heranzuwachsen. Welcher Kompromiss letztlich von der natürlichen Selektion favorisiert wird, hängt wiederum entscheidend von der Umwelt ab, in der sich der betreffende Organismus befindet. Gibt es viele Parasiten, würde die Balance vermutlich zu Gunsten eines teuren und effizienten Immunsystems und damit zu Lasten der effizienten Nahrungsaufnahme ausfallen. Das Gegenteil wäre im Falle weniger Parasiten oder knapper Nahrungsressourcen zu erwarten.

Doch es ist nicht nur die Evolution des Immunsystems selber, das Kompromisse mit anderen wichtigen Aktivitäten eines Organismus bedingt. Auch die Benutzung des Systems, d. h. die eigentliche Immunantwort auf eine Infektion, ist kostspielig. In kontrollierten Versuchen lässt sich das zeigen. Zum Beispiel wurde in einem Experiment mit *Bombus terrestris* (der Dunklen Erdhummel) der Befall durch Parasiten so simuliert, dass mit bestimmten Molekülen (sog. Lipopolysacchariden) eine bakterielle Infektion vorgetäuscht wurde. Dies aktiviert das Immunsystem zu einer Antwort, die sich anhand der produzierten antimikrobiellen Peptide (eine Art natürliches Antibiotikum) nachweisen lässt. Haben die Tiere genügend Nahrung, so kann diese Antwort ohne Probleme verkräftet werden. Schränkt man jedoch die Nahrung ein, so können die Extrakosten der Immunantwort

nicht mehr kompensiert werden. Im Ergebnis sterben die Tiere viel früher, als es ohne Immunantwort der Fall ist. Der Effekt ist beträchtlich, führt er doch in jedem Moment zu einer um 50–70 % höheren Wahrscheinlichkeit des Todes¹¹. Solche Befunde wurden auch in anderen Organismen und mit einer Reihe von Versuchsordnungen gefunden. Sie lassen den Schluss zu, dass die Immunantwort selber sehr kostspielig ist. Nicht nur sind dies energetische Kosten, auch das Risiko einer Auto-Immunantwort, d. h. einer gegen das eigene Gewebe gerichteten Immunreaktion, ist stets vorhanden. Die verschiedenen Kosten einer Immunantwort sind also ein wichtiger Grund, wieso Immunsysteme nie maximal effizient sein können. Dies wäre schlicht nicht „bezahlbar“, um im ökonomischen Vergleich zu bleiben. Welche Investition eines Organismus durch die natürliche Selektion gefördert wird, hängt wiederum von der Umwelt und der Lebensweise des Wirts ab. Die Kunst des Wissenschaftlers ist es herauszufinden, ob dieses generelle Paradigma die Beobachtungen an einem bestimmten Fall der Interaktion von Wirten und Parasiten erklären kann. Eine umfangreiche Literatur zeigt, dass dies im Wesentlichen der Fall ist, wenn wir auch noch weit davon entfernt sind, alle Details zu verstehen.

Es wurde bereits erwähnt, dass bei höheren Wirbeltieren (genauer genommen, von den Kiefertragenden Wirbeltieren – *Gnathostomata* – an aufwärts; dazu gehören als erste Gruppe die Knorpelfische, also die Haie und Rochen) das höchstentwickelte Immunsystem zu finden ist. Viele der Charakteristika, wie die rekombinatorisch erzeugte Vielfalt der Antikörper, das T- und B-Zellen-Repertoire, die Gedächtniszellen etc., sind von den Wirbellosen nicht bekannt, also z. B. bei den Insekten nicht vorhanden. Aus diesem Grunde hat man bisher angenommen, dass wesentliche Leistungen der Wirbeltiere, wie die spezifische Antwort auf Parasiten oder ein Immungedächtnis, bei den Wirbellosen nicht vorkommt. Dieses Dogma ist aber in den letzten Jahren ins Wanken gekommen. In der Tat kann man ein Immungedächtnis, welches zumindest spezifisch auf verschiedene Bakterienarten reagiert, bei Insekten nachweisen (Abbildung 2). Zudem können Insektenmütter ihre Immunantwort an ihre Nachkommen weitergeben¹², offensichtlich mittels eines Faktors, der in das Ei verpackt wird¹³. Diese neueren Befunde zeigen, dass das Immunsystem der Wirbellosen ganz ähnlich komplexe Leistungen erbringt wie dasjenige der Wirbeltiere. Allerdings sind die zugrunde liegenden Mechanismen mit Sicherheit verschieden, auch wenn man heute noch nicht weiß, wie es biochemisch-molekular funktioniert.

Diese neueren Entwicklungen zeigen uns, dass die Evolution im Falle des Immunsystems ähnliche Lösungen für ähnliche Probleme hervorgebracht hat, auch wenn das Ausgangsmaterial (z. B. Haie im Vergleich zu Insekten) ganz verschieden ist. Auch als Biologe

kann man hier nur staunen und stellt fasziniert fest, dass der Prozess der Evolution durch natürliche Selektion ein unendlich kreativer Prozess ist, dem wir die Vielfalt (und Schönheit) des Lebens auf diesem Planeten zu verdanken haben. Die funktionelle Analyse aus dem Blickwinkel dieses Prozesses gibt uns zudem ein mächtiges Instrument in die Hand, diese Vielfalt und die zugrunde liegenden Prinzipien auch zu verstehen. Es zeigt sich nämlich, dass die Evolution ökonomischen Prinzipien folgt, auch wenn wir die Kosten und Nutzen eines bestimmten Merkmals nicht immer gleich verstehen. Nicht nur befriedigen diese Einsichten unsere Neugier über das Wesen der Natur, sondern sie werden auch eines Tages zum Nutzen des Menschen verwendet werden können.

Literatur

- 1 Anderson, R. M. and R. M. May (1982). "Coevolution of hosts and parasites." *Parasitology* 85, 411–426.
- 2 Ewald, P. W. (1983). "Host-parasite relations, vectors, and the evolution of disease severity." *Ann. Rev. Ecol. Syst.* 14, 465–485.
- 3 Lipsitch, M. *et al.* (1996). "The evolution of virulence in pathogens with vertical and horizontal transmission." *Evolution* 50, 1729–1741.
- 4 Messenger, S. L. *et al.* (1999). "Virulence evolution in a virus obeys a trade-off." *Proceedings of the Royal Society London B* 266, 397–404.
- 5 Bull, J. J. *et al.* (1991). "Selection of benevolence in a host-parasite system." *Evolution* 45, 875–882.
- 6 May, R. M. and R. M. Anderson (1983). "Epidemiology and genetics in the coevolution of parasites and hosts." *Proc. R. Soc. Lond. B* 219, 281–303.
- 7 Dwyer, G. *et al.* (1990). "A simulation model of the population dynamics and evolution of myxomatosis." *Ecological Monographs* 60, 423–447.
- 8 Frank, S. A. and P. Schmid Hempel (2007). "Mechanisms of pathogenesis and the evolution of parasite virulence." *Journal of Evolutionary Biology* 21, 396–404.
- 9 Schmid-Hempel, P. (2008). "Parasite immune evasion: a momentous molecular war." *Trends in Ecology and Evolution* (in press).
- 10 Sutter, G. R. *et al.* (1968). "Resistance to American foulbrood in honey bees. VII. Growth of resistant and susceptible larvae." *J. Invert. Pathol.* 12, 25–28.
- 11 Moret, Y. and P. Schmid-Hempel (2000). "Survival for immunity: the price of immune system activation for bumblebee workers." *Science* 290, 1166–1168.

- 12 Sadd, B. M. *et al.* (2005). "Trans-generational immune priming in a social insect." *Biology Letters* 1, 386–388.
- 13 Sadd, B. and P. Schmid-Hempel (2008). "Facultative but persistent trans-generational immunity via the mother's eggs in bumblebees." *Current Biology* 17, R1046–R1047.
- 14 Sadd, B. and P. Schmid-Hempel (2006). "Insect immunity shows specificity in protection upon secondary pathogen exposure." *Current Biology* 16, 1206–1210.

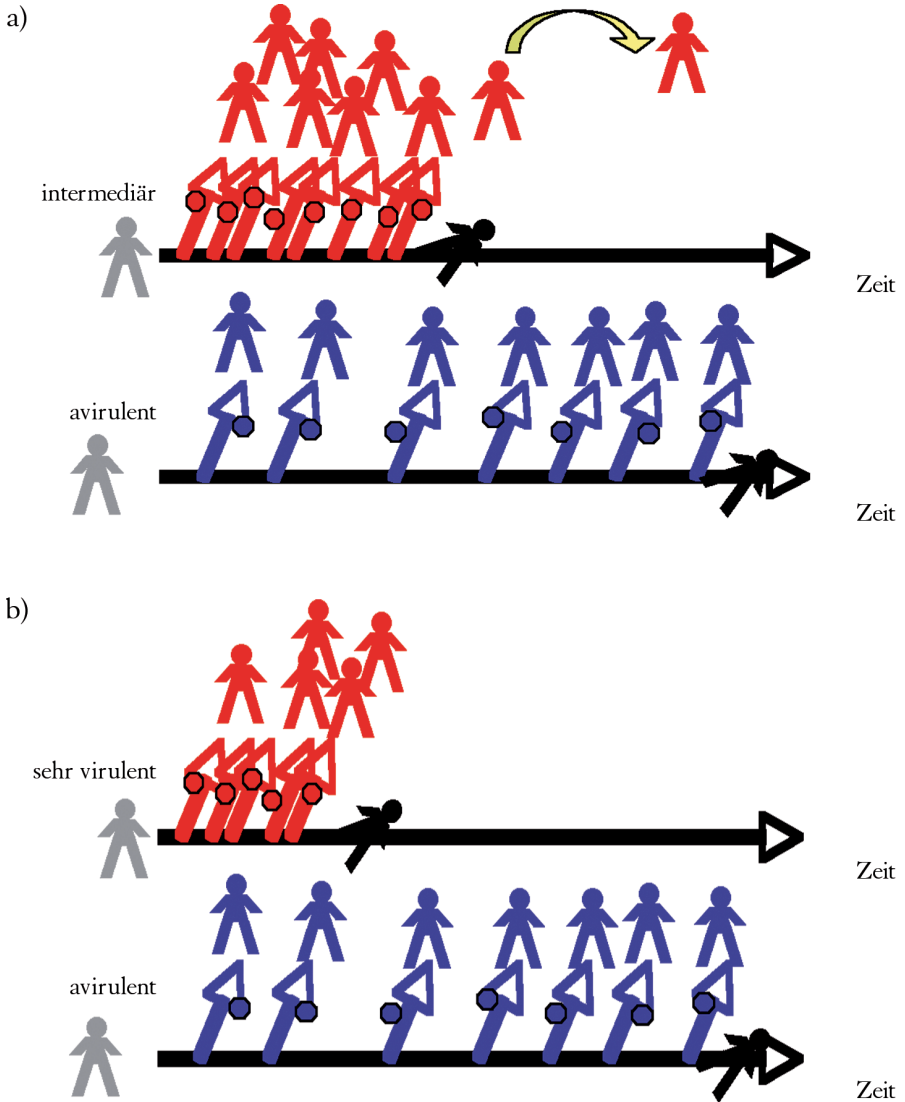


Abbildung 1.

Abbildung 1.

Der Effekt von Virulenz auf den Erfolg des Parasiten. Dargestellt ist der Infektionszyklus eines Parasiten im Wirt (Zeitachse) von der Infektion (am Anfang der Linie) bis zum Ende der Infektion, z. B. durch den Tod des Wirts (schwarzes Symbol). Während der Infektionsdauer werden Nachkommen des Parasiten auf neue Wirte (diagonale Pfeile, Symbole oberhalb der Linie) übertragen.

(a) Im Vergleich zu einem avirulenten Parasiten schneidet der „intermediäre“ Parasit besser ab. Durch seine höhere Virulenz tötet dieser zwar seinen Wirt früher, aber gleichzeitig vermehrt er sich rascher im Wirt und kann deshalb mehr neue Wirte infizieren. In diesem Beispiel werden insgesamt 8 neue Wirte infiziert (oben), mit der zusätzlichen Möglichkeit einer Weitergabe zum übernächsten Wirt (Pfeil). Während des Infektionszyklus des avirulenten Parasiten (untere Hälfte) überlebt der Wirt zwar für die ganze Zeit, der Parasit vermehrt sich aber nicht so rasch und infiziert nur 7 neue Wirte. Die natürliche Selektion würde also den virulenteren (intermediären) Parasiten bevorzugen, da er mehr neue Wirte befallen kann.

(b) Die Virulenz kann aber nicht beliebig steigen. In diesem Fall hinterlässt der sehr virulente Parasit (oben) nur 5 neu infizierte Wirte. Dieser Parasit vermehrt sich zwar sehr schnell, tötet aber auch den Wirt sehr früh. Hier hätte der avirulente Parasit alle Vorteile auf seiner Seite (mit 7 neu infizierten Wirten, untere Linie). Die Balance zwischen Lebensdauer des Wirts und Vermehrungsrate wird in den meisten Fällen deshalb weder zu sehr hoher Virulenz noch zu völliger Avirulenz führen.

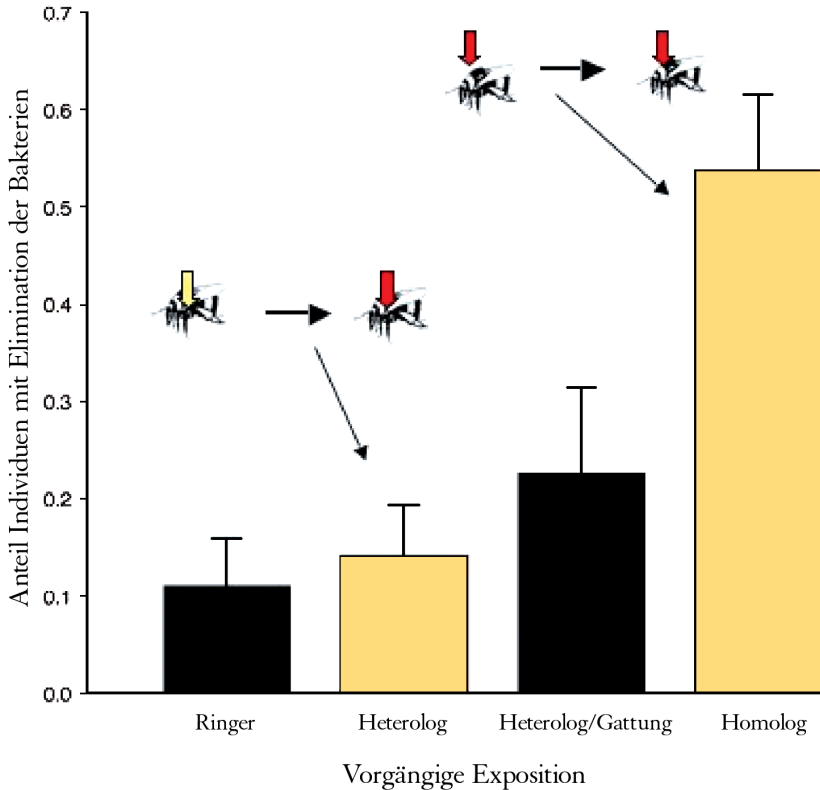


Abbildung 2.

Insekten haben ein Immungedächtnis¹⁴. Im Experiment werden Insekten (*Bombus terrestris*) zuerst mit Bakterien in niedriger Dosierung infiziert. 1–2 Wochen später werden sie durch die gleichen oder verschiedene Bakterien infiziert. Es zeigt sich, dass Individuen, welche durch die gleichen Bakterien schon einmal infiziert wurden (Homolog), die Infektion besser eliminieren können als solche, welche beim zweiten Mal durch eine andere Bakterienart infiziert wurden (Heterolog). Der Effekt ist intermediär, wenn in der zweiten Infektion ein Bakterium aus der gleichen Gattung statt eines unverwandten Bakteriums verwendet wird (Heterolog/Gattung). Die Kontrollgruppe (Ringer) wurde beim ersten Mal lediglich mit einer physiologischen Lösung scham-infiziert.