



Forschungszentrum MATHEON
Mathematik für Schlüsseltechnologien

Rudolf Kellermann
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Technische Universität Berlin, Sekr. MA 3-1
Straße des 17. Juni 136, 10623 Berlin
Tel.: +49 (0)30 314-29274
Email: kellermann@matheon.de
www.matheon.de

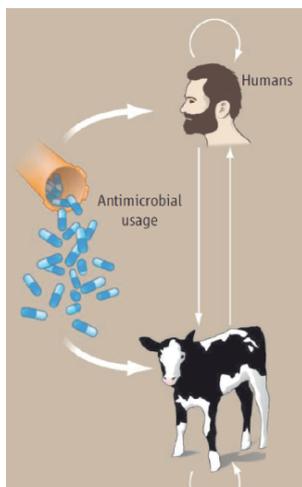
Berlin, 29. Juni 2015

Medieninformation

Im Einsatz gegen multiresistente Keime

Mit mathematischen Methoden hoffen Prof. Carsten Hartmann und Dr. Max von Kleist in einem MATHEON-Projekt optimale Behandlungsmethoden zu finden.

Gefährliche Bakterien werden zunehmend ein großes gesellschaftliches Problem. Diese Bakterien kommen besonders in Krankenhäuser und in der Massentierhaltung und hier vor allem bei Schweinen und Hühnern vor. Sie sind deshalb so gefährlich, weil das jahrzehntelange Allheilmittel Antibiotika zunehmend zu einer stumpfen Waffe wird. Die Bakterien sind gegen diese Medikamente resistent geworden. Deshalb macht der Begriff der multiresistenten Keime die Runde. Alleine in Nordrhein-Westfalen haben sich im Jahr 2013 fast 31.000 Menschen mit solchen Keimen in den Krankenhäusern des Bundeslandes infiziert. Gerechnet auf die Anzahl der Gesamtpatienten jedoch nimmt NRW damit „nur“ einen Mittelplatz ein, in Thüringen erkrankte beinahe jeder zehnte Krankenhauspatient an multiresistenten Keimen, in Sachsen ist es jeder neunte. Von den geschätzten insgesamt jährlich 400.000 infizierten Patienten sterben etwa 15.000 an den Keimen. Das sind eher vorsichtige Zahlen, andere Schätzungen gehen von viel mehr Todesfällen aus.



Der Kreislauf der Antibiotika

Woher kommt es jedoch, dass die lange so hilfreichen Antibiotika immer öfter ihre Wirkung verlieren? Viele Experten machen den übermäßigen Einsatz von Antibiotika in der Tierhaltung dafür verantwortlich, denn über den Verzehr der mit diesen Medikamenten behandelten Tiere nehmen auch die Menschen regelmäßig diese Wirkstoffe ein, ohne dass eine akute Erkrankung vorliegt. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) stellte im Jahr 2013 fest, dass 90 Prozent des Mastgeflügels in Deutschland mit multiresistenten Keimen belastet ist.

Die Bakterien freut's! Denn sie haben mittlerweile so effiziente Abwehrmechanismen gegen die Antibiotika entwickelt, dass diese wirkungslos bleiben. Andererseits stößt die Reduzierung von antibiotischen Mitteln in der Tiermast auf heftigen Widerstand der Landwirte, denn in der modernen Tierhaltung würden viele Tiere ohne diese Mittel nicht überleben und so die Margen der Mastbetriebe schmälern.

Das Ausmaß der Bedrohung verdeutlicht die Tatsache, dass einerseits die Zahl der multiresistenten Keime rapide ansteigt, gleichzeitig aber die Zulassung neuer Antibiotika in den letzten Jahren stetig fällt. Ein Teufelskreis? Besteht die Zukunft tatsächlich aus auf Medikamenten basierender Tierhaltung und nimmt man dafür mehr kranke oder sogar tote Menschen in Kauf? Carsten Hartmann und Max von Kleist sehen diese Gefahr durchaus. Deshalb haben sich die Mathematiker am Institut für Mathematik der Freien Universität Berlin und am Forschungszentrum MATHEON in Berlin einen Ansatz überlegt, der vielleicht diesen Teufelskreis durchbrechen könnte. „Wir wollen mit mathematischen Methoden versuchen, zu einem effektiveren Einsatz vorhandener Antibiotika zu kommen, denn neben der Tiermast sind die zu häufige und falsche Anwendung der Antibiotika Ursachen für die Ausbreitung der multiresistenten Keime“, so Carsten Hartmann. Falsche Behandlung bedeutet, dass Medikamente verabreicht werden, ohne dass es nötig wäre, dass die falschen Mittel zum Einsatz kommen oder, was häufig der Fall ist, die Einnahme der Antibiotika zu früh abgebrochen wird. Wird die Arznei nicht über die vorgesehene Zeit eingenommen, kann es sein, dass noch einige der gefährlichen Bakterien überleben und sich dann „merken“, wie sie sich gegen das Medikament wehren können. Das heißt also, dass sich die Bakterien nicht nur wieder vermehren, sondern auch, dass sie mutieren und ihnen die Antibiotika nicht mehr gefährlich werden können.

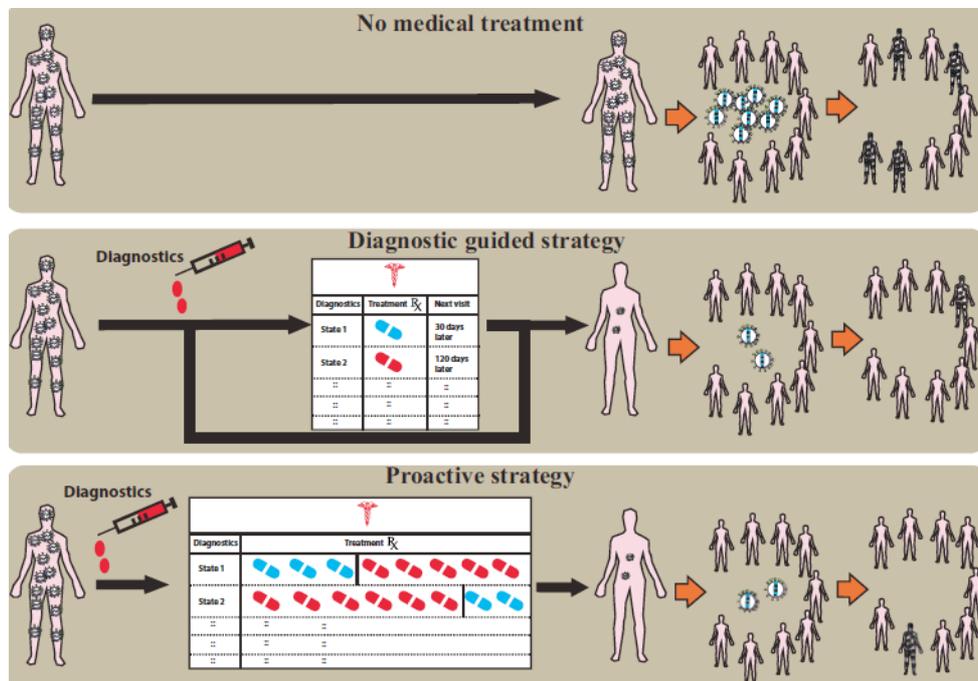
Es gibt mittlerweile sehr viele Stämme von Bakterien, die zum Teil gar nicht oder nur noch sehr gering auf ein bestimmtes Antibiotikum reagieren. Daher die Überlegung, eine Kombination unterschiedlicher Medikamente zu verabreichen: „In unserem Forschungsprojekt überlegen wir, wie man verschiedene Mittel optimal anwenden und kombinieren kann, so dass die Anzahl der Bakterien so gering wie möglich gehalten wird und man dann auch relativ schnell die zu bekämpfenden Bakterien abtötet“, erklären die Mathematiker. Voraussetzungen dafür sind ein mathematisches Modell und effiziente Algorithmen, mit denen man im Computer simulieren kann, wie einzelne Bakterien auf bestimmte Medikamente reagieren. Die Mathematiker wollen auch

verstehen, wie lange die Behandlung idealerweise andauern muss und wann die höchste Wahrscheinlichkeit besteht, dass wirklich alle Bakterien eliminiert worden sind. „Normalerweise sollte es selbstverständlich sein, ein Medikament bis zum Ende zu nehmen. Dafür reicht eigentlich der normale Menschenverstand und man braucht noch keine Mathematik. Aber wenn die Gefahr einer Resistenz besteht, sollte man wissenschaftlich fundierte Methoden zur Verfügung haben, die einem helfen, die entsprechenden Risiken zu minimieren“, sagt Prof. Hartmann. Ziel ist also letztlich eine mathematische Optimierung.

Dabei gehen die Mathematiker zunächst von einem Modell aus, das die Zahl der in einem Patienten vorhandenen Bakterien beschreibt, die sich sowohl durch den Krankheitsverlauf als auch durch zufällige Einflussfaktoren ständig verändern kann. „Wir haben es hier mit einer Zufallsgröße zu tun, die auch von Patient zu Patient variiert“, so die Forscher. Herkömmlich wird die Wirkung der Antibiotika erforscht, indem man in einem Reagenzglas einen Bakterienstamm züchtet und schaut, wann durch Zugabe eines Mittels die Bakterien absterben. Hat man eine relativ kleine Anzahl von Bakterien, können diese theoretisch noch gezählt werden. Man kann also tatsächlich sehen, ob ein neues Bakterium dazu gekommen oder ein altes abgestorben ist. Wenn man jedoch ein sehr großes Reagenzglas hat mit sehr vielen Bakterien, ist das Zählen der Erreger nicht mehr möglich. Dieser Vorgang lässt sich dennoch einigermaßen gut durch Mittelwerte und Konzentrationen beschreiben. Man hat also einerseits ein stochastisches Modell für die genaue Anzahl von Bakterien im Körper, andererseits ein deterministisches Modell für deren Mittelwerte.

Da das gröbere, deterministische Modell mathematisch einfacher zu bewältigen ist, möchte man es möglichst für die Berechnungen bei der Optimierung der Antibiotikabehandlung verwenden. Das funktioniert immer dann gut, wenn viele Bakterien im Körper sind, jedoch nicht, wenn ein gut wirkendes Antibiotikum schon eine Vielzahl der vorhandenen Bakterien abgetötet hat, jedoch immer noch einige überlebt haben. Dies wäre ein Bereich mit kleinen Zahlen vorhandener Bakterien. „Bei einer kleinen Anzahl von Bakterien macht es einen großen Unterschied, ob ich das stochastische oder das deterministische Modell verwende, denn ein einzelnes Bakterium ist da oder nicht, und die Aussage ‚im Mittel ist ein halbes Bakterium im Körper‘ ist keine brauchbare Beschreibung dieser Situation“, so Hartmann. Das genauere, stochastische Modell wird immer dann benötigt, wenn die Frage auftaucht, ob man das bisherige Mittel weitergibt oder zu einem anderen Medikament wechselt. „Als Wissenschaftler tendieren wir dazu, das genauere Modell zu bevorzugen; um daraus eine optimale Antibiotikatherapie zu berechnen, enthält das Modell jedoch zu viele Variablen. In unserem Projekt untersuchen wir daher sogenannte Approximationen, also Näherungen zwischen den beiden Modellen, und ihre Auswirkung auf die optimale Medikamentengabe“, sagt von Kleist.

Derzeit untersuchen Carsten Hartmann und Max von Kleist, wie nahe man mit Hilfe des einfacheren, deterministischen Modells an eine optimale Lösung für die Medikamentengabe kommen kann: „Im Gegensatz zum stochastischen Modell, bei dem die Bakterien in Gänze abtötet werden können, können beim deterministischen Modell die Konzentrationen der Bakterien bestenfalls beliebig klein werden, und das hat Auswirkungen auf die optimale Therapie.“ Die bisherigen Berechnungen zeigen nach Aussage der beiden Forscher, dass durch die auf Basis von Mittelwerten und Konzentrationen optimierte Medikamentengabe eine größere Erfolgswahrscheinlichkeit gegenüber einer standardisierten Therapie erreicht wird, und dass die Therapie sogar zufälligen Schwankungen im Gesundheitszustand der Patienten Rechnung tragen kann. Die Forscher nennen diese Eigenschaft „Robustheit der Therapie gegenüber Zufallseinflüssen“. „Es wäre natürlich hervorragenden, wenn wir dazu kämen, dass man bei den einzelnen Patienten den Grad der Erkrankung misst und dann eine individuell angepasste Strategie zur Verfügung hat, die für diesen Patienten die optimale ist. Das ist aber sehr aufwendig und daher auch sehr teuer. Deswegen verfolgen wir einen Weg, der auf einem angenäherten deterministischen Modell beruht und zu „Daumenregeln“ führt, die den behandelnden Ärzten eine größtmögliche Sicherheit gibt, die richtige Behandlung anzuwenden“, so die Mathematiker.



Modellierung der Entstehung von Resistenzen

Außerdem soll dieses Modell sowohl für die Behandlung mit bekannten Medikamenten nutzbar sein wie auch bei der Entwicklung neuer Antibiotika helfen. Voraussetzung hierfür sind zum Beispiel bessere Daten über das Verhalten bestimmter Moleküle. Hier für arbeiten die Mathematiker mit den Kollegen der Arbeitsgruppe von Marcus Weber am Konrad-Zuse-Zentrum für Informationstechnik Berlin zusammen. Natürlich gibt es auch Kooperationspartner aus der Medizin, die die notwendigen Patientendaten liefern. „Wir benutzen auch Erkenntnisse, die in der Erforschung bei HIV-Patienten gewonnen wurden. Es besteht somit die begründete Hoffnung, dass wir aufbauend auf eine Vielzahl unterschiedlicher Parameter zu einem einsetzbaren Modell kommen. Aber das ist noch eine lange Strecke, bis wir dieses Ziel erreicht haben werden“, glauben die Mathematiker.

Mehr Informationen:

Prof. Dr. Carsten Hartmann, Institut für Mathematik, Freie Universität Berlin,
Email: chartman@mi.fu-berlin.de

Dr. Max von Kleist, Institut für Mathematik, Freie Universität Berlin
Email: max.kleist@fu-berlin.de