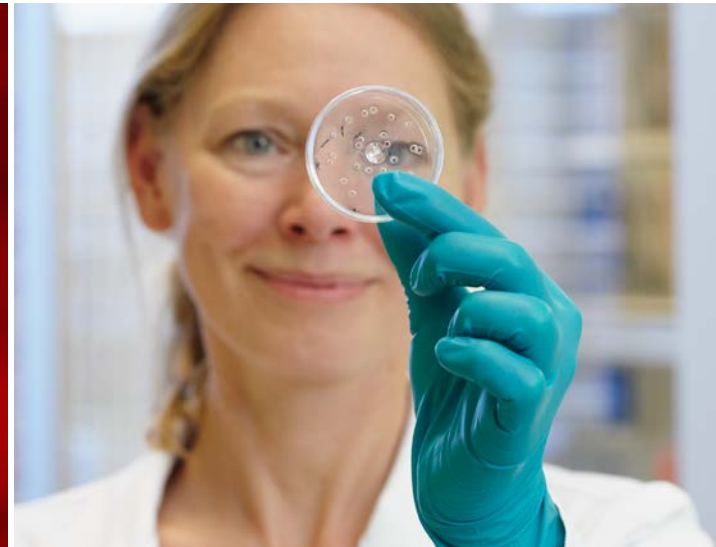
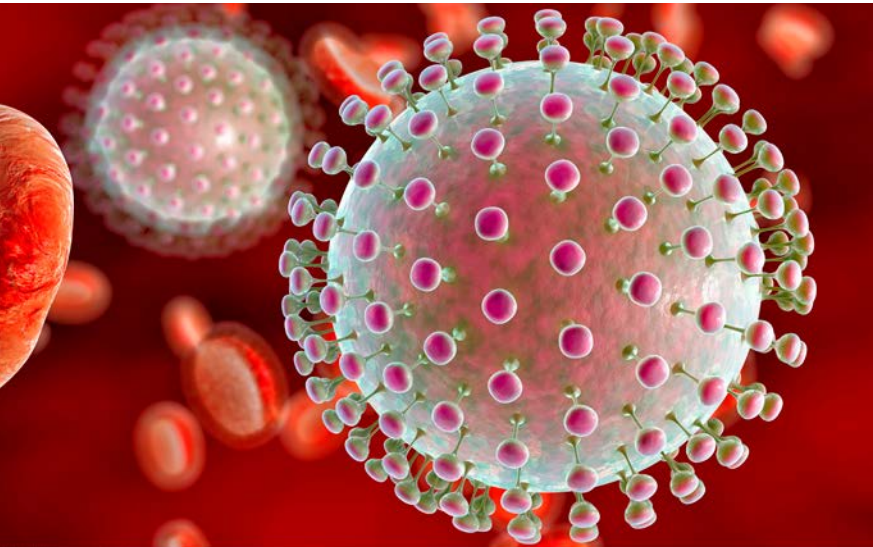


Kampf der Mückengefähr

Filigran, winzig – und doch extrem gefährlich: Stechmücken übertragen zahlreiche Krankheiten und bedrohen die Gesundheit von Milliarden Menschen. Der Kampf gegen die Tiere ist schwierig, zudem entwickeln sie zunehmend Resistenzen gegen vorhandene Insektizide. Weltweit arbeiten Bayer-Forscher daran, der Krankheitsüberträger Herr zu werden und die Menschen vor Krankheiten zu schützen. Zwei neuartige Produkte sollen jetzt Abhilfe schaffen.



Gefährlicher Blutsauger: Die fast schon elegante Erscheinung der Ägyptischen Tigermücke (*Aedes aegypti*) täuscht. Die Stechmücke mit den weißen Streifen ist nur drei bis vier Millimeter groß. Und gehört doch in vielen Teilen der Welt zu den gefürchtetsten Tieren.



Das Zika-Virus (Foto links) wird meist durch den Stich infizierter Mücken übertragen. In den Bayer-Screeninglabors in Monheim (Foto rechts) testen Forscher neue Substanzen, die die Mücken und somit die von ihnen übertragenen Krankheiten stoppen sollen, auf ihre Effektivität.

Der größte Feind Brasiliens trägt einen schwarz-weißen Kampfanzug. Er misst nur wenige Millimeter, ist aber heimtückischer als jedes Raubtier: die Ägyptische Tigermücke. Ihr Hunger auf menschliches Blut macht *Aedes aegypti* extrem gefährlich: In Südamerika kann sie mit Dengue-, Gelbfieber-, Chikungunya- oder Zika-Viren infiziert sein. Aber die Insekten sind auch weltweit eine Gefahr: Rund drei Milliarden Menschen laufen Gefahr an Krankheiten zu erkranken, die von Mücken übertragen werden. Jedes Jahr sterben mehr als 700.000, meist an Malaria (übertragen von Mücken der Gattung *Anopheles*), Gelbfieber oder Dengue. „Die Stechmücke ist damit das tödlichste Tier der Welt“, erklärt Frederico Belluco, bei Environmental Science Head of Marketing and Vector Control für Lateinamerika bei der Bayer-Division Crop Science in Brasilien. Er unterstützt die Kommunen im Kampf gegen die Mücken. Vor allem die Gattung *Aedes* haben er und seine Kollegen im Visier.

Die Tigermücken haben sich bestens an das Leben in Menschnähe angepasst

Denn manchmal bedeutet schon ein einziger Stich das Todesurteil, wenn die Mücke dabei Krankheitserreger überträgt. Für jeden fünften Gelbfieber-Erkrankten kommt dann oft jede Hilfe zu spät. Und eine Zika-Infektion schwangerer Frauen kann bei ihren Babys Mikrozephalie auslösen, eine Schädelbildung, die häufig zu geistigen Behinderungen oder zum Tod führt. Die Bilder von Neugeborenen mit verkümmerten Schädeln besahen dem aktuellen Zika-Ausbruch in Südamerika viel Aufmerksamkeit – doch hat er nur einen kleinen Anteil am globalen Mückenproblem.

„Noch ist es keinem Land der Erde gelungen, die Mücken langfristig in Schach zu halten“, sagt Belluco. Denn die Stechmücke ist eine echte Überlebenskünstlerin – robust und anpassungsfähig wie kaum ein anderes Lebewesen. Der Nachwuchs ist anspruchslos, ein Kronkorken gefüllt mit Regenwasser genügt der

Brut. Nach wenigen Tagen schlüpfen Heerscharen an Mücken. Immer häufiger bleiben die herkömmlichen Insektizide wirkungslos. Die Forscher stehen vor zwei riesigen Problemen: „Zum einen werden Stechmücken resistent gegen die existierenden Wirkstoffe. Und zum anderen fällt es häufig schwer, die Winzlinge zu erreichen und sie effizient zu kontrollieren“, erklärt Belluco.

Forscher suchen schon lange nach wirksamen Mitteln gegen die Krankheitsüberträger

Jetzt verfolgen Bayer-Forscher einen neuen, vielversprechenden Ansatz gegen die Malaria-Überträger: das erste Produktkonzept, das auf einer speziellen Kombination zweier Wirkstoffe basiert, Fludora™ Fusion. Sechs Jahre lang arbeiteten die Forscher an der richtigen Zusammensetzung des Mittels. Bald könnte es für den Einsatz gegen die surrenden Krankheitsüberträger zur Verfügung stehen. Darauf hofft auch Dr. Kurt Vandock, bei Environmental Science Senior Scientist bei der Bayer-Division Crop Science in den USA. „Ich akzeptiere einfach nicht, dass Menschen durch Moskitos sterben“, erklärt der Forscher. Er erlebte schon früh, wie sehr Mücken das Leben von Menschen bedrohen: Vor seiner Zeit bei Bayer war Vandock als Captain für die US Army im Mittleren

50 Prozent

der Menschheit lebt in einem Dengue-Risikogebiet.

Quelle: Bayer

Mücken kennen keine Grenzen

Dengue – die tropische Bedrohung

Dengue-Erkrankte leiden zunächst an Fieberschüben und Symptomen ähnlich einer Grippe. In schweren Fällen kann es zu inneren Blutungen und Organversagen kommen. Bisher gibt es kein wirksames Medikament gegen Dengue. Seit Ende 2015 ist ein Impfstoff gegen das Virus verfügbar. Besonders verbreitet ist der Erreger in Asien, Mittel- und Südamerika. Jährlich erkranken nach Schätzungen der WHO bis zu 100 Millionen Menschen. Überträger sind die weiblichen Exemplare der Gelbfieber- oder Ägyptischen Tigermücke (*Aedes aegypti*), die vor allem in den Tropen vorkommt, sowie der Asiatischen Tigermücke (*Aedes albopictus*), die ursprünglich in den süd- und südostasiatischen Tropen und Subtropen beheimatet ist. Anders als die Malaria übertragende Anopheles-Mücke, die nur in der Dämmerung auf Jagd geht, ist *Aedes* auch tagsüber aktiv. So erhöht sie ihre Chancen immens, ein geeignetes Stechopfer zu finden.



Zika – große Gefahr für ungeborene Kinder

Forscher haben das Zika-Virus erstmals 1947 in Versuchsaffen entdeckt – im Zika-Wald in Uganda. Wie Dengue wird es durch weibliche Stechmücken der Gattung *Aedes* auf den Menschen übertragen. Die Weibchen benötigen das Protein aus dem menschlichen Blut für den Nachwuchs. Derzeit breitet sich das Virus vor allem in Mittel- und Südamerika sowie in Asien aus und infiziert hier Millionen Menschen. Symptome wie Hautausschlag, Kopf-, Gelenk- sowie Muskelschmerzen und manchmal Fieber entwickeln nur etwa 30 Prozent der Infizierten. Die einzig mögliche Behandlung besteht

Osten stationiert. Dort sah er viele Menschen an Krankheiten sterben, die Mücken übertragen hatten, darunter Malaria.

Eine wirksame Vektorkontrolle kann helfen, die Übertragung von Krankheiten einzudämmen

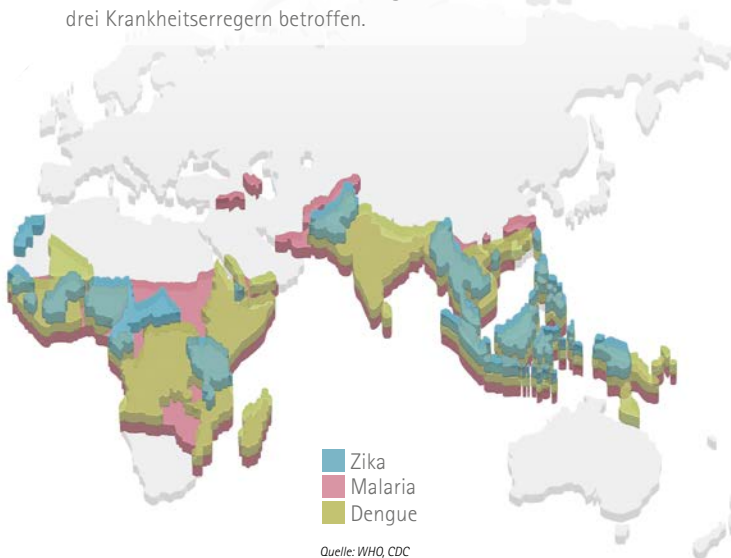
„Die Armada der Blutsauger ist gefährlicher als jede feindliche Armee. In den vergangenen zehn Jahren ist der Bestand und die Verbreitung von *Aedes aegypti* weltweit explodiert“, so Vandock. Wachsende Weltbevölkerung, Tourismus und Urbanisierung machten es der Mücke leicht, neue Gebiete zu besiedeln, und sich rasend schnell zu vermehren: „Wer Dengue oder Zika eindämmen will, muss Mücken effektiv bekämpfen können“, sagt Vandock. Experten sprechen dann von Vektorkontrolle, wobei alle Tiere als Vektoren gelten, die Krankheiten übertragen. Seit rund 60 Jahren engagiert sich Bayer auf diesem Gebiet. Dazu gehören etwa die Entwicklung von Insektennetzen und verschiedenen Insektiziden. Vandock: „Eine erfolgreiche Vektorkontrolle reduziert die Mückenpopulation dramatisch und verhindert oder beschränkt die Verbreitung der Krankheitserreger.“

An diesem Ziel arbeitet auch sein deutscher Kollege Dr. Sebastian Horstmann, Laborleiter Screening bei der Bayer-Division Crop Science. In seinen Testlabors in Monheim nimmt er neue Wirkstoffe und Formulierungen für Insektizide ganz genau unter

die Lupe. „Derzeit gibt es nur wenige verschiedene Klassen von Insektiziden, die von der WHO zur Mückenkontrolle empfohlen werden“, erklärt Horstmann. Die bisher genutzten Produkte beinhalten nur je einen aktiven Wirkstoff. Das schafft zunehmend Probleme: „Sobald eine Mücke gegen einen Wirkstoff resistent ist, wirkt das entsprechende Produkt bei ihr nicht mehr im ursprünglichen Umfang“, so der Bayer-Experte. „Eine Kombination zweier Insektizide mit unterschiedlichen Wirkweisen könnte dem abhelfen.“ So könnten komplementäre Effekte erzielt werden.

Deshalb verfolgt Bayer gegen die Malaria übertragenden Mücken seit 2010 einen neuen Weg: Durch eine Kombination zweier Wirkstoffe soll eine robustere Wirkung gegen Mücken erzielt werden. „Hierdurch können auch Resistenz-Entwicklungen erschwert und verzögert werden“, erklärt der Bayer-Forscher. Wenn eine Resistenz gegen einen Wirkstoff vorliegt, könnte immer noch der andere wirken. Horstmann: „In der Landwirtschaft hat sich die Kombination zweier aktiver Wirkstoffe in einem Produkt bereits vielfach bewährt.“ Jetzt setzen die Forscher auch bei der Mückenkontrolle auf dieses Prinzip – mit Erfolg: „Eine Mischung zweier Insektizide ist eine sehr effektive Lösung, wenn die Gefahr von Resistenzen besteht“, bestätigt Dr. Frédéric Schmitt, Environmental Science Senior Global Project Leader bei der Bayer-Division Crop Science in Lyon. Und weil die Forscher ihr neues Mittel Fludora™ Fusion zudem auf der Basis zweier in

Die Weltkarte zeigt die von Malaria, Dengue und Zika betroffenen Länder. In Afrika überwiegt Malaria (rote Flächen), während in Südamerika Dengue (grün) und Zika (blau) weiter verbreitet sind. Südostasien ist mehr oder weniger von allen drei Krankheitserregern betroffen.



darin, die Symptome zu lindern. Gefährlich ist eine Zika-Infektion insbesondere für Schwangere, beziehungsweise das ungeborene Kind: Das Virus kann beim Fötus zu Fehlbildungen des Gehirns – Mikrozephalie genannt – und zu Behinderungen führen.

Malaria – Risikogebiet Afrika

Der Malaria-Erreger wird von weiblichen Stechmücken der Gattung *Anopheles* übertragen. Die Krankheit ist vor allem in Afrika, Asien und Südamerika verbreitet, wobei Afrika mit etwa 90 Prozent der Fälle am stärksten betroffen ist. Sie wird verursacht durch einzellige Erreger der Gattung *Plasmodium*, die die roten Blutkörperchen im menschlichen Körper befallen. Symptome sind hohes Fieber, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Schweißausbrüche, Übelkeit, Schwindel und Gliederschmerzen. Unbehandelt kann Malaria das Nervensystem schädigen oder zu Organschäden führen, was häufig tödlich endet. Hinzu kommt die sogenannte Zerebrale Malaria, bei der der Parasit die feinen Kapillaren des Gehirns verstopft. Weltweit sterben jährlich mindestens 425.000 Menschen an Malaria tropica, meist Kinder unter fünf Jahren – obwohl es sowohl eine Prophylaxe als auch Medikamente gibt.

vielen Ländern bereits zugelassener Wirkstoffe aufgebaut haben, verkürzte sich auch die Entwicklungszeit immens. Das ist angesichts der drängenden Notlage in den betroffenen Ländern ein großer Pluspunkt. Denn je eher ein Mittel verfügbar ist und hilft, die Krankheitsüberträger einzudämmen, desto mehr Menschen können geschützt werden.

Die Anforderungen an ein wirksames und sicheres Produkt sind hoch

Von der Idee bis zum fertigen Produkt hatten die Bayer-Forscher dennoch einige Hürden zu überwinden: Zunächst mussten sie eine Produktrezeptur finden, die zwei verschiedene Wirkstoffe mit teilweise unterschiedlichen Eigenschaften vereinen kann. Danach konnten sie die zweite Testphase in den Screening-Laboren starten – und Antworten auf zahlreiche Fragen finden: Welche Konzentrationen müssen die Wirkstoffe haben, sodass sie hoch genug sind, um effektiv gegen Mücken zu wirken, und gleichzeitig so gering, dass sie ungefährlich für Mensch und Umwelt sind? Wie lange hält das Spray, das auf Wände gesprüht wird, dort? Wie beeinflussen äußere Umstände die Wirkung der Substanzen, wie beispielsweise der pH-Wert von Betonwänden? Und gibt es Mückenstämme, die auf die neue Formulierung, also die Zusammensetzung des Mittels, gar nicht reagieren? Das

Entwicklungsteam von Environmental Science hat die Wirkung von Fludora™ Fusion an vielen Mückenstämmen überprüft, die verschiedene Resistenzen tragen. Die Tests waren erfolgreich. Es ist damit das erste Indoor-Residual-Spray (IRS) für die Mückenkontrolle, dessen Wirkweise auf zwei unterschiedlichen aktiven Substanzen beruht. Jetzt wird geprüft, ob das Spray zum Schutz der öffentlichen Gesundheit gegen Malaria-Mücken von der WHO befürwortet wird.



Frederico Belluco,
Crop Science Brasilien

„Nur, wenn Bevölkerung und Forscher zusammenarbeiten, gibt es eine Chance auf Erfolg.“



Dr. Kurt Vandock, Senior Scientist, Crop Science USA, traf CDC* Director Dr. Tom Frieden (Foto links, v. re.). Dr. Frédéric Schmitt, Senior Global Project Leader, Crop Science Lyon (Foto rechts, Mitte), testete mit Kollegen vor Ort und dem Institute of Medical Research in Malaysia neue Produkte gegen Dengue.
*Centers for Disease Control and Prevention

Insgesamt gibt es drei Kategorien von Insektensprays gegen adulte Mücken. Ihre Anforderungen sind unterschiedlich, je nachdem, wo sie wirken sollen: an Innenwänden, in der Luft (um fliegende Insekten zu kontrollieren) oder an Außenwänden.

Ein Produkt zur Mückenkontrolle ist je nach Anwendung unterschiedlich zusammengesetzt

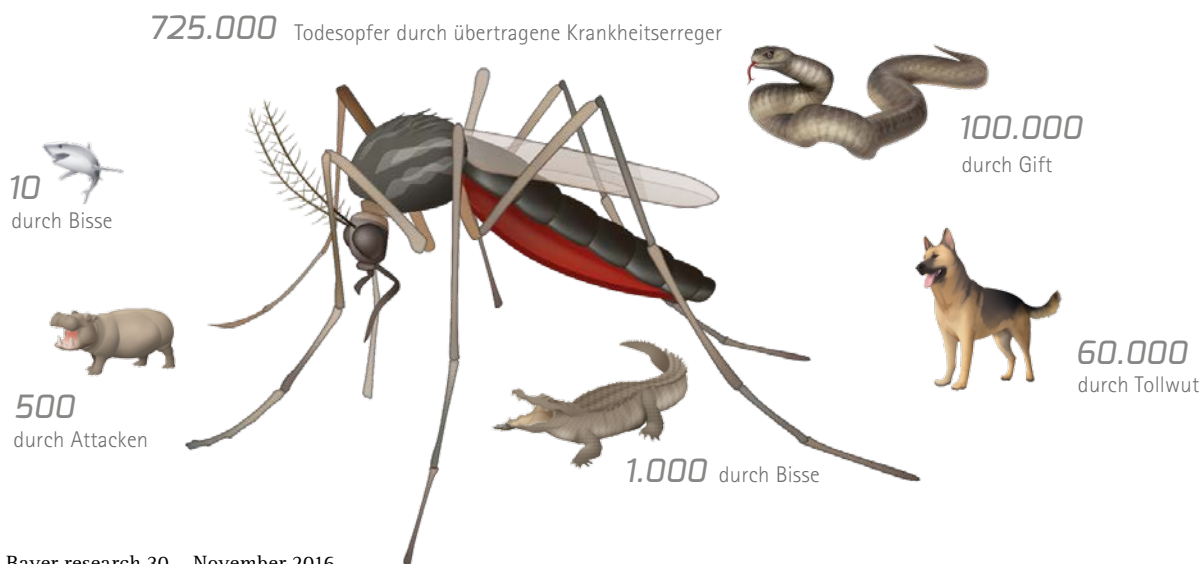
Ein IRS wie Fludora™ Fusion soll möglichst lange auf der Oberfläche halten, bevor nachgesprüht werden muss: „Wir streben Wirkzeiten von mehr als sechs Monaten an“, sagt Horstmann. Space Sprays dagegen werden für den Außengebrauch entwickelt und schützen größere Gebiete, indem sie sofort die adulten

Mücken bekämpfen. Sie sollen nur kurzzeitig wirken – direkt im Moment der Anwendung. Bayers jüngste Space-Spray-Entwicklung wurde jetzt in den USA auf den Markt gebracht. DeltaGard™ nutzt eine Technologie, die selbst bei geringen Dosen wirkt und laut US-Umweltschutzbehörde EPA unbedenklich ist.

„Flüchtige Wirkstoffe, wie das Transfluthrin, das wir im neuen Fludora Space Spray nutzen, sind dafür besonders vorteilhaft“, so der Insektizidexperte. Transfluthrin gehört zur Gruppe der Pyrethroid-Insektizide, die Molekülstruktur unterscheidet sich jedoch von den meisten Vertretern dieser Klasse. „Dadurch können Insekten, die gegen gängige Pyrethroide resistent sind, Transfluthrin nicht mehr unschädlich machen und sind deshalb nicht dagegen resistent“, erläutert Horstmann. Das Enzym, das

Die tödlichsten Tiere der Welt

Die meisten Menschen haben Angst vor Haien. Doch statistisch gefährlich sind andere Tiere, wie Zahlen der WHO belegen: Demnach verursachen Stechmücken und die von ihnen übertragenen Krankheiten mit 725.000 die meisten Todesopfer pro Jahr. 100.000 Menschen sterben durch Schlangenbisse, 60.000 an von Hunden übertragener Tollwut. Ein beißender Hai ist für etwa zehn Tote jedes Jahr verantwortlich.





Dr. Sebastian Horstmann nimmt in seinen Testlabors in Monheim neue Formulierungen für Insektizide unter die Lupe.

den Wirkstoff in der Mücke normalerweise abbaut, findet keine Andockstelle und kann die Substanz nicht unschädlich machen. Voraussichtlich 2018 soll das Fludora™ Space Spray auf den Markt kommen und dann im Kampf gegen Stechmücken helfen.

Ein gutes Mittel muss auch richtig angewandt werden, um optimal wirken zu können

Ein weiterer Ansatz, um die Vektor-Populationen – vor allem in den USA – zu kontrollieren, sind Outdoor-Residual-Sprays, mit dem Außenwände von Häusern besprüht werden. „Das Spray und die Wirkstoffe darin müssen Wind und Wetter trotzen. Deshalb zählt nicht nur der Wirkstoff, sondern auch die genaue Zusammensetzung“, erklärt Horstmann. Die untersucht er ebenfalls in seinen Labors: „In der aktuellen Formulierung verwenden wir eine Polymermatrix, die den Wirkstoff festhält, nachdem er auf die Oberfläche aufgetragen wurde. Dadurch ist die Substanz widerstandsfähiger gegen Wittereinflüsse“, erklärt der Experte. Um das zu überprüfen, ist den Forschern kaum etwas zu aufwendig: So hat Horstmann unterschiedliche Baustoffe besprüht und im Labor beregnen lassen, um zu testen, wie lange das Outdoor-Residual-Spray wirklich hält. So kommen die Forscher irgendwann zur optimalen Formulierung. Anhand dieses Konzepts haben Forscher ein Produkt entwickelt, Suspend™ PolyZone™, das derzeit als Outdoor-Residual-Spray in den USA verwendet wird. Horstmann: „Das evolutionäre Wettrennen zwischen Biologen und Mücken ist eine ziemliche Sisyphusarbeit. Aber es sieht vielversprechend für uns aus.“

Dennoch: Es genügt nicht, einfach nur ein gutes Produkt zu entwickeln. „Man muss es auch korrekt einsetzen“, sagt Belluco. „Im Kampf gegen die Krankheiten und ihre Überträger sind Aufklärung und aktive Mitarbeit der Bevölkerung essenziell.“ Denn vor allem die Menschen in den gefährdeten Gebieten müssen wissen, mit welchem Gegner sie es zu tun haben. „Nur, wenn Bevölkerung und Forscher zusammenarbeiten, gibt es eine Chance auf Erfolg“, so Belluco. „Nur so können wir Leben retten.“ Deshalb zeigen in Brasilien speziell ausgebildete Trainer den Menschen vor Ort, wie sie am besten verhindern können, dass sich die Mücken vermehren und wie sie Insektizide sowie die entsprechenden Maschinen richtig anwenden. Oder wie es Vandock formuliert: „Jedes Heer ist angreifbar, auch das schwarz-weiße Luftgeschwader der Mücken – man muss nur wissen wie.“ ■



Hilary Ranson



„Neue Insektizide umsichtig einsetzen“

„research“ sprach mit Prof. Hilary Ranson über Strategien gegen Insektizidresistenzen. Sie leitet die Abteilung für Vektor-Biologie an der Liverpool School of Tropical Medicine und rief 2011 das „Liverpool Insect Testing Establishment“ (LITE) ins Leben. Das Institut prüft die Wirksamkeit neuer Insektizide an resistenten Mückenstämmen mit Fokus auf Malaria.

Worin besteht die Herausforderung im Kampf gegen krankheitsübertragende Mücken?

Das größte Problem ist die zunehmende Resistenz der Mücken gegen die wenigen wirksamen Insektizide, die uns zur Verfügung stehen.

Gibt es überhaupt einen Weg, Resistenzen vorzubeugen?

Theoretisch kann man der Entstehung von Resistenzen zuvorkommen, in dem man den Einsatz der Insektizidklassen mit unterschiedlicher Wirkweise sorgfältig vorausplant. Fachleute nennen das Insektizid-Resistenz-Management – kurz IRM. In der Praxis bedeutet das, Pyrethroide, Carbamate oder Organophosphate abwechselnd einzusetzen. Das IRM ist am effektivsten, wenn ein Insektizid ersetzt wird, bevor überhaupt Resistenzen entstehen.

Wieso funktioniert das in der Realität nicht immer?

Im täglichen Gebrauch werden Insektizide leider meist erst ausgetauscht, wenn bereits erste Resistenzen bestehen oder das angewandte Produkt nicht mehr wirkt – und nicht bereits, wenn es vernünftig wäre, einen anderen Wirkstoff zu nutzen.

Gibt es trotzdem Hoffnung auf Erfolg?

Der Gebrauch anderer, nicht insektizidbasierter Methoden wird künftig wichtiger werden. Ich wage einen optimistischen Blick in die Zukunft: Neue Insektizide werden vermutlich bis Ende dieses Jahrzehnts verfügbar sein. Diese sollten wir von Anfang an umsichtig einsetzen, damit neue Resistenzen möglichst spät oder gar nicht entstehen.

cken vermehren und wie sie Insektizide sowie die entsprechenden Maschinen richtig anwenden. Oder wie es Vandock formuliert: „Jedes Heer ist angreifbar, auch das schwarz-weiße Luftgeschwader der Mücken – man muss nur wissen wie.“ ■