

# TROPEN: QUELLE NEUER KRANKHEITEN

## Alte und neue Seuchen

Wurde vor zwanzig Jahren noch angenommen, dass mit Hilfe von Antibiotika und Impfungen die Infektionskrankheiten dauerhaft besiegt werden könnten, muß man heute feststellen, dass sie mit ca. 17 Mio Fällen pro Jahr weiterhin die häufigste Todesursache sind. Unerwartet treten bereits besiegt geglaubte Krankheiten wie Tuberkulose und Cholera wieder auf. Zum anderen rücken vorher unbekannte Krankheitserreger, vor allem Viren, ins Blickfeld der Medizin. Mehr als 30 neuartige Erreger wurden seit den 60er Jahren entdeckt. Die meisten hatten ihren Ursprung in den Tropen. Diese „neuen“ Erreger treten offenbar verstärkt hervor, weil sich ihre Lebensräume als Folge ökologischer Eingriffe vermehrt mit denen des Menschen überschneiden.

## Neue Erreger schneller erkennen

Mangels diagnostischer Methoden bleiben in den Tropen Erreger oft unerkant. Da jedoch einige der „neuen“ Viruserkrankungen mit auffälligen Symptomen oder tödlichem Verlauf die Aufmerksamkeit der Forscher in Europa und den USA erregten, wurden im Zuge der verstärkten Forschung auf diesem Gebiet verschiedene Nachweisverfahren für diese Viren entwickelt. Das beschleunigt zugleich die Identifizierung weiterer neuer Viren, die in der Natur häufig durch Neukombination genetischen Materials aus bereits bekannten Arten entstehen.

## Ursachen für Ausbreiten und Verbreitung neuer Erreger

- Eindringen des Menschen in noch unberührte Gebiete
- Übergang unbekannter Erreger vom Tier auf den Menschen
- hohe Mobilität, Migration
- Industrialisierung von Lebensmittel- und Wasserversorgung
- wachsende Zahl immungeschwächter Patienten, die besonders anfällig für neue Infektionen sind

## Newly Emerging Diseases

The faith in medicine and the power of antibiotics lead to the belief that infectious diseases were conquered. Recently, more than 30 newly identified diseases caused by formerly unknown viruses or bacteria, as well as the growing number of germs resistant to antibiotics show clearly that infectious diseases are still a major health hazard.

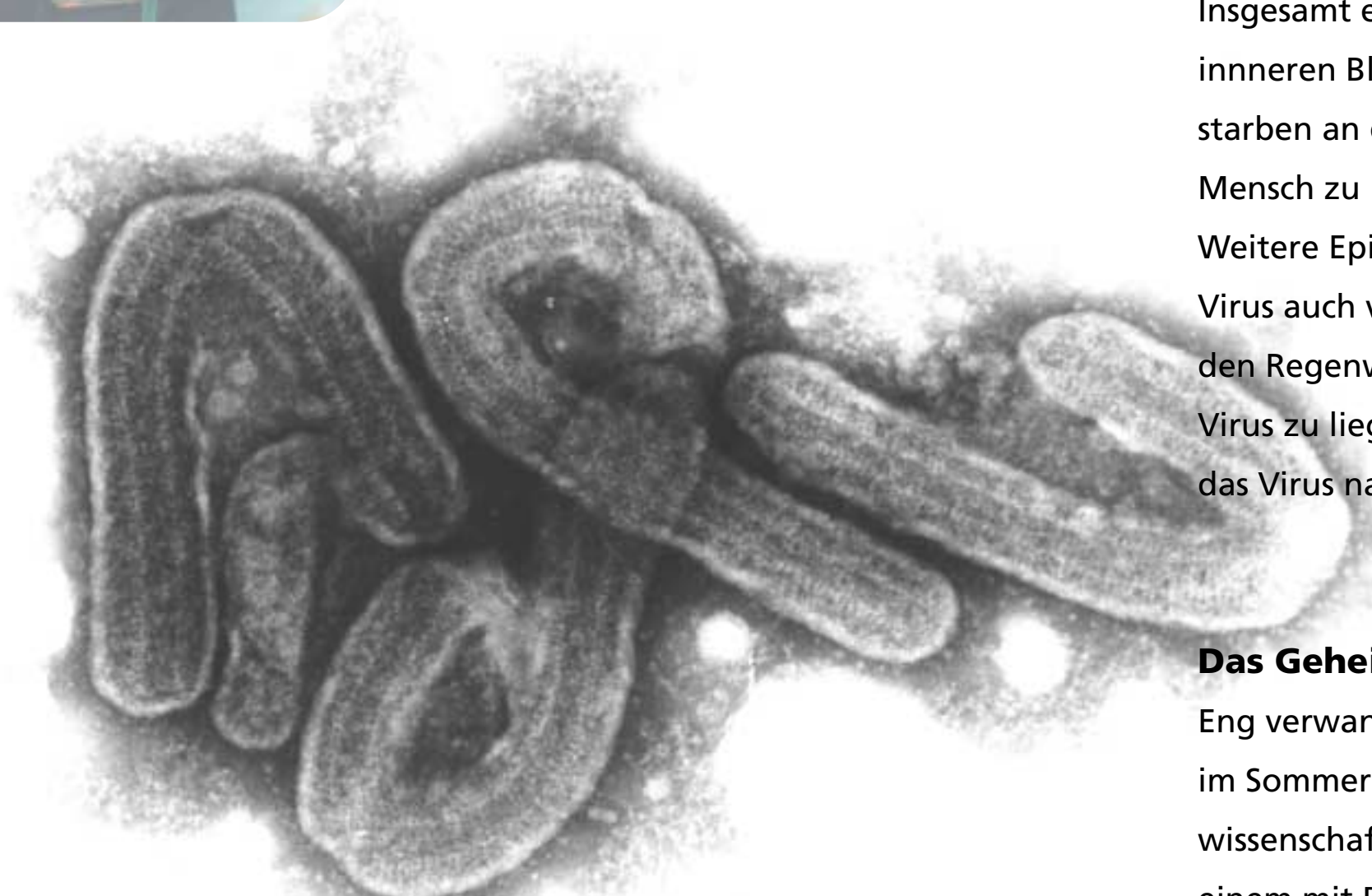
Many newly emerging diseases circulate in animals and reach the human population only because of changes in the environment. Most of them originate in the tropical regions of the world and would pass unnoticed, had not outbreaks of virus infections with severe symptoms caught the attention of scientists all over the world. The improvements in diagnostic methods made while studying these viruses now accelerate the identification of new strains which naturally arise from recombination of genetic material.



# TROPEN: QUELLE NEUER KRANKHEITEN



## Ebola



Das Marburg-Virus unter dem Elektronenmikroskop. Mit der 100 000fachen Vergrößerung des Elektronenmikroskops erscheinen die Viren wie kleine Würmer, an denen ein zentraler Kanal und feine Querstreifen erkennbar sind. Die Viren sind von einem hellen Saum umgeben, der wahrscheinlich Bestandteil ihrer Hülle ist.

### Epidemien im Sudan und Zaire: Kurz und tödlich

Im Jahre 1976 löste ein unbekanntes Virus im Grenzgebiet zwischen Zaire (heute Congo) und Sudan zwei lokal begrenzte Fieber-Epidemien mit ungewöhnlich hoher Todesrate aus. Insgesamt erkrankten 550 Menschen an einem schweren, mit inneren Blutungen verbundenen Fieber. Über 300 von ihnen starben an dem bösartigen, sich außergewöhnlich schnell von Mensch zu Mensch ausbreitenden Virus, dem Ebolavirus. Weitere Epidemien folgten. Zwischenzeitlich wurde das tödliche Virus auch vereinzelt bei Affen aus den Philippinen festgestellt. In den Regenwäldern Afrikas und Asiens scheint also die Quelle des Virus zu liegen. Ungelöst ist jedoch die Frage, in welchen Tieren das Virus natürlicherweise zirkuliert.

### Das Geheimnis der grünen Affen

Eng verwandt mit dem Ebolavirus ist das Marburgvirus, das bereits im Sommer 1967 für Schlagzeilen sorgte. 30 Menschen in wissenschaftlichen Labors in Marburg und Frankfurt erkrankten an einem mit Blutungen verbundenen Fieber, nachdem sie mit importierten Affen in Kontakt gekommen waren. Sieben von ihnen erlagen der mysteriösen Krankheit, die keine Anhaltspunkte für bereits bekannte Erreger bot.

Der Verursacher des Fiebers konnte erst dingfest gemacht werden, als es Freiburger und Marburger Forschern gelang, Meerschweinchen und Affen mit Proben der erkrankten Patienten zu infizieren und so das bis dahin unbekannte Virus zu züchten. Im Bernhard-Nocht-Institut konnten die Viren dann erstmals unter dem Elektronenmikroskop sichtbar gemacht werden.

Maridi (Sudan) 1976:  
Ein Missionar informierte beim ersten Ebola-Ausbruch in Maridi das Bernhard-Nocht-Institut, weil er an ein Lassafieber dachte. Ein Team des Tropeninstituts reiste daraufhin in den Sudan, um die Epidemie vor Ort zu untersuchen.



# TROPEN: QUELLE NEUER KRANKHEITEN



Auch bei Forschungsarbeiten im Feld muss wegen der Gefahr einer Virus-Übertragung besondere Schutzkleidung getragen werden.

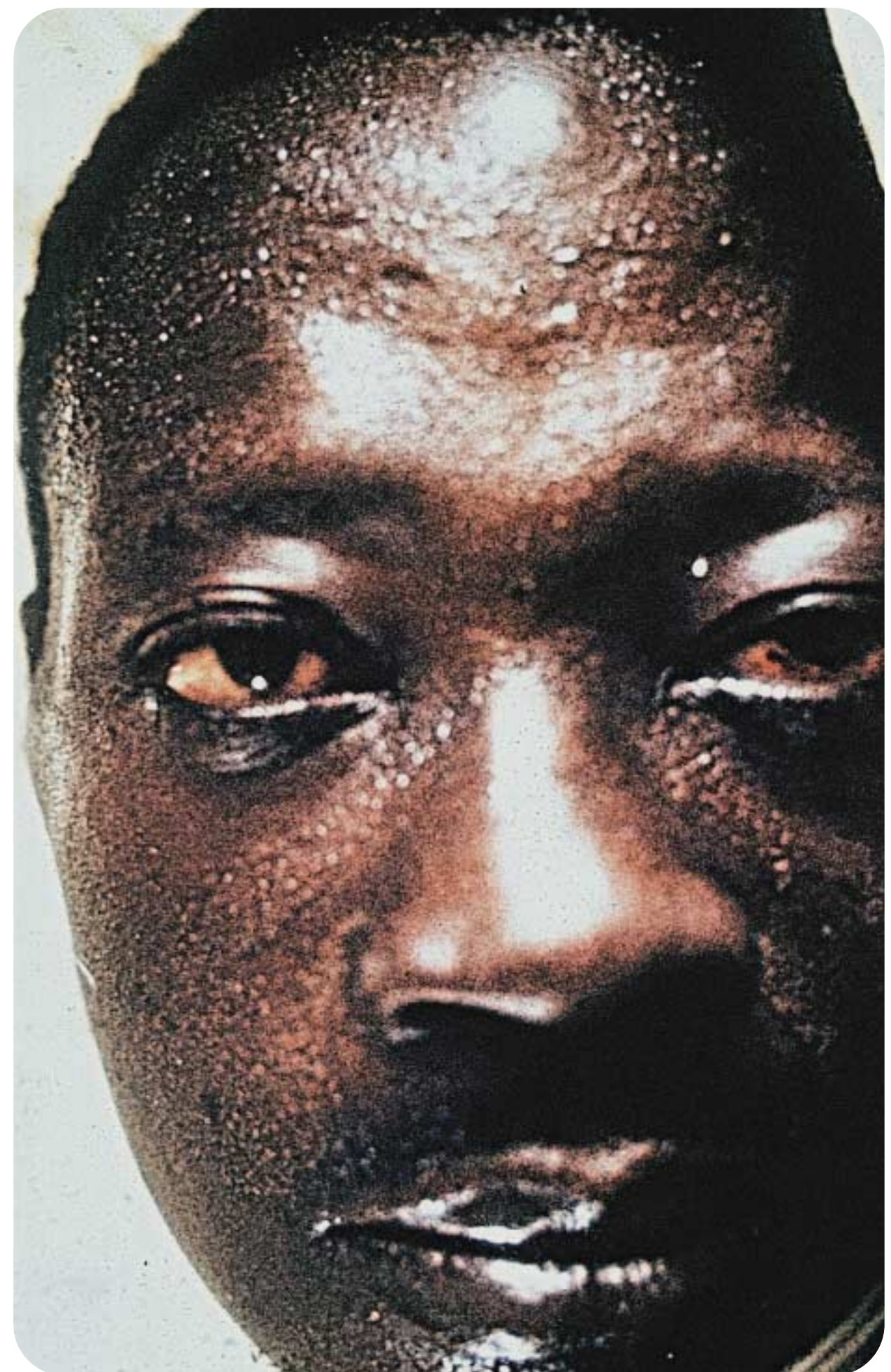
## Lassa



Das Lassafieber ist in Westafrika heimisch (Nigeria, Liberia, Sierra Leone, Republik Guinea) und ist dort in ländlichen Gegenden eine häufige Krankheit. Die Immunantwort gegen das Lassavirus weist bestimmte Besonderheiten auf: So sind Abwehrzellen und nicht lösliche Abwehrstoffe (Antikörper) die wichtigste Waffe jedes Patienten gegen den Erreger. Um die Funktion dieser Abwehrzellen verstehen und mit einem Impfstoff stimulieren zu können, führt das Bernhard-Nocht-Institut in der Republik Guinea zusammen mit der Universität Conakry virologische und immunologische Studien durch.

Das Lassafieber, benannt nach seinem erstmaligen Auftreten 1969 im Ort Lassa (Nigeria), gehört zu den hämorrhagischen Fiebern. Sie sind gekennzeichnet durch hohes Fieber mit Blutungsneigung und durch eine hohe Sterblichkeit. Das Lassafieber verläuft bei der einheimischen Bevölkerung meist nicht sehr schwer, jedoch entwickeln 20% der Erkrankten bleibende Hörstörungen. Eine Behandlung des Lassafiebers ist mit dem virus-hemmenden Medikament Ribavirin möglich. Die Behandlung setzt jedoch eine frühzeitige Diagnose voraus und ist sehr teuer, so dass sie zur Zeit in keinem Land Westafrikas routinemäßig durchgeführt werden kann.

Überträger des Lassavirus ist eine weit verbreitete kleine Rattenart. Sie bevorzugt die Nähe menschlicher Behausungen und dringt in die Vorratskammern ein. Ein Übertragungsweg sind daher offen gelagerte Nahrungsmittel, die durch Exkremente der Tiere verunreinigt sind. Auch werden in einigen Gegenden Westafrikas kleine Nagetiere gefangen und gegessen, was die Infektionsgefahr erheblich vergrößert. Welche Rolle die Mensch-zu-Mensch-Übertragung spielt, ist bisher nicht geklärt. Einzelfallberichte zeigen aber, dass ihr vermutlich keine große Bedeutung zukommt. Da die Ratten als Überträger der Krankheit praktisch nicht zu bekämpfen sind, könnte das Lassafieber in Westafrika nur durch einen wirksamen Impfstoff kontrolliert werden.



# TROPEN: QUELLE NEUER KRANKHEITEN



## Erkennungsdienst für Viren

### 1999 erster Gelbfieberfall nach 50 Jahren in Deutschland.

Ein deutscher Kamaramann reiste beruflich in ein Forschungscamp an die Elfenbeinküste. Nach seiner Rückkehr erkrankte er an einem hämorrhagischen Fieber und starb 5 Tage später im Berliner Virchow Krankenhaus. Diagnose des Labors: Gelbfieber; der Patient war nicht geimpft!

### 2000: Drei importierte Lassafälle aufgeklärt

Januar 2000: Eine 23jährige Kunststudentin hält sich 3 Monate in Ghana, Burkina Faso und an der Elfenbeinküste auf. Sie erkrankt kurz vor Ihrer Rückreise und trifft bereits schwer krank in Deutschland ein. Der Verdacht der Würzburger Missionsklinik, Lassafieber, wird im Bernhard-Nocht-Institut bestätigt. Die Studentin stirbt 9 Tage nach Ihrer Rückkehr.

März 2000: Ein 55jähriger Nigerianer wird in Wiesbaden aufgrund einer neurologischen Erkrankung behandelt. Er stirbt 10 Tage nach Einlieferung. Im Bernhard-Nocht-Institut konnten in der Gehirnflüssigkeit Lassaviren nachgewiesen werden.

Juli 2000: Ein 48jähriger niederländischer Arzt wird nach seiner Rückkehr aus Sierra Leone ins Krankenhaus eingeliefert. Verdacht: Lassafieber! Bestätigung im Bernhard-Nocht-Institut durch Virusnachweis. Der Patient stirbt am 10. Tag der Erkrankung.

Die Virologie des Bernhard-Nocht-Instituts ist nationales Expertenlabor für importierte Viruserkrankungen. Jährlich werden über 5000 Einsendungen aus ganz Europa bearbeitet. In Laboratorien der höchsten biologischen Sicherheitsstufen können hochinfektiöse Viren für die Diagnostik direkt angezüchtet werden. Eine spezielle und seltene Sammlung tropischer Viren ermöglicht auch bei schwierigen Fällen die Identifikation des Erregers.

### Ross-River-Virus

Die Ross-River-Krankheit ist die häufigste durch Mücken übertragene Virusinfektion in Australien. Jährlich erkranken dort ca. 10 000 Menschen an einer schmerzhaften Polyarthritits. Es wird angenommen, dass eine lange Erregerpersistenz die anhaltenden Schmerzen und die lange Erkrankungsdauer bedingen. Aufgrund der Olympischen Sommerspiele 2000 in Australien ist mit einer erhöhten Anzahl deutscher Besucher und damit einer starken Inanspruchnahme dieser Diagnostik zu rechnen.

### Pockenviren

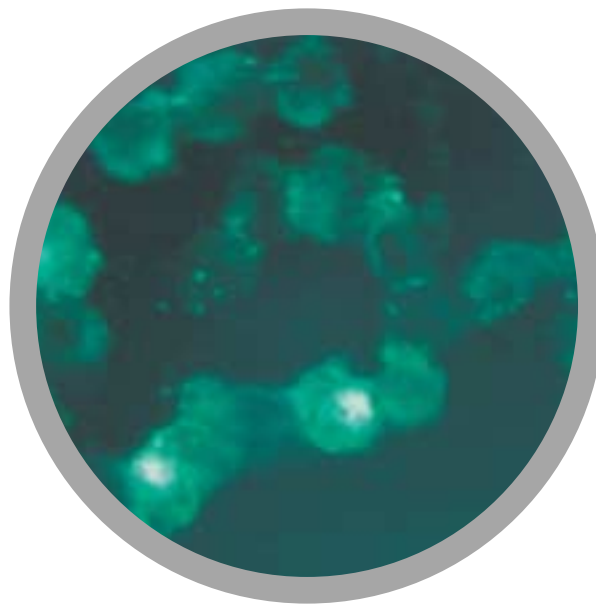
Das Bernhard-Nocht-Institut war vor 1980 das norddeutsche Pockenzentrum. 1977 erkrankte in Somalia zum letzten Mal ein Mensch an Pocken. 1980 erklärte die Weltgesundheitsorganisation diese Erkrankung nach einem weltweiten Impfprogramm als ausgerottet.

Unter Affenpocken versteht man ein den Pocken ähnliches, jedoch durch eine geringere Ansteckungsgefahr und Todesrate charakterisiertes Krankheitsbild. Man nimmt an, dass die in letzter Zeit beobachtete Zunahme von Affenpocken beim Menschen, besonders bei Kindern, durch die nachlassende Pockenimmunität entscheidend begünstigt wird.

### Denguefieber

ist weltweit die häufigste durch Insekten übertragene Virusinfektion. Jährlich erkranken Millionen Menschen am Denguefieber und Hunderttausende an dem damit verbundenen hämorrhagischen Fieber, sowie dem Dengue-Schock-Syndrom. Aufgrund der starken Gelenk- und Muskelschmerzen wurde die Erkrankung früher als Knochenbruchfieber bezeichnet.

Nachweis von Ross-River-Virus mit Fluoreszenz-markierten Antikörpern



Pockenviren gehören zu den größten Viren und sind trotzdem winzig: Ihr Durchmesser beträgt 300-450 nm (1nm = 1 millionstel Millimeter).



Kind mit Affenpocken



Rechts: Petechiales Exanthem bei Denguefieber (Mikroblutungen unter der Haut)

# TROPEN: QUELLE NEUER KRANKHEITEN



## Aufspüren von Parasiten



Eine Kulturschale mit Cholera-Bakterien

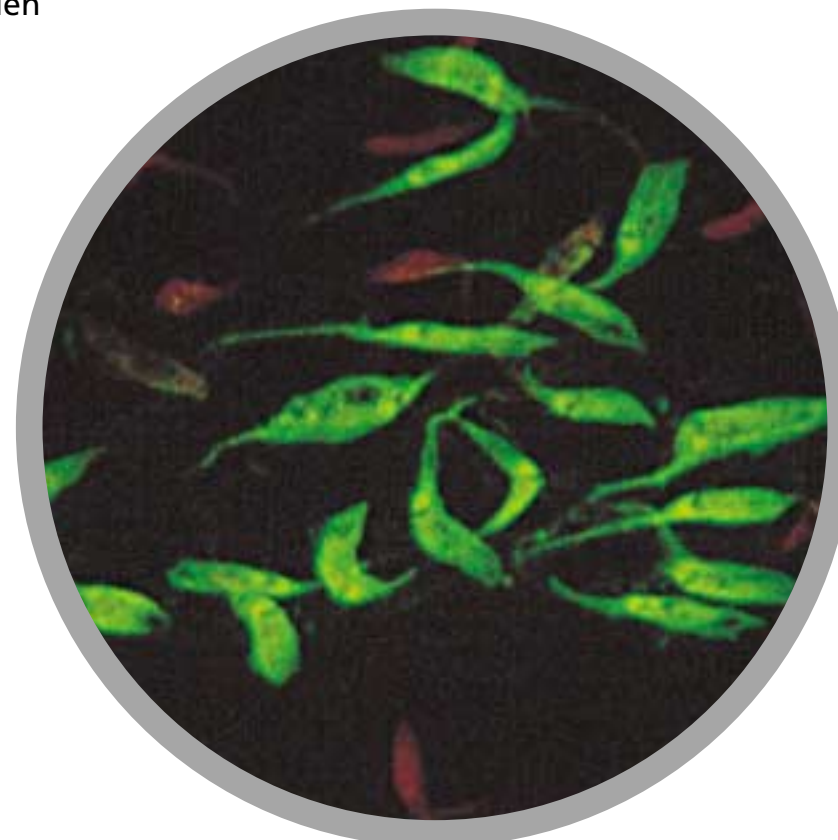
### Durchfall unter Palmen

Reisen in ferne Länder bringen das Risiko mit sich, auch mit tropischen Erregern in Kontakt zu treten. Die Symptome einer im Urlaub erworbenen Krankheit werden in vielen Fällen erst nach der Rückkehr ins Heimatland bemerkt, so auch schwere Durchfallerkrankungen.

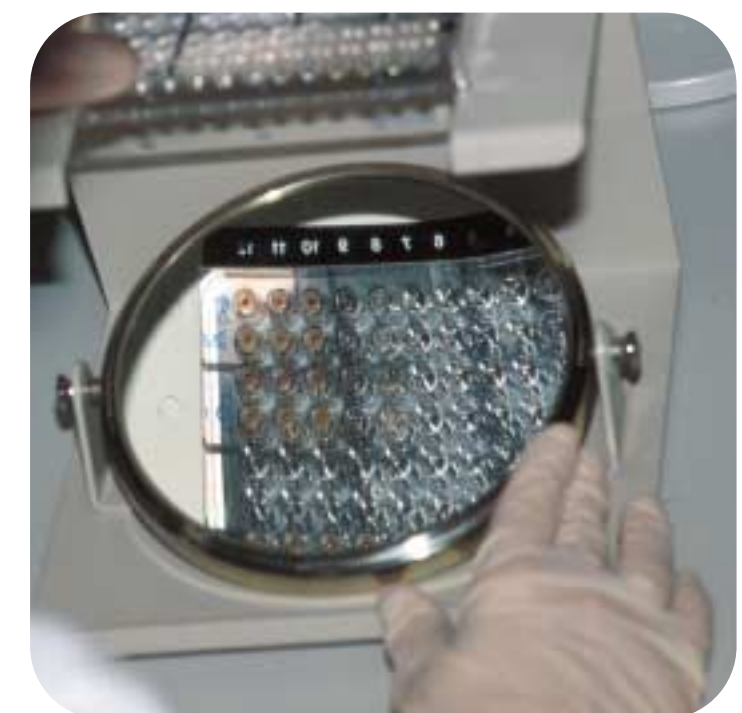
Vor allem die landesspezifische Küche birgt oft große Gefahren. Die Krankheitserreger können beim Essen oder Trinken aufgenommen werden, so z.B. Salmonellen, Shigellen, Cholera-Bakterien, Amöben oder Wurmeier. Die Laboratorien des Tropeninstituts sind besonders auf den Nachweis seltener exotischer Erreger spezialisiert.

### Die Antwort liegt im Blut

Zur Abwehr von Krankheitserregern werden im menschlichen Organismus Antikörper gebildet. Sie können mittels verschiedener Verfahren im Blut nachgewiesen werden. Auf diese Weise werden im Tropeninstitut Antikörper gegen Parasiten und Bakterien wie z.B. Enterobakterien, Malariaerreger oder Leishmanien nachgewiesen.



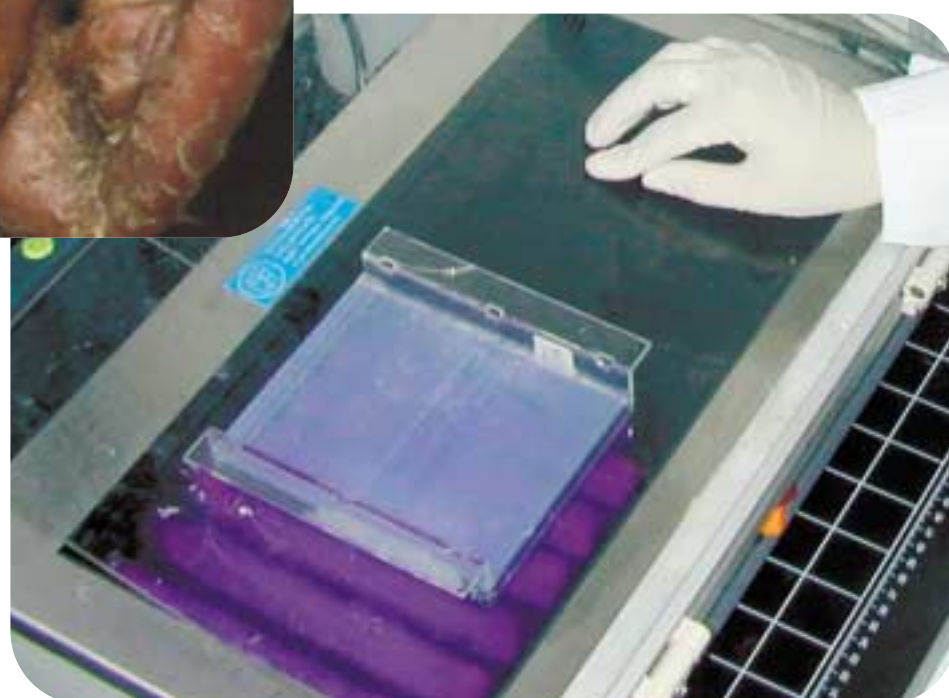
Leishmanien unter dem Fluoreszenzmikroskop. Antikörper aus dem Blut infizierter Patienten binden nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip an spezifische Oberflächenstrukturen der Erreger und können dann mit Fluoreszenzfarbstoffen sichtbar gemacht werden.



Indirekter Hämagglutinationstest. Mit diesem Verfahren werden z.B. Antikörper gegen Fuchs- und Schweinebandwurm nachgewiesen.



Lepra-Patient



Erregernachweis mit Hilfe der Polymerasekettenreaktion

### Moderne Nachweismethoden für alte Krankheiten

Robert C. Gallo, einer der Entdecker des HIV hat einmal gesagt: Was tue ich, wenn ich die Nadel im Heuhaufen suche? Ich vermehre die Nadeln!

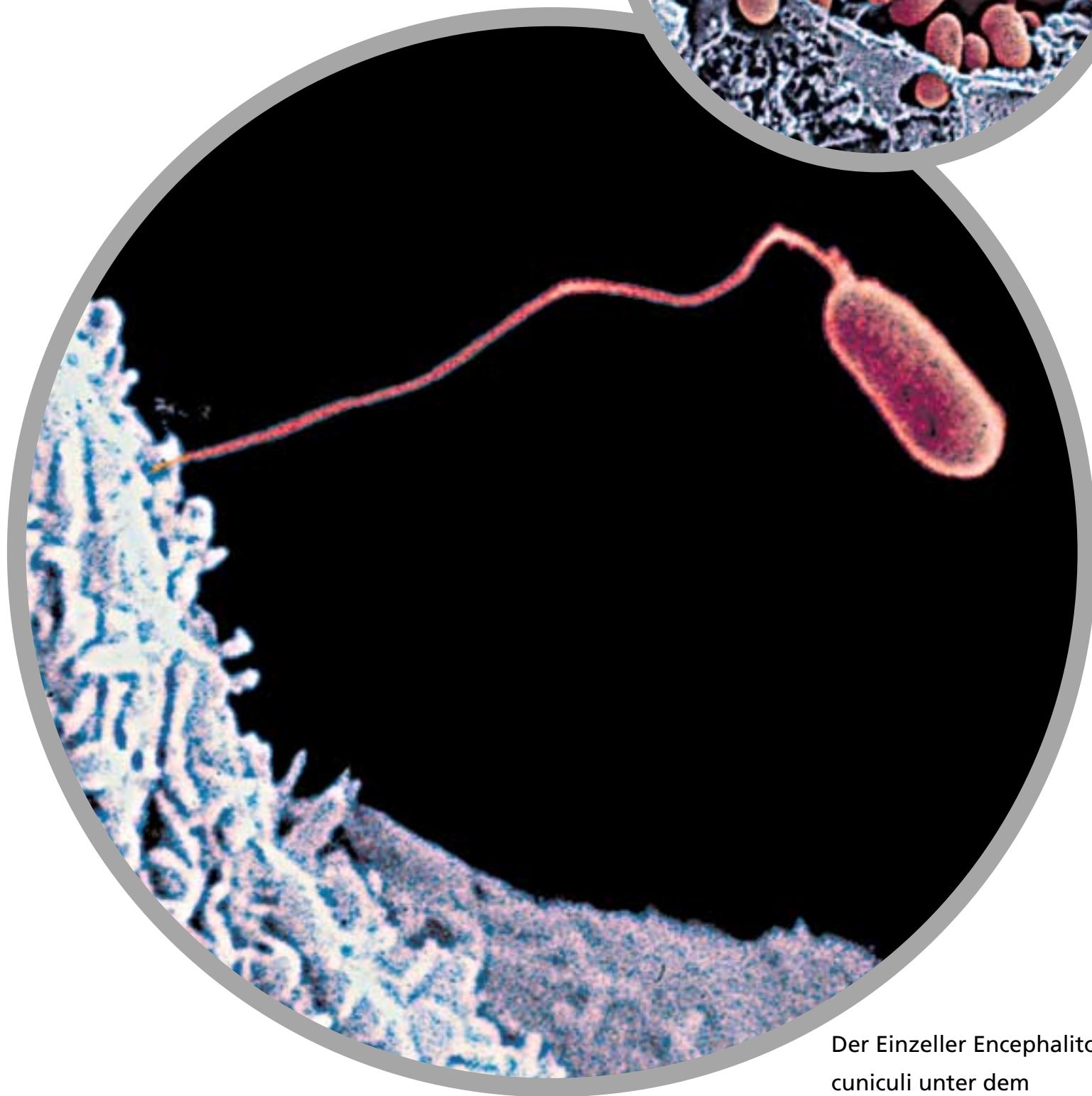
Auf den Nachweis von Krankheitserregern übertragen heißt dies, die genetische Substanz der Erreger zu vermehren. Leprabakterien z.B. können mit Hilfe der Polymerasekettenreaktion auf genetischer Ebene nachgewiesen werden. Dazu wird im Reagenzglas ein DNS-Abschnitt des Lepraerregers vermehrt und mittels bestimmter Techniken sichtbar gemacht. Die Diagnose einer solchen Erkrankung ist damit innerhalb weniger Stunden möglich.

# TROPEN: QUELLE NEUER KRANKHEITEN



## Opportunisten

### Gefährlich für Immungeschwächte



Opportunisten sind Erreger, gegenüber denen Mensch und Tier mit normalem Immunsystem eine natürliche Immunität (Schutz) besitzen. Nahezu 1000 opportunistische Mikroorganismen gibt es weltweit (selten auftretende Formen mit einbezogen). Viele Opportunisten werden von Tieren auf Menschen übertragen.

#### Gefährlich für Immungeschwächte

Für immungeschwächte Patienten (mit HIV/AIDS oder nach Behandlung mit immunsuppressiven Medikamenten bei Transplantation oder Krebs) sind Infektionen mit opportunistischen Erregern lebensgefährlich. Eine Behandlung ist in vielen Fällen möglich, erfordert aber die Obhut entsprechend ausgebildeter Ärzte in einer Fachklinik wie dem Tropeninstitut.

#### Schwierige Erregersuche

Für die Diagnostik opportunistischer Infektionen muss das Untersuchungsmaterial zu einem Labor geschickt werden, das in der Erkennung der zahlreichen Erreger erfahren ist. Für eine Diagnostik nach dem Tod (z.B. bei sog. Gehirnamöben) ist ein entsprechend erfahrener Pathologe Voraussetzung. In Hamburg ist eine für derartige Diagnostik in Frage kommende Einrichtung u.a. das Tropeninstitut mit seinen vielen Fachlaboratorien.

#### AIDS und Klinik

HIV-infizierte Patienten sind für opportunistische Erreger empfänglich und müssen daher häufig klinisch behandelt werden. Auf AIDS-Patienten eingerichtete Kliniken wie die Tropenlinik brauchen im Hintergrund erfahrene diagnostische Fachabteilungen. Dabei muss auch an Patienten aus tropischen Ländern gedacht werden, bei denen zum Teil andere Erreger eine Rolle spielen als die in Europa bekannten.

Der Einzeller Encephalitozoon cuniculi unter dem Elektronenmikroskop. Der opportunistische Erreger vermehrt sich im Gewebe seines Wirtes (oben).

#### Beispiele für opportunistische Erreger

##### Viren

- Cytomegalievirus (CMV)
- Herpesviren

##### Bakterien

- Mycobacterium avium intracellulare

##### Pilze

- Cryptococcus
- Candida
- Pneumocystis carinii

##### Protozoen (tierische Einzeller)

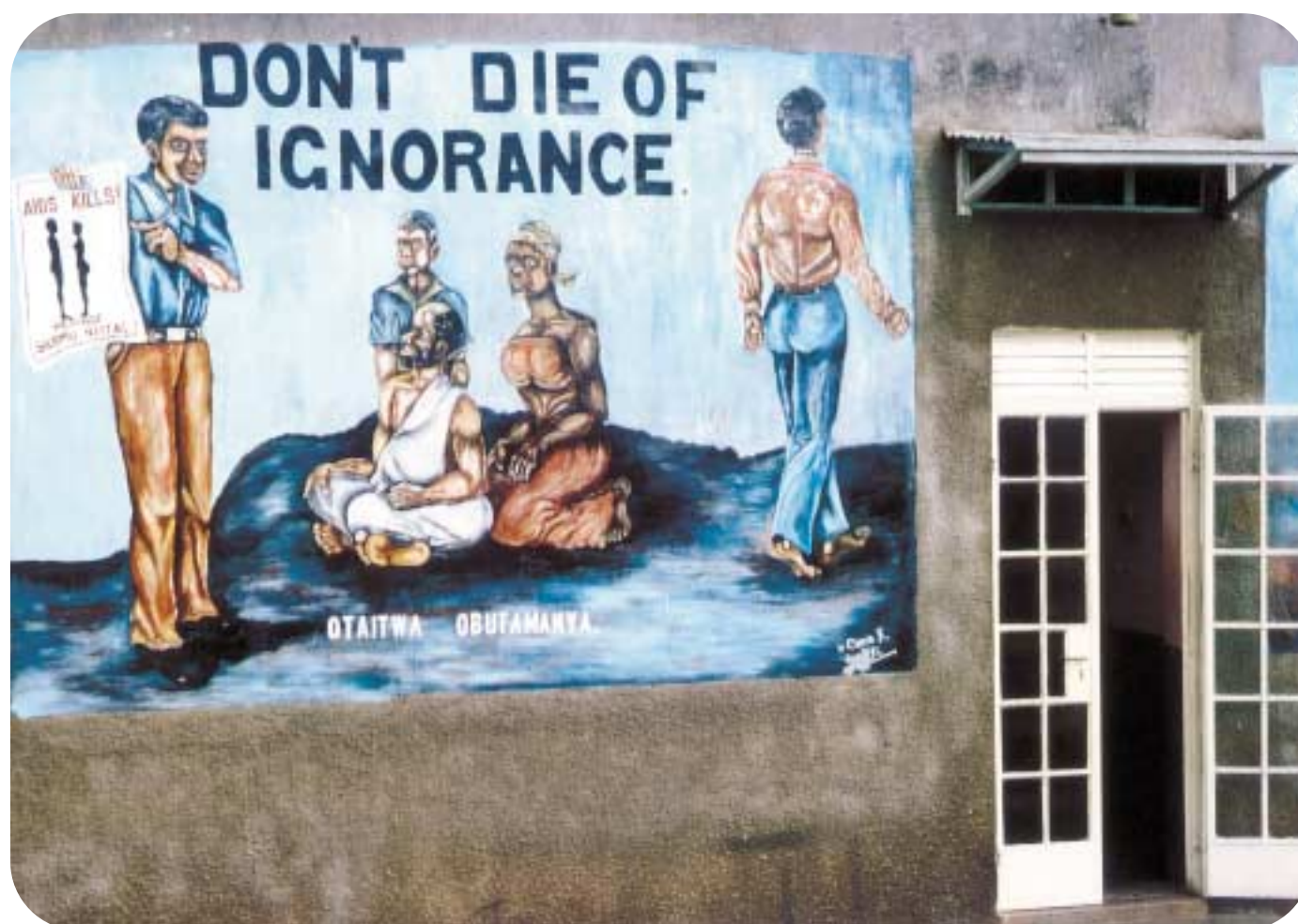
- Toxoplasma gondii
- Isospora belli
- Leishmania
- Encephalitozoon cuniculi

# TROPEN: QUELLE NEUER KRANKHEITEN



## AIDS

### Verborgene Virusfabriken



Gemälde an einem Gesundheitszentrum in Uganda

#### HIV und AIDS: Ursprünge in Afrika

Die Immunschwächekrankheit AIDS wird durch das HI-Virus verursacht, mit dem weltweit fast 34 Millionen Menschen infiziert sind. Besonders akut ist das Problem in Afrika, wo 10% der Weltbevölkerung, aber 70% der HIV-Infizierten leben. In Afrika wird auch der Ursprung des HI-Virus vermutet, das sich seither durch Übertragung von Mensch zu Mensch über die ganze Welt ausgebreitet hat. Nachträglich wird klar, dass es sich bei AIDS, das in Deutschland 1982 erstmals auftrat, um eine Krankheit handelt, deren Symptome in Afrika schon seit vielen Jahrzehnten beobachtet worden waren. Welche ökonomischen Folgen AIDS gerade für die ärmsten Länder hat, wurde auf der diesjährigen internationalen AIDS-Konferenz in Durban erschreckend deutlich. Therapien sind in Afrika unerschwinglich. Die Beispiele Uganda, Senegal und Thailand zeigen aber, dass durch Aufklärung und AIDS-Programme zumindest die Anzahl der Neuinfektionen gesenkt werden kann.

#### Virusfabriken in den Lymphknoten

Bei HIV-infizierten Personen, auch denen, die noch keinerlei Krankheitssymptome aufweisen, findet eine markante Vermehrung des Virus in den Lymphknoten statt. Dies konnten Pathologen des Bernhard-Nocht-Instituts in den 80er Jahren zeigen. Die kontinuierliche Virusvermehrung im Lymphgewebe erklärt auch die Veränderungen dieser wichtigen Immunorgane, die bei AIDS-Patienten im Verlauf der Krankheit auftreten. 1995 zeigten die Pathologen außerdem, dass unter der vielversprechenden Mehrfach-Kombinationstherapie zwar das Virus aus dem Blut verschwindet, die infizierten Zellen im Lymphknoten aber erhalten bleiben. Dieser Befund wirkt sich auf die Therapie aus: Wenn sich das Virus weiterhin im Lymphknoten vermehren kann (obwohl es im Blut nicht nachweisbar ist), muss viel länger therapiert werden als bisher angenommen.



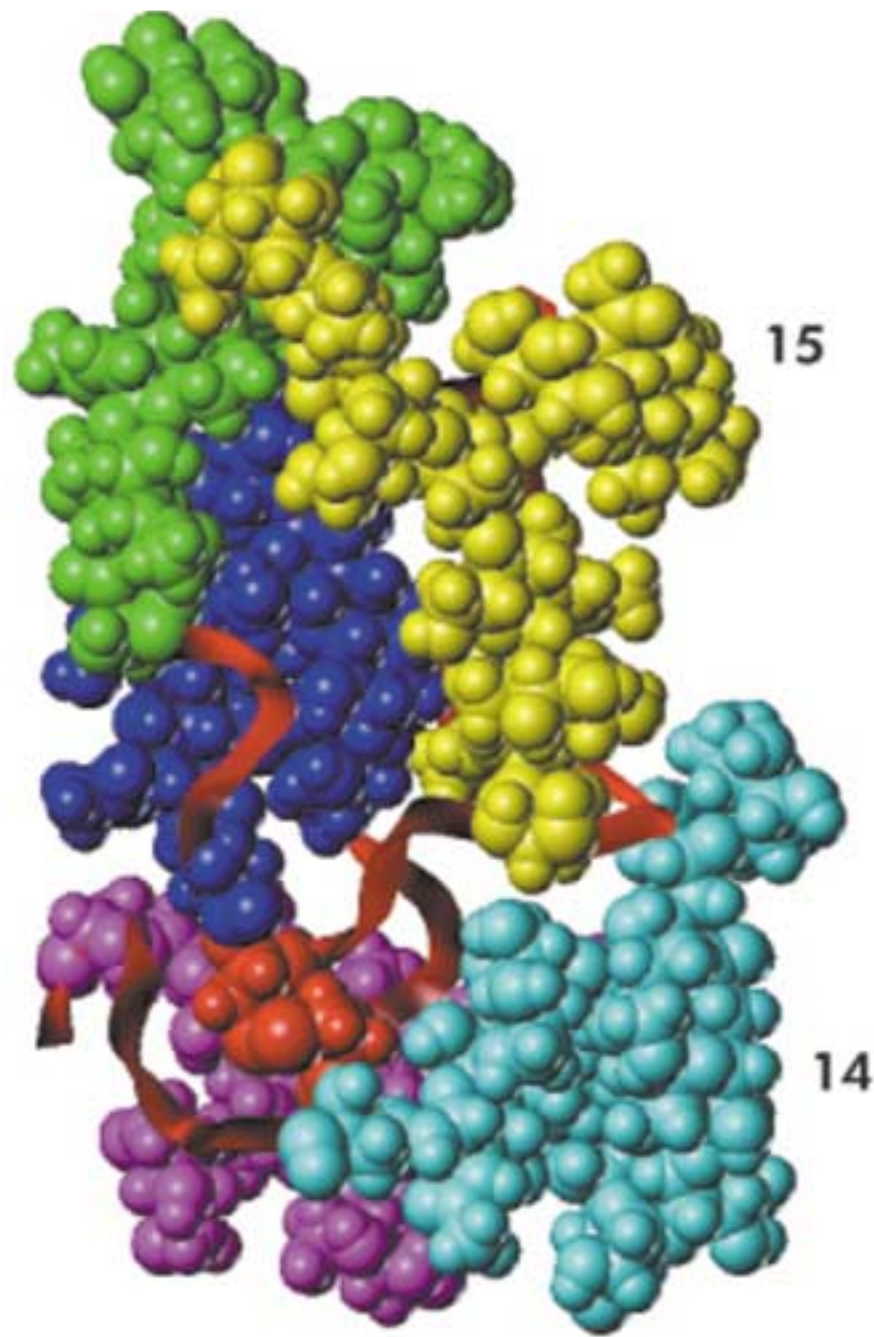
Schnitt durch das Gewebe eines Lymphknotens. Die Erbsubstanz RNA des HI-Virus wurde mit Hilfe der „In-situ-Hybridisierung“ im Gewebe nachgewiesen. Einzelne liegende virusproduzierende Zellen erscheinen auf dem Bild als tiefgrün gefärbte runde Gebilde. Die von diesen Zellen freigesetzten Viren werden in einer bestimmten Region des lymphatischen Gewebes, den Keimzentren, festgehalten (hellgrüne Areale). Die hier gelagerten Viren können immer wieder neue Zielzellen infizieren.

# TROPEN: QUELLE NEUER KRANKHEITEN

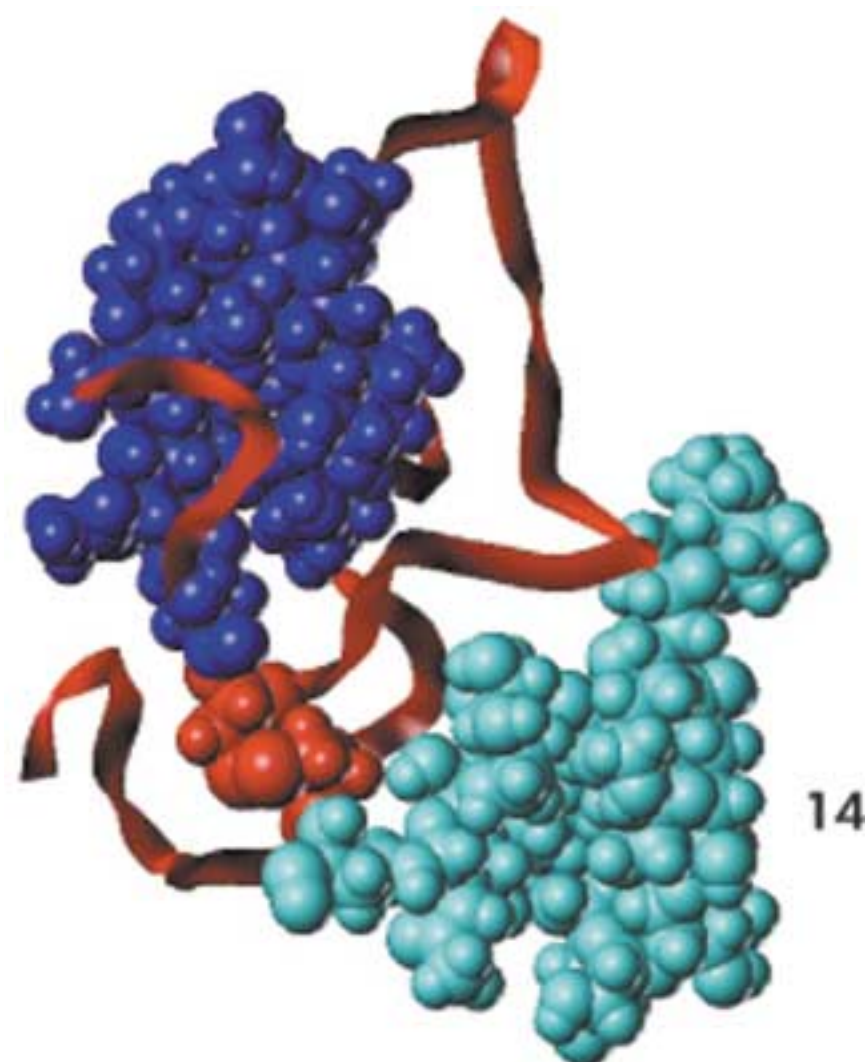


## AIDS

### Wandelbares Virus



Modell des HIV-Membranproteins getarnt mit Zuckermolekülen



Teilweise enttarntes HIV-Membranprotein

Mit HIV-1 infizierte T-Abwehrzellen des Menschen produzieren viele verschiedene Varianten des Virus. Diese verschiedenen Virusvarianten unterscheiden sich in einer bestimmten Region eines Membranproteins an der Oberfläche des HI-Virus. Diese Region des Proteins ist für das Virus besonders wichtig: Sie erkennt nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip Moleküle auf der Oberfläche der T-Zellen, bindet daran und löst dadurch einen Mechanismus aus, der dem Virus Eintritt in die T-Zelle verschafft.

#### **Tarnkappe verlangsamt die Virusvermehrung**

Das Immunsystem des Menschen bekämpft das Virus mit Antikörpern, die die Schlüssel-Region des Virusproteins blockieren. Dadurch hindern sie das Virus daran, T-Zellen zu infizieren. Gegen diese neutralisierenden Antikörper schützt sich das Virus, indem es diese Region des Proteins mit Zuckermolekülen tarnt. Diese Zuckerstrukturen sind identisch mit den Strukturen auf menschlichen Zellen und werden daher vom Immunsystem toleriert. Die Tarnkappe aus Zuckermolekülen verhindert also die Erkennung des Virusproteins durch die neutralisierenden Antikörper – sie blockiert aber auch die Schlüssel-Region des Proteins, so dass das Virus schlechter an die Oberflächenmoleküle der T-Zellen (das „Schloss“) binden kann. Resultat: Die getarnten Varianten vermehren sich nur langsam, dem Patienten geht es vergleichsweise gut.

#### **Bei einem geschwächten Immunsystem ist die Tarnkappe Ballast**

Im weiteren Verlauf der HIV-Infektion lässt die Immunabwehr des Patienten nach und das Virus benötigt keine Tarnkappe mehr. Neue Varianten tauchen auf, die keine Zuckerstrukturen mehr tragen. Die Schlüssel-Region des Membranproteins liegt offen und kann nun ungehindert an die Oberflächenmoleküle der T-Zellen (das „Schloss“) binden. Dadurch wird die Vermehrung des Virus und auch der Verlauf der Krankheit beschleunigt.

#### **Virus mit Achillesferse**

Ohne Tarnkappe ist das Virus empfindlicher gegen neutralisierende Antikörper. Die ge- und enttarnten Schlüssel-Regionen des HIV-Membranproteins sind Gegenstand der Forschung in der Abteilung für Virologie. Ihre Ergebnisse haben bereits Impulse für die Entwicklung von Impfstoffen und antiviralen Medikamenten gegeben.