



MMS Bulletin #92

Vernachlässigte Krankheiten

Viele noch ungelöste Fragen

Buruli-Ulkus: eine lange Zeit ignorierte Infektionskrankheit

Von Gerd Pluschke

An Buruli-Ulkus, einer von einem Verwandten der Tuberkel- und Leprabazillen hervorgerufenen Infektion, erkranken vor allem Menschen in Feuchtgebieten Afrikas. Von den Bakterien ausgelöste fortschreitende Gewebeerstörungen sind mit den etablierten Antibiotikatherapien nicht aufzuhalten. Die einzige gegenwärtig empfohlene Behandlung, das grossflächige Herausschneiden der Infektionsherde, scheitert oft an logistischen Problemen, die in den betroffenen entlegenen Gebieten nur schwer zu lösen sind. Da die chirurgische Behandlung häufig auch nur unbefriedigende Ergebnisse liefert, sind Forschungsaktivitäten zur Entwicklung von besseren Behandlungs-, Diagnose- und Vorbeugungsmassnahmen dringend erforderlich

Die noch in vieler Hinsicht rätselhafte Infektionskrankheit Buruli-Ulkus ist nach einem Bezirk in Uganda benannt, in der sie zur Mitte des vergangenen Jahrhunderts gehäuft aufgetreten ist. Beschrieben worden ist sie aber in Uganda vermutlich schon im Jahre 1897 durch Sir Albert Cook. In Australien wurde die dort vor allem bei Landarbeitern gefundene Infektion 1948 als Bairnsdale-Ulkus beschrieben. In Australien wurde auch der verantwortliche Erreger, *Mycobacterium ulcerans*, zum ersten Male isoliert. Lange Zeit haben nur wenige Spezialisten von diesem Gesundheitsproblem Notiz genommen. Ende des letzten Jahrhunderts wurde aber klar, dass besonders in vielen Ländern Westafrikas immer mehr Buruli-Patienten zu verzeichnen sind. Dies veranlasste die Weltgesundheitsorganisation WHO im Jahre 1998, eine "Globale Buruli-Ulkus Initiative" ins Leben zu rufen, um mehr Aufmerksamkeit auf diese vernachlässigte Infektionskrankheit zu lenken. Dennoch ist Buruli-Ulkus wissenschaftlich immer noch wenig untersucht, und es stehen keine wirksame Antibiotikatherapie, kein Impfstoff und keine einfache diagnostische Methode zur Früherkennung zur Verfügung.

Es ist in den vergangenen Jahren zunehmend klar geworden, dass Buruli-Ulkus in den Tropen die nach Tuberkulose und Lepra dritthäufigste mykobakterielle Infektionskrankheit darstellt. Bislang wurde sie in 32 Ländern gefunden, aber immer noch ist besonders in vielen Regionen Afrikas das Ausmass des Problems nicht abzuschätzen. Dies liegt unter anderem daran, dass die meisten Erkrankten in entlegenen Regionen leben und kaum Zugang zu den öffentlichen

Gesundheitssystemen haben. Typisch sind die Erfahrungen in Kamerun, wo der Buruli-Ulkus nicht als Gesundheitsproblem angesehen wurde, bis die Leprahilfe Emmaus Schweiz (ALES) dort im Jahre 2001 eine erste vom Schweizerischen Tropeninstitut (STI) diagnostisch unterstützte Studie durchführte. In nur einem Monat wurden dabei am Fluss Nyong 436 Fälle identifiziert. Die Erfahrung lehrt, dass in vielen Ländern Afrikas zahlreiche derartige lokale Infektionsherde gefunden werden, wenn Experten gezielt danach Ausschau halten.

Unbefriedigende Behandlungsmöglichkeiten

Die von *Mycobacterium ulcerans* hervorgerufene Erkrankung setzt mit schmerzlosen Schwellungen in der Haut ein und führt zu schweren Zerstörungen des Unterhautgewebes. In der Folge brechen zunächst flache fortschreitende Geschwüre auf, die sich auch in die Tiefe fressen und Muskeln und Knochen zerstören können. Bei der Gewebeerstörung scheint das fettähnliche Polyketid-Toxin Mycolakton eine zentrale Rolle zu spielen. Dieses greift auch Abwehrzellen des Immunsystems an. Es ermöglicht so dem extrazellulär vorliegenden Bakterium im menschlichen Gewebe zu überleben, sich dort zu vermehren und schliesslich schwere Schädigungen hervorzurufen. Neben dem Menschen scheinen in den betroffenen Regionen auch Tiere befallen zu werden.

Unbehandelt kommen Buruli-Ulzera oft erst nach Monaten bis Jahren zum Stillstand. Unkontrollierte Vernarbungen der oft ganze Körperpartien überziehenden Geschwüre führen dann häufig zu schweren Deformationen von Gliedmassen, dem Verlust von Augen und anderen Körperteilen. Sekundärinfektionen können zum Tode führen. Die Mehrzahl der Betroffenen sind Kinder unter 15 Jahren. Salbenverbände und selbst wochenlange Behandlungen mit an sich anti-mycobakteriell wirkenden Antibiotikakombinationen scheinen aus ungeklärten Gründen weitgehend unwirksam zu sein. So bleibt als gegenwärtig einzige empfohlene Behandlungsmöglichkeit die chirurgische Entfernung befallener Gewebe. Dies zieht lange Spitalaufenthalte nach sich, da die resultierenden grossflächigen Wunden über längere Zeit hin immer wieder sorgfältig desinfiziert werden müssen, bevor sie durch Hauttransplantationen abgedeckt werden können. Bei fortgeschrittenen Fällen bleibt oft nur die Amputation von Gliedmassen, wobei hierfür - wie auch für Hauttransplantationen - in vielen der betroffenen entlegenen Gebiete die erforderlichen chirurgischen Behandlungsmöglichkeiten fehlen. Selbst wenn befallenes Gewebe bis tief in gesund erscheinende Regionen hinein entfernt wird, kommt es bei bis zu einem Drittel der behandelten Patienten zum erneuten Ausbrechen der Krankheit. Die zunehmende Zahl der Erkrankungen kann katastrophale Auswirkungen auf die sozio-ökonomische Situation betroffener Gebiete haben. Schon die erforderlichen Krankenhausaufenthalte, bei denen im allgemeinen Angehörige die Versorgung der Patienten übernehmen müssen, überfordern die oft weitgehend mittellosen Familien.

Rätsel um die Übertragung

Buruli-Ulzera kommen in der Regel in Feuchtgebieten tropischer und subtropischer Regionen vor. Daher scheinen Umweltfaktoren eine essentielle Rolle bei der Ausbreitung des Erregers zu spielen. In Westafrika wird die Zunahme der Erkrankungen mit der Abholzung von

Regenwäldern und der Intensivierung landwirtschaftlicher Aktivitäten in Feuchtgebieten in Zusammenhang gebracht. Ungeklärt sind die Wege, über die die Infektion übertragen wird. Eine Weitergabe von Mensch zu Mensch scheint nicht die Regel zu sein, denn ein gehäuftes Auftreten in einzelnen Familien ist selten zu beobachten. Es wird vermutet, dass *Mycobacterium ulcerans* in den betroffenen Gebieten als Umweltkeim im Schlamm oder Wasser vorkommt und die Keime bei Menschen, die in Kontakt mit kontaminierten Wasserstellen kommen, durch die Haut eindringen. Unklar ist, ob der Erreger fähig ist, intakte Haut zu durchdringen, oder ob die Infektion eher über Hautverletzungen erfolgt. In neuerer Zeit wurde *Mycobacterium ulcerans* in den Speicheldrüsen von Wasserinsekten nachgewiesen. Daher wird vermutet, dass die Krankheit auch durch den Biss solcher Insekten übertragen werden kann. Nicht bekannt ist, ob ein Teil der Infizierten nicht erkrankt, weil ihr Immunsystem die Vermehrung der Erreger trotz des von ihnen ins Gewebe ausgeschütteten immunsuppressiven Toxins verhindern kann. Auch ist unklar, wie lang die Inkubationszeit zwischen Infektion und Erkrankung ist und ob *Mycobacterium ulcerans* wie der nahe verwandte Tuberkuloseerreger jahrelang latent im Wirtsorganismus überleben kann. Dies würde bedeuten, dass die Infektion bei einer Schwächung des Immunsystems auch ohne Neuinfektion wieder ausbrechen kann.

Herausforderungen für die biomedizinische Forschung

In vielen betroffenen Regionen Afrikas werden gegenwärtig Anstrengungen unternommen, den sich bislang oft weitgehend selbst überlassenden Buruli-Patienten chirurgische Behandlungsmöglichkeiten anzubieten. Besonders wird versucht, Patienten bereits im frühen Stadium der Erkrankung zu identifizieren, um die Grösse der erforderlichen chirurgischen Eingriffe zu begrenzen. Jedoch ist die klinische Diagnose der frühen prä-ulzerativen Formen weit weniger eindeutig, als die eines fortgeschrittenen Krankheitsbildes mit grossen Ulzera, die charakteristisch unterminierte Ränder aufweisen. In Abstrichen aus den offenen Läsionen lassen sich die *Mycobakterien* zur Bestätigung der klinischen Diagnose mikroskopisch und mit Hilfe der genetischen PCR-Analysenmethode nachweisen. Aus den frühen prä-ulzerativen Läsionen sollen dagegen wegen der Gefahr einer Ausbreitung der Erreger keine Gewebeproben entnommen werden. So ist ein direkter Erregernachweis in diesen Fällen nicht möglich. Drüber hinaus stehen unglücklicherweise zur Zeit auch keine zuverlässigen anderen Labormethoden zur diagnostischen Absicherung der klinischen Diagnose von frühen *Mycobacterium ulcerans* Infektionen zur Verfügung. Daher stehen Chirurgen oft vor der schweren Entscheidung, ob sie vermutete frühe Fälle ohne Rückbestätigung der nicht immer klaren klinischen Diagnose einer relativ grossflächigen operativen Entfernung von Unterhautgewebe unterwerfen sollen.

Da längerfristig gesehen die mit hohen Rückfallquoten assoziierte massive chirurgische Behandlung wenig adäquat erscheint, ist es dringend erforderlich, nach neuen wirkungsvollen Behandlungs-, Vorbeugungs- und Diagnosemethoden zu suchen. Dies wird nur mit einem besseren wissenschaftlichen Verständnis dieser in vielen Aspekten noch erstaunlich

unzureichend charakterisierten Infektionskrankheit möglich sein. Hierdurch motiviert hat eine Arbeitsgruppe des Schweizerischen Tropeninstituts in Basel im Jahre 2000 begonnen, sich wissenschaftlich mit der Mycobacterium ulcerans Infektion auseinanderzusetzen. In Zusammenarbeit mit einigen der immer noch weltweit sehr wenigen Arbeitsgruppen in diesem Felde werden drängende offene Fragen bearbeitet. Schwerpunkte liegen bei der Abklärung der Chancen für die Entwicklung eines Impfstoffes gegen Mycobacterium ulcerans, der Entwicklung neuer Methoden zur Analyse der Übertragungswege und dem Aufbau von neuen diagnostischen Testmethoden.

Forschungsaktivitäten am Schweizerischen Tropeninstitut

Der Tuberkuloseimpfstoff BCG weist gegen Mycobacterium ulcerans eine begrenzte, aber doch signifikante Schutzwirkung auf. Dies bestärkt uns in der Annahme, dass es möglich sein sollte, einen Impfstoff gegen die Mycobacterium ulcerans Infektion zu entwickeln. Bakterielle Giftstoffe wie das Diphtherie- und das Tetanus-Toxin haben sich in der Vergangenheit als gute Impfstoffkandidaten erwiesen. Durch neutralisierende Antikörper gegen diese Toxine kann die krankmachende Wirkung der Keime effektiv unterbunden werden. Bei ersten Untersuchungen der amerikanischen Arbeitsgruppe um Pamela Small, die das Exotoxin von Mycobacterium ulcerans identifiziert hat, erwies sich dieses Mycolakton unglücklicherweise als wenig immunogen. In Zusammenarbeit mit Pamela Small versucht die Basler Arbeitsgruppe gegenwärtig, eine Impfstoff-Formulierung zu entwickeln, die eine Immunantwort gegen den fettähnlichen Giftstoff hervorrufen kann. Darüber hinaus sucht die Arbeitsgruppe mit immunologischen und biochemischen Methoden nach Proteinantigenen, die als alternative Komponenten für einen Impfstoff dienen könnten, falls sich Mycolakton als nicht geeignet erweisen sollte. Eng verzahnt hiermit versucht die Gruppe Proteine zu identifizieren, die für Mycobacterium ulcerans einzigartig sind. Es liegt nahe zu vermuten, dass diese Strukturen eine Rolle bei den sehr ungewöhnlichen Infektions- und Pathogenese-Prozessen dieses Bakteriums spielen. Auch für die Entwicklung einer immunologischen Diagnosemethode könnten solche erregerspezifischen Strukturen von grossem Wert sein. Antigene der Tuberkulosebakterien und des von Mycobacterium bovis abgeleiteten Impfstoffes BCG kreuzreagieren immunologisch stark mit Mycobacterium ulcerans Antigenen. Daher sind bislang Versuche, hinreichend spezifische immunologische Testsysteme mit abgetöteten ganzen Bakterien zu entwickeln, fehlgeschlagen. Es ist zu erwarten, dass ausgewählte erregerspezifische Proteine weit besser geeignet sein werden, eine spezifische Immunreaktion – und damit eine Mycobacterium ulcerans Infektion - nachzuweisen.

Zum Verständnis der Übertragungswege von Mycobacterium ulcerans wäre es von grossem Wert, Methoden zur Verfügung zu haben, die es erlauben, genetische Varianten des Erregers zu unterscheiden. Damit könnte ein räumliches und zeitliches Muster der Ausbreitung dieser Varianten erfasst werden, um Umweltreservoirs und vermeidbare Infektionsrisiken zu identifizieren. Darüber hinaus könnte untersucht werden, ob das Auftreten sekundärer Läsionen auf Neuinfektionen oder das unzureichende chirurgische Ausräumen der primären

Läsion zurückzuführen ist. Mit den bislang eingesetzten Techniken war es bislang nicht gelungen, eine hinreichend auflösende Technik zu entwickeln, da *Mycobacterium ulcerans* Isolate aussergewöhnlich einheitliche Eigenschaften haben. Dies deutet daraufhin, dass dieser Erreger vor evolutionär relativ kurzer Zeit durch Erbgutveränderungen aus dem nahe verwandten Organismus *Mycobacterium marinum* entstanden ist. Erste Ergebnisse mit einer modernen DNA-Microarray Analysenmethoden haben dennoch sehr vielversprechende Resultate geliefert. Nicht zuletzt durch die bald abgeschlossene Analyse des *Mycobacterium ulcerans* Genoms durch das Institut Pasteur in Paris sollte eine rasche Optimierung der Microarray-Methodik möglich sein. So hofft die Basler Arbeitsgruppe, in absehbarer Zeit ein neues Werkzeug für mikroepidemiologische Studien zur Analyse von Übertragungswegen zur Verfügung zu haben. Mit einer anderen von der Arbeitsgruppe entwickelten Methode, einer quantitativen "Realtime" PCR, wird gegenwärtig auch die Verteilung der Mycobakterien in Operationsmaterialien studiert. Die Resultate können in Zukunft den behandelnden Chirurgen bei der Entscheidung helfen, wie weit bis in das gesund erscheinende Gewebe hinein die Infektionsherde ausgeräumt werden müssen.

Die Laborforschungen der Basler Wissenschaftler werden flankiert von Feldforschungsaktivitäten, die durch die Stanley-Thomas Johnson Stiftung finanziell unterstützt werden. Hierbei wird in einem betroffenen Distrikt in Ghana untersucht, wie durch Massnahmen wie der verbesserten Aufklärung der Bevölkerung über Buruli-Ulzera, der Einrichtung eines Netzwerks von ausgebildeten lokalen Beobachtern zur frühen Identifizierung von neuen Krankheitsfällen, der gezielten Unterstützung von betroffenen Familien und der Einrichtung einer Schule am Hospital im Besonderen die Situation der infizierten Kinder verbessert werden kann.

Im März 2004 veranstaltete das STI ein Symposium über Laborforschungsaspekte zur *Mycobacterium ulcerans* Infektion. Wissenschaftler aus Europa, Amerika, Afrika und Australien stellten bei dieser Veranstaltung ihre neuesten Forschungsergebnisse zur Buruli-Ulker Problematik vor. Es wurde diskutiert, wie die noch vielen offenen Fragen zu dieser immer noch mysteriösen Infektionskrankheit gemeinsam wissenschaftlich gelöst werden können. Nicht zuletzt kam die Frage zur Sprache, wie Forschung finanziert werden kann, die sich mit einem in der Öffentlichkeit wenig beachteten Gesundheitsproblem befasst, von dem Industrieländer kaum betroffen sind.

**Prof. Gerd Pluschke ist Leiter der Molekularen Immunologie am Schweizerischen Tropeninstitut Basel. Schwerpunkte der Projekte seiner Arbeitsgruppe liegen bei der Entwicklung neuer Strategien zur Impfstoffentwicklung und der Untersuchung von Wirt-Erreger-Wechselwirkungen bei tropischen Infektionskrankheiten. Neben Malaria und bakterieller Hirnhautentzündung sind seit einigen Jahren auch die von *Mycobacterium ulcerans* hervorgerufene Buruli-Ulzera Forschungsthema der Arbeitsgruppe. In enger Zusammenarbeit mit den Gesundheitsbehörden eines betroffenen Distriktes in Ghana wird hier auf ein besseres Verständnis der Übertragungswege und die Entwicklung neuer diagnostischer Methoden hingearbeitet und Möglichkeiten für die Entwicklung eines Impfstoffes evaluiert. Kontakt: gerd.pluschke@unibas.ch*



Kontakt

Deutschschweiz

Medicus Mundi Schweiz
Murbacherstrasse 34
CH-4056 Basel
Tel. +41 61 383 18 10
info@medicusmundi.ch

Suisse romande

Medicus Mundi Suisse
Rue de Varembé I
CH-1202 Genève
Tél. +41 22 920 08 08
contact@medicusmundi.ch

Bankverbindung

Basler Kantonalbank, Aeschen, 4002 Basel
Medicus Mundi Schweiz, 4056 Basel
IBAN: CH40 0077 0016 0516 9903 5
BIC: BKBBCHBBXXX