

Die Bedeutung der Immunologie für die Diagnose und die Bekämpfung parasitärer Krankheiten

Autor(en): **Weiss, Niklaus**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Jahrbuch der Schweizerischen Naturforschenden Gesellschaft. Wissenschaftlicher und administrativer Teil = Annuaire de la Société Helvétique des Sciences Naturelles. Partie scientifique et administrative**

Band (Jahr): **162 (1982)**

PDF erstellt am: **17.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-90857>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Die Bedeutung der Immunologie für die Diagnose und die Bekämpfung parasitärer Krankheiten

Niklaus Weiss

Die Immunologie hat als eigenständige Wissenschaft in den letzten 20 Jahren einen enormen Aufschwung genommen. Der dazu nötige grosse Forschungsaufwand war möglich, weil von der Immunologie Lösungen wichtiger Gesundheitsprobleme erwartet werden. Im Vordergrund stehen Gesundheitsprobleme westlicher Industrienationen, wie etwa die Bekämpfung von Tumor- und Autoimmunkrankheiten. Erkennen wir aber die vordringlichen Gesundheitsprobleme der Dritten Welt, so spielen dort die bei uns als Todesursache nur noch unbedeutenden Infektionskrankheiten und die bei uns nicht heimischen Parasitosen eine wichtige Rolle. Der kürzlich erfolgten Ausrottung der Pocken steht in den letzten Jahren ein Vormarsch verschiedener parasitärer Tropenkrankheiten, als Beispiele Malaria, Schlafkrankheit, Bilharziose und Filariosen, gegenüber. Diese Parasitosen betreffen Hunderte von Millionen Menschen. Allein an der Malaria, so wird geschätzt, sterben alljährlich in Afrika eine Million Kinder. Um die vernachlässigte immunologische und chemotherapeutische Forschung auf dem Gebiet von sechs wichtigen Tropenkrankheiten zu fördern (es handelt sich um die Lepra und neben den schon genannten Parasitosen um die Leishmaniose) wurde 1975 von der Weltgesundheitsbehörde ein Spezialprogramm erarbeitet. Gemessen an der Vielfalt und der Grösse der gesteckten Programmziele sind die pro Jahr zur Verfügung gestellten Mittel von rund 50 Millionen Schweizer Franken (das entspricht etwa den Aufwendungen des Schweizerischen Nationalfonds für die Abteilung Biologie und Medizin) eher bescheiden, doch lässt sich heute eine Signalwirkung klar erkennen: In den letzten Jahren haben sich eine Reihe von Immunologen, Biochemikern und Molekularbiologen der parasitologischen Forschung verschrieben.

Zunächst soll die Bedeutung der Immunologie für die Diagnose parasitärer Krankheiten behandelt werden, wobei wir zwischen der Indivi-

dualdiagnostik und der Seroepidemiologie unterscheiden müssen. Für unser Institut stand bis heute die Serodiagnostik importierter Parasitosen im Vordergrund. Die mit eingeschleppten Parasitosen verbundenen diagnostischen Probleme beruhen neben einer viszeralen Lokalisation gewisser Erreger – Kala-Azar, Chagas-Krankheit und invasive Amoebiose als Beispiele – auf einem geringen Parasitenbefall bei Gewebshelminthiasen, der durch einen kurzen Tropenaufenthalt und geringes Expositionsrisiko bedingt ist. Diese Tatsachen machen einen direkten Erregernachweis schwierig oder gar unmöglich. Liegt bei einem Tropenrückkehrer ein eindeutiges klinisches Bild ohne parasitologische Bestätigung vor, so vermag die Serologie den Arzt in seiner klinischen Diagnose zu bestärken. Bei rund 40% der in unserer Poliklinik entdeckten Filariosen sind trotz intensiven parasitologischen Untersuchungen keine Mikrofilarien nachzuweisen. Noch wichtiger als die Bestätigung einer klinischen Diagnose scheint mir die Rolle der Serologie bei der Abklärung unklarer klinischer Befunde oder pathologischer Laborwerte. Als Beispiel möchte ich den Befund einer Bluteosinophilie erwähnen, der bei jedem 7. Tropenrückkehrer erhoben wird. Bei der aetiologischen Abklärung denkt der Tropenarzt zunächst an eine Helminthiasis. Sind parasitologische Untersuchungen negativ ausgefallen, so können wir dem Arzt heute einen serologischen Suchtest auf Gewebshelminthiasen anbieten (Speiser 1982). Mit einer hochempfindlichen Immunezym-Methode wird das Patientenserum auf Antikörper gegen fünf ausgewählte Wurmantigene geprüft und zudem der Immunglobulin-E-Spiegel, der bei Helminthiasen bis zu 100mal erhöht sein kann, ermittelt. Am serologischen Befund lässt sich das weitere diagnostische Vorgehen ausrichten. Die Aussagekraft serologischer Befunde wird allerdings wegen der z. T. ungenügenden Spezifität der zur Verfügung stehenden Methoden eingeschränkt. Die Zahl verlangter Serologien hat in

den letzten Jahren stetig zugenommen. Seit Bestehen des serologischen Laboratoriums sind rund 100 000 Diagnosen gestellt worden. Die serologische Palette ist von drei auf zehn Parasitosen erweitert und neben der bewährten Immunfluoreszenz-Methode weitere Methoden eingesetzt worden (Weiss & Degrémont 1976, Weiss et al. 1978, Weiss et al. 1981). Weitere Verbesserungen, vor allem der Spezifität der parasitären Serodiagnostik, sind nicht nur für die Individualdiagnostik, sondern auch für epidemiologische Untersuchungen dringend nötig. Fortschritte der letzten Jahre haben sich vor allem auf eine verbesserte Empfindlichkeit – mit Enzym- oder Radioimmuntests lassen sich milliardstel Gramm von Antikörpern nachweisen – beschränkt. Eine serologische Differentialdiagnose zwischen humanpathogenen Filariosen ist heute noch nicht möglich. Eine artspezifische Filarienserologie, der eindeutige Nachweis einer Onchozerkose zum Beispiel, ist ein dringendes Anliegen von Epidemiologen. Gefordert wird eine wenn möglich einfache und äusserst zuverlässige Methode, Neuinfektionen frühzeitig zu erkennen. Dies im Zusammenhang mit der grossangelegten Vektorbekämpfungsaktion in Westafrika. Ein Mikrofilariennachweis ist erst 12 bis 18 Monate nach Infektion möglich! Zurzeit versuchen wir, an elektrophoretisch aufgetrennten Wurmextrakten von *Onchocerca volvulus* artspezifische Allergene nachzuweisen. Die dabei festgestellten ausgeprägten Kreuzreaktionen mit Filariose-Seren aus onchozerkosefreien Gebieten (z. B. Indien) lassen aber bis heute keine grosse Hoffnung auf die Isolation eines artspezifischen Antigens aufkommen (Weiss et al. 1982). Eine grosse Zukunft liegt auch für die parasitäre Serodiagnostik in der Anwendung der Hybridomtechnologie. Mit Hilfe geeigneter monoklonaler Antikörper, die eine artspezifische Antigendeterminante innerhalb eines serologisch wichtigen Antigens entdecken, liesse sich eine spezifische Diagnose realisieren.

Bevor ich das Thema der immunologischen Bekämpfung parasitärer Krankheiten behandle, möchte ich kurz auf das Wirt-Parasiten-Verhältnis aus immunologischer Sicht eingehen. Grundsätzlich können wir die durch Parasiten induzierten Wirtsantworten in für den Wirt nutzlose, für den Wirt vorteilhafte und den Wirt schädigende einteilen. Unter nutzlosen Immunreaktionen meine ich solche, die das Wirt-Parasiten-Verhältnis nicht beeinflussen, die aber,

unter Umständen, für die Immundiagnostik wichtig sein können. Bei den den Wirt schädigenden Immunreaktionen nach Parasitenbefall sind alle Typen von Überempfindlichkeitsreaktionen, die polyklonale Aktivierung von Lymphozyten sowie die Bildung von Autoantikörpern beteiligt. Auf eine mögliche Strategie, immunpathologische Prozesse bei Parasitosen mit immunologischen Mitteln zu verhindern, kann ich hier nicht eingehen. Kommen wir schliesslich zu den vorteilhaften Immunantworten, die das Wirt-Parasiten-Verhältnis zugunsten des Wirtes beeinflussen. Im besten Fall würde dies bedeuten, dass der Wirt den Erreger eliminiert und es zur Ausbildung einer sterilisierenden Immunität kommt. Dies ist aber im Gegensatz zu mikrobiellen Infektionskrankheiten, etwa bei Kinderkrankheiten, bei Parasitosen äusserst selten. Als Beispiel liesse sich nur die kutane Leishmaniose anführen. Abgesehen von der ostafrikanischen Schlafkrankheit, bei welcher der Wirt in kürzester Zeit stirbt, sind Parasitosen Krankheiten, die sich über Jahre, ja Jahrzehnte hinziehen. Auf Grund neuer immunparasitologischer Befunde sehe ich aber die andauernde Vergesellschaftung von Wirt und Parasit nicht als Zeichen einer «friedlichen Koexistenz», sondern als höchst dynamisches, ja dramatisches Geschehen. Immunologische Effektormechanismen des Wirtes stehen der Fähigkeit des Parasiten zur Evasion gegenüber. «Die Parasiten sind die besseren Immunologen», hat ein Kollege gemeint und auf die erstaunlichen Fähigkeiten der Parasiten hingewiesen, die ihnen erlauben, in einem sensibilisierten Wirt zu überleben.

Wo stehen wir heute auf dem Weg, über eine aktive Immunisierung, d. h. Schutzimpfung, zu einer immunologischen Kontrolle parasitärer Infektionen zu gelangen? Im Gegensatz zu erfolgreichen Impfungen gegen mikrobielle Infektionskrankheiten verfügen wir heute über keine Vakzine gegen humanpathogene Parasiten. An zwei Beispielen möchte ich den heutigen Stand der immunparasitologischen Forschung skizzieren:

Das erste Beispiel stammt aus dem Gebiet unserer eigenen Forschungsarbeit, die seit 1975 vom Schweizerischen Nationalfonds unterstützt wird. Es betrifft Filariosen, also durch Fadenwürmer bedingte Nematodenerkrankungen. Quintessenz unserer Untersuchungen an einer experimentellen Nagetierfilarie ist der Nachweis, dass Wirtsreaktionen gegen die Parasiten-

oberfläche, die früher als inert oder als kaum antigen bezeichnet worden ist, den Parasiten schädigen können (Weiss & Tanner 1981). Die Immunität des Goldhamsters gegen zirkulierende Mikrofilarien beruht auf einem Eliminationsmechanismus, an dem spezifische, gegen die Mikrofilarienoberfläche gerichtete Antikörper und weisse Blutzellen, nämlich neutrophile und eosinophile Granulozyten und Monozyten, beteiligt sind. Dass es sich um eine antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizitätsreaktion handelt, haben *in vivo* Experimente an in Mikroporenkammern eingeschlossenen Mikrofilarien belegt. Jüngste Untersuchungen anderer Autoren mit human-pathogenen Mikrofilarien haben unsere Beobachtungen bestätigt. Für die Entwicklung einer Vakzine steht aber ein anderes Filarienstadium, nämlich die infektiöse Larve, im Vordergrund. Frühere Arbeiten anderer Autoren haben gezeigt, dass es mit bestrahlten, lebenden Larven gelingt, im Tierversuch einen partiellen Impfschutz zu erreichen. Dies ist auch bei unserem Labormodell der Fall (Tanner & Weiss 1981). Mit der Anwendung spezieller Untersuchungsmethoden, der Kammertechnik und der *in vitro* Kultivierung infektiöser Larven, ist es uns gelungen, erstmals Immuneffekte auf sich entwickelnde Filarienlarven nachzuweisen (Gass et al. 1979, Tanner & Weiss 1981). Humorale Immunfaktoren, darunter Antikörper gegen die Larvenoberfläche, führen ohne Zellbeteiligung zu einer Wachstumsinhibition und zum Absterben der Filarienlarven. Die Filarienoberfläche, die Kutikula, stellt also ein wichtiges Zielorgan für die Wirtsantwort dar. Die Isolierung und Charakterisierung von Kutikula-Antigenen steht im Brennpunkt unserer laufenden Forschungsarbeit (Baschong et al. 1982). Angesichts der sowohl molekularen wie auch strukturellen Komplexität und Dynamik der Kutikula – sie wächst, erneuert sich und nimmt selektiv Nährstoffe auf – ist die Analyse der Oberflächenantigene keine leichte Aufgabe. Als zweites Beispiel möchte ich neuere Arbeiten erwähnen, die zu einer Malariavakzine hinführen sollen (S.W.G. review 1981). Mit Hilfe monoklonaler Antikörper gegen die Oberfläche von Sporozoiten, d. h. gegen die von der Stechmücke injizierten Parasitenstadien, ist es gelungen, wichtige Antigene, die am Aufbau einer protektiven Immunantwort beteiligt sind, zu charakterisieren. In weiteren Schritten sollen solche Antigene gentechnologisch produziert und dann auf ihre Eignung als Impfstoff ge-

prüft werden. Obwohl noch manche Probleme gelöst werden müssen – etwa einen ausreichenden Schutz über einen längeren Zeitraum mit einem geeigneten Adjuvans zu gewährleisten – scheint der Weg zu einer Malaria-Impfung vorgezeichnet.

Vorausgesetzt, dass die finanziellen Mittel zur Verfügung gestellt werden – in der heutigen ökonomischen Situation der Industrieländer leider nicht selbstverständlich – bin ich überzeugt, dass die Immunologie einen Beitrag zur Bekämpfung parasitärer Krankheiten leisten kann. Was nützen uns aber die besten wissenschaftlichen und biotechnischen Errungenschaften, wenn der noch ungenügende Stand des Gesundheitswesens in vielen Ländern der Dritten Welt ihre Anwendungen verunmöglicht. Es gibt doch sehr zu denken, dass, obwohl wir heute über eine ausgezeichnete Masernvakzine verfügen, diese Kinderkrankheit noch abertausende von Kindern in armen Ländern dahinrafft. Die Forschungsarbeit zur Lösung dringender Gesundheitsprobleme der Dritten Welt ist nur dann sinnvoll, wenn echte Anstrengungen unternommen werden, weltweit ein Basisgesundheitsystem zu schaffen, das eine medizinische Betreuung eines jeden Menschen garantiert.

Literatur

- Baschong, W., Tanner, M., Betschart, B., Rudin, W., Weiss, N. 1982: Dipetalonema viteae: Extraction and immunogenicity of cuticular antigens from female worms. *Exp. Parasitol.* 53, 262–269.
- Gass, R. F., Tanner, M., Weiss, N. 1979: Development of Dipetalonema viteae third-stage larvae (Nematoda, Filarioidea) in micropore chambers implanted into jirds, hamsters, normal and immunized mice. *Z. Parasitenk.* 61, 73–82.
- Speiser, F. 1982: Serodiagnosis of tissue dwelling parasites: Application of a multi-antigen enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for screening. *Ann. Soc. belge Méd. trop.* 62, 103–120.
- S.W.G. (Scientific working group) 1981: Antigenic structure and related aspects of the biology of plasmodia: the present situation. *Bull. W.H.O.* 59, 371–381.
- Tanner, M., Weiss, N. 1981: Dipetalonema viteae (Filarioidea): Evidence for a serum-dependent cytotoxicity against developing third and fourth stage larvae *in vitro*. *Acta trop. (Basel)* 38, 325–328.
- Weiss, N., Degrémont, A. 1976: Vergleichende Untersuchungen zur Immundiagnostik der Filariasis. *Tropenmed. Parasitol.* 27, 377–384.

- Weiss, N., Stürchler, D., Dietrich, F. M. 1978: Radioallergosorbent and indirect fluorescent antibody test in immunodiagnosis of schistosomiasis. *The Lancet* ii, 1231-1233.
- Weiss, N., Speiser, F., Hussain, R. 1981: IgE antibodies in human onchocerciasis. Application of a newly developed radioallergosorbent test (RAST). *Acta trop. (Basel)* 38, 353-362.
- Weiss, N., Tanner, M. 1981: Experimental filariasis in the Syrian hamster; immunological aspects of complex host-parasite interactions. In "Hamster immune responses in infectious and oncologic diseases" ed. J. W. Streilein et al., Plenum Press, New York, pp. 253-265.
- Weiss, N., Gualzata, M., Wyss, T., Betschart, B. 1982: Detection of IgE-binding *Onchocerca volvulus* antigens after electrophoretic transfer and immuno-enzyme reaction. *Acta trop. (Basel)* 39, 373-377.

Adresse des Autors:

Niklaus Weiss
Schweizerisches Tropeninstitut
Socinstrasse 57
CH-4057 Basel