

---

# **Wissenschaftliche Arbeiten aus 100 Jahren Hamburger Tropenmedizin**

**Erich Mannweiler**

## Einführung

Im vorgelegten Überblick der wissenschaftlichen Publikationen des Bernhard-Nocht-Instituts für Tropenmedizin (BNI) soll der Leser über die wichtigsten Forschungsthemen einer hundertjährigen Geschichte informiert werden. Das Verhältnis zwischen der Anzahl der Veröffentlichungen und dem Umfang dieses Berichtes machte eine größtmögliche Kürze der einzelnen Darstellungen erforderlich. Um dem Leser eine Vorstellung der Forschungsthemen zu vermitteln, werden nur einzelne Ergebnisse etwas eingehender geschildert, andere dagegen werden nur erwähnt. In beiden Fällen kann sich der interessierte Leser anhand der Tätigkeits- und der Jahresberichte des BNI, vor allem anhand der darin vollständig zitierten Literatur, genauer informieren.

Die Themen sind den Bezeichnungen selbständiger Arbeitsgruppen, hier Abteilungen genannt, zu entnehmen (Abteilung für Helminthologie, Abteilung für Entomologie, Abteilung für Pathologie, Klinische Abteilung u. a.). Das entspricht der seit Jahrzehnten bestehenden Struktur des Instituts. Die jüngere Form der Zusammenarbeit, die so genannten Institutsprogramme, vereint Wissenschaftler verschiedener Disziplinen in der Forschung bestimmter Teilgebiete der Onchocerciasis, Malaria, Amöbiasis oder anderer Erkrankungen. Daraus ergeben sich zwei Formen der Darstellung: Ergebnisse, die zum Themenbereich einer Abteilung gehören und überwiegend mit Methoden dieses Fachs erzielt wurden, und Ergebnisse, die in der Planung und Ausführung durch Vertreter mehrerer Disziplinen zu Stande kamen.

Die Namen der Abteilungsleiter sind in ihrer Folge genannt, weil sie Repräsentanten einer Disziplin sind und die Thematik der Arbeit verantworten. Von den weiteren wissenschaftlichen Mitarbeitern einer Abteilung können nur jene namentlich genannt werden, die der Abteilung seit vielen Jahren angehörten oder weitgehend selbständig arbeiteten.

## Erster Teil: Die Arbeit in den Abteilungen

### Chemische Abteilung, später Abteilung für Klinische Chemie

Gustav Giemsa erhielt gleich zum Beginn der Arbeiten im Oktober 1900 den Auftrag, eine Chemische Abteilung einzurichten. Er begann mit der Verbesserung der Romanowsky-Färbung (siehe Kasten). Zur Rattenbekämpfung auf ankommenden Überseeschiffen entwickelten Giemsa und Nocht unter Mitwirkung von Fachkräften der Hamburger Gaswerke und einer Berliner Firma als Pestvorsorge einen Generator. Dieser konnte durch unvollkommene Koksverbrennung Kohlenmonoxyd erzeugen, mit dem die Schiffsratten wirkungsvoll getötet wurden, um sie nachher zu verbrennen. Die Methode wurde mit großem Erfolg jahrzehntelang angewendet und als Ursache der ausgebliebenen Pesteinschleppung angesehen.

Giemsas Beiträge zur Chemotherapie der Malaria sind im Abschnitt Malariaforschung abgehandelt. Der seit September 1922 als Assistent bei Giemsa tätige Wilhelm Weise trat im Juli 1933 die Nachfolge von Gustav Giemsa an. Unter Weises Leitung begann sich das Ziel chemischer Arbeit zu ändern: aus dem qualitativen und quantitativen Nachweis bestimmter Substanzen wurde nun auf normale oder gestörte Organfunktionen geschlossen. Diese Ziele wurden nach dem Zweiten Weltkrieg unter der neuen Abteilungsleitung von Gerhard Fuhrmann aufmerksam verfolgt und als „Klinische Chemie“ weiter entwickelt. Die Folge war, dass eine stets wachsende Ausrüstung verbesserter Geräte und Apparate mit zunehmender Automation nötig wurde. Fuhrmann begann sich mit der Proteinmangelernährung von Kindern in tropischen Ländern zu beschäftigen und verbesserte feldtaugliche Tests zum Nachweis der Fehl- und Mangelernährung. Auf diese Weise verfügte er über diesbezügliche Messdaten von ca. 11 000 Kindern aus vier mittel- oder südamerikanischen Staaten, ein Befundmaterial, an dem die Weltgesundheitsorganisation WHO Interesse zeigte.

### Verbesserung der Romanowsky-Färbung durch die Giemsa-Lösung

Eine seit langer Zeit gesuchte Färbetechnik, mit der Kern- und Zytoplasmasubstanzen von Zellen oder Krankheitserregern unterschiedlich angefärbt werden können, schien durch die Mitteilung von D. Romanowsky, einem jungen St. Petersburger Arzt, gefunden worden zu sein. Romanowsky teilte 1891 aus seiner Dissertation mit, dass man mit der Mischung einer Methylenblau- und einer Eosin-Lösung den Kern von Plasmodien (Malariaerregern) rot und das Zytoplasma blau färben könne. Das ginge aber nur, wenn die Methylenblau-Lösung „verschimmelt oder gealtert“ sei.

Diese nicht definierbare Qualität der Methylenblau-Lösung verhinderte die Verbreitung der Färbetechnik. Es ist daher nicht verwunderlich, dass viele Wissenschaftler, unter ihnen auch Bernhard Nocht, versuchten, dieses Rätsel zu entschlüsseln. Gustav Giemsa nahm sich gleich zu Beginn seiner Tätigkeit am BNI dieser Frage an und teilte bereits 1902 einen ersten Schritt zur Lösung der Aufgabe mit. Es gelang ihm, Entstehung und Funktion des Farbstoffs Azur und, im Glycerin, ein stabilisierendes Lösungsmittel zu finden: Durch Alkalisierung der Methylenblau-Lösung entstand aus Methylenblau Azur (Abspaltung einer CH<sub>3</sub>-Gruppe), das den Zellkern beizt und ihn dadurch befähigt, den roten Farbstoff Eosin aufzunehmen. 1907 veröffentlichte Gustav Giemsa seine Richtlinien für die Färbung mit der Giemsa-Lösung und seit 1914 war die „Giemsa-Lösung für die Romanowsky-Färbung“ im Handel erhältlich. Bald hat man nur noch von der Giemsa-Färbung gesprochen, die bis heute eine unersetzliche Methode der Routine und Forschung geblieben ist.

Nach Gerhard Fuhrmann übernahm Frank W. Tischendorf im Dezember 1980 die Abteilung und stattete sie zu einer modernen, gut ausgerüsteten Abteilung für Klinische Chemie aus. Tischendorf und seine Mitarbeiter konnten sich damit an Forschungsprogrammen des BNI beteiligen, zu denen er die folgenden Angaben macht:

Die Arbeiten befassten sich neben Forschungen zur Trypanosomiasis und den Hämoglobinopathien zunächst mit der Rolle der eosinophilen Granulozyten bei der Onchocerciasis. Schon lange war bekannt, dass diese Zellen bei Wurmkrankheiten und Allergien vermehrt vorkommen. Es erwies sich, dass die Eosinophilen Effektoren bei der Abtötung von Mikrofilarien und Infektionslarven sind, das vierte Stadium von *O. volvulus* jedoch nicht angreifen. Die Zellen geben toxische Sauerstoffmetaboliten ab und degranulieren kationische, antihelminthisch wirkende Proteine, deren Abgabe bei der hyperreaktiven Sowda-Form der Onchocerciasis besonders ausgeprägt ist und die für die pathologisch-klinischen Symptome wie juckende Dermatitis oder Ödembildung verantwortlich zu machen sind. Hier bestehen Beziehungen zur atopischen Dermatitis (Neurodermitis) und zur Gewebsläsion bei der asthmatischen Spätreaktion, bei denen Eosinophile und ihre Konstituenten eine pathogenetische Rolle spielen. Die Strukturaufklärung und quantitative klinisch-chemische Analyse der eosinophilen Granulaproteine bei diversen Krankheiten stehen noch heute im Programm der Abteilung.

Untersuchungen der neueren Zeit zur Effektorfunktion einer anderen Wirtszelle, des Monozyten, ergaben, dass Monozyten durch Moleküle intrazellulärer Bakterien des Parasiten zu antiinflammatorischen Zellen im Sinne des Überlebens der Parasiten polarisiert und zur Produktion und Ausschüttung von Interleukin 10 angeregt werden, das zur Hyporeaktivität des Immunsystems bei der generalisierten Form der Onchocerciasis beiträgt (Norbert W. Brattig). Weitere Untersuchungen befassen sich mit der serologischen Wertigkeit von Antikörper-Subklassen gegen Wurmantigene wie z. B. OvS1/Ov20 für die Diagnose und Differentialdiagnose von Wurmkrankheiten. OvS1/Ov20 konnte in der Abteilung als Trägerprotein für Arachidonsäure, den Vorläufer immunmodulatorischer Prostaglandine, charakterisiert werden.

#### **Abteilung für Biochemische Parasitologie**

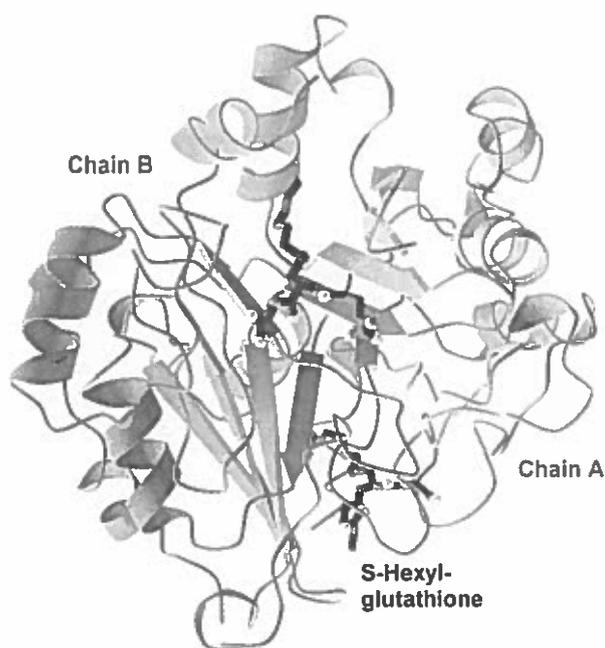
Die ursprüngliche Abteilung für Biochemie wurde 1971 auf Betreiben des vorherigen Direktors Hans Vogel eingerichtet, um über die klassische Parasitologie hinaus neue zeitgemäße Methoden in die Erforschung von Erregern der Tropenkrankheiten einzubringen. Die Gründung ging auf eine Anregung Theodor von Brands zurück, der 1933 das BNI verlassen musste und am National Institute of Health in Bethesda eine richtungsweisende Arbeitsgruppe für Parasitenbiochemie auf-

baute. In Anpassung an die allgemeine Forschungsentwicklung und um die großen Fortschritte der biochemischen Grundlagenforschung für die Tropenmedizin auszunutzen, sollte die neu geschaffene Arbeitsgruppe mit modernen Methoden der Enzymchemie den Stoffwechsel von Parasiten analysieren, Wirkungsmechanismen von Medikamenten aufklären und Grundlagen für die Entwicklung neuer, gezielt wirkender Medikamente schaffen.

Die Abteilung für Biochemie stand von 1971 bis 1985 unter der Leitung von Eberhard Königk. In dieser Zeit lagen die Forschungsschwerpunkte im Nukleotidstoffwechsel parasitischer Protozoen wie Trypanosomen und Plasmodien. Hervorzuheben sind Untersuchungen des Pyrimidin- und Purinstoffwechsels, der Synthese von Dihydrofolat und Polyaminen sowie über zyklisches Adenosinmonophosphat und Proteinkinasen. Darüber hinaus wurden aber auch molekulare Mechanismen der Medikamentenresistenz bei Malaria und chemotherapeutische Ansätze bei Helmintheninfektionen untersucht. Diese Ausrichtung der Forschungsthematik deckte sich weitgehend mit den Zielvorgaben des „WHO Program for Research and Training in Tropical Diseases“ und führte zu Kooperationen mit den Scientific Working Groups Malaria, Trypanosomiasis und Filariasis der WHO.

1985 übernahm Rolf Walter die Leitung der Abteilung, die 1991 im Verlauf der Reorganisation mit der Abteilung Protozoologie zusammengelegt und in Abteilung für Biochemische Parasitologie umbenannt wurde. In enger Zusammenarbeit mit dem WHO-Bekämpfungsprogramm für Onchocerciasis und dem *European Commission Life Science and Technology for Developing Countries* (EC STD) -Programm Filariasis wurden Strategien für Medikamenten- und Vakzineentwicklung nunmehr unter Einschluss molekularbiologischer Methoden verfolgt.

In Abstimmung mit dem Institutsprogramm Onchocerciasis konzentrierte sich die Forschung auf Fragestellungen wie Redoxstoffwechsel, Entgiftung, oxidativer Stress und dessen Abwehr durch den Parasiten, aber auch auf die Evaluierung des Polyaminstoffwechsels für die Chemotherapie von Filarieninfektionen. Aufgrund zunehmender Bedeutung der sich ausbreitenden Medikamentenresistenz wurde seit 1995 die Forschung mit *Plasmodium falciparum* intensiviert, wobei auch hier Polyaminsynthese, Glutathion- und Thioredoxinstoffwechsel unter dem Aspekt der rationalen Medikamentenentwicklung evaluiert werden. Viele dieser Forschungsprojekte werden in Zusammenarbeit mit akademischen und industriellen Forschungseinrichtungen in Europa und Amerika, aber auch mit Instituten in Afrika und Asien bearbeitet. (Verfasser Rolf Walter)



*Dreidimensionales Modell eines Proteins von Onchocerca volvulus. Glyoxalase I ist ein Entgiftungsenzym und besteht aus zwei baugleichen Untereinheiten. Modelliert ist die Interaktion von zwei Molekülen des Inhibitors S-Hexylglutathion mit den zwei aktiven Zentren des Enzyms. Die S-Hexylgruppe des Inhibitors sitzt in einer hydrophoben Bindungstasche.*

### Abteilung für Helminthologie

Friedrich Fülleborn setzte seine beträchtliche Arbeitskapazität zunächst für die Weiterbildungseinrichtung des Instituts ein. Dazu sammelte er Anschauungsmaterial und ließ außerdem solches durch seinen Präparator Ferdinand Plett oder durch die Zeichnerin Hilda Sikora selbst herstellen. Auf weltweiten Reisen knüpfte Fülleborn kollegiale Beziehungen zu Mitarbeitern tropenmedizinischer Einrichtungen an, sammelte Material, lernte tropenmedizinische Forschungen kennen und die Persönlichkeiten, die dahinter standen. Auf diese Weise machte er das Hamburger Institut bekannt und trug zum guten Ruf seiner Weiterbildungsveranstaltungen bei. Erst als diese Arbeit getan war, begann Fülleborn mit einer eigenen wissenschaftlichen Arbeit und wählte dazu die inzwischen in Deutschland etwas vernachlässigte Helminthologie.

Fülleborn erwies sich dabei als ein passionierter und geschickter Experimentator, der einfallsreiche Nachweisverfahren zur Verbesserung der Wurmdiagnostik entwickelte. Dazu gehören die Anreicherung von Hakenwurmeiern, der Nachweis von Hakenwurmlarven auf Kulturplatten und der Nachweis von Schistosomeneiern im Stuhl durch den Miracidien-Schlüpfversuch. Lesenswert sind vor allem Fülleborns Studien über die Wanderung des Haken- und Zwergfadenwurms nach perkutaner Infektion von Hunden. Ihm gelang dabei eine glänzende Reproduktion der Erstbeschreibung dieser Wanderwege, die von Arthur Looss in Kairo mit Hilfe hi-

stologischer Methoden nachgewiesen wurden.

Mitte der 1920er Jahre erhielt Fülleborn in der Person Hans Vogels einen Mitarbeiter, der bei seinen Forschungen, hauptsächlich auf dem Gebiet der Lebenszyklen pathogener Würmer, große Erfolge erzielen konnte. Vogel arbeitete in der Zyklenforschung meist allein, bei Fragen der Immunologie, Diagnostik und Therapie gewöhnlich zusammen mit seinem Mitarbeiter Waldemar Minning. Durch den plötzlichen Herztod Friedrich Fülleborns im September 1933 wurde Hans Vogel im selben Jahr Abteilungsleiter. Nach der Emeritierung von Ernst Georg Nauck im März 1963 wurde Hans Vogel zum Direktor des BNI ernannt und zum Lehrstuhlinhaber berufen. Die Leitung der Abteilung ging in die Hände von Waldemar Minning über, der krankheitshalber im Februar 1973 pensioniert wurde. Die Stelle des Abteilungsleiters konnte erst im Juni 1974 durch Dietrich W. Büttner besetzt werden. Minnings Arbeit findet sich in der Mikrobiologischen Zentraldiagnostik, Büttners Arbeitsthematik ist im Onchocerciasis-Programm beschrieben. An einigen Beispielen soll die Arbeit von Hans Vogel veranschaulicht werden.

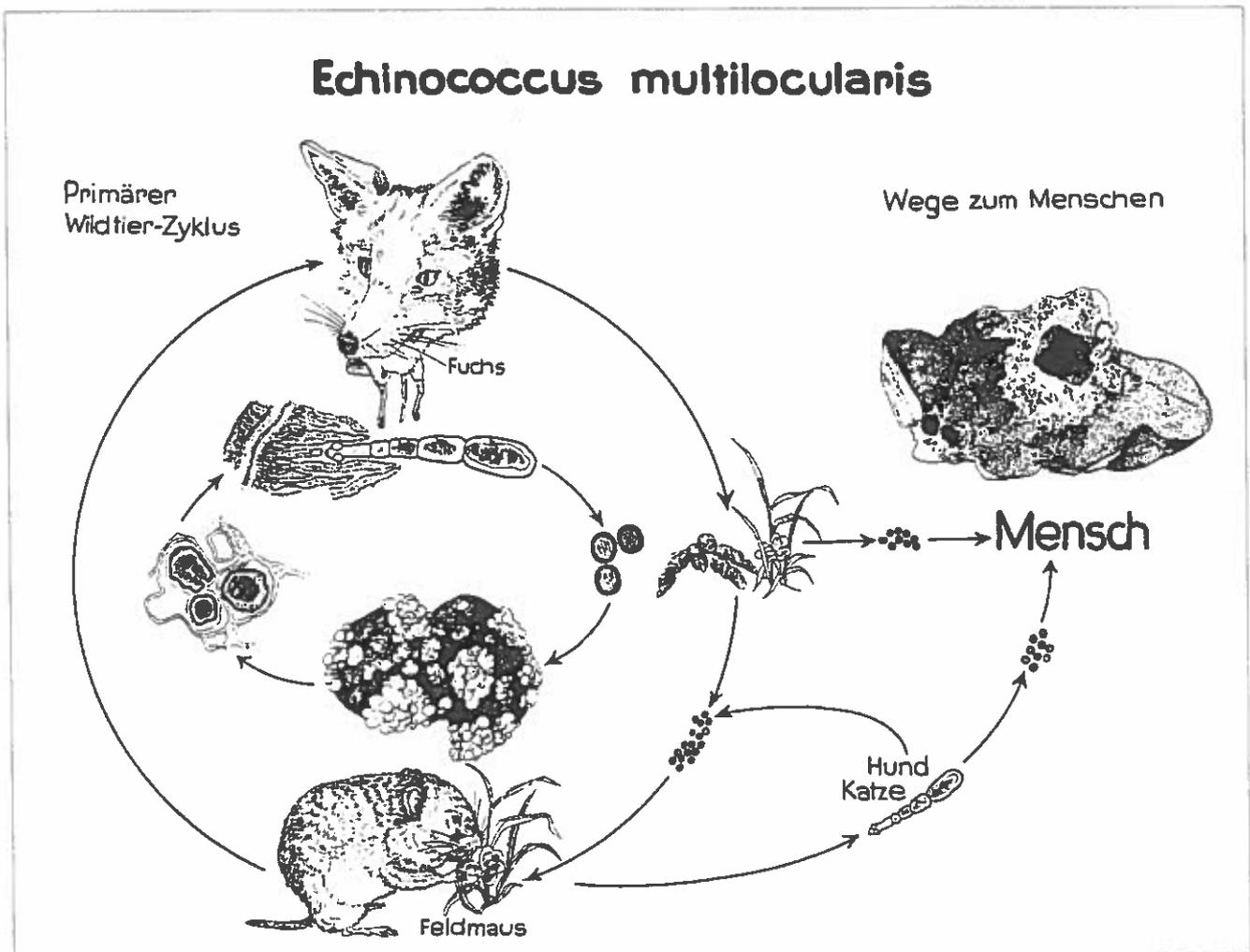
Bei den Rundwürmern gelang es, die Ätiologie des flüchtigen eosinophilen Lungeninfiltrates als Folge einer Larvenwanderung des Spulwurms zu erkennen. Das geschah mit Freiwilligen, die eine abgezählte Menge von Spulwurmeiern geschluckt hatten. Eingehend befasste sich Vogel mit Saugwürmern. Er begann mit dem Katzenleberegel, dessen Lebenszyklus er vollständig aufklärte, eine Arbeit, die ihn rund drei Jahre beschäftigte. Es war sein erster Erfolg auf diesem Gebiet, der gleichzeitig allgemeine Gesetzmäßigkeiten und auch Voraussetzungen der Zyklusforschung bei pathogenen Würmern erkennen ließ. Für mit *Schistosoma japonicum* geplante Therapie- und Immunitätsstudien benötigte Vogel Bohrwurmstadien dieses Parasiten. Es war daher nötig, eine *Oncomelania hupensis*-Schneckenzucht, Zwischenwirt von *Schistosoma japonicum*, zu etablieren. Dazu brachte Vogel 1937 solche Schnecken von seinem China-Aufenthalt mit und konnte die Dauerzucht binnen eines Jahres im Hamburger Institut sichern, die erste derartige Schneckenzucht außerhalb Chinas.

So ausgerüstet, konnte Vogel ein Großprojekt planen, mit dem er prüfen wollte, ob sich Rhesusaffen gegen *Schistosoma japonicum*-Infektionen immunisieren ließen. Die Versuche dauerten zwölf Jahre (1938-1950) und waren ein voller Erfolg: Bei perkutanen Infektionen mit *S. japonicum*-Bohrwürmern traten nach rund 150 Tagen erste Anzeichen einer Resistenz auf, d. h. die Wurmeiausscheidung wurde stark vermindert oder blieb aus; nach rund 300 Tagen wurden keine Wurmeier mehr ausgeschieden. Damit wurde erstmals am Beispiel der fernöstlichen Schistosomiasis durch fortlaufende Infektionen ein vollständiger Schutz gegen eine Reinfektion erzielt.

Eine der wichtigsten Leistungen Hans Vogels war die Aufklärung des Lebenszyklus der alveolären Echino-

kokkose (Fuchsbandwurm) und damit ihre endgültige Abtrennung von der zystischen Echinokokkose (Hundebandwurm). Beide Würmer wurden von einem Teil der Helminthologen als Varietäten einer Art angesehen. Im Jahre 1951 wurde bekannt, dass im Darm von Polarfüchsen und Schlittenhunden auf der St. Lorenz-Insel im Beringmeer, eine Echinokokkenspezies, mit Wühlmäusen als Zwischenwirt, gefunden wurde, die den Namen *Echinococcus sibiricus* erhielt. Auch wurden auf St. Lorenz vereinzelte Fälle von Alveolarechinokokkose bei Menschen gefunden. Vogel begann 1954 mit eigenen Untersuchungen auf der Schwäbischen Alb, dem deutschen Endemiegebiet der Alveolarechinokokkose. Er fand in Füchsen aus der Nähe menschlicher Alveolarechinokokkose-Fällen Bandwürmer, deren Eier, an Nagetiere und Affen verfüttert, das Larvenstadium der Alveolarechinokokkose in den Lebern dieser Tiere hervorriefen. Den gleichen Befund konnte Vogel in den Lebern wilder Feldmäuse, wichtigste Beutetiere der Füchse, finden. Wurden derart befallene Lebern an Hunde verfüttert, so entwickelten sich in deren Darm

Bandwürmer, wie sie Vogel im Darm wilder Füchse fand. Operationspräparate aus Lebern von Patienten mit Alveolarechinokokkose an Hunde verfüttert, hatten Bandwürmer im Hundedarm zur Folge, die jenen wilder Füchse entsprachen. Wurden diese Bandwürmer, sofern sie Eier enthielten, per os Feldmäusen eingeführt, entwickelten sich in deren Lebern das Larvenstadium der Alveolarechinokokkose, deren Verfütterung an Hunde erneut das Bandwurmstadium im Darm zur Folge hatte. Damit war bewiesen, dass es zwei Echinokokkenarten gibt: *Echinococcus granulosus* als Hundebandwurm und *Echinococcus multilocularis* als Fuchsbandwurm. Vogel vermutete, dass der Fuchsbandwurm in zwei Zyklen vorkommen könne: In der freien Wildbahn (Fuchs-Feldmaus-Fuchs) und im häuslichen Bereich des Menschen (Katze-Hausmaus-Katze). Der Mensch kann sich durch Fuchslosungen an Beerfrüchten, Katzen und Hunde können sich durch Mäusesessen infizieren und durch ihren Kot die Wurmeier in der Nähe der Menschen ausscheiden.



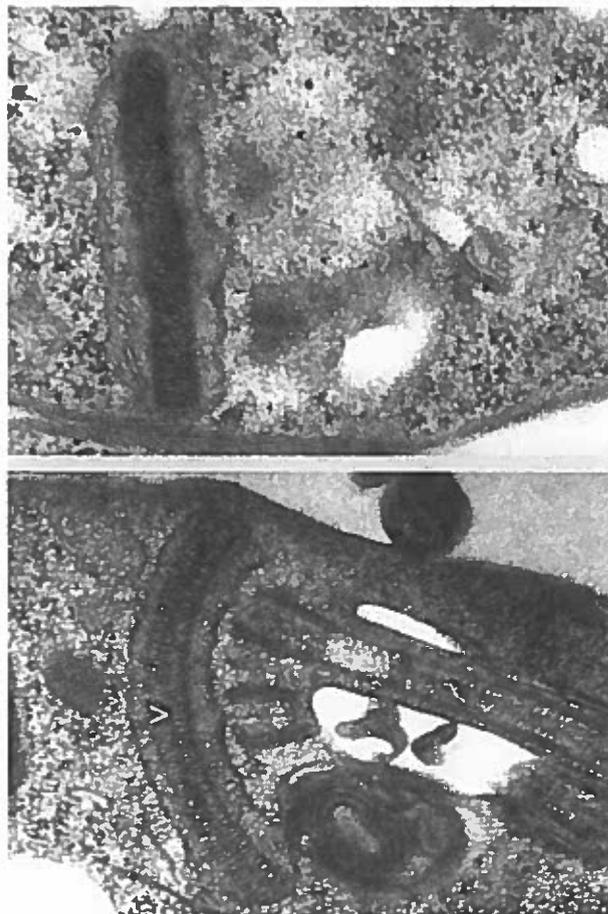
Lebenszyklus des Fuchsbandwurms *Echinococcus multilocularis* in der freien Wildbahn (Fuchs-Feldmaus-Fuchs) und im häuslichen Bereich des Menschen (Katze-Hausmaus-Katze). Zeichnung: BNI-Archiv

### Abteilung für Protozoologie

Im Juni 1905 gelang es Bernhard Nocht, den durch die kürzliche Entdeckung des Syphiliserregers bekannt gewordenen Fritz Schaudinn als Mitarbeiter zu gewinnen. Schaudinn sollte eine Arbeitsstätte für Protozoologie aufbauen, Mikroorganismen, mit denen er sich seit Jahren beschäftigte. Ein Jahr später, im Juni 1906, starb Schaudinn jedoch an einer Sepsis. Nachfolger Schaudinns war Stanislaus von Prowazek, ein biologischer Grundlagenforscher, der durch seine Arbeiten mit Ludwig Halberstaedter über den Erreger des Trachoms und mit Henrique da Rocha-Lima über den Erreger des Fleckfiebers als Forscher von Krankheitserregern bekannt wurde. Von Prowazek starb im Februar 1915 als Folge seiner Arbeiten im Fleckfieber-Laboratorium eines russischen Kriegsgefangenenlagers bei Kottbus (siehe Rickettsienforschung). Nach von Prowazek folgte Wilhelm Nöller, der die Abteilung ein gutes Jahr bis 1921 leitete und dann nach Berlin ging. Ihm folgte Eduard Reichenow, bis 1948 Leiter der Abteilung, dessen Mitarbeiter, Albert Westphal, diese Funktion bis 1971 innehatte. Schließlich übernahm Heinz Mühlpfordt die Abteilung, die im Juni 1987 bei dessen Pensionierung im Zuge der Institutsumstrukturierung mit der Abteilung für Biochemie vereinigt wurde. Neuere Arbeiten von J. G. H. Schottelius befassen sich mit der Identifikation und der Morphogenese der Mikrosporidien.

Von den Buchveröffentlichungen ist das „Lehrbuch für Protozoenkunde“ zu nennen, das nach dem Zweiten Weltkrieg erstmals unter Reichenows alleiniger Autorschaft als 6. Auflage im Gustav Fischer-Verlag, Jena 1946/53, erschien.

Die Entwicklung der Erreger ostafrikanischer Piroplasmosen beherrschten die Arbeit der 1930er Jahre. Der Erreger des ostafrikanischen Küstenfiebers der Rinder, *Theileria parva*, vermehrt sich in einer Schizogonie als „Koch'sche Kugeln“ im Zytoplasma der Lymphozyten. Dagegen vermehrte sich der Erreger der Hundepiroplasmose, *Babesia canis*, in den Erythrozyten durch Zweiteilung. (Die präerythrozytäre Vermehrung des Erregers der Kanarienvogel-Malaria in den Endothelzellen, siehe Malariaforschung. Die Pathogenese der Amöbiasis siehe Amöbiasisforschung).



*Trypanosomen-Differenzierung. Trypanosomen lassen sich im Elektronenmikroskop anhand der Morphologie ihrer Kinetoplasten unterscheiden. Trypanosoma cruzi und verwandte Formen besitzen ein massedichtes, balkenförmiges Mittelband (unten, Pfeil), das bei T. lewisi (oben) und anderen Spezies fehlt.*

Foto: H. Mühlpfordt (BNI-Archiv)

Das zentrale Forschungsthema von Heinz Mühlpfordt war der Kinetoplast der Familie Trypanosomatidae. Der Kinetoplast ist ein Organell, das sich mit DNA (Desoxyribonukleinsäure)-spezifischen Färbungen ähnlich wie der Zellkern verhält. Durch Behandlung der Trypanosomen mit Trypoflavin konnte Mühlpfordt Kinetoplastlose Trypanosomen züchten und zeigen, dass solche Trypanosomen der brucei- und evansi-Gruppe in ihren Wirtstieren lebensfähig blieben.

Elektronenoptisch konnte Mühlpfordt nachweisen, dass in Kinetoplast-losen Trypanosomen zwar Strukturen des Kinetoplasten vorhanden sind, jedoch die DNA im Kinetoplasten durch Trypoflavin derartig verändert wird, dass die DNA-spezifische Feulgen-Reaktion negativ ausfällt. Der Kinetoplast steht mit dem schlauchförmigen Mitochondrium der Trypanosomen in Verbindung, seine DNA ist für die Mitochondrienstruktur selbst und deren Enzyme von Bedeutung.

Anhand vergleichender elektronenmikroskopischer Untersuchungen des Kinetoplasten verschiedener Trypanosomen-Arten Südamerikas konnte Mühlpfordt zeigen, dass sowohl die Kinetoplast-DNA der Kulturformen von *Trypanosoma cruzi* und cruzi-like Stämmen, als auch die der Fledermaus-Trypanosomen ein mas-

sendichtes, balkenförmiges Mittelband als Merkmal haben, was ihre engen verwandtschaftlichen Beziehungen unterstreicht. Andere, morphologisch ähnliche Trypanosomen, wie *T. conorrhini* und *T. rangeli* konnten von *T. cruzi* anhand der Kinetoplasten-Morphologie klar unterschieden werden.

Durch Verwendung DNA-bindender fluoreszierender Farbstoffe wie DAPI (DNA-spezifischer Farbstoff) oder Chromomycin konnte Mühlpfordt mit zytofluorometrischen Messungen der Kinetoplast-DNA und Kern-DNA morphologisch sonst nicht unterscheidbare Erreger der Afrikanischen Schlafkrankheit gegeneinander abgrenzen (*Trypanosoma brucei gambiense* von *T. b. rhodiense* und dem tierpathogenen *T. b. brucei*).

#### Artenidentifizierung mit Lektinen oder mit der Isoenzymanalyse

Der Erreger der Chagaskrankheit, *Trypanosoma cruzi*, kann von apathogenen Trypanosomen wie *T. rangeli* und *T. conorrhini* nur mit Hilfe von Lektinen, das sind pflanzliche oder tierische Proteine mit einer Affinität zu Kohlenhydrat-Rezeptoren auf Zelloberflächen, unterschieden werden. Mit Hilfe solcher Lektin-Reaktionen können *T. cruzi*-Stämme sogar in Subtypen mit einem Wald- oder Hauszyklus eingeteilt werden, was von epidemiologischer Bedeutung ist. Außerdem kann *T. rangeli* durch Nachweis von Neuraminidase und *T. cruzi* durch den von Neuraminsäure unterschieden werden. Im Gegensatz zu den Leishmanienarten der Neuen Welt sind die Arten dieser Erreger der Alten Welt mit Lektinen voneinander zu trennen, auch lassen sich *Leishmania donovani*-Stämme als viszeralisierende *L. tropica*-Stämme identifizieren. (J. G. H. Schottelius)

Darüber hinaus können auch die Erreger der Leishmaniasen und der afrikanischen bzw. südamerikanischen Trypanosomiasen innerhalb ihrer Gattungen morphologisch nicht unterschieden werden. Die jeweiligen klinischen Bilder erwiesen sich dazu als unzureichend. Mit der Einführung der Isoenzymanalyse zeigte sich, dass die Anzahl der Erreger von klinischen Bildern durch Leishmanien mit artspezifischen Isoenzymmuster größer als angenommen war. Die Chagaskrankheit manifestiert sich durch unterschiedliche klinische Bilder. Isolate ihres Erregers, *T. cruzi*, von Patienten verschiedener Provinzen aus Brasilien, Chile, Kolumbien, Bolivien und Venezuela konnten an Hand von Isoenzymanalysen in zwei Hauptgruppen unterteilt werden. Die eine Gruppe stammte ausschließlich von Wildtieren, die andere von Menschen, domestizierten Reserviertieren und ihren Überträgern. Beide Gruppen repräsentieren somit unterschiedliche Übertragungszyklen. (F. Ebert)

#### Abteilung für Entomologie

Bernhard Nocht berief 1912 Erich Martini zum Leiter einer einzurichtenden Abteilung für medizinische Entomologie. Nachdem sich Martini mehrere Monate in den Vereinigten Staaten in die Materie eingearbeitet hatte, kehrte er 1914 zurück und wurde zum Kriegsdienst eingezogen. Er konnte deshalb mit seiner Aufgabe erst im Januar 1919 beginnen und arbeitete sich schnell ein. Er veröffentlichte in den 1920er und 1930er Jahren zahlreiche wissenschaftliche Arbeiten und Bücher. Er beteiligte sich an Deutungsversuchen eines Phänomens über den Rückgang der Malaria trotz der dazu vorhandenen Voraussetzungen in bestimmten Regionen Europas („Anophelismus ohne Malaria“) sowie an Versuchen, die Ronald Ross in England unternahm, das epidemiologische Gleichgewicht der Malaria einer Region in einer mathematischen Gleichung darzustellen.

Von seinen Mitarbeitern ist Otto Hecht zu nennen, dem es 1929/30 gelang, die allergische Natur der Insektenstiche nachzuweisen, Fritz Weyer, der sich mit Varietäten des wichtigsten europäischen Malariaüberträgers (*A. maculipennis*) befasste, sowie Fritz Zumpt, der verschiedene Fragen an Tsetsefliegen, Bettwanzen und Zecken bearbeitete.

Nach dem Zweiten Weltkrieg und der Übernahme der Abteilung durch Fritz Weyer, begannen seine Mitarbeiter mit Untersuchungen zur Wirkung der neuen Kontaktinsektizide auf die Malariaüberträger: Friedrich Kuhlow im Dienste der Weltgesundheitsorganisation in Nigeria und dem damaligen Tanganjika, Rolf Garms mit einer umfassenden Übersicht zur Wirkung der Kontaktinsektizide und über erste Anzeichen von Resistenzen der Mücken gegen diese Insektizide. Die Ergebnisse wurden von Kuhlow und Garms in den 1960er Jahren veröffentlicht. In den 1970er und 1980er Jahren prüfte Kuhlow, inzwischen zum Abteilungsleiter ernannt, mit weiteren Mitarbeitern in Liberia die Verbreitung und Übertragung der *Wuchereria bancrofti*-Filariose. Rolf Garms widmete sich seit Beginn der 1960er Jahre den Vektoren der Onchocerciasis und blieb bis zu seiner Pensionierung bei diesem Thema (siehe Onchocerciasis-Programm).

Fritz Weyer nahm seine im Zweiten Weltkrieg begonnenen Rickettsien-Untersuchungen wieder auf und prüfte die Vermehrungsfähigkeit der wichtigsten menschenpathogenen Rickettsien in der Kleiderlaus (Magen-Darm, Hämolymphe, Zellen des Zoeloms), in *O. moubata*-Zecken (Ovarien) und in Mehlkäferlarven (Zellen des Zoeloms). Ziele dieser Arbeiten waren Beiträge zur Taxonomie und zur Erregerübertragung somit zur Epidemiologie der Rickettsiosen.

## Abteilung für Pathologie

Bernhard Nocht konnte 1909 Henrique da Rocha-Lima als Mitglied des BNI gewinnen und ihn mit der Aufgabe betrauen, eine Arbeitsstätte für Pathologie einzurichten. Da Rocha-Lima hatte zu dieser Zeit bereits längere Berufserfahrungen auf einem Gebiet gesammelt, das als Reaktion von Wirtsorganismen auf das Eindringen von pathogenen Mikroorganismen beschrieben werden kann. Im Falle des Gelbfiebers waren diese Arbeiten so gut wie abgeschlossen: Er beschrieb den pathognomonischen Befund als versprengte Nekrose im intermediären Bereich der Leberläppchen. Weiterhin präzierte er die Histologie der Verrugaknötchen, Leitsymptom der Carrionschen Krankheit, als Wucherung von Gefäßen oder Gefäßwandzellen, so genannte Angioblasten, und nicht als Fibroblasten, wie allgemein vermutet wurde. Bekannt wurde da Rocha-Lima durch die Entdeckung des Fleckfiebererregers (siehe Rickettsienforschung).

Nachfolger Henrique da Rocha-Limas, der das BNI Ende 1927 verließ und nach Brasilien zurückkehrte, wurde Ernst Georg Nauck, der jedoch durch mikrobiologische Arbeiten hervortrat und zusammen mit Enrique Paschen, ehemals Leiter der Hamburger Impfanstalt, die Vermehrung von Vakzine-Viren in Gewebekulturen studierte. Er fand zusammen mit C. Robinow 1936 eine brauchbare Methode in der so genannten Eintropf-Gewebekultur auf einer Glimmerplatte.

Wegen der Kriegsschäden am Institutsgebäude und den allgemeinen Verhältnissen der Nachkriegszeit musste die wissenschaftliche Arbeit zunächst ruhen. Der allmähliche Wiederaufbau machte es möglich, die räumlichen und personellen Voraussetzungen für eine selbständige Abteilung zu schaffen und sie im April 1960 Hans-Harald Schumacher zu übertragen. Dieser leitete die Abteilung bis zu seiner Emeritierung im März 1982, nachdem er seit April 1968 Direktor des Instituts und Inhaber des Lehrstuhls für Tropenmedizin geworden war. Schumacher arbeitete mit der damals neu eingeführten Methode der Histochemie, die er an der Harvard-Universität in Boston studieren konnte. Er begann aber mit einem veterinärmedizinischen Problem bei Rindern in den Hochanden Perus und führt zu den Arbeiten das folgende aus.

In Zusammenarbeit mit Reinhard Schindler untersuchte Hans-Harald Schumacher eine als Höhenkrankheit eingestufte Erscheinung bei Rindern, die auf Weiden der peruanischen Anden in rund 8000 Meter über dem Meeresspiegel gehalten wurden. Die Tiere litten an einer ausgeprägten Rechtsinsuffizienz des Herzens. Es wurde vermutet, dass Veränderungen am artiellen Schenkel der Lungenstrombahn Ursache der Herzinsuffizienz seien. In Unterdruckkammern ließen sich die Befunde an Herz und Lunge bei Nagern reproduzieren. Demnach verursacht eine kritisch verminderte Sauerstoffspannung der Atmosphäre Veränderungen in der Lungenstrombahn, die als Ursache der Höhenkrankheit dieser Weidetiere angesehen wurde.

Enzymhistochemische Studien an der Leber von Nagern zeigten, dass die Enzyme der Atmungskette inhomogen, aber nach einem markanten Muster über den Querschnitt der Läppchen verteilt sind. Das Verteilungsmuster variiert mit der Gliederung der Läppchenstrombahn der Tierspezies und ist ein Beleg für die funktionelle Heterotopie des Leberparenchyms. Es eröffnet den Zugang zum Verständnis zonal begrenzter Parenchymschäden, wie sie zum Beispiel von da Rocha-Lima in der Gelbfieber-Leber beschrieben wurden.

Vergleichende histo- und biochemische Untersuchungen über die Gewebsatmung verschiedener Organe bei parasitär (durch Plasmodien) oder chemisch (durch Phenylhydrazin) induzierter Anämie ergaben markante qualitative und quantitative Unterschiede in der Atmungsgröße und Atmungsenzymaktivität bei analogen Anämiegraden. Sie waren Anlass zu weiteren Studien über die am Nukleinsäureabbau beteiligten Enzyme, die von Wilhelm Büngener durchgeführt wurden.

Histologische und histochemische Untersuchungen zur Pathogenese der Hautveränderungen bei der Onchocerciasis deckten Schäden an der Grundsubstanz und den Fasern der Kutis auf, deren Eigenart im Grenzflächenbild der Epidermis besonders hervortritt und für die Onchocerciasis als pathognomonisch gelten kann.

Nachdem Hans-Harald Schumacher 1982 emeritiert worden war, übernahm Paul Racz die Leitung der Abteilung. Er hatte vorher zusammen mit seiner Frau, Klara Tenner-Racz, im Deutschen Lymphknotenzentrum unter Karl Lennert in Kiel und später bei Quentin N. Myrvik in den Vereinigten Staaten von Amerika über das gleiche Thema gearbeitet. Seitdem die ersten HIV-Infektionen aufgetreten waren, konzentrierten sich Paul Racz und Klara Tenner-Racz auf die Veränderungen des lymphatischen Gewebes bei der HIV-Infektion (Einzelheiten siehe AIDS-Forschung).

Die Abteilung für Pathologie arbeitet weiter an der Erforschung der Pathogenese der retroviralen Erkrankungen (HIV-1, HIV-2, SIV). Die Forschungsarbeiten werden in einer breiten internationalen Zusammenarbeit durchgeführt. Zur Entwicklung neuer Therapiekonzepte (z.B. *Highly Active Antiretroviral Therapy* HAART) bei einer HIV-Erkrankung wurde auch das Verständnis der Immunpathogenese immer wichtiger. Neue Resultate dieser internationalen Forschung zeigen, dass trotz hochdosierter Therapie infizierte Zellen in den lymphatischen Geweben überleben und für den Rückfall nach Absetzen der Therapie verantwortlich sein können.

## Abteilung für Bakteriologie und Serologie

Martin Mayer richtete 1904 eine Arbeitsstätte für Bakteriologie ein und beschäftigte sich, neben der Diagnostik, mit der Wirkung von Bayer 205 auf den Erreger der Schlafkrankheit in Tierversuchen. Während des Ersten Weltkrieges wurde er von Nocht zum Leiter der klinischen Abteilung ernannt, die als Lazarett diente. In die-

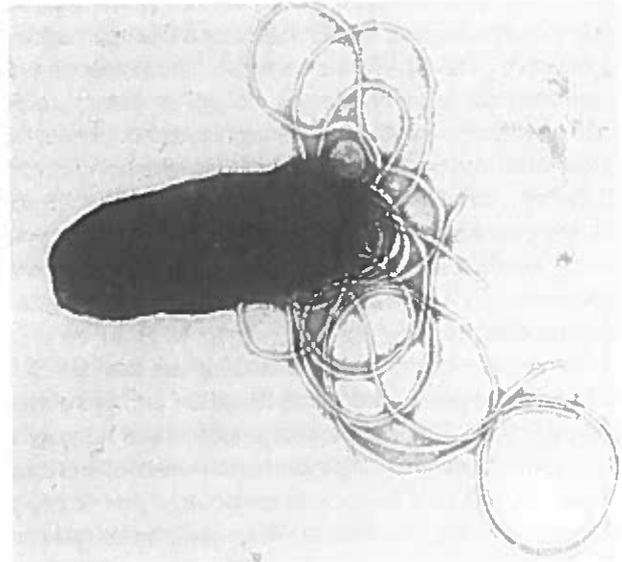
ser Zeit war die Malaria Gegenstand seiner Untersuchungen. Er verfasste zusammen mit Nocht eine Monographie über diese Krankheit. Mit Walter Kikuth zusammen konnte er die Erregernatur von *Bartonella bacilliformis* für das Oroyafieber nachweisen, gleichzeitig mit und unabhängig von H. Nogushi. Mayer wies noch den Erreger der Mäusebartonellose nach, *Bartonella muris*, und Kikuth den der Hundebartonellose, *Bartonella canis*. Curt Sonnenschein, seit 1930 Assistent von Martin Mayer, folgte ihm nach dessen Zwangspensionierung in der Abteilungsleitung ab Januar 1936. Sonnenschein beschäftigte sich mit Phagen, hauptsächlich Coli- und Typhusphagen, im Hinblick auf ihre Eignung zur Therapie. Er verließ 1941 das BNI und wurde Ordinarius für Hygiene an der Karls-Universität in Prag.

In den folgenden unruhigen Jahren vor, während und nach dem Krieg, wurde wissenschaftlich kaum gearbeitet. Erst 1948, nach der Rückkehr der Abteilung von ihrer Auslagerung im Krankenhaus Langenhorn, begannen Heinrich Lippelt, inzwischen zum Abteilungsleiter ernannt, und sein Assistent F. H. Caselitz mit der wissenschaftlichen Arbeit. Caselitz war zwei Jahre als Lektor für Bakteriologie und Serologie an der Universität Kingston/Jamaika tätig und bearbeitete pathogene und apathogene *Corynebakterien* im Hinblick auf Nachweis, Identifizierung und pathogenetische Bedeutung. Heinrich Lippelt begann seine wissenschaftliche Arbeit mit Respirationsviren, weil der Abteilung das regionale Influenza-Zentrum der Weltgesundheitsorganisation für Norddeutschland zugeordnet wurde. Auf dem Gebiet der Virusforschung beschäftigten sich Lippelt und Mitarbeiter mit immundiagnostischen Reaktionen der Respirationsviren. 1957 übernahm F. H. Caselitz die Leitung der Abteilung für Mikrobiologie des Allgemeinen Krankenhauses Altona, deren Oberarzt, Erich Mannweiler, Mitarbeiter von Heinrich Lippelt am BNI wurde. Lippelt und Mannweiler arbeiteten an immundiagnostischen Themen von Respirations- und anderen Viren.

Mannweiler schloss 1963 seine Virusarbeiten ab und befasste sich fortan mit der Immundiagnostik menschlicher Parasiteninfektionen (siehe Mikrobiologische Zentraldiagnostik). Mannweiler und seine Mitarbeiter bemühten sich dabei, die Empfindlichkeit der Immunreaktionen zu erhöhen, Ursachen ausgeprägter Kreuzreaktionen aufzudecken, mit Hilfe analytischer und präparativen Methoden die Teilantigene der Schlafkrankheitserreger zu identifizieren und Beiträge zur Pathogenese der Schistosomiasis anhand immunologischer Reaktionen zu leisten.

Jürgen Knobloch untersuchte umfassend die Mikrobiologie von *Bartonella bacilliformis*, Erreger des Oroyafiebers, und führte ab Mitte der 1980er Jahre Methoden der molekularen Gentechnik in die Arbeit der Abteilung ein. Im Herbst 1990 verließ Jürgen Knobloch die Abteilung, um dem Ruf der Universität Tübingen auf den Lehrstuhl für Tropenmedizin zu folgen. Im Juni 1994 trat Erich Mannweiler in den Ruhestand. Damit wurde

der diagnostische Teil der Abteilung in die Mikrobiologische Zentraldiagnostik überführt, die sich um diese Zeit durch die Vereinigung mit der virologischen und der direkten Parasitendiagnostik zu konsolidieren begann. Der experimentell arbeitende Teil der Abteilung wurde der neu eingerichteten Abteilung für Immunologie unter Bernhard Fleischer angeschlossen (siehe Abteilung für Immunologie).



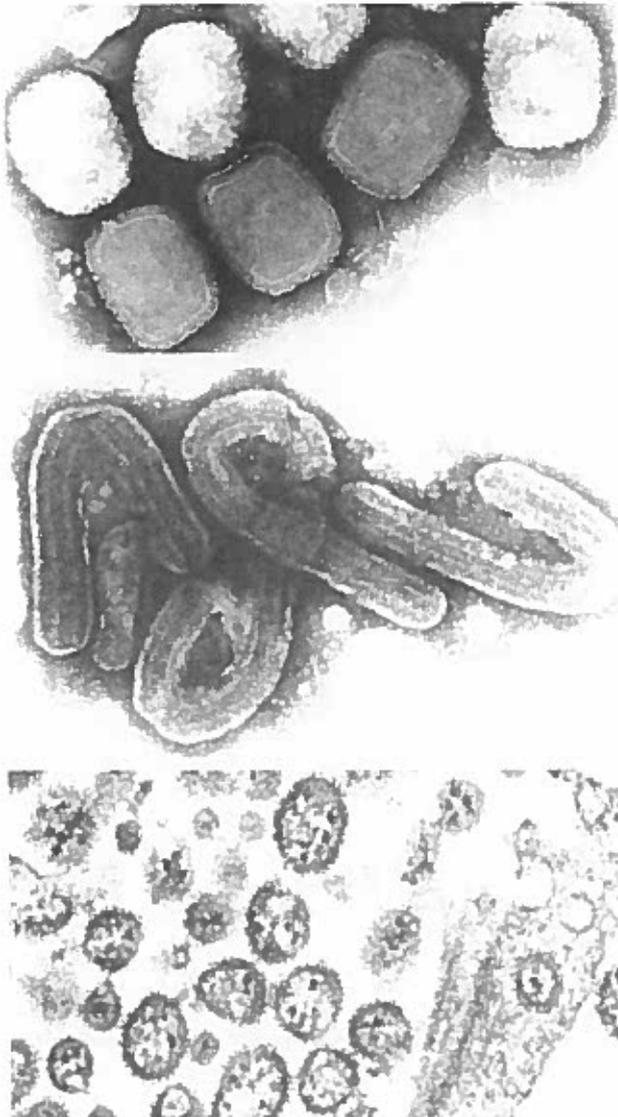
*Bartonella bacilliformis*, bakterieller Erreger der Bartonellose, einer Infektionskrankheit der Andenbewohner. Die Abbildung zeigt einen unipolar begeißelten Erreger nach Präparation. Fotografie von G. Müller (Habilitationsschrift Jürgen Knobloch, 1988).

### Abteilung für Virologie

Ernst Georg Nauck übernahm 1928 die Abteilung für Pathologie und begann mit Enrique Paschen die Virusvermehrung in Gewebekulturen zu studieren. Durch den Krieg wurde die experimentelle Arbeit unterbrochen. Erst 1947 konnten die Arbeiten wieder aufgenommen werden, wozu sein Mitarbeiter Dietrich Peters bestimmt wurde. Das geschah mit einem bereits vor dem Krieg bestellten Elektronenmikroskop, das 1947 ausgeliefert wurde. Die Arbeitsgruppe Peters wurde 1953 aus der Abteilung für Pathologie herausgelöst und als selbständige Abteilung für Virusforschung eingerichtet. Diese entwickelte sich dank der Deutschen Forschungsgemeinschaft zu einer apparativ modernen Arbeitsstätte für Strukturforschung bei Virusarten. Nachdem Dietrich Peters 1978 pensioniert wurde, übernahm Herbert Schmitz im Oktober 1979 die Abteilung und führte mit Methoden der medizinischen Mikrobiologie pathogenetische Studien und diagnostische Entwicklungen an tropischen und HI-Viren aus. Demnach wurde die Virusforschung am BNI nach dem Zweiten Weltkrieg in zwei methodisch unterschiedlichen Arbeitsrichtungen betrieben, über die Godske Nielsen (Strukturforschung und deren Anwendung) und Herbert Schmitz (Pathogenese und diagnostischer Nachweis) die folgenden Angaben machen.

### Strukturforschung und elektronenoptischer Direktnachweis von Viruspartikeln

Die Einwirkungen von Proteasen und Nukleasen auf Pockenvakzine-Viruspartikel wurden anhand morphologischer Veränderungen beschrieben. Mit der Ultradünnschnitt-Technik wurde das Auflösungsvermögen erhöht: Die katzenzungenartige Innenstruktur des Viruspartikels konnte als Sitz der DNA erkannt werden, die von einer schützenden Proteinhülle umgeben wird; auch die so genannten Lateralkörper erwiesen sich als strukturelle Virusproteine. In späteren pathogenetischen Studien bei Pockenerkrankungen konnte Godske Nielsen zeigen, dass die gleichen Strukturen unter den natürlichen Bedingungen während der Viruszerstörung und Immunogenese in Makrophagen nachweisbar sind.



Viren unter dem Elektronenmikroskop. Oben: Pockenviren sind die größten Viren, mit einem Durchmesser von 300-450 nm (1 nm = 1 millionstel Millimeter). Mitte: Unter der 50 000fachen Vergrößerung des Elektronenmikroskops erscheinen Marburgviren 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. Unten: Lassa-viren in Gewebekultur (Vergrößerung 35 000fach). In der Kultur werden in großen Mengen komplette (infektiöse) aber auch inkomplette (die Infektion behindernde) Viruspartikel hergestellt. Fotos: BNI-Archiv

Aus gegebenem Anlass wurde 1957 die Elektronenmikroskopie zur Virusdiagnostik eingesetzt und anschließend weiter verbessert, so dass die Weltgesundheitsorganisation die Methodik zur Anwendung empfohlen hat. Dazu wurden in der Folgezeit Hochsicherheitslaboratorien eingerichtet, die zur Diagnostik hochinfektöser Virusarten (Variola-, Marburg- und Lassa-viren) unerlässlich sind.

Mitarbeiter der Abteilung konnten das im Mäusehirn wie auch in der Affennieren-Zellkultur vermehrte Gelbfiebervirus elektronenmikroskopisch darstellen. Dabei gelang es, die infektiöse RNA (Ribonukleinsäure) zu isolieren und sie im Tierversuch und in der Zellkultur nachzuweisen. Als Orte der Virusreplikation konnten elektronenmikroskopisch, immunmorphologisch und zytochemisch die intrazytoplasmatischen Councilman-Körperchen infizierter Zellen ermittelt werden.

Mitte der 1960er Jahre untersuchte Nielsen elektronenmikroskopisch und radiochemisch die Wechselwirkungen von Vakzinevirus und Leukozyten oder Makrophagen: Er fand nur die Makrophagen in der Lage, das Virus abzubauen (unter Abgabe immunogener Moleküle in den extrazellulären Raum), es aber gleichzeitig auch zu vermehren. Nielsen schloss daraus, dass den Makrophagen bei Vermehrung und Abwehr der Viren eine wichtige Rolle zukommt.

Durch Affen aus Afrika, die für die Behringwerke in Marburg bestimmt waren, wurde 1967 ein bis dahin unbekanntes hämorrhagisches Fieber eingeschleppt, dessen Erreger im Marburger Hygiene-Institut durch Meer-schweinchen isoliert wurde. In der Virusabteilung des BNI wurde in den übersandten Blutproben ein morphologisch unbekanntes fadenförmiges Virus elektronenoptisch dargestellt (Marburg-Virus), das dem Ebola-Maridi-Virus ähnelt und heute zu den Filoviren gezählt wird. Zu den bisher genannten Virusarten, die elektronenoptisch nachgewiesen werden konnten, sind seit Mitte der 1960er Jahre noch einige aus der Gruppe der Arboviren hinzugekommen (Dengue-, Gelbfieber-, West Nil-, Zeckenezephalitis-Viren). Nielsen nahm 1973 Beziehungen mit dem Instituto Evandro Chagas in Belém/Brasilien auf, um diagnostische und epidemiologische Arbeiten mit den Oropouche-Virus auszuführen.

### Pathogenetische Studien und Diagnostik von Virusinfektionen

Durch Nagetiere übertragene Viruserkrankungen (Lassa-virus): Mitte der 1980er Jahre gelang die Herstellung monoklonaler Antikörper gegen Lassa-virus. Damit konnte das Lassa-virus in Zellkulturen und das Lassa-virus-Antigen in Probeentnahmen schnell nachgewiesen und identifiziert werden. Im Jahre 1990 gelang es erstmals, eine Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) zum Nachweis von Lassa-virus zu entwickeln. Die Methode arbeitet inzwischen auch quantitativ und kann als schnellstes und empfindlichstes Verfahren bei der Diagnose akuter Fälle bezeichnet wer-

den. Mitte der 1990er Jahre konnte epidemiologisch nachgewiesen werden, dass sich Menschen in Guinea hauptsächlich durch Blut von *Mastomys*-Nagern mit Lassa infizieren. Im Jahre 1998 wurde ein Immunblot-Verfahren mit gentechnisch exprimiertem Lassa-Capsid-Antigen entwickelt. Mit diesen Antigenen konnten nach *in vitro*-Stimulation Lassa-spezifische T4-Zell-Linien von infizierten Menschen gewonnen werden. Wahrscheinlich besteht beim Menschen keine ausreichende zelluläre Immunität gegenüber allen Lassavirus-Stämmen. Im Januar 2000 wurde ein neuer Lassavirusstamm (AV-Stamm) isoliert, der sich von den bekannten Stämmen unterscheidet. Auch konnte ein Fall importierter Lassavirus-Enzephalitis in Wiesbaden nachgewiesen werden.

Nachweisverfahren von Viren, die hämorrhagisches Fieber verursachen können: Die ersten Fälle von Hantavirus-Infektionen in Deutschland wurden von Schmitz und Mitarbeitern in der Nähe von Tübingen nachgewiesen und veröffentlicht. Es wurden RT-PCR-Verfahren für verschiedene Hantaviren entwickelt. Damit konnte gezeigt werden, dass auch in Deutschland ein Lungensyndrom durch Hantaviren verursacht werden kann. Für alle vier Denguevirus-Typen konnte eine so genannte „in tube“ RT-PCR entwickelt werden, bei der das entstehende Amplifikat durch ein Fluoreszenz-Signal in der Test-Tube simultan gemessen werden kann. Die Methode eignet sich auch zum Nachweis von Sekundärinfektionen, weil in solchen Fällen gleichzeitig Antikörper (heterologe) und Viruspartikel im Serum nachgewiesen werden können. Gleiche RT-PCR-Verfahren wurden auch für andere Viren entwickelt: Filoviren, Krim-Kongo-Virus und Rift-Tal-Virus.

### **Abteilung für Veterinärmedizin**

Karl Enigk übernahm im November 1945 seine seit 1941 bewilligte Stelle als Leiter einer veterinärmedizinischen Abteilung des BNI. Er musste sich, wegen der Gebäudeschäden, mit den einfachsten Arbeitsmöglichkeiten zunächst zufrieden geben und nutzte die Zeit, wie andere Mitarbeiter auch, zum Abfassen von Übersichten. Er behandelte dabei einheimische und kosmopolitische Tierseuchen. Enigk erhielt 1953 einen Ruf an die Tierärztliche Hochschule in Hannover. Seine Stelle wurde 1955 mit Reinhard Schindler besetzt, der bis dahin bei den Behring-Werken tätig war.

Die Arbeit von Reinhard Schindler befasste sich mit dem generellen Thema der Zoonosen, mit Infektionen also, die zwischen Wirbeltieren und Menschen übertragen werden. Erstes Thema war die Tollwut, eine Virusinfektion, die gewöhnlich vom Hund auf den Menschen durch Bissverletzungen übertragen wird. Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung der im Gebrauch befindlichen Impfstoffe wurden mit Mäusen ausgeführt, dabei die Einflüsse der Hyaluronidase, des Histamins und verschiedener Immunsereen unter Berücksichtigung

von Ort und Zeit der Erregerinokulation untersucht. Je weiter entfernt die Infektionsstelle vom Zentralnervensystem ist, um so länger bleibt das Virus hemmenden oder inaktivierenden Einflüssen zugänglich. Immunitätsphänomene und Antikörperproduktionen untersuchte Schindler bei verschiedenen tierischen Plasmodien- und bei Babesien-Infektionen (Tierpiroplasmen), die gelegentlich auch den Menschen befallen können. U. Reusse bearbeitete Fragen geeigneter Kulturen sowie solche der Bakterien-Dissoziation bei Brucellen.

Rüdiger Sachs hat sich in langen Jahren tierärztlicher Tätigkeit mit dem Vorkommen verschiedener Tierparasiten in Afrika beschäftigt, zum Beispiel Muskel-Trichinellen bei Wildtieren im Serengeti-Nationalpark und deren Beziehung zu Ausbrüchen von Trichinellose bei Menschen nach Verzehr von Fleisch wildlebender Schweine. Er veröffentlichte Erscheinungsbilder der Wildtier-Zystizerkose. In Zusammenarbeit mit auswärtigen und ausländischen Institutionen wurden an wildlebenden Tieren 26 Zeckenarten gefunden, darunter auch solche, die als Vektoren pathogener Mikroorganismen bekannt waren. (Die Untersuchungen über bisher unbekannte Reservoiertiere der Erreger der Schlafkrankheit von Dieter Mehlitz, der nach dem Tod von Reinhard Schindler 1974 mit der Leitung der Abteilung beauftragt worden war, siehe Trypanosomiasis-Programm.)

### **Seemannskrankenhaus, danach Klinische Abteilung**

Erster Sekundärarzt des Seemannskrankenhauses war Moritz Otto, der sich eingehender mit dem Gelbfieber in Brasilien und Westafrika beschäftigte und nach sechs Jahren das BNI wieder verließ. Ihm folgte Heinrich Werner, ein seit 1900 in der Schutztruppe Ost- und Westafrikas tätiger, auch wissenschaftlich interessierter Arzt. Sein Hauptinteresse galt den als Chininalternativen in Frage kommenden Arzneimitteln sowie der Chininresistenz (siehe Malariaforschung). Der als Kliniker des Seemannskrankenhauses tätige Viktor Schilling arbeitete über Fragen der Hämatologie. Es interessierte ihn dabei unter anderem der Anteil einzelner Blutzellen in Abhängigkeit zum klinischen Bild. Er schuf damit die Grundlage zur diagnostischen Bedeutung des Differentialblutbildes. Wesentliche Beiträge leistete Heinrich Werner bei der Aufklärung von Erreger und Vektor des Wolhynischen Fiebers im Ersten Weltkrieg (siehe Rickettsienforschung). Peter Mühlens, Chefarzt der Klinischen Abteilung nach dem Ersten Weltkrieg, entdeckte die Wirkung des Yatrens auf die Darmamöbiasis (siehe Amöbiasisforschung) sowie die Wirkungsweise von Plasmochin und Atebrin auf die Malariaerreger (siehe Malariaforschung).

Werner Mohr, Leiter der Klinischen Abteilung nach dem Zweiten Weltkrieg, befasste sich mit kosmopoliti-

schen Infektionskrankheiten. Er war bestrebt, sich mit jenen dieser Krankheiten eingehender zu beschäftigen, die mit Hilfe der experimentell arbeitenden Abteilungen besser im BNI als in anderen Einrichtungen untersucht werden konnten. Dazu gehörte die Toxoplasmose, deren klinische Manifestationen durch den in der Abteilung für Protozoologie bereitgestellten Antikörpernachweis nach Sabin-Feldman ätiologisch gesichert werden konnten. Auch der Malaria wurde, wegen der damals hochwirksamen Chloroquin-Therapie, die gebührende Aufmerksamkeit geschenkt. Das Klassische Fleckfieber und sein Spätrezidiv sowie das Wolhynische Fieber konnten diagnostisch durch den nur in der Abteilung für Entomologie des BNI ausgeführten Läuseversuch ätiologisch zweifelsfrei gesichert werden. Gleiches gilt für den Erreger der Papageienkrankheit, deren Erreger in der Maus nachgewiesen wurde. Schließlich wurden die Fälle von Milzbrand bei Hafenarbeitern, erworben durch Umgang mit Tierfellen aus ankommenden Schiffen, in der Klinik des BNI zentral versorgt. Später konnte die Zusammenarbeit mit der Klinik durch die in der „Mikrobiologischen Zentraldiagnostik“ beschriebenen Methoden erweitert werden.

Manfred Dietrich, der die Klinische Abteilung Anfang 1976 übernahm, hat die Forschungstätigkeit ausgeweitet und intensiviert. Das bezieht sich sowohl auf die Arbeit im BNI selbst, wo er einige Laboratorien dazu einrichtete, als auch auf die BNI-Außenstelle in Liberia, das Albert-Schweitzer-Hospital in Lambarene/Gabun und auf Stellen in Sierra Leone, Pakistan und Indien. Eingehend widmete er sich mit seinen Mitarbeitern der Malaria, wobei stets Aspekte der Pathogenese im Mittelpunkt der Arbeit standen (siehe Malariaforschung). Auch zur HIV-Infektion und AIDS wurden Themen der Diagnostik und Therapie bearbeitet (siehe AIDS-Forschung). Deshalb kann man die Klinische Abteilung als ein internistisches Krankenhaus mit dem Schwerpunkt Infektions- und Tropenkrankheiten bezeichnen. Auf diesen Gebieten genießt die Klinik den Status eines Referenzzentrums in Deutschland.

In der Klinischen Abteilung werden jährlich rund 200 Malariapatienten betreut, wodurch umfangreiche Erfahrungen gesammelt werden können. Durch die Etablierung von Endothelzellkulturen wurden Möglichkeiten geschaffen, die Situation der Patienten bei schweren Malaria-Attacken zu simulieren. Mit dieser Methode konnten eine Reihe von Erkenntnissen erworben werden, die zur Beurteilung des Ablaufs einer schweren Malaria tropica von Bedeutung sind. Untersuchungen dieser Art betreffen das Zytokin-System und andere Mediatoren, sie betreffen Endothel-Reaktionen, weiterhin die Interaktion mit Parasiten und nicht zuletzt das hämostasiologische System als ein besonders empfindlicher Indikator für den Ablauf der Krankheit.

Seit 1983 wird in der Klinischen Abteilung der HIV-Infektion sowie ihrer manifesten Erkrankung große Aufmerksamkeit geschenkt. Schon frühzeitig entwickelte

Dietrich eine Theorie, wonach diese Infektion afrikanische Tierreservoirs als Quelle der Ausbreitung hat. Neue Erkenntnisse haben diese Hypothese gestützt und Dietrich veranlasst, an die Pflicht tropenmedizinischer Institute zu erinnern, sich mit der Forschung über die HIV-Infektion zu beschäftigen.

### Abteilung für Schifffahrtsmedizin

Im letzten Jahrzehnt des 19. Jahrhunderts sahen sich Robert Koch und Bernhard Nocht auf Grund von unterschiedlichen Erfahrungen genötigt, auf die Bedeutung der Tropenmedizin hinzuweisen. Der erste unter Hinweis auf Studienreisen in die Tropen, der zweite unter Hinweis auf erkrankte Seeleute ankommender Überseeschiffe. Robert Koch dachte an ein Forschungsinstitut für Tropenmedizin, angelehnt an die Universität. Bernhard Nocht dagegen wollte ein Weiterbildungsinstitut für Schiffsärzte einrichten. Die Entscheidung fiel zu Gunsten Hamburgs, wo der Hafendarzt Bernhard Nocht beauftragt wurde, ein Institut zu gründen, in dem die Lehre, das Studium und die Behandlung exotischer Krankheiten betrieben wurden.

Das Institut nahm seine Tätigkeit im Oktober 1900 auf. Bereits 1906 erkannte Bernhard Nocht, dass die Ausbildung von Schiffsärzten, der kleinste Teil der auszubildenden Ärzte, in ausreichender Qualität erteilt wurde und seiner direkten Aufsicht nicht mehr bedurfte. Er gab die Position des Hafendarztes auf und widmete sich fortan dem Institut und den Einrichtungen des Hamburger Gesundheitswesens.

Sechzig Jahre später konnte Hartmut Goethe, ohne mit der Arbeit eines Hafendarztes belastet zu sein, eine Abteilung für Schifffahrtsmedizin im BNI einrichten (Januar 1966) und darin Bedingungen schaffen, um moderne Fragen der Arbeitsmedizin auf Schiffen zu untersuchen. Wegen der im Januar 1988 beginnenden Umstrukturierung und Reorganisation des BNI, wurde die Abteilung für Schifffahrtsmedizin aus dem Verband des BNI herausgelöst und im Dezember 1989 anderen Einrichtungen der Gesundheitsbehörde zugeordnet.

Das von Goethe, Watson und Jones herausgegebene „Handbook of Nautical Medicine“ (Springer-Verlag 1984) geht im Wesentlichen auf Arbeiten der Abteilung für Schifffahrtsmedizin des BNI zurück und enthält Beiträge international bekannter Schifffahrtsmediziner.

Von den Arbeitsbereichen der Abteilung seien nach Angabe von Goethe folgende exemplarisch genannt:

- Lärm- und Schwingungsbelastungen der Besatzungen von See- und Binnenschiffen wurden längere Zeit untersucht.
- Die Ergonomie von Fahr- und Steuerständen in der See- und Binnenschifffahrt wurden an experimentellen Modulen geprüft.
- Im Rahmen der arbeitswissenschaftlichen Begleitforschung des Projektes „Schiff der Zukunft“ haben Mit-

arbeiter der Abteilung über viele Jahre gemeinsam mit Mitgliedern anderer Institutionen die Belastung der Personen durch Wachsysteme, Lärm, Vibration, Mikro- und Makroklima untersucht.

Weitere Arbeitsthemen betrafen Schiffshygiene, Krankheiten und Unfälle bei Seeleuten, Ernährung, psychische Störungen, Entwicklung von Rettungsmitteln und Fragen der Unterwassermedizin. Aus der Abteilung sind rund 420 Publikationen erschienen. Schließlich wurden, zusammen mit Ärzten des ehemaligen Hafenkrankehauses, medizinische Ausbildungskurse für Schiffsoffiziere veranstaltet und die Zusammenarbeit mit der Weltgesundheitsorganisation, der International Maritime Organization und der International Labor Organization gepflegt.



Prüfung von individuellen Rettungsmitteln. Experimentelle Arbeiten mit einer eintauchfähigen Simulationpuppe (Immersible dummy) im Wellenbad. Das hufeisenförmige Rettungsmittel (Schwimmweste) erzeugt eine optimale Lage des bewusstlosen Schiffbrüchigen im Wasser. Foto: H. Goethe (Archiv des Hamburg Port Health Center)

### Abteilung für Immunologie

Als erster der im Zuge der Reorganisation des BNI einrichtenden Lehrstühle wurde der Lehrstuhl für Immunologie (Tropenmedizin II) im März 1993 mit Bernhard Fleischer besetzt. Fleischer hatte zuvor eine Professur für Pathophysiologie des Immunsystems an der Universität Mainz inne. Er setzte zunächst seine Arbeiten über Superantigene und die Aktivierung von T-Lymphozyten fort, wandte sich dann mit seinen Mitarbeitern der zellulären Immunantwort gegen parasitäre Infektionen zu. Zur Untersuchung von Effektormechanismen gegen Filarien wurde der Zyklus der Nagetierfilarie *Litomosoides sigmodontis* in der Inzuchtmaus etabliert. Neben der Verwendung von immunologisch gut charakterisierten Systemen erlaubte dieses Modell die Erprobung von gegen Wolbachien gerichteten Antibiotika für die Therapie der Filariosen. Diese Arbeiten wurden dann auf die Therapie der Onchocerciasis in Ghana ausgedehnt. Ferner wurden immunologische Fragen zur Onchocerciasis studiert, so die Charakterisierung der Spezifität von *Onchocerca volvulus*-spezifischen T-Zellen und von regulatorischen Lymphozyten bei generalisierter Onchocerciasis (siehe Onchocerciasis-Programm).

Untersuchungen zur Spezifität und zur protektiven Rolle von T-Lymphozyten bei der Chagas-Erkrankung in Maus und Mensch wurden durchgeführt und in Kooperation mit der Klinischen Abteilung wird die Rolle von T-Zellen bei der Malaria des Menschen analysiert. Die Abteilung bearbeitet auch grundlegende Fragen der Immunologie, so zur Antigen-präsentierenden Funktion von Hitzeschockproteinen oder zur Bedeutung von Zelloberflächenmolekülen für die Zellinteraktion.

### Abteilung für Tropenmedizinische Grundlagenforschung

Die Abteilung gehört zum zweiten Lehrstuhl (Tropenmedizinische Grundlagenforschung/Tropenmedizin III), der im September 1993 mit Rolf Horstmann besetzt wurde.

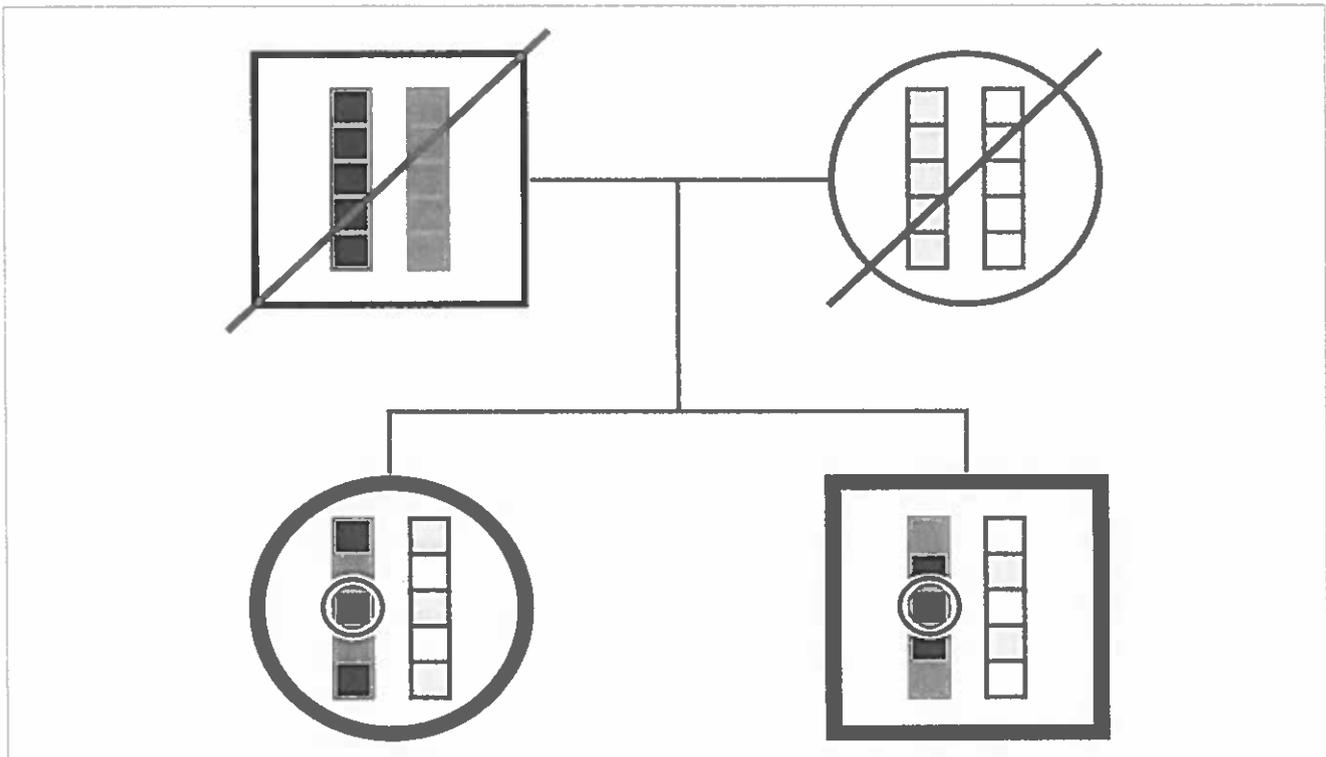
Kurz nach Einrichtung einer neuen Forschungsstation des Instituts in Afrika, dem Kumasi Centre for Collaborative Research, einem Gemeinschaftsprojekt mit der Universität von Kumasi in Ghana, wurden eigene Familienstudien zur Onchocerciasis und Malaria aufgenommen, um die Methoden der genomweiten Suche nach Resistenzfaktoren auch bei diesen Erkrankungen anzuwenden. Die Onchocerciasis dient dabei auch als Modell für Immuntoleranz bzw. Immunsuppression einerseits und Neigung zu allergischen Reaktionen andererseits.

### Genomweite Untersuchungen zur natürlichen Resistenz gegen Tropenkrankheiten

Die Analyse der gesamten Erbanlagen (Genom) des

Menschen ermöglichte Anfang der 1990er Jahre erstmals einen umfassenden Ansatz zur Untersuchung der genetischen Ursachen menschlicher Erkrankungen. Dies betrifft nicht nur genetische Erkrankungen im engeren Sinne, sondern auch die genetische Prädisposition für sogenannte komplexe Erkrankungen wie Zivilisationskrankheiten unserer Breiten und auch Infektionskrankheiten. Rolf Horstmann und seine Mitarbeiter in der neu eingerichteten Abteilung für Tropenmedizinische Grundlagenforschung gehörten zu den ersten, die die Methoden der genomweiten Analysen im Hinblick auf Infektionskrankheiten und insbesondere die klassischen Tropenkrankheiten anwendeten. Bei der

Untersuchung von Proben aus breit angelegten Familienstudien, die in Zusammenarbeit mit Arbeitsgruppen aus Belgien und den Niederlanden im Senegal durchgeführt wurden, fanden sich Hinweise darauf, dass auf den Chromosomen 5 und 12 des Menschen Gene lokalisiert sind, die Resistenz gegen starken Befall mit *Schistosoma mansoni* vermitteln, dem Erreger der Darmschistosomiasis. Man hofft, mit der Identifizierung der verantwortlichen Gene die mit der vollständigen Sequenzierung des menschlichen Genoms sehr vereinfacht wird, neuartige Ansätze zur Prophylaxe und Therapie zu erarbeiten.



*Prinzip der Kopplungsanalyse. Bei Geschwistern, denen eine bestimmte Eigenschaft gemeinsam ist, werden die Teile der Erbanlagen ermittelt, die sie gemeinsam von den Eltern ererbt haben. Dort sollten Gene liegen, die zur Ausprägung dieser Eigenschaften beitragen. Untersucht man hunderte solcher Geschwisterpaare, lassen sich gemeinsam ererbte Abschnitte der Erbanlagen recht eng eingrenzen. Die Identifizierung der verantwortlichen Gene bedarf dann molekulargenetischer Methoden. Sie wird durch die vollständige Sequenzierung des menschlichen Genoms erheblich erleichtert. Eine tropenmedizinisch relevante Eigenschaft ist beispielsweise Resistenz gegen komplizierte Malaria. Abbildung: R. Horstmann, BNI*

### Abteilung für Molekulare Parasitologie

Auf die dritte und letzte der einzurichtenden C4-Professuren (Molekulare Parasitologie/Tropenmedizin I) wurde 1999 Egbert Tannich berufen, unter dessen Leitung bereits in der Vergangenheit die abteilungsübergreifenden Forschungsarbeiten zur Amöbiasis koordiniert wurden. Teile dieser Arbeiten werden von den Mitarbeitern in der neu geschaffenen Abteilung weitergeführt und umfassen die molekulare Charakterisierung möglicher Pathogenitätsfaktoren von *Entamoeba histolytica*, die vergleichende Genomanalyse von *Entamoeba histolytica* und *Entamoeba dispar*, die Entwicklung eines Impfstoffes gegen die Amöbiasis, sowie Untersuchungen zur Epidemiologie und Therapie von Amöbenleberabszessen. Letztere Arbeiten werden in

enger Kooperation mit einheimischen Wissenschaftlern in der zentralvietnamesischen Stadt Hué durchgeführt. Darüber hinaus hat sich die Abteilung neuen molekularparasitologischen Themen zugewandt. So werden Moleküle von *Leishmania donovani* charakterisiert, die während der Invasion von humanen Makrophagen spezifisch exprimiert werden. Außerdem wird die Entwicklung des Malariaerregers in der Überträgermücke studiert, mit der besonderen Fragestellung bezüglich der Eigenschaften des Parasiten, die nach der Übertragung von der Anopheles-Mücke auf den Menschen für die Infektion von Leberzellen von Bedeutung sind. Zu diesem Zweck wurde die Zucht von Anopheles-Mücken sowie der gesamte Maus-Malariazyklus am Bernhard-Nocht-Institut etabliert.

## Zweiter Teil: Abteilungsübergreifende Arbeiten

### Malariaforschung

#### Arbeiten zur Behandlung der Malaria

Die Malariabehandlung beruhte über Jahrhunderte auf der ausschließlichen Anwendung von Chinin. Dabei mussten unangenehme bis gefährliche Nebenwirkungen wie das Schwarzwasserfieber in Kauf genommen werden. Wie in vielen anderen Institutionen wurden auch im BNI Versuche unternommen, solche Nebenwirkungen zu vermeiden.

Bernhard Nocht hat dabei eine von italienischen Autoren angeregte fraktionierte Chininbehandlung weiterentwickelt und in Untersuchungen zu Beginn des 20. Jahrhunderts mit einer täglich fünfteiligen Chinindosierung brauchbare Ergebnisse erzielt. Mit seinem Mitarbeiter Heinrich Werner gehört Nocht zu den ersten Autoren, die 1909 an Malariapatienten aus Brasilien Phänomene einer Chininresistenz, „Chinin-Festigkeit“, beschrieben. Erst im letzten Drittel des 20. Jahrhunderts ist die Arzneimittelresistenz bei Malaria ein wichtiges Problem geworden, in den letzten Jahren auch eine klinisch relevante Chininresistenz.

Auch Gustav Giemsa hat sich über viele Jahre mit der Chininbehandlung der Malaria befasst. Er glaubte, dass es in absehbarer Zeit gelingen würde, das Chininmolekül, dessen chemische Struktur bekannt war, zu synthetisieren. Bis zu diesem Zeitpunkt wollte er sich Kenntnisse über Wirkung und Nebenwirkung einzelner Molekülbestandteile des Chinins experimentell aneignen. Deshalb behandelte er, zusammen mit dem Kliniker Heinrich Werner, ausgesuchte Malariapatienten mit Chininderivaten, die er sich anfangs herstellen ließ, später selbst herstellte. Die Arbeit war mühsam und ergab letztlich keine brauchbaren Ergebnisse.

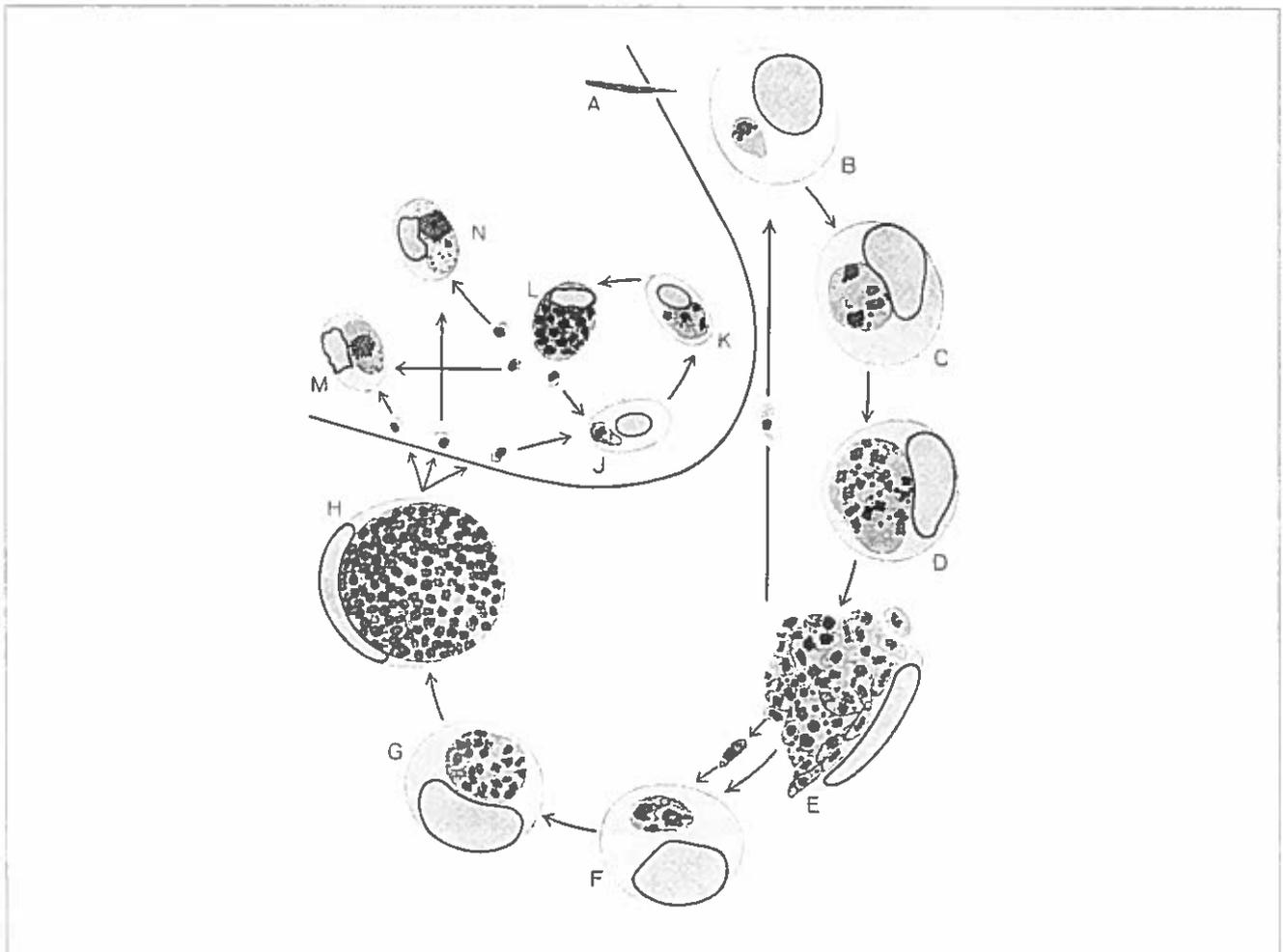
Giemsa ließ sich auch durch die Entdeckung von Phokion Kopanaris, einem griechischen Gastwissenschaftler am Institut, nicht von seiner Methodik abbringen. Kopanaris zeigte 1911, dass *Plasmodium praecox*, der Erreger der Kanarienvogel-Malaria, ebenso gut mit Chinin behandelt werden kann wie die Erreger der menschlichen Malaria. Von den Forschern der Laboratorien der Bayer-Werke wurde die Tragweite dieser Entdeckung erkannt, und unter Anwendung des Tiermodells wurden in den 1920er und 1930er Jahren glänzende Erfolge durch die Synthese hochwirksamer Malaria-Mittel wie Plasmochin, Atebrin und Resochin erzielt. Das Chinin wurde dadurch für Jahrzehnte aus der Malariabehandlung verdrängt.

Peter Mühlens, Leiter der Klinischen Abteilung des BNI, konnte 1927 den Nachweis erbringen, dass Plasmochin selektiv die Geschlechtszellen von *Plasmodium falciparum*, Erreger der gefährlichen *Malaria tropica*, zerstört. Mühlens glaubte damit ein Mittel in Händen zu haben, mit dem man die Übertragung der Malaria unterbinden könne, da diese von der Aufnahme eben dieser Geschlechtsformen durch die Überträgermücke abhängt. Bald stellte sich heraus, dass diese Hoffnung unrealistisch war.

Der Malariaerreger Plasmodium wurde 1880 von Alphonse Laveran entdeckt, der zuerst als Militärarzt, dann am Pasteur-Institut in Paris tätig war. Bis auf die Inkubationszeit war sein Entwicklungszyklus um 1900 aufgeklärt. 1903 beschrieb Fritz Schaudinn, damals Mitarbeiter des Kaiserlichen Gesundheitsamtes in Berlin, dass sich die aus der Mücke inokulierten Malariaerreger (Sporozoiten von Plasmodium vivax) in den roten Blutkörperchen des peripheren Blutes bis zu den krankmachenden Formen (Merozoiten) weiterentwickeln. Offenbar glaubte man, dass damit der vollständige Erregerzyklus aufgeklärt sei, jedenfalls dauerte es rund 20 Jahre, ehe das Thema erneut aufgegriffen wurde. Es hatten sich inzwischen mehrere Autoren mit Ergebnissen zu Wort gemeldet, die mit Schaudinns Beobachtung nicht zu vereinbaren waren: Zum einen konnte jede Art der Chininbehandlung während der Inkubationszeit den Ausbruch der Krankheit nicht verhindern, zum anderen haben mehrere Au-

toren Anhaltspunkte für die Vermehrung des Erregers während der Inkubation in Endothelzellen, (den Zellen der inneren Blutgefäßwand), gewonnen.

Bei diesem Stand der Entwicklung widmete sich Eduard Reichenow, Leiter der Abteilung für Protozoologie, Ende der 1930er Jahre dieser Frage in einer Zusammenarbeit mit Lilly Mudrow von den Bayer-Werken. Als Modell diente die Kanarienvogel-Malaria durch Plasmodium praecox. Die Ergebnisse wurden 1943/44 veröffentlicht. Danach befällt der Erreger, nachdem er von der Mücke ins Blut injiziert worden ist, zunächst Endothelzellen. In ihnen verläuft die Entwicklung in zwei Formen: Die eine dient der Erhaltung der endothelialen Vermehrung, die andere der Entwicklung von Geschlechtszellen, die von der Mücke beim Blutsaugen aufgenommen werden müssen, um die Infektion übertragen zu können. Damit war erstmals der Vermehrungsmechanismus eines Malariaerregers beschrieben, der vor dem Befall der roten Blutkörperchen stattfindet.



Entwicklung von Plasmodium praecox im Kanarienvogel. Die durch den Mückenstich eingepfropften Sporozoiten (A) befallen zunächst Zellen des Retikuloendothels und wachsen zu großen Schizonten heran. Aus diesen Schizonten gehen Makromerozoiten (B-E) hervor. Ab der zweiten bis dritten Generation entstehen neben den Makroschizonten noch Mikroschizonten (F-H), aus denen Mikromerozoiten hervorgehen. Die Weiterentwicklung wird danach durch Befall der Erythrozyten ermöglicht, wodurch die präerythrozytäre Phase beendet ist und die erythrozytäre Phase beginnt. In den endothelialen Generationen wird der Anteil der Mikromerozoitenbildungen an den Schizogonien immer größer, wodurch immer mehr Mikromerozoiten in das Blut ausgeschüttet werden. Etwa ein Drittel der in die Erythrozyten gelangenden Mikromerozoiten wächst zu Gametozysten heran, und zwar zu Makrogameteten (M) oder Mikrogametozysten (N), die übrigen zu Schizonten (J-L), aus denen wieder Mikromerozoiten hervorgehen. Abbildung entnommen aus: Eduard Reichenow. Lehrbuch der Protozoenkunde. Gustav Fischer Verlag, Jena 1953.

### Arbeiten zur Krankheitsentwicklung (Pathogenese)

Anfang der 1980er Jahre wurde entdeckt, dass sich rote Blutkörperchen, die mit Plasmodium falciparum befallen sind, an Endothelzellen anlagern, die die Wand kleinster Blutgefäße auskleiden. Die Anlagerung führt zur „Verstopfung“ oder Gerinnungsbildung in diesen Gefäßen. Daher stellt sich die Frage nach der Rolle von Gerinnungsstörungen bei der Malaria tropica. Manfred Dietrich, Leiter der Klinischen Abteilung des BNI, und seine Mitarbeiter führten in den 1980er und folgenden Jahren entsprechende Untersuchungen bei nicht-immunen Personen durch, also bei Europäern, die sich vorübergehend in einem Malaria-Gebiet aufgehalten hatten. Entgegen früheren Einzelfallberichten wurden auch bei schwerer Malaria tropica keine für die Krankheitsentwicklung relevanten Gerinnungsstörungen beobachtet. Im Vordergrund stand eine z.T. ausgeprägte Verminderung der Anzahl von Blutplättchen (Thrombozyten) bei allen Formen der Malaria, die aber – im Gegensatz zu ähnlichen Befunden bei bakteriellen Infektionen des Bluts – bei Malaria nicht auf eine schwere Gerinnungsstörung schließen lässt. Erstmals wurde die Vermutung einer Schädigung der Endothelzellen als Ursache der Gerinnungsveränderungen geäußert. Dementsprechend zeigten kontrollierte Studien zur üblichen Gerinnungsprophylaxe mit niedrigdosiertem Heparin oder mit Azetylsalizylsäure bei Malaria keine Wirkung auf den Krankheitsverlauf oder die Gerinnungsparameter. Hervorzuheben war der Befund, dass bei nicht-immunen Patienten alle Gerinnungsveränderungen deutlich mit ansteigender Zahl der parasitierten roten Blutkörperchen zunahm.

Im Rahmen dieser Studien wurde erstmals eine starke Erhöhung der Serumkonzentration des Tumor-Nekrose-Faktors beschrieben, dem eine wichtige Funktion bei der Anlagerung parasitierter Blutzellen an die Endothelien und die Entwicklung der lebensbedrohlichen Malaria-Komplikationen beigemessen wird.

### Amöbiasisforschung

#### Yatrenbehandlung der Amöbiasis

Ab Januar 1921 begann Peter Mühlens, Leiter der Klinischen Abteilung, Patienten, die an chronischer Amöbenruhr litten, mit Yatren zu behandeln. Yatren war ein Reizmittel; chemisch handelte es sich um eine Jod-Oxychinolin-Sulfosäure, wobei Jod im Körper nicht abgespalten wird. Diese Behandlung zeigte schon nach kurzer Zeit überraschende Erfolge: Abheilung der Dickdarmgeschwüre und Verschwinden der Parasiten. Walter Menk, Mitarbeiter von Peter Mühlens, ergänzte ein Jahr später die Ergebnisse mit einer Reihe weiterer Fälle, die erfolgreich behandelt worden waren. Schließlich fasste Mühlens die Ergebnisse von rund 200 Publikationen zu diesem Thema zusammen und trug sie auf dem Ersten Internationalen Kongress für Tropenmedizin 1928 in Kairo vor. Die Yatrenbehandlung galt Jahre später als Beispiel für eine chemotherapeutische Ausnahme, bei der ein kausal wirkendes Heilmittel einer Infektionskrankheit am Krankenbett gefunden wurde.

#### Pathogene Wirkung der Ruhramöbe

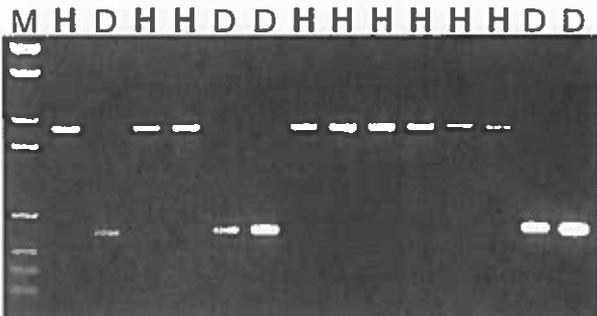
Albert Westphal, wissenschaftlicher Mitarbeiter der Abteilung für Protozoologie, veröffentlichte 1938 seine Untersuchungsergebnisse über die Pathogenese der Amöbiasis. Danach gäbe es potentiell invadierende (*Entamoeba histolytica*) und nichtinvasierende Amöben (*E. dispar*). Je nachdem, ob die Resistenz der Darmwand normal oder durch bakterielle Infektionen geschwächt ist, kommt es nur im ersten Fall zu einer Amöbeninvasion, wobei die gewebserstörende Wirkung auf den Fermenten der Amöben beruht und nicht auf den Toxinen. Der Proteolyse muss nach dieser Hypothese eine von Amöben unabhängige Zellschädigung vorausgegangen sein. So können virulente Amöbenstämme hauptsächlich in tropischen Zonen infolge häufiger Darmwandinfektionen entstehen, die in gemäßigten Zonen avirulent bleiben.

Mit der Umstrukturierung des BNI und der Einführung molekularbiologischer Arbeitsmethoden Ende der 1980er Jahre wurde gleichzeitig ein institutsweites Programm zur Erforschung der Pathogenität von *E. histolytica* ins Leben gerufen, über das Egbert Tannich das Folgende zusammenfassend ausführte:

An diesem Programm waren zahlreiche Wissenschaftler unterschiedlicher Fachrichtungen (Mediziner, Biologen, Biochemiker) beteiligt, und es entwickelte sich in den folgenden Jahren zum weltweit größten Programm zur Erforschung der Amöbiasis, aus dem mehr als 100 wissenschaftliche Publikationen hervorgegangen sind. Die wesentlichen Ergebnisse waren die erstmalige genetische Differenzierung von *E. histolytica* in eine potentiell pathogene und eine völlig apathogene Spezies, sowie die molekulare Charakterisierung der wesentlichen Pathogenitätsfaktoren von *E. histolytica*. Diesen Befunden folgend gibt es zwei Amöbenarten, die

beide den Darm des Menschen besiedeln können, die sich aber mikroskopisch nicht unterscheiden lassen und daher früher beide als *E. histolytica* diagnostiziert wurden. Eine dieser Arten ist aber in Wirklichkeit ein harmloser Kommensale ohne pathogenes Potential, der nicht behandelt zu werden braucht. Diese Amöbenart wird zur Abgrenzung mittlerweile als *Entamoeba dispar* bezeichnet.

Da weltweit deutlich mehr Personen mit *E. dispar* als mit *E. histolytica* infiziert sind, hat dieser Befund erhebliche Konsequenzen für die Diagnostik und Therapie der Amöbiasis. Darüber hinaus muss die Epidemiologie von *E. histolytica* neu unterschieden werden.

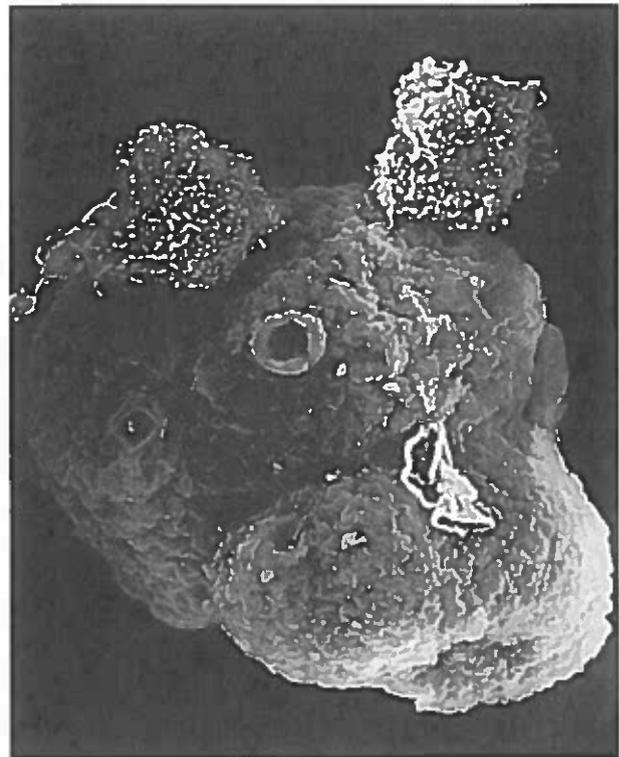


Genetische Unterscheidung zwischen *Entamoeba histolytica* und *E. dispar*. Aufgrund einer größeren Deletion im Genom von *E. dispar* können die beiden Amöbenspezies mit Hilfe der Polymerasekettenreaktion (PCR) und anschließender Größenauftrennung der PCR-Produkte im Agarosegel leicht unterschieden werden. Dargestellt ist ein solches Agarosegel, das die entsprechenden PCR-Produkte verschiedener *E. histolytica* (H) und *E. dispar* (D) Isolate zeigt. Zur Bestimmung der Fragmentlängen wurde ein DNA-Längenstandard (M) mit aufgetrennt. Abbildung: E. Tannich, BNI

Die Arbeiten zur Pathogenität lassen sich wie folgt zusammenfassen: Die Zerstörung von Gewebe durch *E. histolytica* beruht vor allem auf drei Eigenschaften des Parasiten:

1. Adhärenz von *E. histolytica* an humane Wirtszellen, die durch ein zuckerbindendes Oberflächenprotein (Lektin) der Amöben vermittelt wird
2. Abtöten von Wirtszellen durch kleine, porenbildende Peptide, die auch als Amoebapore bekannt sind, und
3. Proteolyse von extrazellulären Matrixproteinen und damit Auflösung von Gewebsverbänden durch eine spezielle Klasse von proteinspaltenden Enzymen, den so genannten Cysteinproteinasen.

Die Aufklärung der Struktur und Funktionsweise der verschiedenen Pathogenitätsfaktoren ermöglichen ein besseres Verständnis der molekularen Vorgänge bei der amöbenbedingten Gewebszerstörung und öffnen neue Wege zur Diagnostik und Prophylaxe der Amöbiasis.



Die zytolytische Reaktion von *Entamoeba histolytica* unter dem Rasterelektronenmikroskop. Die Aufnahme zeigt die Interaktion der Amöbe mit drei neutrophilen Granulozyten, Abwehrzellen des Menschen. Die viel größere Amöbe ist durch die Formation von Cytostomen („Fressmündern“) gekennzeichnet. Nach nur drei Minuten Kontakt zwischen den Zellen hat die Amöbe augenscheinlich einen der Granulozyten beschädigt (links oben), ein weiterer (rechts unten) wurde bereits lysiert. Foto: M. Leippe, BNI

### Onchocerciasis - Programm

Die Onchocerciasis-Forschung am BNI begann 1963, als die Entwicklungshilfe der Bundesrepublik Deutschland Untersuchungen über Wesen und Verbreitung die-

ser Krankheit in dem westafrikanischen Land Guinea anregte. Es war bekannt, dass große Teile der Bevölkerung gesundheitlich und wirtschaftlich durch diese Krankheit beeinträchtigt sind.

### Flussblindheit (Onchocerciasis)

Die Onchocerciasis ist eine parasitäre Erkrankung, die durch die Filarie *Onchocerca volvulus* verursacht wird. Übertragen wird die Infektion durch Kriebelmücken (Simuliidae), die bei der Blutmahlzeit aus der Haut infizierter Personen lebende Wurmlarven aufnehmen. Binnen einer Woche entwickeln sich aus diesen Larven in der Flugmuskulatur der Mücke infektiöse Larven, die in die Stechorgane der Mücke einwandern und bei der nächsten Blutmahlzeit einen Menschen infizieren können. Im Menschen reifen die Würmer zu den erwachsenen Weibchen und Männchen heran, die später in subkutanen Hautknoten (Onchozerkomen) einzeln, meist jedoch zu mehreren angetroffen werden. Die Weibchen produzieren im Laufe ihres Lebens von etwa zehn Jahren fünf bis zehn Millionen Mikrofilarien, die sich in der Haut des Menschen ausbreiten und von Kriebelmücken aufgenommen werden können. Man trifft sie jedoch auch in den Augen an, wo sie Sehbehinderungen bis Erblindungen verursachen können. Da es eine Besonderheit der Kriebelmücke ist, sich in schnell oder turbulent fließenden Strömen und Bächen zu entwickeln, ist die Onchocerciasis in ihrem Vorkommen an Fließgewässer gebunden (daher auch der Name Flussblindheit). Nach letzten Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation sind etwa 18 Millionen Menschen mit *O. volvulus* infiziert, von denen über 98% in 27 Ländern des tropischen Afrika leben. Außerhalb Afrikas gibt es nur kleine Herde im Jemen sowie in Mexiko, Guatemala, Venezuela, Brasilien, Kolumbien und Ecuador. Es wird geschätzt, dass weltweit etwa 300 000 Menschen durch die Onchocerciasis erblindet sind.



Wegen Flussblindheit verlassenes Dorf in der Savanne Westafrikas. Wahrscheinlich konnte die Bevölkerung inzwischen in das Gebiet zurückkehren, da es im Bereich des Onchocerciasis-Bekämpfungsprogramms der Weltgesundheitsorganisation liegt. Foto. R. Garms, BNI (1977)

In Guinea konnten zwischen 1963 und 1967 Hermann J. Knüttgen und Dietrich W. Büttner hohe Durchseuchungen, besonders in den Savannengebieten der östlichen Landesseite (Oberguinea), feststellen. Aus den Ergebnissen der Untersuchungen und Kartierungen des Entomologen Rolf Garms war zu erkennen, dass die Höhe der Befallsraten von der Entfernung menschlicher Siedlungen zu den Brutplätzen des Überträgers *Simulium damnosum* s. l. bestimmt wurde. Brutplätze entstehen in Stromschnellen, Bewässerungsanlagen u.ä. und haben bald das Eindringen der Onchocerciasis in die Siedlungen zur Folge, die, je nach Stärke der Durchseuchung, die Menschen wegziehen lässt. Auf diese Weise kommen die erwähnten gesundheitlichen und wirtschaftlichen Folgen der *O. volvulus*-Infektion zu Stande (s. Kasten Flussblindheit).

Die Arbeiten wurden Anfang 1968 in die institutseigene Außenstelle im benachbarten Liberia verlagert, das, im Gegensatz zu Guinea, im westafrikanischen Waldgebiet liegt. In mehrjährigen Untersuchungen wurden die Ökologie und Genetik der dort vorkommenden Waldarten des Überträgers, *Simulium damnosum*-Komplex, geklärt.

Die Arbeiten in Guinea und Liberia waren der Beginn einer inzwischen seit 38 Jahren andauernden Forschung zu vielen Aspekten der Onchocerciasis. Sie spiegelt auch den Fortschritt wider, der im BNI seit 1988 auf dem Gebiet der molekularen Medizin erreicht wurde.



Brutplatz des *Onchocerciasis*-Überträgers *Simulium damnosum* s. l. in einem Stromschnellengebiet des Mono-Flusses im Süden von Togo.  
Foto: R. Garms, BNI (1981)

Die Planung und Ausführung der entomologischen Untersuchungen über die Vektoren der Onchocerciasis lag bei Rolf Garms, der sich dabei die Zusammenarbeit mit Kollegen aus dem BNI sowie aus dem In- und Ausland sicherte. 1975 konnte er seine in Guinea und Liberia gesammelten Erfahrungen in das 1974 von der Weltgesundheitsorganisation in den Savannengebieten von sieben westafrikanischen Ländern begonnene internationale Onchocerciasis-Bekämpfungsprogramm (OCP) einbringen. Zusammen mit Wissenschaftlern aus mehreren Ländern war er vor allem an der Klärung und

Lösung des programmbedrohenden Problems des Wiedereinflugs von infektiösen Überträgermücken von außerhalb beteiligt. Diese „Reinvasion“ wurde regelmäßig zu Beginn und während der Regenzeit beobachtet, wenn trotz offensichtlich erfolgreicher Vektorbekämpfungsmaßnahmen die Mückendichten wieder dramatisch anstiegen. Die detaillierten und langwierigen Studien ergaben, dass bestimmte genetische Formen (Cytotypen) der Überträger, die dem sogenannten *Simulium damnosum*-Komplex angehören, mit Unterstützung der aus Südwesten wehenden Monsunwinde

über Entfernungen von Hunderten von Kilometern in die Bekämpfungsgebiete einfliegen können. Dem Problem konnte man erfolgreich begegnen, indem man das Bekämpfungsprogramm nach Süden und Südwesten in die Gegenden ausdehnte, in denen Brutplätze der sogenannten Savannenformen des Überträgers nachgewiesen worden waren. Viel später, im Jahre 1989, als plötzlich mitten in Liberia große Mengen dieser Savannenmücken auftauchten, stellte sich heraus, dass auch eine Wanderung mit den nordöstlichen Harmattanwinden in umgekehrter Richtung möglich ist.



Entomologisches Feldlaboratorium am Kitomi-Fluss in Uganda. Süßwasserkrabben werden auf Besatz mit Larven des *Onchocerciasis*-Überträgers *Simulium neavei* untersucht und adulte Kriebelmücken zum Nachweis der Infektion mit dem *Onchocerciasis*-Erreger *Onchocerca volvulus* seziiert. Foto: R. Garms, BNI (1991)

Die entomologischen Arbeiten wurden später auf andere *Onchocerciasis*-herde in Afrika, im Jemen und in Guatemala ausgedehnt. In Guatemala (1976, 1977) ging es vor allem darum, unter den verschiedenen am Menschen Blut saugenden Kriebelmücken-Arten den Hauptüberträger *S. ochraceum* zu identifizieren. Im Jemen (1982) konnte erstmals nachgewiesen werden, dass *O. volvulus* dort durch eine Art des *Simulium damnosum*-Komplexes übertragen wird, die als *S. rasyani* beschrieben wurde. In einem *Onchocerciasis*-gebiet in Westuganda (1990 bis 1997) wurden ausführliche genetische, morphologische und molekulargenetische Untersuchungen am *S. damnosum*-Komplex durchgeführt und in einem der Herde durch Bekämpfung des Überträgers *S. neavei* der Infektionskreislauf unterbrochen.

Die parasitologischen und chemotherapeutischen Untersuchungen wurden nach anfänglichen Verzögerungen auf eine breitere Basis gestellt, nachdem Dietrich W. Büttner die Leitung der Abteilung für Helminthologie übernommen hatte und Wissenschaftler des BNI, sowie von in- und ausländischen Institutionen zur Mitarbeit gewinnen konnte.

Ein wichtiger Erfolg wurde durch die Einführung der Kollagenasetechnik erzielt, die es ermöglichte, *Onchocerciasis*-Knoten so zu behandeln, dass dabei das Bin-

degewebe aufgelöst und die lebenden Würmer in den Knoten morphologisch intakt gewonnen werden konnten. So gelang es, die Anzahl der Würmer in den Knoten sowie die der Mikrofilarien in Hautbiopsien einheitlicher Größe zu bestimmen. Damit waren die Grundlagen für eine quantitative Bestimmung der Wurmlast geschaffen und somit ein wertvolles Kriterium zur Bemessung chemotherapeutischer Bemühungen der *Onchocerciasis* gewonnen.

Weitere Kriterien sind Alter und Vitalität der Würmer, die in licht- und elektronenoptischen Untersuchungen sowie durch einfache Beobachtung bestimmt wurden: Wirtsbestandteile auf der Oberfläche der Würmer, Eisenpigment, Spermiogenese, Embryogramm und Beweglichkeit. Die Larven in der Haut können durch deren Dichte und Beweglichkeit beurteilt werden.

Makrofilarien sind mit heutigen Chemotherapeutika so gut wie nicht zu beeinflussen. Relativ gute Ergebnisse konnten durch Ivermectin und Diäthylcarbarnacin bei Mikrofilarien erzielt werden, deren Anzahl in Hautproben bis zur Grenze der Nachweisbarkeit reduziert werden konnte, ohne oder auch mit einer vorausgegangenen Entfernung der *Onchocerciasis*-Knoten (Nodulektomie). Unterblieb eine Larvenbekämpfung in Brutplätzen des endemischen Areals, in dem ein solcher Versuch unternommen wurde, stellte sich der Zustand von vor der Behandlung bald wieder ein. Eine Heilung der *Onchocerciasis* mit zur Massenbehandlung geeigneten Mitteln ist bisher noch nicht erreicht worden.

Im Rahmen der seit 1988 begonnenen Reorganisation des BNI unter Hans J. Müller-Eberhard mit Etablierung mehrerer unabhängiger Arbeitsgruppen wurden Methoden der molekularen Medizin eingeführt. Unter Bernhard Fleischer, Leiter der Abteilung für Immunologie und seit 1996 Direktor des BNI, wurden die Untersuchungen um Methoden der zellulären Immunologie erweitert.

Im Zentrum des wissenschaftlichen Interesses lag dabei die Untersuchung der Frage, warum Menschen in Endemiegebieten bei gleicher Expositionsrate unterschiedlich auf eine Infektion mit *O. volvulus* reagieren und wie dies für ein besseres Verständnis der Anforderungen an einen Impfstoff genutzt werden könnte. Dazu hat Achim Hörauf, ausgehend von einer Dreiteilung der *Onchocerciasis*-Abwehr und die Beiträge der einzelnen Wissenschaftler würdigend, folgende Angaben gemacht:

- Die häufigste Form ist die generalisierte *Onchocerciasis* mit einer massiven Wurm- und Larvenlast (Makro- und Mikrofilarien) und einem geschwächten Immunsystem.
- Die chronisch-hyperreaktive Form ist charakterisiert durch lebhaftere Immunreaktionen gegen Wurmantigene und nur geringe Mikrofilarienproduktion, weil die Mikrofilarien nicht lange überleben können.
- Bei der putativ immunen Form läßt sich kein Befall mit *O. volvulus* feststellen, obwohl diese Menschen in

gleichem Ausmaß der Infektion ausgesetzt sind wie die an generalisierter Onchocerciasis Erkrankten. Putativ immune Individuen sind vermutlich vor einer Infektion geschützt. Die Charakterisierung der Immunantwort dieser Personen gegenüber *O. volvulus* kann bei der Impfstoffentwicklung hilfreich sein.

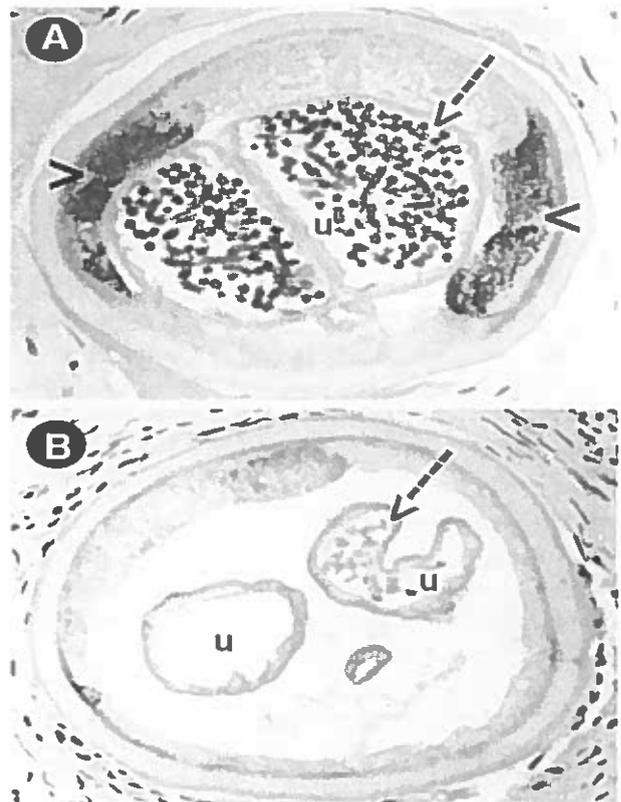
Die bisher erzielten Ergebnisse zur spezifischen Abwehr einer *O. volvulus*-Infektion lassen sich wie folgt darstellen:

- Die generalisierte Form der Onchocerciasis kommt durch eine Schwächung des Immunsystems zu Stande und ist charakterisiert durch eine hohe Produktion inhibitorischer IgG4-Antikörper sowie durch Zytokine, die die Immunabwehr unterdrücken (Interleukin 10 und Transforming-Growth-Factor- $\beta$ ).
- Bei der hyperreaktiven Form der Onchocerciasis findet sich eine starke T-Zellreaktion gegen Wurmantigene. Die ausgeprägte Immunantwort auf die in der Haut vorhandenen Mikrofilarien führt zu schweren Hautschäden mit einer möglichen Entwicklung zur Autoimmunität und bereits nachzuweisenden Antikörpern gegen körpereigene Antigene.
- Die putativ immune Form exponierter Personen ist gekennzeichnet durch Immunreaktionen von T-Helferzellen eines Mischtyps, durch die Produktion von Interferon-Gamma, Interleukin 5 und, sehr ausgeprägt von Antikörpern des IgG1-Subtyps wie das Fehlen von Antikörpern des IgG4-Subtyps.

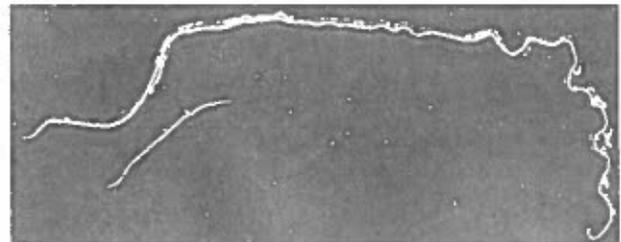
Mit molekularen Methoden werden die verschiedenen geographischen Formen von *O. volvulus* identifiziert. Immunhistochemische Methoden geben Auskunft über die Wirt-Parasit-Auseinandersetzung und zeigten, dass eosinophile Effektorzellen in die Knoten einwandern und sich an Mikrofilarien anlagern.

Parasitenproteine werden isoliert und charakterisiert, um die Einzelheiten der molekularen Entwicklung der Dritt-Larven kennen zu lernen. Biochemische und funktionelle Studien mit Parasitenproteinen sowie mit rekombinant hergestellten Antigenen lassen Ergebnisse zur Charakterisierung der Parasiten erwarten. Alle diese Arbeiten sind Voraussetzungen für die Entwicklung von Medikamenten und Impfstoffen. Besonders Proteine mit Regulationsfunktionen der Dritt-Larven dürften Angriffspunkte für Impfstoffe erwarten lassen. Eine Hilfe zum Testen von potentiellen Impfstoffen wird von einem Tiermodell mit einer bestimmten Mäuseart und der Filarie *Litosomoides sigmodontis* erwartet.

Genetische Ursachen für die unterschiedlichen Reaktionen auf die Exposition mit *O. volvulus* werden in großen Reihenuntersuchungen von Familien in Endemiegebieten untersucht und die Ergebnisse analysiert.



Immunhistologie: (A) Ein Querschnitt durch ein unbehandeltes *Onchocerca volvulus*-Weibchen zeigt intakte Mikrofilarien (Pfeil) in den Uteri (u) und Ansammlungen von Bakterien (Pfeilspitzen). (B) Querschnitt durch ein *Onchocerca*-Weibchen, das 10 Monate nach der Doxzyklin-Behandlung aus einem Patienten isoliert wurde. Im Gegensatz zu (A) sind Bakterien und lediglich wenige degenerierte Embryonen zu sehen. Foto: D. Büttner, BNI



Onchocerciasis im Tiermodell. Sechs Wochen nach der Infektion einer Maus mit der Nagetier-Filarie *Litosomoides sigmodontis* hat ein Tetracyklin-behandeltes adultes Wurmweibchen nur 1/6 der Länge eines unbehandelten Wurmes. Foto: A. Hörauf, BNI

Neue Ansätze für eine Chemotherapie der Onchocerciasis können in den vermutlich symbiotisch in Filarien lebenden *Wolbachia*-Bakterien liegen. Durch das intrazellulär wirkende Tetracyklin ließen sich diese Bakterien aus den Filarien eliminieren, worauf eine Degeneration der erwachsenen Würmer eintrat, die dadurch die Fähigkeit zur Fortpflanzung verloren hatten. Entsprechende Untersuchungen am Menschen haben bereits zu bemerkenswerten Ergebnissen geführt. In Ghana wurden geeignete freiwillige Onchocerciasis-Patienten sechs Wochen mit Tetracyklin, einem Breit-spektrum-Antibiotikum, behandelt. Vier Monate danach

wurden die Würmer in den Knoten (Onchozerkome) untersucht und Folgendes festgestellt: Im Vergleich zu den Bakterienmassen der Würmer unbehandelter Patienten enthielten nur 5,5% der Würmer behandelter Patienten Reste von Bakterien. Eine Embryogenese unbehandelter Patienten war bei 61% der weiblichen Würmer zu beobachten, während bei 8% der Wurmweibchen behandelter Patienten Embryonen in geringer Anzahl gefunden wurden. Die durch Doxzyklin erzielte Sterilität war lang anhaltend (>11 Monate) und erfüllt damit eine wesentliche Anforderung an neue Chemotherapeutika gegen Filarien, wie sie von der Weltgesundheitsorganisation gefordert werden. Die Untersuchungen sollen nun auch auf die lymphatische Filariose ausgedehnt werden. Eine Doppelblindstudie der Phase II zur Effektivität von Doxzyklin gegen *Onchocerciasis* wird von der Weltgesundheitsorganisation in Form einer Zusammenarbeit zwischen dem BNI und dem *Onchocerciasis Research Centre* der Weltgesundheitsorganisation in Hohoe, (Ghana), gefördert.

### Paragonimiasis-Programm

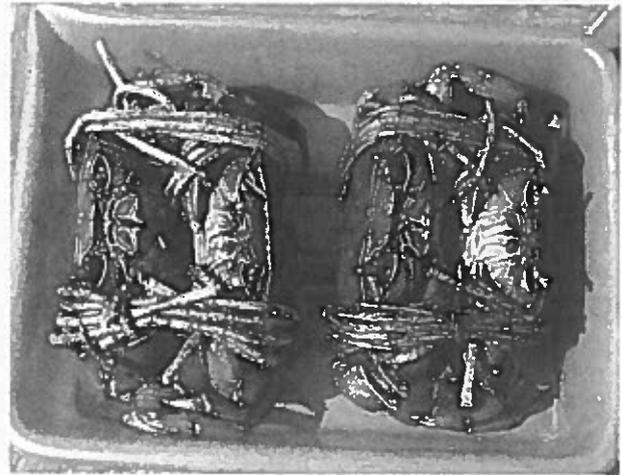
Die Paragonimiasis war bis zur ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts auf Ost- und Südasiens beschränkt. Von den in Einzelfällen auch in Afrika nachgewiesenen Erkrankung konnte eine Einschleppung nicht ausgeschlossen werden. Hans Vogel hatte Gelegenheit, Anfang der 1960er Jahre in West-Kamerun bei rund 10% von 265 Personen Lungenegeleier im Sputum nachzuweisen. Erwachsene Lungenegeleier konnte er aus den Lungen eines Hundes und mehrerer Schleichkatzen gewinnen. Auf Grund morphologischer Bauelemente erkannte er eine neue Spezies und nannte sie *Paragonimus africanus*. Es gelang ihm nicht, den ersten Zwischenwirt (vermutlich eine Schnecke), wohl aber in Süßwasserkrabben den zweiten Zwischenwirt zu finden. Von einer Schleichkatze aus Liberia und einem Hund aus Westkamerun konnte Vogel einen zweiten neuen Lungenegeleier isolieren, den er *P. uterobilateralis* nannte. Später wurden in Liberia sowohl infizierte Süßwasserschnecken wie infizierte Kinder nachgewiesen.



Von Mitarbeitern der Außenstelle des Bernhard-Nocht-Instituts in Liberia vorbereitete Reusen zum Fang von Süßwasserkrabben, die auf Befehl mit *Metacercarien* des Lungenegeles *Paragonimus uterobilateralis* untersucht werden sollen. Foto J. Voelker, 1981 (BNI-Archiv).

### Paragonimiasis

Das Wort Paragonimiasis bezeichnet den Befall der Lungen mit Wurmart der Gattung *Paragonimus* (Lungenegel) und das sich daraus entwickelnde Krankheitsbild. Der Mensch kann sich durch Verzehr von rohem Fleisch bestimmter Krustentiere (Süßwasserkrabben und Fluszkrebse) infizieren. In der Natur ist die Krankheit auf Säugetiere beschränkt, für die Krustentiere Bestandteil ihrer Ernährung sind. Die mit Sputum oder Stuhl ausgeschiedenen Wurmeier werden von ihren Wimperlarven verlassen und befallen Wasserschnecken (erster Zwischenwirt), in denen sie sich zu Bohrwürmern weiterentwickeln, die in die Muskulatur der genannten Krustentiere eindringen (zweiter Zwischenwirt), wo sie sich zu infektiösen Larvenstadien entwickeln und bei der Aufnahme vom Endwirt (Mensch oder Säugetiere) nach einer Wanderung zur Lunge viele Jahre in Zysten dieses Organs leben und Eier produzieren.



*Paragonimiasis. Fest verschnürte Süßwasserkrabben auf einem Markt im Süden Nigerias, welche die Infektionsstadien des Lungenegels *Paragonimus africanus* enthalten können.*

*Foto: J. Völker, 1974 (BNI-Archiv)*

Im Biafrakrieg 1970 kam es zu einer Lungenegel-Epidemie in Ostnigeria, die in Zusammenarbeit von Wissenschaftlern der Universität Enugu und dem BNI untersucht wurde. Es handelte sich überwiegend um *P. uterobilateralis*-Infektionen, deren Verbreitungsgebiete nicht mit dem Vorkommen der von infektiösen Larven befallenen Krustentiere übereinstimmten. Dies ist vielmehr eine Frage der Essgewohnheiten. Zur Behandlung bewährte sich Menichlopholan, das bei 81 *P. uterobilateralis*-Patienten aus Nigeria die Hämoptoe 12–14 Tage und die Eiausscheidung 30 Tage nach Therapiebeginn zum Sistieren brachte.

In den 1970er Jahren konnten von Mitarbeitern des BNI mehrere Hundert menschlicher Paragonimiasisfälle in Ecuador nachgewiesen werden. Auf Grund morphologischer Bauelemente von Würmern natürlich oder experimentell infizierter Tiere, wurde damit eine weitere Spezies von Lungenegeln beschrieben, *Paragonimus ecuadoriensis*.

### Trypanosomiasis – Programm

Die Schlafkrankheit kommt in Afrika südlich der Sahara in einer akuten (Erreger: *Trypanosoma brucei rhodesiense*) und in einer chronischen Form (Erreger: *T. b. gambiense*) vor. Natürliche Wirte und Hauptreservoir der rhodesiense-Form sind Buschböcke und Antilopen. Überträger sind blutsaugende Tsetsefliegen der Arten *Glossina morsitans* und *G. pallidipes*. Die gambiense-Form tritt bei Menschen auf, die an Flüssen und Seen West- und Zentralafrikas leben. Überträger sind Glossinen der Palpalis-Gruppe. Hauptreservoir ist der Mensch. Es wird jedoch vermutet, dass *T. b. gambiense* auch tierische Reservoir hat. Diese Frage stellte sich Dieter Mehlitz, Leiter der Abteilung für Veterinärmedizin, und versuchte sie in Zusammenarbeit mit Wissenschaftlern des BNI und aus Institutionen Großbritanniens zu beantworten.

Solange natürliche Infektionen mit von Tieren stammenden *T.b. gambiense*-Isolaten nicht nachzuweisen sind, müssen die Merkmale der *T.b. gambiense*-Spezies zuverlässiger werden. Dazu wurde der Nachweis der Resistenz von *T.b. gambiense* gegen Normal-Humanserum verbessert und das Vorhandensein der Alanin-Amino-Transferase als weiteres *T.b. gambiense*-Merkmal bestimmt.

In mehreren afrikanischen Staaten mit epidemischer und endemischer gambiense-Schlafkrankheit wurden Trypanozoon-Isolate von Menschen, Haus- (Schwein, Hund, Rind, Huhn) und Wildtieren (Antilopen u. a.) auf das Vorhandensein der beiden *T.b. gambiense*-Merkmale untersucht. Es konnten Trypanosomen mit beiden *T.b. gambiense*-Merkmalen gefunden werden, wie auch solche, die nur eines der beiden Merkmale hatten; letztere wurden als *T.b. brucei* eingeordnet. Unter den Isolaten mit beiden *T.b. gambiense*-Merkmalen waren nicht nur Isolate von Menschen sondern von Haus- (Schweine, Hunde, Rinder) und von Wildtieren (Antilopen) dabei. Sie wurden als *T.b. gambiense* klassifiziert. Diese Isolate konnten in Tieren für mindestens 150 Tage ihre Infektiosität für Tsetsefliegen aufrecht erhalten. Da somit afrikanische Haustiere, am häufigsten Schweine, daneben Rinder und Hunde, Endwirte für *T.b. gambiense* sein können, ebenso wie Antilopenarten unter den Wildtieren, können diese als Erregerreservoir für *T. b. gambiense* angesehen werden. Diese Untersuchungen bedürfen noch quantitativer Ergänzung über das Ausmaß des Reservoirs, das diese Tiere in der Epidemiologie einnehmen.

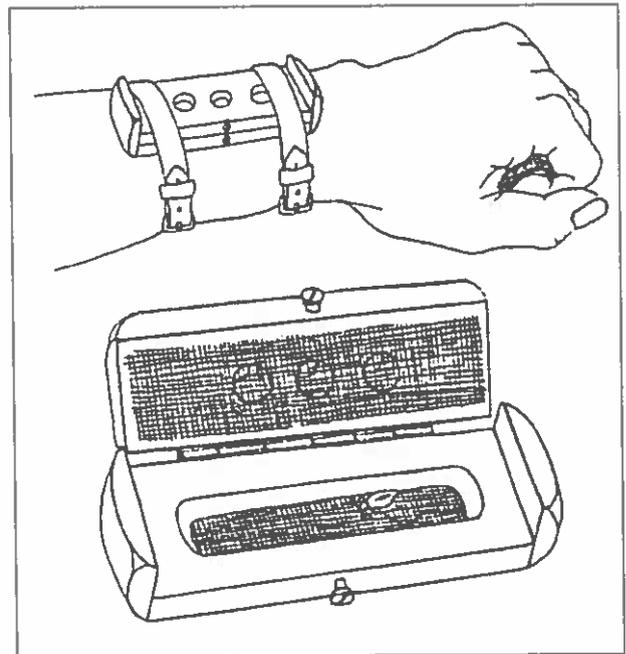


*Trypanosomen-Reservoir. Blutentnahme von einem Pinselohrschwein in Liberia zum Nachweis seiner Reservoirfunktion für einen Erreger der Schlafkrankheit (Trypanosoma brucei gambiense). Foto: BNI-Archiv*

### Rickettsienforschung

#### Erreger des Fleckfiebers

Nach orientierenden Untersuchungen in Serbien und Konstantinopel vor dem Ersten Weltkrieg begann die eigentliche Arbeit in einem Lager für russische Kriegsgefangene bei Cottbus. In diesem Lager grassierte das Fleckfieber, das Stanislaus von Prowazek, Leiter der Abteilung für Protozoologie, Henrique da Rocha-Lima, Leiter der Abteilung für Pathologie und der Laborant Ziegler eindämmen sollten. Alle drei Mitarbeiter des Instituts erkrankten um die Jahreswende 1914/15 an Fleckfieber, wobei von Prowazek seiner Krankheit erlag.



*Läusekäfig nach Hilda Sikora (angeschnallt oben und offen unten). Zeichnung: BNI-Archiv*

Weil die Rolle der Kleiderlaus als Überträger nicht mehr bezweifelt wurde, begann da Rocha-Lima seine Untersuchungen an Läusen. Der Umgang mit Läusen war kurz vor diesen Arbeiten erleichtert worden, nachdem Hilda Sikora einen Läusekäfig konstruierte, der das Füttern der Läuse (Blutsaugen am Menschen) erheblich vereinfachte. Hilda Sikora war Zeichnerin bei von Prowazek, dabei wissenschaftlich interessiert und entomologisch kenntnisreich. Wurden Kleiderläuse zum Blutsaugen an Fleckfieberkranken angesetzt, erkannte man nach vier bis fünf Tagen an Schnittpräparaten im Zytoplasma der Läuse-Magen-Darm-Zellen Anzeichen der Vermehrung von Mikroorganismen. Diese Vermehrung brachte die Zelle schließlich zum Platzen, wobei sich die Masse der Mikroorganismen im Darmlumen ausbreiten und neue Zellen befallen konnten. Wird eine Suspension solcher Läuse-Magen-Darm-Zellen an Meerschweinchen verimpft, so erkrankten die Tiere. Mit dem Blut dieser Tiere und dem fleckfieberkranker Menschen lassen sich gesunde Meerschweinchen infizieren. Übersteht ein Meerschweinchen diese Infektion, so ist es vor weiteren Infektionen dieser Art geschützt. Da Rocha-Lima schlug für diese Mikroorganismen einen neuen Namen vor, weil sie einige Eigenschaften der Bakterien und Protozoen vermissen ließen (hauptsächlich die Vermehrungsfähigkeit in Nährmedien): Er nannte sie Rickettsien, im vorliegenden Fall *Rickettsia prowazeki*, und schuf damit ein Denkmal für zwei Forscher, die bei ihrer Arbeit an Fleckfieber starben (H. T. Ricketts und Stanislaus von Prowazek).

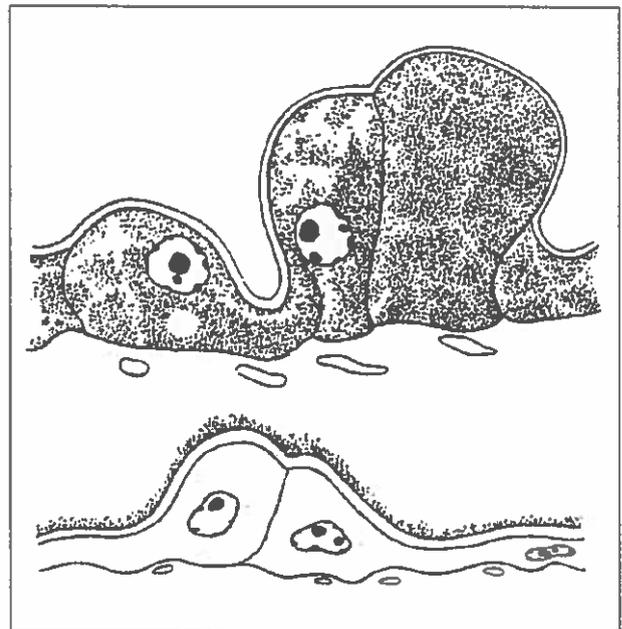
Die Anerkennung des von Henrique da Rocha-Lima beschriebenen Mikroorganismus als Erreger des Fleckfiebers wurde ihm von den zeitgenössischen Bakteriologen lange Zeit verwehrt. Als Ursache wurde angeführt, dass man den Erreger nicht kultivieren und nicht in einem Tier vermehren könne. Einig war man lediglich darüber, dass es ein Mikroorganismus sei, der sich durch die Kleiderlaus von Mensch zu Mensch übertragen lässt. Die Lage änderte sich, als es Hermann Mosser gelang, in der Tunica vaginalis des Meerschweinchens ein spezifisches Vermehrungsgewebe für den von ihm beschriebenen Erreger des murinen Fleckfiebers, *Rickettsia typhi*, nachzuweisen. Bald darauf fand man spezifische Gewebearten, in denen sich auch die *Rickettsia prowazeki* vermehren kann: Dottersack von Hühnerembryonen und die weiße Maus. Damit wurde auch *Rickettsia prowazeki* als Erreger des klassischen Fleckfiebers anerkannt.

### Erreger des Wolhynischen Fiebers

Am 17. Januar 1916 teilte Heinrich Werner (bis 1914 Leiter des Seemannskrankenhauses) mit, dass er eine neue Infektionskrankheit beobachtete, die er wegen eines bestimmten Fiebertyps Fünftagefieber nannte. Einen Monat später beschrieb Wilhelm His ein ähnliches Krankheitsbild und nannte es Wolhynisches Fieber. Im Juni 1916 infizierten sich Werner und Benzler mit Blut

eines Fünftagefieber-Patienten und erkrankten an Fünftagefieber. Aus dem Blut dieser Kranken züchteten sie in anaeroben Kulturen giemsarote Gebilde, denen sie zunächst keine Bedeutung beimaßen, weil sie sie in seltenen Fällen auch aus Blut Gesunder züchten konnten. Im November 1916 gelang es Werner die Krankheit mit Hilfe von Läusen auf gesunde Menschen zu übertragen. Noch zwei weiteren Autoren gelang es, aus dem Blut von Patienten mit Wolhynischem Fieber Mikroorganismen zu züchten, wobei H. Töpfer die Anerkennung erhielt, als Erster den Erreger des Wolhynischen Fiebers erkannt zu haben.

Henrique da Rocha-Lima hat den Arbeiten von Töpfer, ebenso jene von P. Jungmann, die Anerkennung verweigert, weil beide Autoren nur fertige Urteile und keine Versuchsanordnungen mitteilten. Da Rocha-Lima hat seine differenzierenden Ergebnisse 1917 veröffentlicht: Der Erreger des Fleckfiebers vermehrt sich im Zytoplasma der Magen-Darm-Zellen infizierter Kleiderläuse, während der Erreger des Wolhynischen Fiebers sich im Darmlumen infizierter Kleiderläuse vermehrt. Der Erreger des Fünftage- oder Wolhynischen Fiebers erhielt den Namen *Rochalimaea quintana*, um ihn von den Rickettsien zu unterscheiden, die sich nur in lebenden Zellen vermehren können. Die Spezies erhielt kürzlich aus anderen Gründen die Gattungsbezeichnung *Borrelia*.



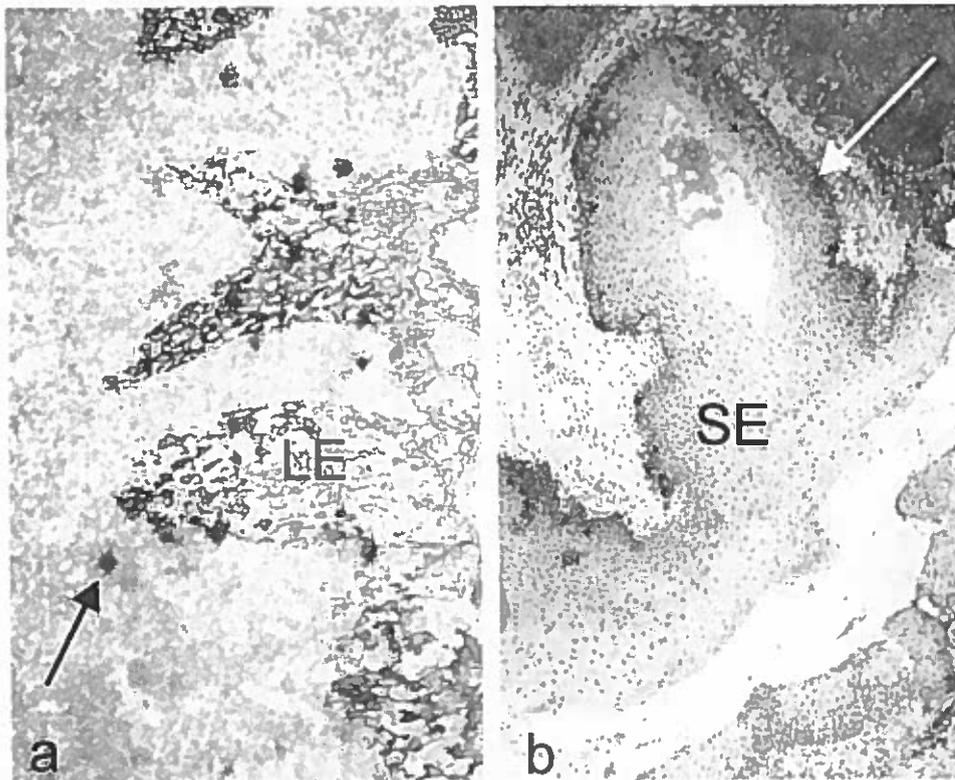
Oben: Intrazelluläres Wachstum von *Rickettsia prowazeki* in Zellen des Magen-Darm-Traktes der Laus. Unten: Extrazelluläres Wachstum von *Rochalimaea* (heute *Borrelia*) *quintana* an Zellen des Magen-Darm-Traktes der Laus. Zeichnung: BNI-Archiv

### AIDS-Forschung

Seit Beginn der 1980er Jahre befassen sich die Mitarbeiter Manfred Dietrichs, Leiter der Klinischen Abteilung, mit diagnostischen, therapeutischen und auch epidemiologischen Fragen der HIV-Infektion und ihrer Folge, der AIDS-Erkrankung. Das geschah in kooperativen Studien mit anderen Fachvertretern des BNI wie auch durch Beteiligung an Studien des Bundesgesundheitsamtes. Ergebnisse chemotherapeutischer Untersuchungen ergaben keinen Anlass zu Optimismus. Anders wurden Ergebnisse experimenteller Versuche mit T-Lymphozyten aus frühen Stadien der HIV-Infektion beurteilt. Werden CD4-Lymphozyten aus dieser Zeit entnommen, tiefgefroren gelagert und nach Entwicklung des klinischen Bildes einer AIDS-Erkrankung 50- bis 100-fach kulturell vermehrt retransfundiert, so ist eine Verlangsamung der Entwicklung des klinischen AIDS-Bildes zu erwarten. Das Phänomen muss noch eingehender auf mögliche Verbesserungen untersucht werden.

Der Leiter der Abteilung für Pathologie Paul Racz und seine Frau Klara Tenner-Racz brachten für histolo-

gische Studien des Lymphsystems gute Vorkenntnisse für HIV-Studien mit. Sie konnten nachweisen, dass die Lymphknoten, besonders deren Keimzentren, wichtige Reservoirs für das HIV darstellen. Im Jahre 1985 gelang es Paul Racz und Klara Tenner-Racz, unabhängig von John Armstrong in Australien, Viruspartikel in den Keimzentren der Lymphknoten elektronenoptisch darzustellen. In einer internationalen Zusammenarbeit mit Luc Montagnier aus dem Institut Pasteur in Paris und mit Robert C. Gallo aus den National Institutes of Health in Bethesda (USA) gelang es, mit immunhistochemischen Methoden den Beweis zu erbringen, dass es sich bei den Viruspartikeln um HIV-Partikel handelt. Dieses Ergebnis hat die Kenntnisse über die Pathogenese der Krankheit wesentlich bereichert. Die Identifizierung der Keimzentren der Lymphknoten als Produktionsstätten des HIV wurde, weil gänzlich unerwartet, von vielen Wissenschaftlern zunächst ignoriert. Erst seitdem A.S. Fauci, Direktor der National Institutes of Health, die Befunde bestätigte, wurden sie allgemein anerkannt und in die Lehrbücher aufgenommen.



Ein Modell zur Erforschung der Virusverursachten Immunschwächekrankheit AIDS ist die Infektion von Affen mit SIV (Affen-Immunschwäche-Virus). Durch eine experimentelle tonsilläre Infektion der Gaumenmandeln kann untersucht werden, welche Zelltypen zuerst vom Virus befallen werden. In den Gaumenmandeln (Tonsillen) liegen nebeneinander ein Epithelgewebe, das reich ist an dendritischen Zellen (SE) und ein Epithelgewebe, das reich ist an Lymphozyten (Lymphoepithelium, LE). Die zuerst infizierten Zellen sind Abwehrzellen, CD4-Lymphozyten (schwarzer Pfeil in a). Die dendritischen Zellen sind nicht infiziert (weißer Pfeil in b). Das heißt, die hauptsächlichsten Zielzellen der Infektion sind die CD4-Lymphozyten. Foto: P. Racz, BNI

### HIV-1 und Interaktionen der Virushülle

HIV-1-Antikörper wurden bereits 1985 in der Virusabteilung durch ein Immunfluoreszenz-Verfahren nachgewiesen, das noch heute als Bestätigungstest verwendet wird. Erstmals konnte 1990 die Anzahl der Provirus-tragenden T4-Lymphozyten mit der Polymerase-Kettenreaktion bestimmt und dabei festgestellt werden, dass weniger als 1% der peripheren Lymphozyten infiziert sind. Im Lymphknoten dagegen kann dieser Anteil auf 5% steigen. Danach konnte gezeigt werden, dass in-

fektiöses Virus im Serum von HIV-infizierten Personen erst dann nachweisbar wird, wenn die Produktion neutralisierender Antikörper gegen die neu auftretende Virus-Variante sistiert. In jüngsten Ergebnissen zeigte sich, dass neben dem Verlust von Antikörpern auch Zuckermoleküle auf der Virushülle den Zugang von Antikörpern zum Glycoprotein erschweren können. Durch diese Glycosylierung wird allerdings auch die Bindung der Virushülle an den Rezeptor erschwert. (Michael Schreiber).

### Mikrobiologische Zentraldiagnostik

In den Jahren 1949/50 nahm Waldemar Minning seine immundiagnostischen Arbeiten bei Infektionen durch Würmer wieder auf. Er blieb bei seiner bereits vor dem Krieg erwählten Methode der Antigenherstellung durch Alkoholextraktion pulverisierter erwachsener Würmer oder eines ihrer Larvenstadien. Abgesehen von Larvenpräzipitationen, Cercarien von Schistosomen und Larven von Trichinellen, arbeitete Minning nur mit der Komplementbindungsreaktion. Er verlor mit dieser Methode einiges an Empfindlichkeit, gewann jedoch bei einzelnen Würmern an Spezifität, die bei Saugwürmern in der Regel Gattungen erkennen ließ. Das vielversprechende Thema der Stoffwechselantigene wurde von Minning nach einer orientierenden Studie aufgenommen, aus unbekanntem Gründen aber nicht fortgesetzt.

In der Protozoologie wurden immundiagnostische Arbeiten von Albert Westphal erst nach dem Krieg begonnen. Infolge der Toxoplasmose-Studien in der Klinik wurde von Westphal der Sabin-Feldman-Test eingeführt, dessen Ergebnis Basis der Diagnose geworden ist. Damit verbunden waren erfolgreiche Versuche Westphals, die Qualität des Toxoplasma-Antigens zu verbessern. Peritoneal infizierte Mäuse reagieren auf Toxoplasmen mit einem zellreichen Exsudat, dessen Zellen selektiv zerstört werden, wodurch sie von den intakten Toxoplasmen abgetrennt werden können. Auf diese Weise konnte man relativ reine Toxoplasmen gewinnen, deren Extrakt ein Antigen darstellt, das im Vergleich zum Gesamtextrakt ungleich spezifischere Immunreaktionen erlaubt.

Die Abteilung für Bakteriologie und Serologie erfuhr eine Erweiterung ihrer Aufgaben durch ein an sie assoziiertes Influenza-Zentrum der Weltgesundheitsorganisation. Die damit verbundenen experimentellen und epidemiologischen Arbeiten wurden 1957 Erich Mannweiler übertragen, der auch die Untersuchungen der gleichzeitig in Norddeutschland auftretenden Influenza-Pandemie („asiatische Grippe“) zu übernehmen hatte. Nachdem die Influenzawelle abgeklungen war, gelang es, in der Hühnerembryonieren-Zellkultur ein weniger aufwändiges Verfahren zur Vermehrung von Influenzaviren zu finden als es der Hühnerembryo oder die teure damals übliche Affennieren-Zellkultur gewesen wären.

Ab 1963 wurde die experimentelle Arbeit mit Viren eingestellt und stattdessen, einer Empfehlung Albert Westphals folgend, die Untersuchungen mit Protozoen begonnen, zugleich die Möglichkeiten von Beihilfen im Rahmen eines Schwerpunktprogramms der Deutschen Forschungsgemeinschaft nutzend. Im Februar 1973 wurde die Immundiagnostik der Wurminfektionen des Menschen übernommen, nachdem Waldemar Minning in den Ruhestand getreten war. Auf diese Weise wuchsen die verschiedenen Arbeitsplätze mikrobiologischer Nachweisverfahren zusammen, so dass man sie schließlich zu Beginn der 1990er Jahre auch räumlich vereinigte.

Die diagnostischen Leistungen der vielen im Laufe der Jahre eingeführten Immunreaktionen können exemplarisch an zwei Erkrankungen geschildert werden:

- Bei der Malaria bestimmen Dauer und Stärke der Parasitämie den Anstieg, das Plateau und den Abfall der Antikörper-Produktion. Die Erregeridentifizierung ist bei Erstinfektionen durch die höhere Konzentration homologer Antikörper zuverlässig möglich; je häufiger Reinfektionen stattfinden, um so unschärfer wird die Erregeridentifizierung. Das Ausmaß der Durchseuchung einer Bevölkerung und die Intensität der Übertragung kann an mittleren Antikörpertitern im Laufe bestimmter Zeitabstände abgelesen werden. Auch der durch Vektorbekämpfung erzielte Abbruch der Übertragung kann an der fehlenden Antikörperproduktion bei den seit diesem Zeitpunkt geborenen Kindern erkannt werden. Auch kann der Effekt der Vektorbekämpfung durch den immundiagnostischen Nachweis der Erregerlarven im Kopf der Überträger-Mücken bestimmt werden.
- Die beiden Echinokokkosearten des Menschen (Hunde- und Fuchsbandwurm) lassen sich durch homolog höhere Antikörpertiter zuverlässig voneinander unterscheiden. Erwähnenswert ist, dass in der indirekten Hämagglutination mit dem Alveolarantigen das empfindlichste Suchantigen für beide Echinokokkenarten gefunden wurde.

Die Anzahl der Nachweisverfahren von Virus-Antigenen und -Antikörpern ist im Laufe der Jahre stetig angestiegen. Dabei sind regionale Virusvorkommen zu berücksichtigen und einsendende Ärzte über südostasiatische, afrikanische, mittel- und südamerikanische Virusinfektionen zu informieren. Auch in dieser mikrobiologischen Diagnostik wird die Entwicklung zur Verbesserungen der Spezifität und Empfindlichkeit einzelner Nachweisverfahren im Auge behalten (siehe Abteilung für Virologie).