

AIDS belebt die Virusforschung

Bericht vom IX. Internationalen Kongreß
über Infektions- und Parasitenerkrankungen,
München, 20. bis 26. Juli 1986

AIDS und Hepatitis waren zwei der herausragenden Themen des internationalen Infektiologenkongresses Ende Juli in München. Ein Mammutkongreß über fünf Tage mit (geschätzt) 5000 Teilnehmern, 1495 Vorträgen und Postern in neun Sälen und einer Halle und in insgesamt 114 Veranstaltungen (ohne Poster-Sessions und Pressekonferenzen)! Die Teilnehmer kamen aus aller Welt, der ersten, zweiten und dritten – nur aus der DDR hat der Berichtersteller niemanden gesehen oder im Programm gefunden.

Zahlenmäßig ist *AIDS*, verglichen mit anderen Viruskrankheiten, nicht so bedeutend. Aber das geheimnisvolle, plötzliche Auftreten und die vielfältigen, letztlich fatalen Symptome haben dieser Infektionskrankheit im öffentlichen Meinungsbild den Charakter der mittelalterlichen Pest verschafft, und das ist nicht ohne Auswirkungen geblieben: Die öffentliche Angst machte und macht Geld locker, und es ist sicher eine *AIDS*-Folge, daß die Virusforschung insgesamt ganz erhebliche Anstöße erhielt. Genau während dieses Kongresses ließ die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA den ersten *Hepatitis-B-Impfstoff* zu, der auf gentechnologischem Wege gewonnen wird. In Deutschland ist er zwar schon seit einigen Monaten zugelassen, aber die amerikanische Herstellerfirma durfte ihn nach amerikanischem Gesetz solange nicht außerhalb der USA ausbieten, wie das heimische Zulassungsverfahren nicht abgeschlossen war. Ein zweiter, im Prinzip identischer Impfstoff eines anderen Herstellers steht vor der Zulassung. Für beide liegen umfangreiche Erfahrungen aus jahre-

langen klinischen Prüfungen vor. Die bisherige HBV-Vakzine stammte aus dem Plasma von Hepatitis-Trägern, genauer: von HBsAg-Positiven. Dies hatte zwei Nachteile: Zum einen wurde der Impfstoff von dem Hepatitisgefährdeten Personenkreis allzusehr mit Mißtrauen betrachtet und schlecht angenommen (insbesondere in den USA), weil die – allerdings unbegründete – Furcht besteht, er könnte *AIDS*-Viren enthalten. Außerdem ist das Reservoir zur Gewinnung des Antigens naturgemäß begrenzt. Der rekombinante Impfstoff hingegen wird aus ganz gewöhnlicher Bäckerhefe, *Saccharomyces cerevisiae*, gewonnen, die mit dem Gen für das Oberflächen-Antigen aus dem HBV-Virus manipuliert wurde und nun das Antigen in industriellem Maßstab produziert. Das Antigen ist ein Polypeptid aus 226 Aminosäuren-Bausteinen – und unter den Virologen und Mikrobiologen wird noch heute, so auch in München, heftig darüber diskutiert, ob man eine oder zwei benachbarte Sequenzen des Gens noch „mitnehmen“ soll, so daß 281 oder gar 389 Bausteine verwendet würden. Aus dem Pasteur-Institut in Paris wurde berichtet, daß man dort versucht, das Antigen aus Säugetierzellen (Ovarien des chinesischen Hamsters) herzustellen, wogegen eingewandt wurde, daß die Gefahr von Verunreinigungen zu groß sei.

Die praktischen Auswirkungen können enorm sein. Wie beim bisherigen Plasma-Impfstoff sind drei Impfungen erforderlich, die zweite einen, die dritte sechs Monate nach der ersten. Ob eine Auffrischungsimpfung (booster) notwendig ist, und wenn ja, wann, ist noch offen. Bisherige Erfahrun-

gen zeigen, daß sie vor allem bei Personen, die auf die ersten Impfungen nur gering angesprochen haben, erstaunliche Titererhöhungen hervorruft. Andererseits hat sich gezeigt, daß Geimpfte Jahre nach der Impfung zwar HBV-Infektionen durchmachten, jedoch ohne klinische Zeichen. Erkennbar ist die Infektion daran, daß das HBc-Antigen (core = Viruskern-Antigen) bei ihnen nachgewiesen werden konnte. Bei Personen über sechzig Lebensjahren und bei Dialyse-Patienten ist die Wirkung des neuen Impfstoffes ebenso begrenzt wie beim Plasma-Impfstoff; bei Dialyse-Patienten hilft vielleicht eine höhere Dosis.

Besonders wichtig kann der neue Impfstoff zum Schutz von Neugeborenen HBsAg-positiver Mütter werden, was in Hongkong klinisch getestet wurde. Unmittelbar nach der Entbindung ist eine Immunglobulingabe erforderlich, da der Impfstoff nicht sofort wirksam wird. Nach einigen Tagen kann der Impfrhythmus beginnen. Offenbar wird das Kind damit vor perinataler Infektion sicher geschützt; die wenigen beobachteten Versager werden als intrauterine Infektionen angesehen. Der Antikörpertiter bleibt bei diesen Kindern lange Zeit sehr hoch, was natürlich auch mit weiteren HBV-Expositionen erklärt werden kann. Hepatitis B ist in zahlreichen Ländern Afrikas und im östlichen und südöstlichen Asien endemisch. In zwei Ländern startet jetzt ein Pilotprojekt, in Gambia und in einer chinesischen Provinz: Alle Neugeborenen sollen geimpft werden. Veranstaltet werden diese Projekte von der Weltgesundheitsorganisation, der Hersteller stiftet den Impfstoff. Prof. Deinhardt (München), Vorsitzender der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruserkrankungen, forderte für die Bundesrepublik, daß allen Müttern im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge ein Antikörpertest angeboten werden sollte, um gegebenenfalls das Neugeborene zu impfen. Im übrigen wird die Impfung wie bisher

zunächst allen Risikopersonen empfohlen. Vorerst ist der neue Impfstoff nicht billiger als der alte, aber das kann sich bald ändern: Der Wettbewerb ist schon da . . .

Die anderen Hepatitiden kamen auch zur Sprache: Gegen den HA-Virus sind konventionelle Impfstoffe in der Entwicklung, wegen der Verwandtschaft dieses Virus mit dem Polio-Erreger werden die Impfstoffe den verschiedenen Polio-Impfstoffen ähnlich sein. Der enterale Infektionsweg der *Hepatitis A* erfordert als Prophylaxe vor allem hygienische Maßnahmen. In Europa sind Krustentiere, vor allem Muscheln, die in der Nähe schlecht gereinigter Abwässer leben (zum Beispiel Neapel!), häufige Infektionsquellen. Kochen hilft, aber, sagte ein amerikanischer Diskussionssteilnehmer, „ich habe gekochte Muscheln probiert; they taste lousy!“

Die *Hepatitis Non-A-Non-B* macht noch immer große Sorgen, weil man den Erreger nicht kennt. Es muß aber einen geben, weil der Hauptübertragungsweg Bluttransfusionen sind (dies jedenfalls in den USA; ein nicht vorgetragener, sondern nur gedruckter Bericht von Prof. Balayan, Moskau, aus den Endemiegebieten in der südlichen Sowjetunion spricht auch von enteraler Infektion). Der *Hepatitis-Delta-Virus* kann nur mit dem B-Virus zusammen wirksam werden; dann allerdings kann er fulminante Verläufe provozieren. Eine erfolgreiche HBV-Prophylaxe würde auch den Delta-Virus beseitigen. Bei uns ist er selten.

Und die *Therapie*? Unter Virologen ist „therapeutischer Nihilismus“ offenbar noch weit verbreitet. Prof. Hilleman (New York), der an der Entwicklung des Impfstoffes gegen den HB-Virus entscheidend beteiligt war, wehrte in einer Pressekonferenz Fragen nach der Therapie als irrelevant ab. Immerhin aber gibt es Versuche: de Man (Niederlande) berichtete über Erfolge einer Kombinationstherapie gegen Hepatitis B, einer Kombina-

tionsbehandlung mit Interferon und Aciclovir i. v. Zuckerman (London) berichtete – allerdings außerhalb seines Manuskripts – über die Kombination von Suramin und Aciclovir. Hier spielt die Reihenfolge eine Rolle: Jeder der beiden Stoffe einzeln erzeugt nach dem Absetzen ein starkes Rezidiv. Das gleiche gilt, wenn man erst Suramin und dann Aciclovir gibt. Dreht man die Reihenfolge um, dann scheint (!) ein therapeutischer Effekt zu entstehen. Wie lange er anhält, ist noch offen.

Die *AIDS-Sitzungen* hatten zwar wesentlich mehr Zuhörer als die Hepatitis-Veranstaltungen, aber der Ertrag war geringer. Zunächst gab es sprachliche Verwirrungen: Die WHO hat den transatlantischen Bezeichnungs- (und Prioritäts-)Streit zwischen LAV und HTLV-III per ordre de Mufti gelöst, indem sie das Virus nun *HIV* nennt, für „Human immunodeficiency virus“. Die praktische Folge ist, daß nunmehr auf einem solchen Kongreß drei Bezeichnungen durcheinanderschwirrten. Da HIV mit den Lentoviren verwandt ist, lohnt sich das Studium anderer Viren aus dieser Klasse. Ein Vortrag über die Jacob-Creutzfeldt-Krankheit fiel leider aus, aber die Veterinäre halfen: Beim Rinderleukämie-Virus, beim Scrapie- und beim Visna-Virus des Schafes sowie beim Borna-Virus des Pferdes kann man einiges lernen.

Auch beim AIDS geht es vornehmlich um die Prävention. An der Spitze der Forschung – jedenfalls soweit sie schon publiziert wird – scheint hier Prof. Montagnier vom Pasteur-Institut in Paris zu stehen – eben der, von den die Bezeichnung LAV stammt. Amerikaner machten nur vage Andeutungen. Montagnier hat festgestellt, daß es bei aller Mutagenität dieses Virus an einer Stelle seiner Erbinformation einen ziemlich stabilen Bereich gibt, und zwar bei den Genen der Hüllen-Information. Wiederum auf gentechnologischem Wege versucht man nun in Paris, den entsprechenden Antikörper

zu finden und herzustellen, wozu Montagnier das Vaccinia-Virus benutzen will. Das ist umstritten; das Virus ist nach Beendigung der Pockenimpfung kaum mehr verfügbar und wird von manchen Virologen als zu gefährlich angesehen. Montagnier sagte in einer Pressekonferenz, er sei noch weit vom Erfolg entfernt; in einem Jahr werde er wenigstens wissen, ob der Weg, den er eingeschlagen hat, erfolversprechend sei.

Falls es gelingt, die Hüllen-Antigene oder Antikörper zu produzieren, taucht ein neues Problem auf: Mit dem üblichen Primär-Test ELISA kann man dann nicht mehr unterscheiden, ob ein positiver Proband infiziert oder geimpft ist. Unterscheidbar sind Geimpfte und Infizierte erst im aufwendigeren Western-Blot-Test, weil dieser die Polypeptide nach ihrem Molekulargewicht geordnet zeigt und der Infizierte außer den typischen Proteinen von 24 und 41 Kilodalton noch andere aufweist. In Amerika in Entwicklung befindliche neue und einfachere Tests, die sich auf diese Proteine beziehen, würden dann wieder wertlos.

Ob die gentechnologische Darstellung eines Hüllenproteins auch therapeutischen Wert hat, ist offen. Immerhin zeigt das Studium anderer Lentoviren, insbesondere des Rinderleukämie-Virus und des dem HIV besonders ähnlichen Visna-Virus, daß es entgegen bisherigen Annahmen doch möglich zu sein scheint, das Virus beim Übergang von Zelle zu Zelle anzugreifen (Kimberlin, Edinburgh, und Narayan, Baltimore). De Clercq (Löwen) berichtete über zahlreiche Studien, die in vitro die Wirksamkeit verschiedener Stoffe auf die Hemmung der reversen Transkriptase des HIV nachgewiesen haben: an der Spitze Suramin, das auch in vivo getestet wurde, wobei klinische Effekte bisher ausblieben, obwohl die Be- oder Verhinderung der Virus-Replikation gesehen wurde; verschiedene dem Suramin verwandte anionische Farbstoffe wie Evan's Blue oder

Kongorot wurden untersucht, ferner Aurin-Tricarboxylsäure, Phosphonoformat, Ribavirin und andere, letzterem ähnliche Stoffe, die noch nicht mit internationalen Freinamen belegt sind. Alles dies spielt sich noch im Labor ab.

Allerdings: Diese fieberhafte Suche nach AIDS-Therapeutika mag letztendlich völlig vergeblich sein. Epstein (Newark) berichtete unter anderem über intrauterin infizierte

Kinder, bei denen die ersten Symptome neurologischer Art waren. Analogien bei tierischen Lentoviren, klinische und pathologische Beobachtungen deuten darauf hin, daß das Gehirn sehr schnell nach einer Infektion zum „Virus-Reservoir“ wird. Damit aber wird eine therapeutische Intervention nach heutigem Wissensstand so gut wie unmöglich: Die Blut-Hirn-Schranke ist bis jetzt undurchdringlich. Walter Burkart

Erkrankungen der kranio-zerebralen Gefäße

Kurzbericht über einen Vortrag, gehalten auf dem 34. Internationalen Fortbildungskongreß der Bundesärztekammer und der Österreichischen Ärztekammer in Davos, 1986

Die Forderung nach einer Reduktion der kontrastmittelbedingten neurologischen Komplikationen und der angiographiebedingten Invasivität wurde in der Diagnostik der arteriosklerotischen Erkrankungen der supraaortalen Äste durch die Einführung der modernen, nichtionischen Röntgenkontrastmittel gleichzeitig mit dem Einsatz der digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) erfüllt. Allerdings sind Grenzen der intravenösen DSA, die 1981 mit viel Enthusiasmus als „angiographisches Screening“ begrüßt wurde, deutlich geworden, vor allem, da basisnahe und intrakranielle Gefäße nicht zuverlässig beurteilt werden konnten, teilweise wegen Gefäßüberlagerung, teils auch wegen mangelnder Kontraste (1, 2, 3).

Die intraarterielle DSA jedoch bringt bei hervorragender Kontrastauflösung eine für die meisten Fragestellungen ausreichende räumliche Darstellung (2). Ihr Vorteil gegenüber der konventionellen Arteriographie sind Reduzierung des Katheterdurchmes-

sers und damit der Traumatisierung der Gefäße, Verminderung der Kontrastmittelmenge, der Untersuchungszeit und der Filmkosten, so daß das Verfahren zunehmend auch ambulant durchgeführt wird.

Bei der intravenösen DSA haben sich mangelnde Kooperation des Patienten (Schluck- und Bewegungsartefakte) und reduzierte Herzauswurfleistung mit der Folge einer zu starken Verdünnung des Kontrastmittelbolus bei der Herz-Lungen-Passage als Haupthindernisse gezeigt (6). Wegen der Überlagerung aller vier hirnversorgenden Arterien werden stets mehrere (durchschnittlich drei bis fünf) Aufnahmeserien notwendig mit erheblichem Kontrastmittelverbrauch. Bei guten Untersuchungsbedingungen seitens des Patienten sind die Ergebnisse im extrakraniellen Abschnitt etwa denen einer korrekt durchgeführten Dopplersonographie vergleichbar: Eine diagnostisch befriedigende Darstellung wird in etwa 90 Prozent der Untersuchungen erreicht

(1). Demzufolge ergibt sich bei klinischem Verdacht auf arteriosklerotische Erkrankung der supraaortalen Äste das folgende apparative diagnostische Vorgehen: Wenn nach einer kompetenten dopplersonographischen Analyse noch Unklarheiten bestehen oder präoperativ diese supraaortalen Äste inklusive des intrakraniellen Gefäßabschnittes dargestellt werden sollen, sollte die intraarterielle DSA oder die konventionelle Arteriographie durchgeführt werden. Falls keine kompetent durchgeführte Dopplersonographie möglich ist, kann als Methode geringerer Invasivität auch die intravenöse DSA dem intraarteriellen Verfahren vorgeschaltet werden.

Die in anderen Gefäßprovinzen (Nierenarterien, distale Aorta, Becken- und Oberschenkelgefäße, Koronararterien) erfolgreich routinemäßig praktizierte, perkutane transluminale Angioplastik (PTA), bei der sich in den letzten fünf Jahren eine klare Abgrenzung gegenüber chirurgischem Vorgehen etabliert hat, konnte sich im Bereich der supraaortalen Äste noch nicht durchsetzen. Zwar sind vor allem in jüngster Zeit zunehmend Publikationen über Eingriffe an den supraaortalen Gefäßen, vor allem der Arteria subclavia links, dem Truncus brachiocephalicus und bei Abgangsstenosen der linken Arteria vertebralis erschienen (4, 5). Wegen potentieller Komplikationen ist hier eine besondere Erfahrung des Operateurs bei PTA anderer Gefäßprovinzen Voraussetzung sowie eine klare Indikation, die nur in Zusammenarbeit mit Neurologen beziehungsweise Internisten und Gefäßchirurgen erarbeitet werden kann.

Literatur im Sonderdruck, zu beziehen über:

Professor Dr. med.
Michael Meves
Chefarzt des Radiobiologischen
Zentralinstituts im
Krankenhaus Nordwest
Steinbacher Hohl 2-26
6000 Frankfurt/Main 90