



Die vergessene Krankheit

Hilfe für Afrika: ein internationales Forscherteam auf dem Weg, eine der schlimmsten Krankheiten auf dem afrikanischen Kontinent einzudämmen

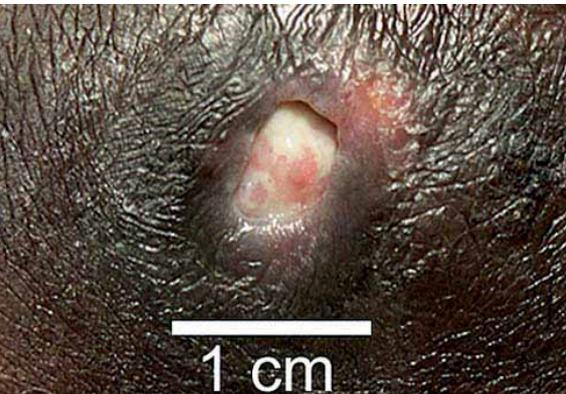
Von der industrialisierten Welt weitgehend unbeachtet, leiden in Afrika die Ärmsten und Anfälligsten an einer verheerenden, von einem Bakterium verursachten Krankheit, dem Buruli Ulkus. Unbehandelt führt sie zu schweren Behinderungen. Eine neue Methode verspricht, einer der gefürchtetsten Krankheiten der Tropen auf verblüffend einfache Weise Einhalt zu gebieten – der Erfolg eines deutsch-afrikanischen Forscherteams, das von der Stiftung in ihrer Initiative zum sub-saharischen Afrika gefördert wird.

Thomas Junghans stellt eine Pappschachtel mit vier Kunststoffbeuteln auf den Tisch. „Mehr ist es nicht!“, sagt er. „Und mehr brauchen wir wohl auch nicht, um den Menschen schwerstes Leid zu ersparen.“ Sichtlich erfreut zeigt er Bilder, auf denen zu sehen ist, wie die kleinen, mit einer gel-artigen Masse gefüllten Beutel erhitzt und auf mit weißer Gaze abgedeckte Geschwüre an Armen und Beinen gelegt werden. Wenige Tage darauf beginnen die Wunden zu heilen. „Dieser Behandlungserfolg macht nicht nur die Patienten, sondern auch uns sehr glücklich“, sagt der Mediziner der Sektion Klinische Tropenmedizin des Universitätsklinikums Heidelberg. „Persönlich ist das mein schönstes Projekt.“

Das Projekt hat einen langen und komplizierten Titel. Es heißt „*Modification of host pathogen interaction in Mycobacterium ulcerans disease (BU) through heat treatment*“ und wird seit dem Jahr 2004 von der VolkswagenStiftung in ihrer Initiative „Wissen für morgen – Kooperative Forschungsvorhaben im sub-saharischen Afrika“ mit insgesamt knapp einer Million Euro gefördert; zunächst als Pilotstudie mit sechs, derzeit als große Studie mit rund hundert Patientinnen und Patienten. „Wir hoffen sehr, dass wir während des Folgeprojekts die Ergebnisse der Pilotstudie bestätigen können“, sagt Junghans. „Bislang sieht es erfreulicherweise ganz danach aus.“

Was Thomas Junghans und seine Kooperationspartner aus Kamerun, Ghana, der Schweiz und Würzburg anzubieten haben, klingt wie ein kleines Wunder: eine innovative, leicht anwendbare, effektive, die Patienten nicht belastende und zudem preiswerte Behandlungsmethode gegen eine der furchtbarsten Krankheiten des tropischen und subtropischen Afrikas, die vor allem Kinder in armen ländlichen Gebieten heimsucht – das Buruli Ulkus. „Buruli ist eine über Jahrzehnte hinweg vernachlässigte und fast vergessene Krankheit“,

Buruli Ulkus, eine der tückischsten Tropenkrankheiten Afrikas, wird von einem mikroskopisch kleinen Organismus verursacht – dem Bakterium *Mycobacterium ulcerans*, einem nahen Verwandten der Erreger von Tuberkulose und Lepra. Unklar ist, wo überall der Keim sich in der Umwelt aufhält und wie er seine Opfer befällt. Da sich wie hier nahe der Stadt Ayos im westafrikanischen Kamerun meist Menschen anstecken, die in der Nähe von Flüssen, Seen und Tümpeln leben, handelt es sich bei *Mycobacterium ulcerans* wohl um einen Wasserbewohner, der zum Beispiel durch Stechmücken übertragen werden könnte.



Buruli Ulkus beginnt in der Regel mit einer kleinen Schwellung der Haut, die weder schmerzt noch Fieber verursacht. In einem qualvollen Prozess, der sich über Jahre hinziehen kann, zerstört der Erreger dann die Zellen der Haut, bis sich Geschwüre bilden (Bild unten) und ausbreiten. Sie entstellen die Erkrankten und haben nicht selten Amputationen zur Folge. Dr. Thomas Junghanss (Bild oben) vom Universitätsklinikum in Heidelberg inspiziert und erneuert den Verband eines Patienten im Krankenhaus von Ayos in Kamerun (von links nach rechts: Almaz Desta vom Koordinierungszentrum für Klinische Studien des Universitätsklinikums Heidelberg, Dr. Thomas Junghanss, Dr. Franklin Bayi und Krankenschwester Felecite Ntsang).

erläutert Junghanss. Das gelte zwar für die meisten Tropenerkrankungen, für Buruli sei der Grad der Vernachlässigung jedoch besonders hoch. „Bei uns in Deutschland“, ergänzt Junghanss, „kennt kaum jemand die Krankheit, auch viele Ärzte nicht.“

Verursacht wird das gefürchtete Leiden von einem bereits im Jahr 1948 entdeckten Bakterium namens *Mycobacterium ulcerans*, einem Verwandten des Erregers von Tuberkulose und Lepra. Diese Verwandtschaftsbeziehung war lange Zeit das nahezu Einzige, was die Wissenschaftler über den heimtückischen Keim wussten. Im Jahr 2007 gelang es Molekularbiologen dann, die Buchstabenfolge des Bakterien-Erbguts zu entziffern, was ab sofort darauf hoffen ließ, die Krankheit einmal schneller zu diagnostizieren, mit besseren Medikamenten zu behandeln oder ihr gar mit einem Impfstoff vorbeugen zu können.

Auch heute noch weiß man nicht, wo sich das Bakterium in der Umwelt versteckt und auf welche Weise es auf seine menschlichen Opfer übertritt. Weil häufig Menschen erkranken, die in der Nähe von Flüssen, Seen und Tümpeln leben, vermuten die Wissenschaftler, dass sich der Erreger im Wasser aufhält: vielleicht im Körper kleiner Wasserinsekten oder im Biofilm auf der Wasseroberfläche im Innern von Bakterien, Algen, Pilzen oder Einzellern. Möglicherweise könnte auch eine Stechmücke bei der Übertragung auf den Menschen im Spiel sein. Darauf weist eine neuere Studie australischer Wissenschaftler hin. „Aber all das sind bislang nur Vermutungen“, sagt Junghanss. „Wirklich wissen tut man nichts!“

Was der Erreger, der außer in Westafrika auch in Mittelamerika, in Asien und im westpazifischen Raum auftritt, beim Menschen anrichtet, ist indes schon lange bekannt: Wenn das Bakterium – wahrscheinlich über kleine Verletzungen – in die Haut eingedrungen ist, entsteht zunächst eine kleine, harmlos erscheinende Schwellung. Ohne mit Fieber oder Schmerzen auf sich aufmerksam zu machen, zerstören die Erreger fortschreitend die Zellen der Haut und der Unterhaut bis hin zur Muskulatur. Dafür vermutlich maßgeblich verantwortlich ist ein Gift, das die Bakterien produzieren und das sie wie eine unheilvolle Wolke umgibt: Mykolakton. Das Toxin ist offensichtlich auch in der Lage, die Zellen des Immunsystems zu lähmen, finden sich örtlich doch kaum Anzeichen für eine nennenswerte Reaktion der körpereigenen Abwehrstrategen. Der zerstörerische Prozess kann sich über Monate bis Jahre hinziehen.

Bleibt die Infektion unbehandelt, entstehen aus den Wunden großflächige Hautgeschwüre, zumeist an Unterarmen und Beinen. Sie führen nicht selten zu Funktionseinbußen und Entstellungen; manch ein Betroffener bleibt ein Leben lang gezeichnet. In der Bevölkerung, berichtet Thomas Junghanss, ist Buruli stark stigmatisiert. Niemand gebe gern zu, daran erkrankt zu sein. Viele Patienten kommen deshalb erst sehr spät oder überhaupt nicht zur Behandlung.

„Die lange Zeit einzig Erfolg versprechende Maßnahme war, das zerstörte Gewebe bis weit in das Gesunde hinein herauszuschneiden, um so eine weitere Ausbreitung des Bakteriums zu verhindern“, sagt Junghanss. Er selbst hat die Operationen Ende der 1990er Jahre, als er im Süden von Ghana im Krankenhaus arbeitete, häufig miterlebt. „Die Patienten“, berichtet Junghanss, „müssen wochen-, manchmal monatelang in der Klinik bleiben, weil die großen Wunden nach dem Eingriff nur langsam heilen und zumeist noch eine Hauttransplantation erfolgen muss.“ In schweren Fällen ließen sich Amputationen von Gliedmaßen nicht vermeiden. „Es war manchmal einfach nicht zum Aushalten, dabei zusehen zu müssen, wie sehr die Patienten leiden“, erinnert sich Junghanss.

Vor allem das Leid der Hauptbetroffenen, der Kinder, veranlasste den Arzt, nach anderen Mitteln und Wegen zu suchen, mit denen der Erreger bekämpft und die Infektionskrankheit gestoppt werden kann. Er studierte die wissenschaftliche Literatur und stieß während seiner Recherchen auf die Arbeit eines amerikanischen Pathologen namens Wayne Meyers. Jener hatte in den 1970er Jahren bei Patienten in Zaire sehr gute Erfolge mit einer Hitzebehandlung erzielt und sich dazu eine Schwachstelle des Bakteriums zunutze gemacht: Der Erreger, das war aus Laborversuchen bekannt, gedeiht bestens zwischen 30 und 33 Grad, bei Temperaturen aber, die längere Zeit über 37 Grad liegen, stirbt das Bakterium. „Das ist auch der Grund, warum sich die Keime in der Haut, nicht aber im Innern des Körpers aufhalten“, erklärt Junghanss.

Meyers benutzte seinerzeit zur Therapie eine Manschette, die mit 40 Grad heißem Wasser gefüllt war und über befallene Gliedmaßen gelegt wurde. Damit gelang es ihm, die Geschwüre seiner Patienten nach wochenlanger Behandlung entscheidend zurückzudrängen. Die dafür erforderlichen Apparaturen inklusive eines großen Boilers für die Heißwasserbereitung erwiesen sich jedoch als wenig praktikabel, zumal in den ländlichen Regionen Afrikas. Die Methode geriet rasch wieder in Vergessenheit.

Immerhin hatte Meyers es geschafft, alle acht der von ihm wärmebehandelten Patienten dauerhaft von den Geschwüren zu befreien. Dieses bemerkenswerte Resultat veranlasste Thomas Junghanss darüber nachzudenken, wie man die Hitzebehandlung ebenso effizient, aber in weniger aufwändiger Weise vornehmen könne. „Wie lassen sich stabile Temperaturen über eine ausreichend lange Zeit hinweg garantieren, ohne die Patienten damit zu belasten?“, bringt Junghanss die zentrale Herausforderung auf den Punkt. Mit seiner Kernfrage wandte er sich an den Ingenieur Dr. Martin Hellmann – und der hatte tatsächlich eine Idee: Kunststoffbeutel, sogenannte *heat packs*, wie sie als Handwärmer im Winter beliebt sind. Sie sind mit einem Zwei-Phasen-System gefüllt, das schmilzt, wenn man es erhitzt, und wieder fest wird, wenn es sich abkühlt. „Zur Wärmebehandlung des Buruli Ulkus haben wir Natriumacetat trihydrat als Inhaltsstoff gewählt“, erläutert Junghanss. „Es ist ungiftig und schmilzt bei 59 Grad.“

Bei der neu entwickelten Behandlungsmethode kommen einfache Wärmekissen wie dieses zum Einsatz. Die Kissen sind kostengünstig und wiederverwendbar und erfüllen damit entscheidende Voraussetzungen für die Anwendung in den von großer Armut geprägten tropischen Regionen Afrikas.



Bevor die neue Methode bei Patienten verwendet wurde, testeten Martin Hellmann, dessen Ingenieurskollege Helmut Weinläder und der Physiker Stefan Braxmeier die befüllten Plastikbeutel und deren bestmöglichen Gebrauch zunächst in den Labors der Abteilung „Funktionsmaterialien und Energietechnik“ des Bayerischen Zentrums für Angewandte Energieforschung. In der Praxis werden die Hautgeschwüre der Erkrankten zunächst mit einem sterilen Verband bedeckt und die in Wasser erhitzten Kunststoffbeutel, zumeist über Nacht, aufgelegt. Auf der Oberfläche der Haut komme auf diese Weise eine Temperatur von etwa 40 Grad zustande, erklärt Junghans. Das genüge, um die Bakterien zu schädigen, belaste die Patienten aber nicht. Um die handlichen Wärmepakete wieder gebrauchsfertig zu machen, genügt es, sie in einen Topf mit kochendem Wasser zu legen.

Diese einfache Handhabe ist ideal für arme und ländliche Gebiete und ein Vorteil der Wärmekissen gegenüber der anderen wirkungsvollen Option, einer Therapie mit Antibiotika. Verabreicht werden Rifampicin und Streptomycin, zwei aus der Tuberkulosetherapie stammende Antibiotika. Um das Buruli Ulkus zu behandeln, muss Streptomycin über acht bis zwölf Wochen hinweg einmal pro Tag gespritzt werden. „Spritzen sind in Afrika ein grundsätzliches Problem – und Kinder mögen bekanntlich überhaupt keine Spritzen“, sagt Junghans. Dennoch misst er der Antibiotikatherapie einen eigenen Stellenwert bei: „Als Arzt weiß ich, dass eine Methode allein nur selten wirksam ist, möglicherweise wird sich eine Kombination der Medikamente mit den Wärmekissen als sinnvoll erweisen; denkbar ist auch, dass der eine Patient besser auf die Wärmemethode, der andere besser auf Antibiotika anspricht.“ Hinter all diesen Einschätzungen verbergen sich Forschungsfragen, die es zu klären gilt.

Von 2005 bis 2007 erprobten Thomas Junghans und sein Kollege Moritz Vogel gemeinsam mit dem Team ihres Projektpartners Alphonse Um Book, dem lokalen Vertreter der Lepra Hilfe Emmaus Schweiz in Kamerun, und der Arbeitsgruppe des Schweizerischen Tropeninstituts von Gerd Pluschke die neue Applikationsweise erstmals bei sechs erkrankten Kindern und Jugendlichen im Buruli-Zentrum von Ayos in Kamerun. Die Patienten waren zwischen sechs und 21 Jahre alt und litten unter verschieden stark ausgeprägten Geschwüren an Armen und Beinen. Die kleineren Geschwüre wurden 28 bis 31 Tage, die größeren 50 bis 55 Tage behandelt. Die Wissenschaftler befestigten die Wärmekissen so am Körper, dass die Patienten sich die ganze Zeit über frei bewegen konnten. „Die Kinder haben damit sogar Fußball gespielt“, erinnert sich Junghans. Die Behandlung war zuvor sowohl von der nationalen Ethikkommission Kameruns als auch der Ethikkommission des Universitätsklinikums Heidelberg befürwortet worden.

„*Proof of Principle*“ – der grundsätzliche Nachweis der Wirksamkeit – hieß das Ziel der Pilotstudie. Und dieses Ziel wurde in beeindruckender Weise erreicht: Bei allen sechs Patienten bildeten sich die Geschwüre innerhalb von vier bis

fünf Wochen zurück und sind bislang – über zwei Jahre nach der Therapie – nicht wiedergekehrt. „Das ist ein wirklich sehr gutes Ergebnis“, freut sich Junghans.

Gegenwärtig kommt die neue Methode bei Buruli-Kranken in Kamerun zum Einsatz: Bis zum Jahr 2011 sollen in die Folgestudie alle rund hundert Patienten eingeschlossen sein. In dieses erneut von der VolkswagenStiftung im Anschluss an die Pilotstudie geförderte Vorhaben sind vier Gruppen eingebunden; die Koordination obliegt Thomas Junghans in Heidelberg, die mikrobiologischen und immunologischen Arbeiten werden vom Schweizerischen Tropeninstitut unter Leitung von Professor Gerd Pluschke begleitet.

Die Hauptarbeiten jedoch erfolgen in Afrika, beteiligt sind Dr. Alphonse Um Book in Kamerun, Dr. Dorothy Yeboah-Manu im Noguchi Memorial Institute for Medical Research in Accra, Ghana, und Dr. Ernestina Mensah-Quainoo vom Ghana Health Service. „Wir bauen auf den in der Pilotstudie erarbeiteten Ergebnissen auf und wollen jetzt die Wärmeapplikation optimieren sowie genaue Schemata für die Wärmedosierung entwickeln“, nennen die afrikanischen Projektpartner zwei wichtige Ziele. Darüber hinaus gelte es, den Wirkmechanismus zu erforschen, ein verlässliches System für die Zuordnung der Krankheit in Stadien zu erarbeiten und insbesondere die Effektivität der Behandlung vor Ort sicherzustellen, führt Thomas Junghans begleitend aus. Dazu werden Mediziner und klinisch tätiges Personal vor Ort ausgebildet, und es wird in den ländlichen Regionen die erforderliche Labordiagnostik eingerichtet. „Die hervorragende interdisziplinäre Zusammenarbeit mit unseren Kooperationspartnern in Afrika ist eine ideale Voraussetzung dafür“, erklärt Junghans.

Die Vision von Thomas Junghans ist es, in allen betroffenen Regionen gemeindenahe Buruli-Gesundheitszentren einzurichten, in denen die Erkrankung rasch diagnostiziert und behandelt werden kann. Durch eine intensivere Aufklärung könnte erreicht werden, dass die Menschen mehr über die Krankheit lernen und sie nicht für Hexenwerk oder eine Strafe Gottes halten. Dieses Wissen soll sie dazu befähigen, die Infektion eigenständig in einem frühen Stadium zu erkennen, wo sie noch leicht zu behandeln und zu heilen ist. Vielen Menschen könnte so eine schlimme Leidenszeit erspart bleiben.

„Eine frühe Diagnose und eine gute Behandlung sind unsere wichtigsten Ziele“, betont auch Alphonse Um Book, einer der Partner in Afrika. Ohne intensive Forschung aber und eine detaillierte Kenntnis der Hintergründe der „vergessenen Krankheit“ bleibe den Menschen die dringend benötigte Hilfe verwehrt. Umso wichtiger sei ein Kooperationsprojekt wie dieses zur Bekämpfung einer der schlimmsten gesundheitlichen Plagen Afrikas, bringen es die Projektbeteiligten beider Kontinente abschließend auf den Punkt.

Claudia Eberhardt-Metzger



Im Kampf gegen Buruli Ulkus werden die Wärmekissen in Wasser erhitzt und mit einem Verband über den erkrankten Hautpartien fixiert (Bild oben). Diese unkomplizierte Hitzetherapie tötet die temperaturempfindlichen Erreger mit der Zeit ab und führt bei regelmäßiger Anwendung zu einer vollständigen Abheilung der Geschwüre ohne Rückfall (Bild unten).