



Für den Inhalt verantwortlich: Prof. Dr. Franz X. Heinz
Redaktion: Prof. Dr. H. Holzmann, Prof. Dr. Th. Popow-Kraupp
Department f. Virologie d. Med. Universität Wien
1095 Wien, Kinderspitalgasse 15
Tel. +43 1 40160-65500 Fax: +43 1 40160-965599
e-mail: virologie@meduniwien.ac.at
homepage: www.virologie.meduniwien.ac.at

virologie

Die Bekämpfung von Viren mit Bakterien: Eine neue Strategie zur Eindämmung der Dengue Virus Ausbreitung

Lukas Weseslindtner und Heidemarie Holzmann

Zurzeit kehren zahlreiche Urlauber aus fernen Ländern nach Österreich zurück. Wir nehmen dies zum Anlass an die klinische und epidemiologische Bedeutung der Dengue Virusinfektion zu erinnern. Zudem möchten wir auf einen interessanten wissenschaftlichen Artikel hinweisen, der vor Kurzem in der Fachzeitschrift *Nature* erschienen ist und eine neue Strategie aufzeigt, wie die globale Ausbreitung von Dengue Viren in Zukunft eingeschränkt werden könnte.

Das Dengue Virus gehört zu den Flaviviren und ist somit mit dem Gelbfieberevirus und dem FSME Virus verwandt. Dengue Viren kommen in vier verschiedenen Serotypen vor und sind in den tropischen und subtropischen Regionen der Erde verbreitet (siehe auch VEI 20/10 und VEI 20/05). Sie zirkulieren zwischen Menschen und Stechmücken, wobei *Aedes aegypti* den bedeutendsten Vektor des Erregers darstellt. Nur die weiblichen Stechmücken dieser Art saugen Blut, sie sind tagaktiv und eng an den Menschen angepasst. Zur Infektion der Mücke kommt es durch eine Blutmahlzeit an einem virämischen Wirt, im Körper des Insekts vermehrt sich das Virus und wird bei der nächsten Mahlzeit auf den nächsten Wirt übertragen. Über Eier kann das Dengue Virus zudem an die Tochterpopulation der infizierten Stechmücke weitergegeben werden (vertikale Transmission).

Kommt es durch den Mückenstich zur Dengue Virus Übertragung auf den Menschen, verläuft die Infektion in den meisten Fällen asymptomatisch. Bei einem Drittel der Infizierten entwickeln sich jedoch nach einer Inkubationszeit von 4-14 Tagen die

typischen Symptome des Dengue Fiebers, das durch hohes Fieber, starke Kopf-, Muskel und Gliederschmerzen, sowie durch ein makulopapulöses Exanthem gekennzeichnet ist. Der Hautausschlag entwickelt sich bei etwa der Hälfte der Erkrankten, er tritt in der Frühphase der Infektion auf und spart typischerweise einzelne Hautareale aus, wodurch das pathognomische Bild von weißen Flecken auf einem geröteten Hauthintergrund entsteht („white islands in the red sea“). Der Gang eines betroffenen Patienten ist durch die generalisierten Muskel- und Gelenkschmerzen erschwert, sieht daher wie tänzelnd aus und hat frühe Beobachter offenbar an einen „Dandy“ erinnert, was der Erkrankung letztlich den Namen gegeben hat („dandy fever“). Im weiteren Verlauf verschwinden die Symptome binnen von einer Woche und die Infektion heilt komplett aus. In seltenen Fällen kann das Dengue Fieber jedoch auch einen schweren Verlauf nehmen, bei dem sich zusätzlich zur beschriebenen Symptomatik Störungen der Gefäßwandpermeabilität und der Blutgerinnung entwickeln (Dengue-Hämorrhagisches-Fieber, DHF), im schlimmsten Fall kann dies einen Schock (Dengue Schock Syndrom, DSS) zur Folge haben. Bei der Entstehung des DHF und des DSS scheinen vor allem immunpathologische Prozesse eine kausale Rolle zu spielen. So konnte gezeigt werden, dass das Risiko für ein DHF und ein DSS bei einer Zweitinfektion mit Dengue Viren anderer Serotypen signifikant ansteigt.

Aus epidemiologischer Sicht ist von Bedeutung, dass die weltweite Inzidenz und geografische Verbreitung von Dengue Viren in den letzten Jahrzehnten dramatisch zugenommen hat. Die rasante Virusverbreitung hängt dabei eng mit der Ausbreitung des Vektors zusammen, die durch klimatische Veränderungen und die steigende Bevölkerungsdichte in urbanisierten Gebieten begünstigt wird. So leben heute mehr als 2,5 Milliarden Menschen in mehr als 100 betroffenen Ländern Afrikas, Asiens, Ozeaniens und Amerikas in Dengue- Risikogebieten. Laut Schätzungen der WHO kommt es in den betroffenen Regionen jährlich zu 50 Millionen Dengue Virus Infektionen, zu 500 000 Fällen von DHF und DSS und zu 20 000 Todesfällen. Neben anderen Faktoren hat die weltweite Zunahme der Reiseaktivität dazu geführt, dass in vielen Endemiegebieten nun alle vier Serotypen gleichzeitig auftreten, was die Wahrscheinlichkeit für Reinfektionen mit verschiedenen Virustypen und dadurch die eines DHF und DSS steigen lässt. Durch die hohe Inzidenz des Dengue Fiebers

weltweit, sowie in Anbetracht der Tatsache, dass derzeit weder eine spezifische antivirale Therapie noch eine prophylaktische Impfung zur Verfügung stehen, stellt das Dengue Virus heute den bedeutendsten durch Stechmücken übertragbaren Viruserreger dar.

Die Entwicklung eines Impfstoffes wurde vor allem dadurch erschwert, dass eine erfolgreiche Impfung gegen Infektionen mit allen Serotypen schützen müsste, dabei aber nicht jene immunologischen Prozesse auslösen sollte, die bei Zweitinfektionen die Entstehung eines DHF oder DSS begünstigen. Bis zur Verfügbarkeit eines solchen Impfstoffes (derzeit werden klinische Versuche der Phase III sowohl in Südost-Asien als auch in Südamerika durchgeführt) kann die weltweite Ausbreitung des Dengue Virus nur durch Vektorkontrolle, also durch die Bekämpfung jener Stechmücken, die das Virus übertragen, bewerkstelligt werden. Dabei kommen vor allem Insektizide zum Einsatz, die die bestehende Mückenpopulation zwar kurzfristig dezimieren, die Viruszirkulation aber weder komplett noch langfristig unterbrechen.

Genau dies hat sich nun eine australische Forschergruppe zum Ziel gesetzt. Der Ansatz der Forscher besteht darin, *Aedes aegypti* Mücken mit einem harmlosen Bakterienstamm der Gattung *Wolbachia* zu infizieren, der in der Natur zwar bei zahlreichen Insektenarten, nicht aber bei der Gattung *Aedes* vorkommt. Werden *Aedes* Mücken künstlich mit *Wolbachia* Bakterien infiziert, aktiviert der Bakterienstamm immunregulatorische Gene der Mücke, durch die es zu einer starken Hemmung der Dengue Virus Replikation und zu einer drastisch reduzierten Virusausscheidung im Speichel kommt (Moreira et al., Cell 139, 2009; Bian et al., PLoS Pathogens 6, 2011). Zudem manipulieren *Wolbachia* Bakterien die Fortpflanzung der Insekten zum eigenen Vorteil und werden auf die nächste Stechmückengeneration übertragen. Unabhängig vom Infektionsstatus des Männchens, entwickeln sich Nachkommen von *Wolbachia* infizierten Muttertieren zwar normal, paart sich jedoch ein infiziertes Männchen mit einem nicht infizierten Weibchen, stirbt die Brut ab. Durch diesen Selektionsvorteil bakteriell infizierter Muttertiere akquirieren sukzessiv immer mehr Mückennachkommen die *Wolbachia* Bakterien und können dadurch das Dengue Virus nicht mehr übertragen. Kürzlich veröffentlichte Arbeiten haben nun nicht nur bewiesen, dass die Dengue Virusreplikation in mit *Wolbachia* infizierten Stechmücken fast vollständig gehemmt wird

(Walker et al., Nature 476, 2011), es konnte zudem gezeigt werden, dass, nachdem mit Bakterien infizierte Stechmücken in zwei Dörfern Australiens ausgesetzt wurden, binnen weniger Wochen bei fast der gesamten lokalen Mückenpopulation die bakterielle Infektion nachgewiesen werden konnte (Hoffmann et al., Nature 476, 2011). Mithilfe dieses speziellen Bakterienstammes scheint also eine komplette Verdrängung des Dengue Virus aus *Aedes* Populationen im Bereich des Möglichen. Es sind nun weitere Studien geplant, die untersuchen sollen, ob bei den Bewohnern der Regionen, in denen die mit den Bakterien infizierten Mücken ausgesetzt wurden, die Zahl der Dengue Virus Neuinfektionen tatsächlich abnimmt.

In Österreich kommt das Dengue Fieber nur bei Reiserückkehrern aus Endemiegebieten vor (spätestens 14 Tage nach der Rückkehr; siehe auch VEI 20/10). Bei Vorliegen der typischen Symptome sollte eine virologische Diagnostik erfolgen, die vor allem auf dem Nachweis von spezifischen Antikörpern mittels Hämagglutinationshemmtest (HHT) und von Dengue-IgM Antikörpern mittels ELISA beruht. Aufgrund der Kreuzreaktivität von Antikörpern, die nach Infektion oder Impfung gegen Flaviviren gebildet werden, sollte bei der Materialeinsendung die Flavivirus- Impfanamnese (FSME, Gelbfieber und Japanische Enzephalitis), sowie die Anamnese der aktuellen, aber auch jeder früheren, Reisekrankheit angegeben werden, um eine korrekte Befundinterpretation zu ermöglichen. Wichtig ist außerdem, dass die Diagnose in den ersten Krankheitstagen (und der virämischen Frühphase) nur mittels PCR erfolgen kann.

Insgesamt wurden dieses Jahr 32 Fälle von Dengue Fieber an unserem Department diagnostiziert (Stand: 9. September 2011), was im Vergleich zur zeitgleich hohen Fallzahl des Vorjahres (55 Fälle) einen Rückgang darstellt (siehe auch VIE 20/10).