



# VIREN

Meister der feindlichen Übernahme

## **Phagen**

Der Feind meines Feindes

## **Ebola**

Spätfolgen der Infektion

## **Zika**

Angeklagt und überführt





Antje Findekleee  
E-Mail: [findekleee@spektrum.de](mailto:findekleee@spektrum.de)

Liebe Leserin, lieber Leser,  
die Ebolaepidemie von 2014 hat vor Augen geführt, wie schnell Viren sich ausbreiten und ganze Staaten in Ausnahmezustand versetzen können. HIV, aber auch Grippe oder Masern fordern jährlich hunderttausende Menschenleben, und neu auftretende oder sich neu ausbreitende Erreger wie MERS oder das Zika-Virus werden mit Sorge betrachtet. Dabei sind die Partikel dringend auf einen Wirt angewiesen, in dessen Zellen sie sich vermehren können. Was macht einzelne Viren so gefährlich, mit welchen Methoden lassen sie sich bekämpfen?

Eine interessante Lektüre wünscht Ihnen

Erscheinungsdatum dieser Ausgabe: 21.11.2016

Folgen Sie uns:



**CHEFREDAKTEURE:** Prof. Dr. Carsten Könneker (v.i.S.d.P.), Dr. Uwe Reichert  
**REDAKTIONSLEITER:** Christiane Gelitz, Dr. Hartwig Hanser, Dr. Daniel Lingenhöhl  
**ART DIRECTOR DIGITAL:** Marc Grove  
**LAYOUT:** Oliver Gabriel  
**SCHLUSSREDAKTION:** Christina Meyberg (Ltg.), Sigrid Spies, Katharina Werle  
**BILDREDAKTION:** Alice Krüßmann (Ltg.), Anke Lingg, Gabriela Rabe  
**PRODUKTMANAGERIN DIGITAL:** Antje Findekleee  
**VERLAG:** Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH, Tiergartenstr. 15–17, 69121 Heidelberg, Tel. 06221 9126-600, Fax 06221 9126-751; Amtsgericht Mannheim, HRB 338114, UStd-Id-Nr. DE147514638  
**GESCHÄFTSLEITUNG:** Markus Bossle, Thomas Bleck  
**MARKETING UND VERTRIEB:** Annette Baumbusch (Ltg.)  
**LESER- UND BESTELLSERVICE:** Helga Emmerich, Sabine Häusser, Ute Park, Tel. 06221 9126-743, E-Mail: [service@spektrum.de](mailto:service@spektrum.de)

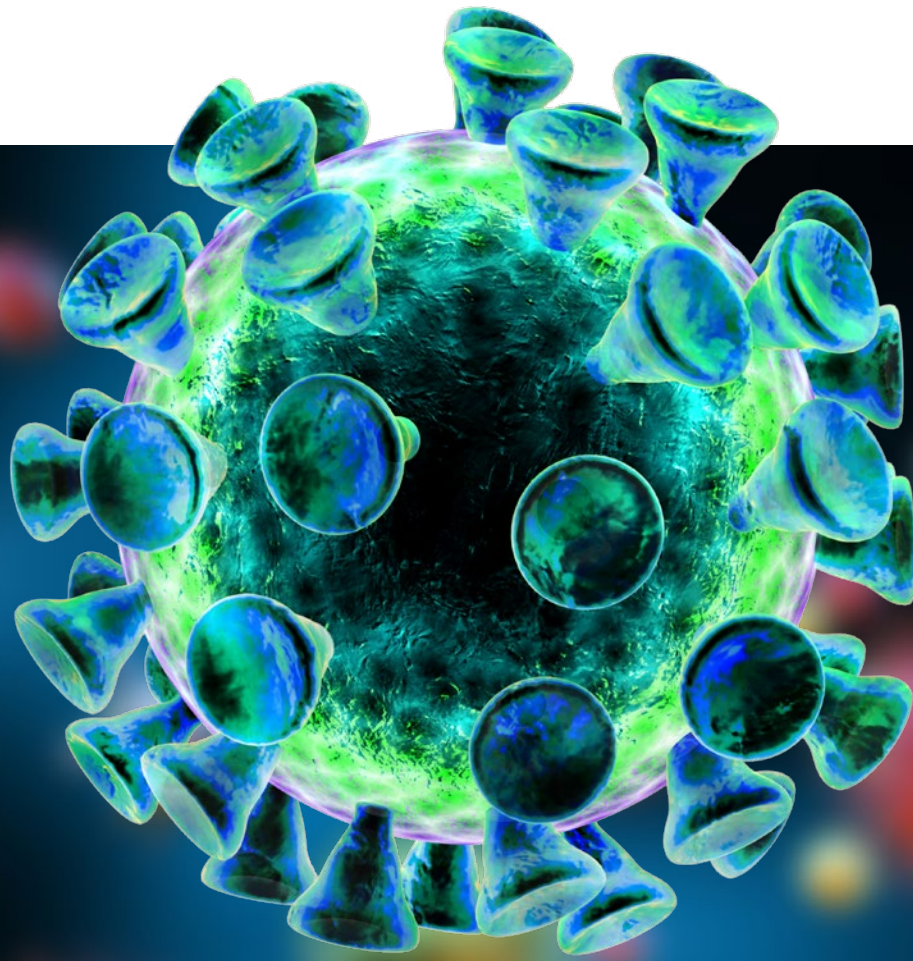
Die Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH ist Kooperationspartner der Nationales Institut für Wissenschaftskommunikation gGmbH (NaWik).

**BEZUGSPREIS:** Einzelausgabe € 4,99 inkl. Umsatzsteuer  
**ANZEIGEN:** Wenn Sie an Anzeigen in unseren Digitalpublikationen interessiert sind, schreiben Sie bitte eine E-Mail an [anzeigen@spektrum.de](mailto:anzeigen@spektrum.de).

Sämtliche Nutzungsrechte an dem vorliegenden Werk liegen bei der Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH. Jegliche Nutzung des Werks, insbesondere die Vervielfältigung, Verbreitung, öffentliche Wiedergabe oder öffentliche Zugänglichmachung, ist ohne die vorherige schriftliche Einwilligung des Verlags unzulässig. Jegliche unautorisierte Nutzung des Werks berechtigt den Verlag zum Schadensersatz gegen den oder die jeweiligen Nutzer. Bei jeder autorisierten (oder gesetzlich gestatteten) Nutzung des Werks ist die folgende Quellenangabe an branchenüblicher Stelle vorzunehmen: © 2016 (Autor), Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH, Heidelberg. Jegliche Nutzung ohne die Quellenangabe in der vorstehenden Form berechtigt die Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH zum Schadensersatz gegen den oder die jeweiligen Nutzer. Bildnachweise: Wir haben uns bemüht, sämtliche Rechteinhaber von Abbildungen zu ermitteln. Sollte dem Verlag gegenüber der Nachweis der Rechteinhaberschaft geführt werden, wird das branchenübliche Honorar nachträglich gezahlt. Für unaufgefordert eingesandte Manuskripte und Bücher übernimmt die Redaktion keine Haftung; sie behält sich vor, Leserbriefe zu kürzen.

SEITE  
04

ÜBERBLICK  
Die Macht der Viren



HINTERGRUND: FOTOLIA / SDECORET; VIRUS: ISTOCK / RALWEL

SEITE  
21

VERDAUUNGSAPPARAT  
Wie Viren unseren Darm  
beherrschen

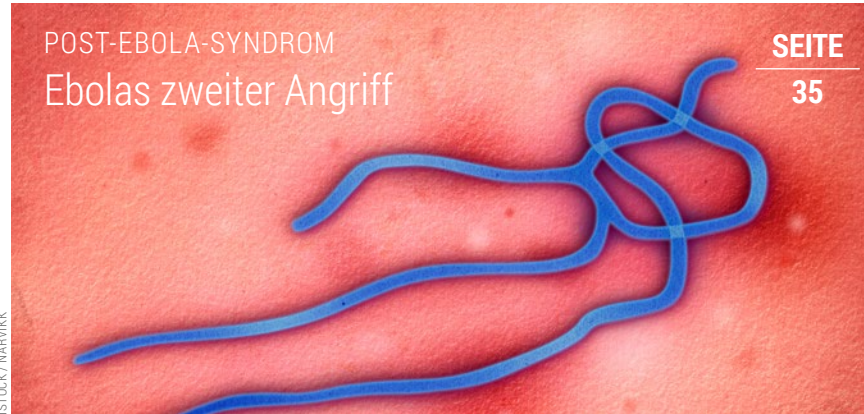


ISTOCK / LOOK\_AROUND

POST-EBOLA-SYNDROM  
Ebolas zweiter Angriff

SEITE  
35

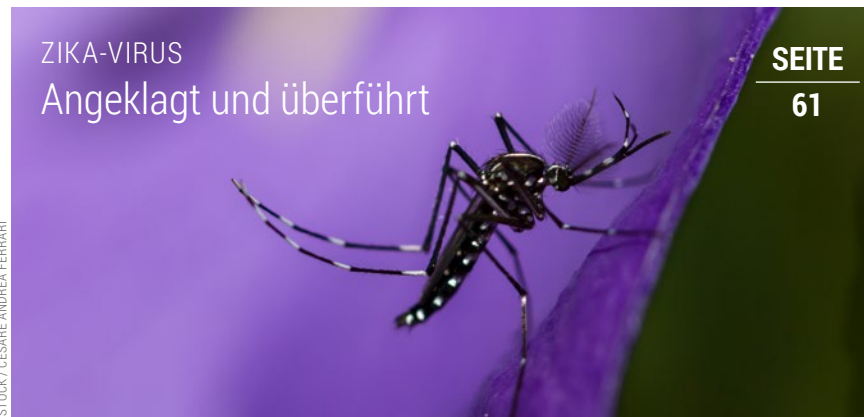
ISTOCK / NARVIKK



ZIKA-VIRUS  
Angeklagt und überführt

SEITE  
61

ISTOCK / CESARE ANDREA FERRARI



- 16 NOBELPREIS  
Sternstunden der Virologie
- 26 ÖKOLOGIE  
Die Katastrophe hinter Ebola
- 43 EVOLUTION  
Der Ursprung des Lassafiebers
- 45 HIV-EPIDEMIOLOGIE  
Wie, wann und mit wem kam  
Aids in die USA?
- 49 FAKTENCHECK  
Grippe und Grippeimpfung
- 56 INFLUENZA  
Fataler Zytokinsturm
- 59 CORONAVIREN  
Hustenreiz vom Höckertier
- 66 RETROVIREN  
Virusattacke vor 30 Millionen Jahren
- 68 PITHOVIRUS  
Virengiganten aus dem Permafrost
- 73 BAKTERIOPHAGEN  
Der Feind meines Feindes ...





ÜBERBLICK

# DIE MACHT DER VIREN

von Hans-Georg Kräusslich



Nicht erst seit dem Aufkommen der Schweinegrippe zählt die Virologie zu den spannendsten Gebieten der Biologie. Von ihren Erkenntnissen hängt das Überleben von hunderttausenden Menschen ab – jährlich.

**V**iren sind heute jedem bekannt, doch sie bleiben bedrohlich: so zum Beispiel durch die »normale« Grippepelle in jedem Winter, mit weltweit einer halben Million Toten; noch mehr im Vordergrund stehen sie, wenn wie im Frühjahr 2009 ein neuer Typ von Influenza mit pandemischer, also erdumspannender Ausbreitung auftaucht.

Die winzigen Gebilde sind biologische Systeme, die sich vermehren können, sie sind dafür aber unbedingt von einer Wirtszelle abhängig. Viren bilden damit die Grenze zwischen lebendem Organismus und toter Materie. Ein Beispiel: Das Poliovirus, der Erreger der Kinderlähmung, kann einerseits als vermehrungsfähige biologische Einheit beschrieben werden, die eine infizierte Zelle in zentralen Funktionen so umprogrammiert, dass diese in

wenigen Stunden hunderttausende neue Viren produziert. Es kann andererseits wie eine Chemikalie durch die so genannte Summenformel  $C_{332\,652}H_{492\,388}N_{98\,245}O_{131\,196}P_{7501}S_{2340}$  beschrieben werden (C = Kohlenstoff, H = Wasserstoff, N = Stickstoff, O = Sauerstoff, P = Phosphor, S = Schwefel). Aus chemisch synthetisierter Erbinformation entstehen nach Einschleusen in Zellen neue vermehrungsfähige Polioviren.

Alle Viren stehen zwar an der Grenze zwischen belebter und unbelebter Natur. Der Übergang ist allerdings fließend, wie neu entdeckte Virusarten belegen. So diskutieren Forscher erneut die Frage »Was ist ein Virus?«, die schon längst geklärt schien. Ein Beispiel: Der Amöbenparasit Mimivirus, der 2003 aus dem Wasser von Kühltürmen isoliert und zunächst irrtümlich für ein Bakterium gehalten wurde (es »mimt eine Mikrobe«), entspricht nur noch zum

AUF EINEN BLICK

## In Kürze

- 1 Die Virologie erschließt Struktur und Verhalten von Viren, die sich nur in Wirtszellen vermehren können. Sie bilden die **Grenze zwischen lebendem Organismus und toter Materie.**
- 2 Trotz großer Fortschritte in der Genomanalyse kennen Forscher nur wenige der Viren unseres Planeten. So erwarten Virologen noch viele Überraschungen: neuartige Seuchen, aber auch revolutionäre **Anwendungen in Medizin und Technologie.**



Teil der klassischen Definition eines Virus. Es ist im Lichtmikroskop sichtbar, sein Genom ist mit 1,2 Millionen Basen größer als das vieler einfacher Bakterien, und es verfügt über eine Vielzahl eigener Enzyme und Signalsysteme.

Inzwischen ist klar, dass es eine Reihe von Viren mit solchen Eigenschaften gibt. Das dem Mimivirus verwandte Mamavirus zeigt noch größere Komplexität, indem es selbst ein Virus beherbergt. Sein kleiner Parasit »Sputnik« zählt zu einer bis vor Kurzem unbekannten Klasse von Viren, den sogenannten Virophagen, wobei nur einige seiner Gene eine nachweisbare Verwandtschaft mit bekannten Virusgenen haben. Sputnik vermehrt sich nur in Amöben, die auch mit dem Mamavirus infiziert sind. Die Aussage, dass alle Organismen ihre eigenen Viren haben, können wir ergänzen: Auch Viren können ihre eigenen Viren tragen.

Ein anderes Extrem bilden die so genannten Polydnaviren bestimmter Wespenarten. Diese Insekten legen ihre Eier in Raupen ab und übertragen dabei virusähnliche Partikel, welche die Immunabwehr der Raupe ausschalten. Dabei handelt es sich um Relikte eines Virus, das sich durch

Genaustausch und Koevolution vollkommen an seinen Wirt angepasst hat. Die Gene, die für die Hüllproteine des Virus verantwortlich sind, wurden zu Genen des Wirts. Die Partikel werden in Zellen der Wespe gebildet und übertragen Erbinformation in die Raupe, die für die Entwicklung der Wespenlarven von Nutzen ist. Das Virus als eigenständige Vermehrungseinheit existiert hier nicht mehr, sondern ist Teil des Wirts geworden.

Vor dem Auftreten der »Neuen Grippe« 2009 standen Viren zuletzt 2008 durch den Nobelpreis für Medizin oder Physiologie im Mittelpunkt des Interesses. Sie begegnen uns außerdem durch Krankheiten wie Aids, Ebola und tropische Fieber regelmäßig in den Schlagzeilen oder als Protagonisten in Katastrophenfilmen. Dabei wissen wir erst seit gut 100 Jahren, dass es Viren überhaupt gibt – die Virologie ist also eine junge Disziplin, die sich mit ihrem Studienobjekt stetig und rasch verändert. In den letzten 30 Jahren wurden über 50 virale Krankheitserreger erstmals beschrieben, darunter so bedeutsame wie HIV, das Hepatitis-C-Virus, das Sars-Coronavirus sowie die Erreger der Vogelgrippe. In ihrer heutigen Form sind viele dieser Virusty-

pen vermutlich erst in jüngerer Zeit entstanden. Forscher vermuten, dass die Infektion von Menschen durch ein Schimpansenvirus vor gerade einmal 100 Jahren für die heutige verheerende Aidspandemie verantwortlich ist.

### **Entweder Panik oder Desinteresse**

Die meisten der humanpathogenen Viren, die in den letzten Jahrzehnten entdeckt wurden, entstanden durch Übertragung eines Vorläufers vom Tier auf den Menschen – mit den Folgen einer »Zoonose«. Angesichts der unermesslichen Zahl viraler Erreger bei allen Arten ist dieses Potenzial bei Weitem nicht ausgeschöpft. Es wird also auch in Zukunft mit neuen Viren als Seuchenerregern zu rechnen sein. Welche das sind, lässt sich leider nicht vorhersagen. So können wir zwar aus der Analyse aller Influenzaviren der Wasservögel oder Schweine wichtige Erkenntnisse gewinnen. Sie werden aber nicht die Frage beantworten, woher das nächste zoonotische Virus kommt.

In der öffentlichen Wahrnehmung von Seuchenerregern wechseln Phasen der Panik mit Phasen von Desinteresse ab; es war ja alles anscheinend doch nicht so schlimm.



Eine ausbalanciertere Wahrnehmung könnte auch die politische Bereitschaft erhöhen, Strategien zur Eindämmung von Pandemien konsequent zu verfolgen. Es wäre jedoch ein Fehler, sich ausschließlich auf Influenza zu konzentrieren. Auch wenn davon auszugehen ist, dass sich immer wieder Grippepandemien ereignen werden, ist keineswegs klar, ob ein Influenzavirus die Ursache der nächsten großen viralen Bedrohung sein wird. So sind lokale Ausbrüche von Infektionen mit den für Menschen hochpathogenen Nipah- und Hendraviren in den letzten Jahren in Asien ein Grund zur Wachsamkeit. Insbesondere Fledermäuse, die etwa mit anderen Fledertieren ein Fünftel aller Säugetierarten ausmachen und aus bisher unklaren Gründen viele Virusinfektionen tolerieren, ohne selbst zu erkranken, bilden ein reichhaltiges Reservoir für neue Erkrankungen.

Nicht nur Nipah und Hendra, sondern auch Ebola und Sars gehen wohl auf Fledermäuse als zoonotische Infektionsquelle zurück. Weniger spektakulär, aber genauso bedeutsam ist die Tatsache, dass sich auch bekannte virale Krankheitserreger allmählich weiter ausbreiten. So hat sich beispielsweise das West-Nil-Enzephalitis-Virus, seit

es 1999 nach New York eingeschleppt wurde, innerhalb von fünf Jahren über die Staaten des nordamerikanischen Kontinents bis zur Westküste ausgebreitet. Seither traten allein in den USA etwa 30 000 Erkrankungen und über 1000 Todesfälle auf. Ein weiteres Beispiel ist das Denguefieber, das seit dem 18. Jahrhundert bekannt ist und als seltene, vergleichsweise harmlose Tropenkrankheit galt. Nach dem Zweiten Weltkrieg hat sich sein Erreger weltweit ausgebreitet, so dass heute etwa 2,5 Milliarden Menschen in Risikogebieten leben und jährlich etwa 50 Millionen infiziert werden. Dengue wurde so zur häufigsten durch Stechmücken übertragenen Viruserkrankung.

Dies ist einer der Nebeneffekte der Globalisierung, von der Viren profitieren. Erhöhte Mobilität und große Menschenmassen in Megastädten begünstigen ihre Verbreitung. Zugleich erschließen Veränderungen von Landschaft und Klima neue Lebensräume für Viren und ihre tierischen Überträger. Die Zusammenhänge sind komplex und zum Teil verblüffend. So erwies sich eine rätselhafte Epidemie von West-Nil-Enzephalitis im Sommer 2007 in Kalifornien als direkte Folge der Immobili-

## Bakterien, Eukaryoten, Archaeen

**ARCHAEEN**, früher auch Archaeobakterien oder Urbakterien genannt, bilden neben den Bakterien und den Eukaryoten eine der drei Domänen, in die alle zellulären Lebewesen eingeteilt werden.

### BAKTERIEN UND ARCHAEEN

sind Einzeller ohne Zellkern. Eukaryoten sind Lebewesen, deren Zellen einen Zellkern haben. Zu den Eukaryoten gehören auch alle vielzelligen Lebewesen.

**VIREN, VIROIDE UND PRIONEN**, die nicht generell als Lebewesen eingeordnet werden, unterliegen einer eigenen Klassifikation.



ISTOCK/ ZORAN KOLUNDZIJA



enkrise: Verwahrloste Swimmingpools in von überschuldeten Hausbesitzern verlassenen Villenvierteln bildeten ein ideales Biotop für die Stechmücke *Culex tarsalis*, die das West-Nil-Virus besonders effizient überträgt.

Neben der Ausbreitung bekannter Erreger können bisher unbekannte Viren, wie vor einigen Jahren das Sars-Coronavirus, scheinbar aus dem Nichts auftauchen. Diese Erkrankung zeigt, dass auch Grundlagenforschung an eigentlich nicht als pathogen bekannten Viren kein Luxus ist – nicht nur wegen des unmittelbaren Erkenntnisgewinns, sondern auch in Anbetracht einer möglichen zukünftigen Bedeutung als Infektionserreger. Bioterrorismus und virale Biowaffen sind zwar ernst zu nehmende Bedrohungen, aber das pathogene Potenzial der natürlich vorhandenen Erreger sollte deswegen nicht unterschätzt werden. Konzentriert sich die Forschungsförderung zu sehr auf Aspekte des Bioterrorismus, wie in den letzten Jahren in den USA geschehen, so scheint das nicht einmal im Hinblick auf die möglichen Gefahren gerechtfertigt – noch gravierender ist jedoch die dadurch bedingte Vernachlässigung der Grundlagenforschung.

Da man in der Anfangszeit der virologischen Forschung die »unsichtbaren« Studienobjekte nur anhand der von ihnen verursachten Symptome nachweisen konnte, gehörten zu den ersten beschriebenen Viren Pathogene von Pflanzen (Tabakmosaikvirus, 1892), Tieren (Maul- und Klauenseuche, 1898) und Menschen (Gelbfieber, 1901). Auch heute spielen Viren in der öffentlichen Diskussion – und zunehmend auch in der Forschung – fast ausschließlich als Krankheitserreger von Mensch und Tier eine Rolle.

Dabei wissen wir, dass die Beschränkung auf Krankheitserreger der Vielfalt der Viren bei Weitem nicht gerecht wird. Mit molekularbiologischen Methoden können wir systematisch nach Viren suchen und auch solche charakterisieren, die keine erkennbare Beeinträchtigung des Wirts verursachen oder die sich im Labor nicht kultivieren lassen. Im letzten Jahrhundert wurden viele tausende Viren entdeckt – bei allen untersuchten Arten von Lebewesen, bis hin zu Bakterien (dort Bakteriophagen genannt) und Archaeen. Dabei erwiesen sie sich zwar auch als Verursacher von Infektionskrankheiten, häufig aber als weitgehend harmlose Schmarotzer und manchmal möglicherweise sogar als Nützlinge.

## Virenjagd im Straßenstaub

In ihrer Gesamtheit stellen Viren die größte Unbekannte unseres Lebensraums dar. So sind Viren (insbesondere Bakteriophagen) die häufigste biologische Einheit im Meer. Untersuchungen der gesamten erfassbaren Erbinformation in verschiedenen Meeresregionen, so genannte Metagenome, zeigten eine größere Vielfalt an Viren als für jede andere Gruppe irdischer Organismen. Techniken wie die Polymerase-Kettenreaktion und die Hochdurchsatz-Sequenzierung ermöglichen es, sich dieser Vielfalt anzunähern.

Nicht nur in der Tiefsee und in heißen Quellen, in der Sahara oder 200 Meter unter der Erdoberfläche, auch im Zebrahaus des Zoos, im Kuhstall oder unter jedem Rosenstrauch lassen sich unbekannte Viruswelten entdecken. Man schätzt, dass derzeit erst 0,0002 Prozent der weltweit existierenden Phagengenome bekannt sind. Im *Phage Hunter Project* der Pittsburgh University jagten Schüler Bakteriophagen in Erde, Straßenstaub oder Kompost. Diese zufällige Auswahl erbrachte zu einem großen Teil komplett neue Virusgene, die mit keiner bekannten viralen Gensequenz vergleichbar waren. Zudem ließen die Daten



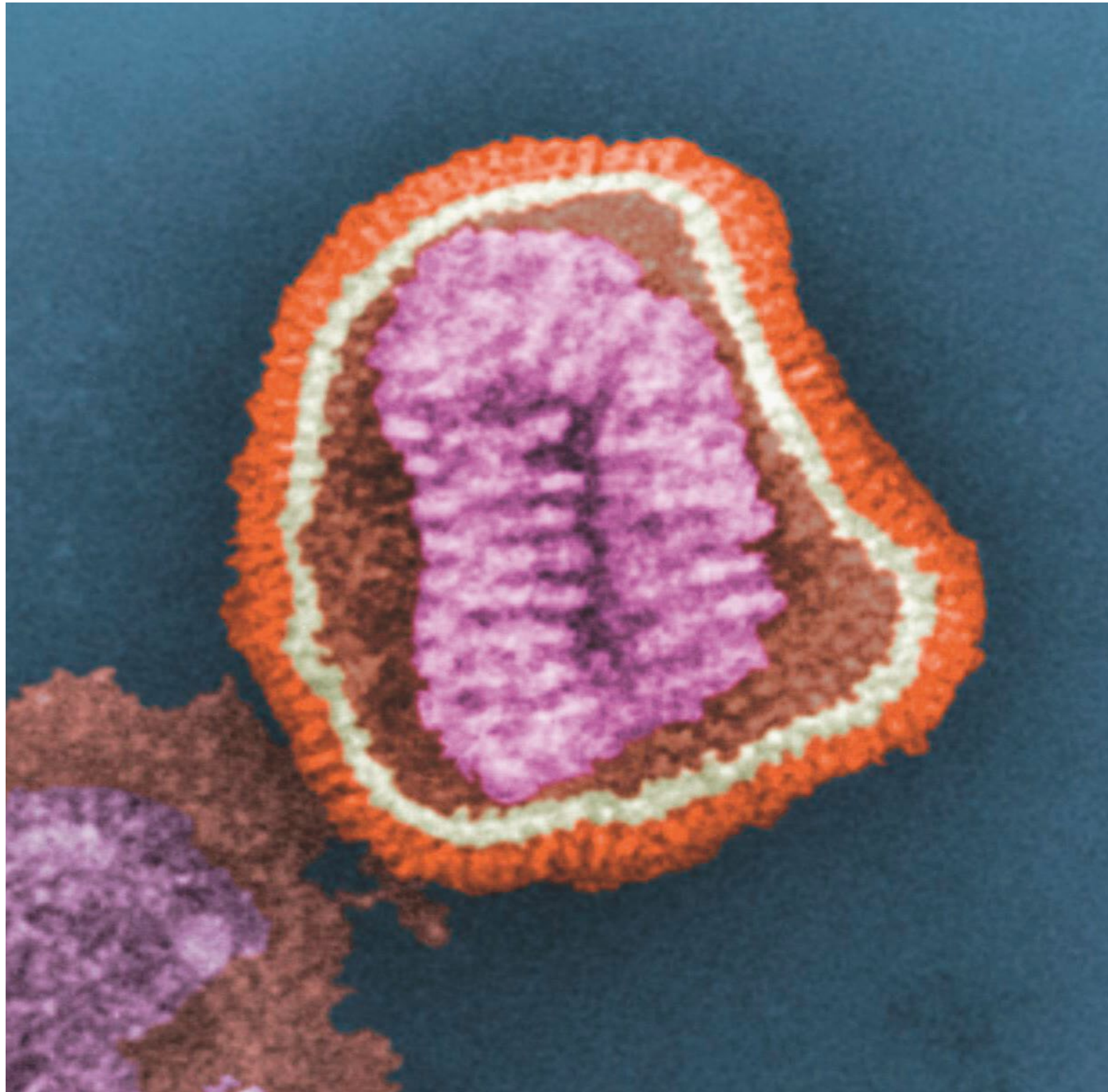
darauf schließen, dass die Phagen Teile ihres Genoms stückweise austauschen, neu zusammensetzen (rekombinieren) und darüber hinaus ihre Erbinformation mit derjenigen des Wirts vermischen.

Geschätzt gibt es etwa  $10^{31}$  Bakteriophagen-Partikel auf der Erde, wobei pro Sekunde etwa  $10^{24}$  neue Partikel produziert werden. Der weitaus größte Teil dieser Viren dürfte infolge von Fehlern in der Replikation oder Rekombination nicht vermehrungsfähig sein, die anderen bereichern jedoch die genetische Vielfalt immer weiter. Mit jeder neuen Infektion wächst die Zahl der Rekombinationsereignisse, und dies vermutlich seit drei Milliarden Jahren.

Das genetische Reservoir der Virosphäre – der Gesamtheit aller Viren – enthält somit ein enormes evolutionäres Potenzial, das durch Rekombination und Gentransfer die Evolution vorantreibt. Zahllose neuar-

## INFLUENZAVIREN

**Die Influenza, auch echte Grippe genannt, ist eine durch Viren aus den Gattungen Influenzavirus A oder B ausgelöste Infektionskrankheit bei Menschen, anderen Säugetieren sowie Vögeln.**



CDC / CYNTHIA GOLDSMITH



tige Proteine oder Proteinvarianten bieten gewaltige und weitgehend unausgeschöpfte Möglichkeiten für die nutzbringende Anwendung. Forschung an bisher noch unbekannten Viren und die Nutzung der dort beobachteten erwünschten Eigenschaften versprechen auch wissenschaftlichen und wirtschaftlichen Nutzen.

Es leuchtet ein, dass eine so häufige und vielfältige »Lebensform« unsere Ökosysteme mitgestaltet und einen erheblichen Beitrag zu deren Funktionieren leistet. So spielen Viren vermutlich eine wesentliche Rolle bei der Regulation des Kohlenstoff-, Stickstoff- und Phosphatkreislaufs. So genannte lytische Viren, deren Vermehrung mit dem Tod ihrer Wirtszelle verbunden ist, sollen für das Absterben von bis zu 80 Prozent der Mikroorganismen in Tiefseesedimenten verantwortlich sein; ebenso für deren Regeneration, wobei die »Leichenreste« anderen Mikroben als Nährstoffquelle dienen. Diese wiederum machen etwa ein Zehntel der lebenden Biomasse unseres Planeten aus. Dabei werden jährlich über 600 Millionen Tonnen Kohlenstoff in den Kreislauf der Tiefsee zurückgeführt. Das belegt, wie Viren Ökosysteme entscheidend beeinflussen können.

Eine überraschende Perspektive eröffnen neuere Untersuchungen an Herpesviren, die hauptsächlich als Lippen- und Genitalherpes bekannt sind. Ein krank machender Erreger kann hier nicht nur global, sondern direkt für den infizierten Wirt Vorteile bringen. Herpesviren können beim Menschen verschiedene Infektionskrankheiten auslösen – von lästigen Lippenbläschen über Windpocken und Pfeiffersches Drüsenfieber bis hin zur schweren Schädigung von Neugeborenen oder einer tödlichen Gehirnentzündung. Charakteristisch für Mitglieder dieser Virusfamilie ist, dass sie nach der Infektion einen dauerhaften Ruhezustand im Organismus des Wirts einnehmen, die so genannte Latenz; da sie sehr weit verbreitet sind, trägt praktisch jeder Erwachsene verschiedene latente Herpesviren in sich. Jahre nach der Erstinfektion können diese erneut aktiviert werden, zum Teil wieder begleitet von unangenehmen bis schweren Krankheitssymptomen wie etwa der Gürtelrose – ganz offensichtlich unvorteilhaft für uns. Forschungen an einem Mäuse-Herpesvirus haben jedoch eine überraschende »Nebenwirkung« des Erregers aufgezeigt: das Immunsystem von latent infizierten Mäusen war deutlich

aktiviert. Mäuse mit schlummernden Herpesviren konnten dadurch verschiedene Bakterien – etwa den Pesterreger *Yersinia* – besser abwehren als gesunde Mäuse.

Demnach könnten wir von diesen ansonsten schädlichen und unerwünschten latenten Viren sogar profitieren. Die Symbiose mit einigen dieser Erreger bildet möglicherweise einen Stützpfeiler unseres Immunsystems. Das ändert nichts an der Tatsache, dass es äußerst sinnvoll und unbedingt notwendig ist, möglichst viele Menschen gegen gefährliche Krankheitserreger zu impfen und einzelne Pathogene ganz auszurotten. Dies gelang in den 1970er Jahren durch die Pockenimpfung und wird derzeit für Polio- und Masernvirus angestrebt. Eine völlige Ausrottung aller Viren unserer Spezies – aus heutiger Sicht ohnehin nicht vorstellbar – würde jedoch nicht nur in die Evolution generell, sondern womöglich auch in die Entwicklung und Funktion des Immunsystems des einzelnen Menschen eingreifen.

### **Erkenntnisse der Paläovirologie**

Virologie ist eine vergleichsweise junge Disziplin – der erste einschlägige Lehrstuhl an einer deutschen Universität wurde 1964

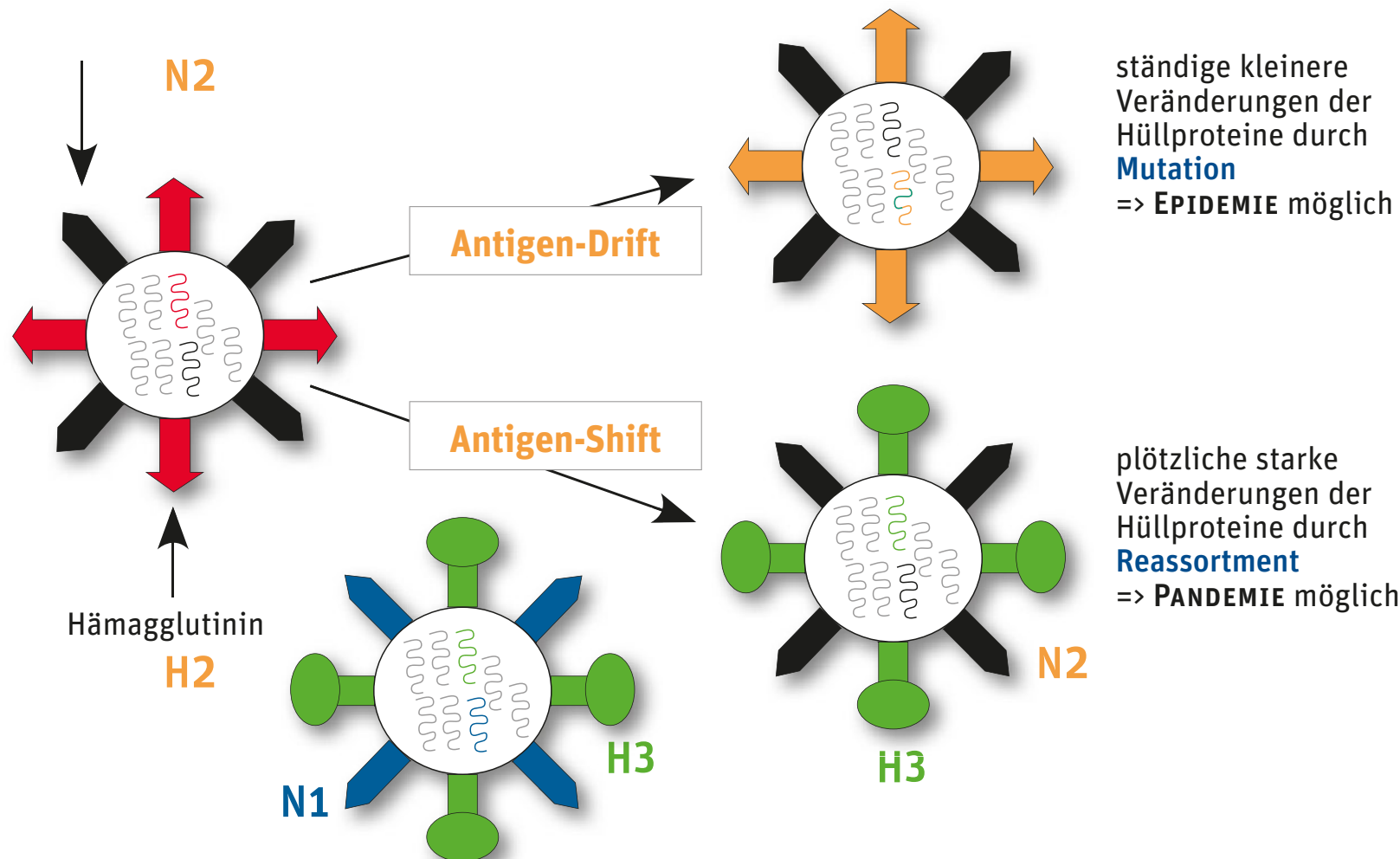


in Gießen etabliert. Viren dagegen sind vermutlich genauso alt wie ihre jeweiligen Wirte und spielten in deren Evolution eine entscheidende Rolle. Spannende Erkenntnisse hierzu liefert die Paläovirologie. Da ein Virusgenom viel kleiner und viel besser verstanden ist als das eines Dinosauriers, ist der virologische »Jurassic Park« heute schon Realität: Viren aus früheren Zeiten können im Labor »wiederbelebt«

werden. Dies hat 2005 nach der Rekonstruktion des Erregers der Spanischen Grippe aus konservierten Patientenproben zu einer heftigen Diskussion geführt.

Einerseits birgt die Erweckung eines ausgestorbenen Seuchenerregers offensichtlich Sicherheitsrisiken, die sehr genau kontrolliert werden müssen. Andererseits lässt sich nur durch solche Untersuchungen verstehen, was dieses Virus so gefähr-

lich machte. »Fossilien« noch wesentlich älterer Viren sind Teil des Genoms eines jeden Säugetiers. Retroviren, zu denen auch HIV zählt, bauen ihre Erbinformation in das Genom der Wirtszelle ein, wo es als fester Bestandteil an die Tochterzellen weitergegeben wird – bei den endogenen Retroviren wird die Sequenz sogar durch die Infektion von Keimzellen an die nachfolgende Generation vererbt.



## INFLUENZAVIRUS – EIN VARIABLES ZIEL FÜR DAS IMMUNSYSTEM

Zwei verschiedene Mechanismen tragen dazu bei, dass sich die Oberfläche von Influenzaviren laufend verändert. Fehler beim Kopieren der Erbinformation bewirken, dass die Oberflächenproteine Hämagglutinin und Neuraminidase vom Immunsystem nicht gut erkannt werden (Antigen-Drift). Außerdem können zwei Influenzaviren, die die gleiche Zelle befallen, Teile ihrer Erbinformation untereinander austauschen. So können Virustypen mit veränderter Oberfläche entstehen (Antigen-Shift).

Auch wenn das virale Genom durch Mutation unbrauchbar wird, bleibt es so über Jahrtausende konserviert. Im Lauf der Evolution haben sich im Erbgut aller Arten unzählige solcher viralen Elemente angesammelt, die mit dem Wirt evolvieren und dessen Entwicklung beeinflussen. Durch sie können Gene zerstört oder aktiviert oder Genabschnitte neu gemischt werden. So glauben Forscher, dass die verstärkte Sekretion des Enzyms Amylase im Speichel (nützlich, um die Stärkemoleküle im Getreide zu verdauen und somit für die Entwicklung einer Ackerbaukultur) auf Retroviren zurückzuführen ist. Relikte retroviraler Erbinformation machen knapp zehn Prozent unseres eigenen Genoms aus. Weitere 30 Prozent existieren dank eines Enzyms der Retroviren. Ein viele hunderttausend Jahre altes menschliches Retrovirus, das rekonstruiert und im Labor vermehrt werden konnte, gab Aufschluss über die Entwicklung eines angeborenen menschlichen Abwehrmechanismus.

Für alle Viren gilt, dass sie für ihre Vermehrung auf eine Wirtszelle angewiesen sind und deren Funktionen nutzen oder verändern. Diese Tatsache erschwert die Entwicklung von Substanzen, die Viren be-

kämpfen. Inzwischen hat sich die Forschung vor allem auf virale Enzyme konzentriert. Viele verfügbare Virostatika hemmen zum Beispiel gezielt eine vom Virus mitgebrachte Polymerase, welche die Vermehrung der Erbinformation der Viren bewirkt. Die Forschung führte zu neuen Wirkstoffen gegen spezifische Enzyme des HI-Virus. Sie bilden heute die Grundlage der erfolgreichen Therapie von Aidspatienten. Andere Wirkstoffe wurden gegen Enzyme von Herpes- und Influenzaviren entwickelt. Bei allen Erfolgen hat diese Strategie jedoch grundsätzliche Grenzen. Die meisten Viren verfügen nämlich nur über eine kleine Anzahl von Schlüsselenzymen, die sich mit antiviralen Wirkstoffen attackieren lassen. Auch müssen diese Medikamente immer speziell für den jeweiligen Erreger entwickelt werden, so dass uns keine Breitbandvirostatika (analog zu den Breitbandantibiotika) zur Verfügung stehen. Und, vielleicht die größte Schwierigkeit: Virusgenome verändern sich sehr schnell, weswegen sich rasch Resistenzen entwickeln. Vor diesem Hintergrund suchten Forscher nach neuen Möglichkeiten, in den Zellen bestimmte Funktionen zu hemmen, ohne die sich das jeweilige Virus nicht

vermehrten kann. Auch wollten sie darin Moleküle aufspüren, die von mehreren Virusfamilien benötigt werden. Wirkstoffe, die so in das zelluläre Geschehen eingreifen können, hätten zwei Vorzüge:

- Sie würden das Problem der raschen Anpassung des Erregers umgehen.
- Sie würden nicht nur gegen ein Virus, sondern möglicherweise gegen eine ganze Gruppe wirken – und vielleicht sogar gegen neu auftretende, bisher noch unbekannte Viren.

Das setzt natürlich die genaue Kenntnis der wesentlichen Wirtsfaktoren voraus, die sich Viren zu Nutze machen. In der Vergangenheit wurden einzelne zelluläre Faktoren, die für eine bestimmte Funktion eines Erregers eine Rolle spielten, eher zufällig oder anhand ihrer direkten Wechselwirkung mit viralen Proteinen entdeckt. Mit neuen Ansätzen der Systembiologie wird dagegen die gesamte genetische Ausstattung der Wirtszelle auf ihre Bedeutung für die Virusvermehrung überprüft.

Mit ihrem Blick auf das ganze Geschehen einer Zelle versucht die Systembiologie mit interdisziplinären Methoden zwi-

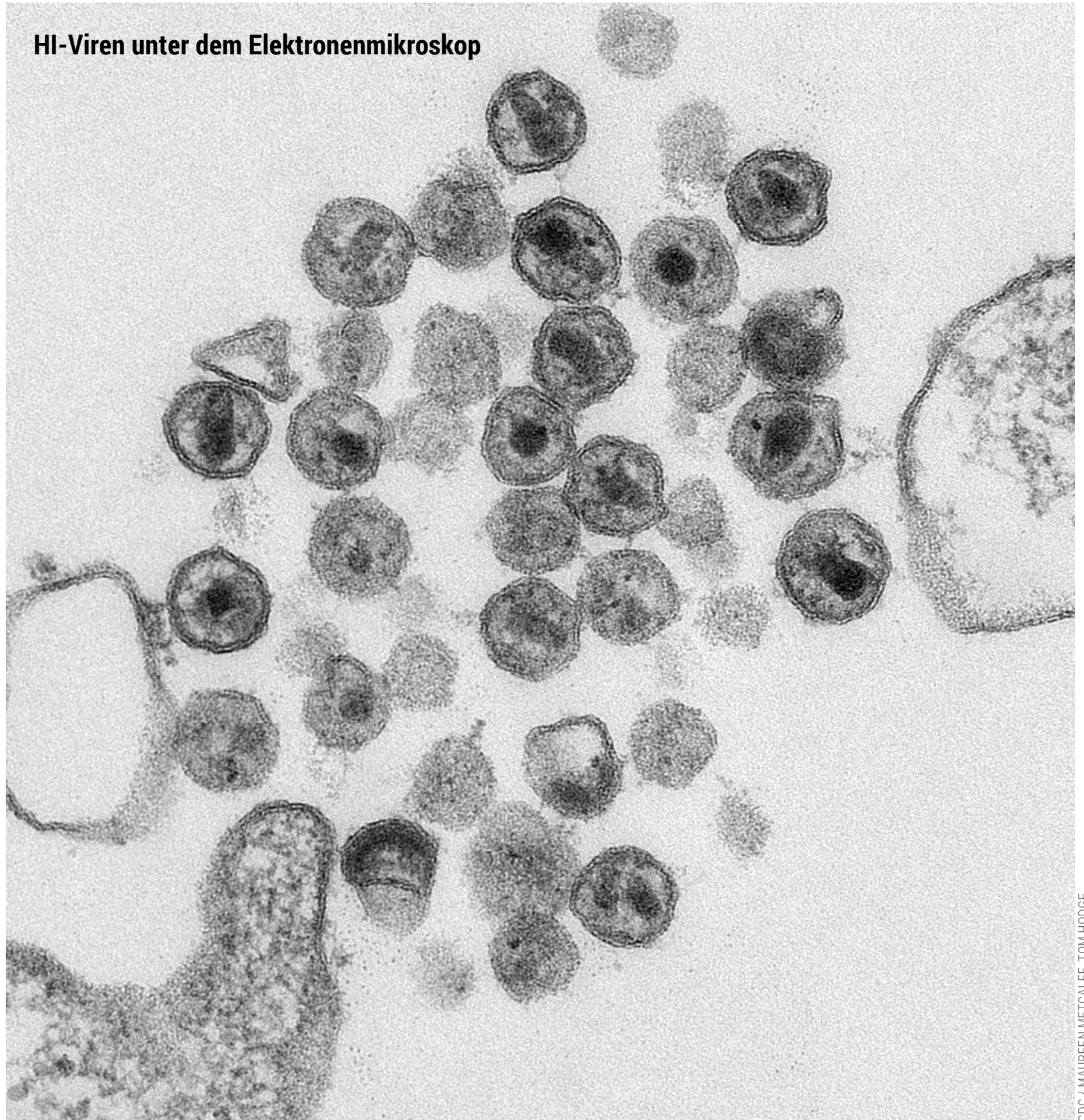


schen Molekularbiologie und Bioinformatik neue Zugänge zu den komplexen Prozessen zu gewinnen. Viele meiner Kollegen und ich sehen darin eine neue Chance, schweren Erkrankungen zu begegnen. Der Systemansatz trägt bereits erste Früchte: Forscher konnten in Laborversuchen jeweils mehrere hundert zelluläre Gene identifizieren, die für die Vermehrung bestimmter Viren eine Rolle spielen: so bei HIV, HCV, dem Influenza- sowie dem West-Nil-Virus. Die Analysen beschränken sich nicht auf die Rolle der proteinkodierenden Gene der Wirtszelle. Auch die erst in jüngster Zeit entdeckten regulatorischen mikro-RNAs scheinen in einigen Fällen die Virusvermehrung zu beeinflussen und werden dementsprechend systematisch untersucht.

### **Viren und zelluläre Netzwerke**

Was geschieht mit dieser Unmenge von Messdaten? Hier kommen die Bioinformatiker ins Spiel. Mit Hilfe schneller Rechner und Spezialsoftware pflügen sie sich durch die Datengebirge und ordnen die gefundenen Gene zellulären Funktionskreisen zu. Diese können dann systematisch auf ihre Bedeutung für den jeweiligen Erreger ge-

**HI-Viren unter dem Elektronenmikroskop**



testet und als Ziele für antivirale Medikamente ins Auge gefasst werden. Viele Viren nutzen ähnliche Wege, um in Zellen einzudringen oder sie zu verlassen. Das Potenzial scheint für Breitbandvirostatika also durchaus real. Dabei muss man – wie bei allen zellulären Zielen – damit rechnen, dass Zellen geschädigt werden und Nebenwirkungen auftreten. Trotz großer Hoffnungen in diese Verfahren werden sich Erfolge nicht über Nacht einstellen. Langfristig aber können wir durchaus mit völlig neuartigen, antiviralen Medikamenten rechnen.

Umgekehrt lassen sich Viren auch als Werkzeug zur Untersuchung zellulärer Netzwerke einsetzen. Die von Viren für ihre Vermehrung genutzten zellulären Funktionen sind in komplexen Netzwerken organisiert, sowohl innerhalb der Zelle wie auch im Zell- und Gewebeverband. Die molekulare Wirkungsweise zellulärer Netzwerke lässt sich also verstehen, indem man die Funktionen untersucht, auf die Viren zugreifen.

Durch systematisches Ausschalten einzelner zellulärer Gene kann deren Einfluss auf die Virusvermehrung getestet werden. So gewinnt man riesige Datenmengen, die

anschließend mit Methoden der Bioinformatik ausgewertet werden und die Grundlage für die mathematische Modellierung und Simulation biologischer Prozesse liefern.

Neben diesen Fortschritten im Kleinsten steht auch unser Verständnis der Virusinfektion im lebenden Organismus, in vivo, und in der Population vor neuen Erkenntnissen. Selbst unter gut kontrollierten Bedingungen mit identischen Erregern und genetisch homogenen Mäusen variiert die Virusmenge im Blut verschiedener Tiere um mehrere Größenordnungen.

Offensichtlich wird der Infektionsverlauf nicht nur durch reproduzierbare molekulare Interaktionen definiert, sondern auch durch zufällige Ereignisse moduliert. Neue Tiermodelle und prospektive Untersuchungen des Infektionsverlaufs am Menschen bieten einen Zugang zu diesen Fragen, doch erst der Einsatz der mathematischen Modellierung und Simulation kann ein Verständnis des komplexen Infektionsgeschehens in vivo ermöglichen.

Auch die gezielte Nutzung viraler Prinzipien steht heute noch ganz am Anfang. Hierbei stehen besonders zwei Fähigkeiten der Viren im Vordergrund:

- die selbsttätige Organisation von einfachen Bausteinen in sehr regelmäßige Nanostrukturen;
- die Verpackung von spezifischer genetischer Information und deren gezielte Einschleusung in eine Zelle.

Damit bieten Viren ideale Eigenschaften für Disziplinen wie die Nanotechnologie und die Synthetische Biologie. Verschiedene Anwendungen sind vorstellbar, etwa die Erzeugung regelmäßiger Nanostrukturen aus umweltfreundlichem Protein- oder Nukleinsäurematerial. Außerdem könnten Nanopartikel als Container etwa zur Verpackung von Medikamenten dienen.

Die Merkmale von Viruspartikeln lassen sich zudem mit Standardverfahren gezielt oder durch Evolution im Reagenzglas verändern. Ein Beispiel ist die Oberflächenladung der Viren. In Experimenten wurden Bakteriophagen so modifiziert, dass sie Metalle auf ihrer Oberfläche binden und als Nanodrähte oder als Windungen in winzigen Batterien eingesetzt werden können. Die Erzeugung künstlicher Viren dagegen gehört zu den Technologien, die teilweise umstritten sind und deren Entwicklung diskutiert werden muss. Wenn Viren mit



definierten Eigenschaften nach einem Baukastenprinzip konstruiert werden können, würde dies schließlich auch bedrohliche Anwendungen wie Biowaffen erschließen.

Natürlich geht es den Virologen um sinnvolle Anwendungen, etwa in der so genannten somatischen Gentherapie. Dabei würden synthetische Viren ausschließlich eine spezielle erwünschte Eigenschaft auf einen ganz bestimmten Zelltyp eines Patienten übertragen, nicht aber auf die Geschlechtszellen – somit würden die eingeschleusten Gene nicht weitervererbt. In der Impfstoffentwicklung wird eine vereinfachte Form künstlicher Viren bereits erfolgreich eingesetzt: die Impfstoffe gegen Hepatitis B und Papillomvirus-Infektionen.

Dabei handelt es sich um virusähnliche Partikel, die aus gentechnisch hergestellten Hüllproteinen der betreffenden Viren zusammengesetzt sind. Das Verfahren ist sicher: Da diese Kunstgebilde keinerlei Erbinformation des Erregers enthalten, können sie sich nicht vermehren und keinesfalls eine virusbedingte Erkrankung auslösen.

Wie also sieht die Zukunft der Virologie aus? Sie entwickelt sich mit den Erregern und mit dem Spektrum der Disziplinen, die ihr neue Methoden und wissenschaftli-

che Ansätze zur Verfügung stellen. Gleichzeitig bereichert die Erforschung der Viren unsere biologische Erkenntnis durch deren enorme Vielfalt. Viren zeigen uns, wie man komplexe biologische Probleme mit einfachen Mitteln löst.

Trotz der atemberaubenden Fortschritte in der Genomanalyse sind wir weit davon entfernt, alle Viren unseres Planeten zu kennen. Wir werden noch viele Überraschungen erleben: unbekannte Seuchen, grundlegende Erkenntnisse in der Biologie, revolutionäre medizinische und technologische Anwendungen. Sie werden unser Bild von der belebten Natur bereichern und neues Licht auf die rätselhafte Entstehung des Lebens auf der Erde werfen. Die winzigen Viren werden noch für lange Zeit die großen Unbekannten bleiben. ↩

(Spektrum der Wissenschaft, 8/2009, gekürzt)

Spektrum  
der Wissenschaft

KOMPAKT

# DIE SONNE

## Unser Zentragestirn

Sonnenwind | Der solare Ursprung  
geomagnetischer Stürme

Sonnensatellit SOHO | Seit über 20 Jahren  
die Sonne im Blick

Kosmische Strahlung | Sonnenkraft statt  
Dunkler Materie?

HIER DOWNLOADEN

FÜR NUR  
€ 4,99





NOBELPREIS FÜR MEDIZIN ODER PHYSIOLOGIE 2008

# Sternstunden der **Virologie**

von Claudia Eberhard-Metzger



Mit dem Medizinnobelpreis 2008 wurden drei Virologen ausgezeichnet:  
Harald zur Hausen für den Nachweis, dass das Papillom-Virus Gebärmutter-  
halskrebs erzeugen kann, sowie Françoise Barré-Sinoussi und Luc Montagnier für  
die Entdeckung des Aids-erregers HIV.

Er kenne »bislang kein Virus, das Gutes bewirkt«, bekannte der Medizinnobelpreisträger Peter Medawar in den 1960er Jahren und legte künftigen Forschergenerationen ans Herz, den Viren und dem, was sie Menschen antun, höchste Beachtung zu schenken. Die drei Wissenschaftler, an die dieses Jahr der Medizinnobelpreis geht, haben Medawars Rat befolgt und durch Beschäftigung mit den »heimlichen Herrschern« Wege aufgezeigt, zwei der derzeit schlimmsten Menschheitsgeißeln – Aids und Krebs – entgegenzutreten. Der deutsche Mediziner Harald zur Hausen wies nach, dass es Viren gibt, die Krebs erzeugen. Seine französischen Kollegen Françoise Barré-Sinoussi und Luc Montagnier entdeckten den Aids-erregers: das Humane Immunschwächevirus (HIV). Es droht, die größte medizinische Katastrophe der Neuzeit zu verursachen, und über-

trifft damit wohl noch Medawars schlimmste Befürchtungen.

Derzeit tragen rund um den Globus rund 32 Millionen Menschen das HI-Virus in ihrem Körper; etwa 25 Millionen sind seit Beginn der Pandemie an Aids gestorben (Anm. d. Red.: 2016: 36,7 Millionen Infizierte aktuell, 35 Millionen Verstorbene, Quelle: UNAids). Die ersten dokumentierten Fälle traten in der zweiten Hälfte der 1970er Jahre etwa gleichzeitig in New York und San Francisco auf; im Lauf des Jahres 1981 zeigte sich, dass es sich um eine tödlich verlaufende Erkrankung handelte, die sich bedenklich unter zuvor gesunden homosexuellen Männern häufte. 1982 setzte sich die Erkenntnis durch, dass es die Menschheit mit einer neuen Krankheit zu tun hat, die durch ein stark geschwächtes Immunsystem und damit verbundene opportunistische Infektionen charakterisiert ist. Sie erhielt den Namen Acquired Immu-

no Deficiency Syndrome (Aids), auf Deutsch: erworbene Immunschwäche.

Während man in den USA 1981 ungefähr einen Erkrankungsfall pro Woche registrierte, waren es 1982 schon zehn und drei Jahre später rund 200. Die Zahl der Betroffenen schien unaufhaltsam zu wachsen: In fast allen Ländern der Welt diagnostizierten Ärzte Aids. Außer männlichen Homosexuellen zählten auch Drogenabhängige oder die Empfänger von Bluttransfusionen zu den am stärksten gefährdeten Gruppen. All dies ließ vermuten, dass sich ein bislang unbekannter Erreger über Genitalflüssigkeiten und Blut ausbreitete. Mehrere Labors begannen daraufhin, Blutproben von Aidspatienten zu untersuchen, um den Erreger der neuen tödlichen Krankheit zu identifizieren. Dazu zählte auch die Arbeitsgruppe des Virologen Luc Montagnier am Institut Pasteur in Paris. Dank der kollektiven Fahndung gelang es so schnell wie

selten zuvor in der Geschichte der Medizin, den gefährlichen Erreger aufzuspüren. Robert Gallo, Leiter des Tumovirus-Labors an den National Institutes of Health in Bethesda (Maryland), vermutete zu Recht, dass es sich um ein Retrovirus handle, das sein RNA-Erbgut in der Wirtszelle in DNA umschreiben lässt. Allerdings glaubte er

irrtümlich, es gehöre zur Gruppe der Humanen T-Zell-Leukämie-Viren (HTLV), und suchte deshalb in der falschen Richtung.

Luc Montagnier und seine Mitarbeiterin Françoise Barré-Sinoussi konnten das richtige Virus in den Jahren 1982 bis 1984 aus geschwollenen Lymphknoten von Aidspatienten in einem frühen Erkan-

kungsstadium isolieren und als Lentivirus identifizieren. Sie gaben ihm den Namen Lymphadenopathie-assoziiertes Virus (LAV). Auch das Labor von Gallo erhielt Material von Montagnier. Durch ein Versehen arbeitete die Gruppe des US-Forschers in der Folge unwissentlich mit dem französischen Virus und konnte den Nachweis führen, dass es tatsächlich der Verursacher von Aids ist. Allerdings glaubte Gallo weiterhin, er habe es mit seinen eigenen, aus Krebszellen isolierten HTLV-Viren zu tun, und gab dem Erreger deshalb den Namen HTLV-III. Dies führte zu einer Kontroverse, die erst 1986 entschieden wurde. In internationaler Übereinkunft erhielt der neue Erreger damals die heutige Bezeichnung HIV.

Noch länger wogte der Streit darüber, wem das Verdienst zukomme, das Virus entdeckt zu haben, und vor allem wer die Verwertungsrechte für den ersten, 1984 entwickelten HIV-Antikörpertest beanspruchen könne. Die Auseinandersetzung wurde im Jahr 1987 gar zum Thema eines Gipfeltreffens zwischen Jacques Chirac, damals noch Premierminister unter Mitterrand, und dem US-Präsidenten Ronald Reagan, die salomonisch entschieden, beide Forscher sollten von nun an als Entdecker



UNESCO, MICHEL RAVASSARD

## LUC MONTAGNIER UND FRANÇOISE BARRÉ-SINOUSSE

**Françoise Barré-Sinoussi und Luc Montagnier gelang als Ersten die Isolierung des Erregers der erworbenen Immunschwäche Aids.**

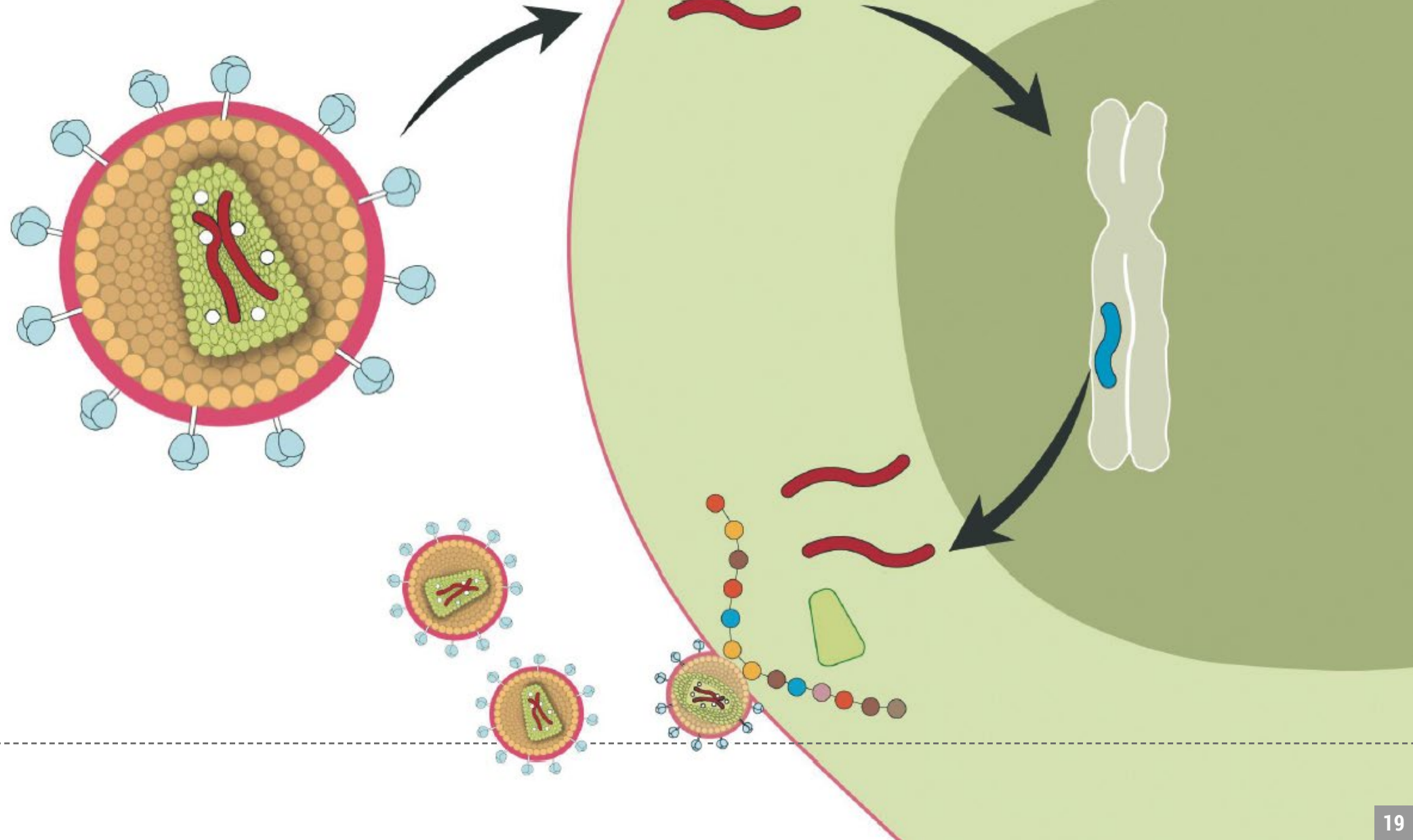


INSTITUT PASTEUR

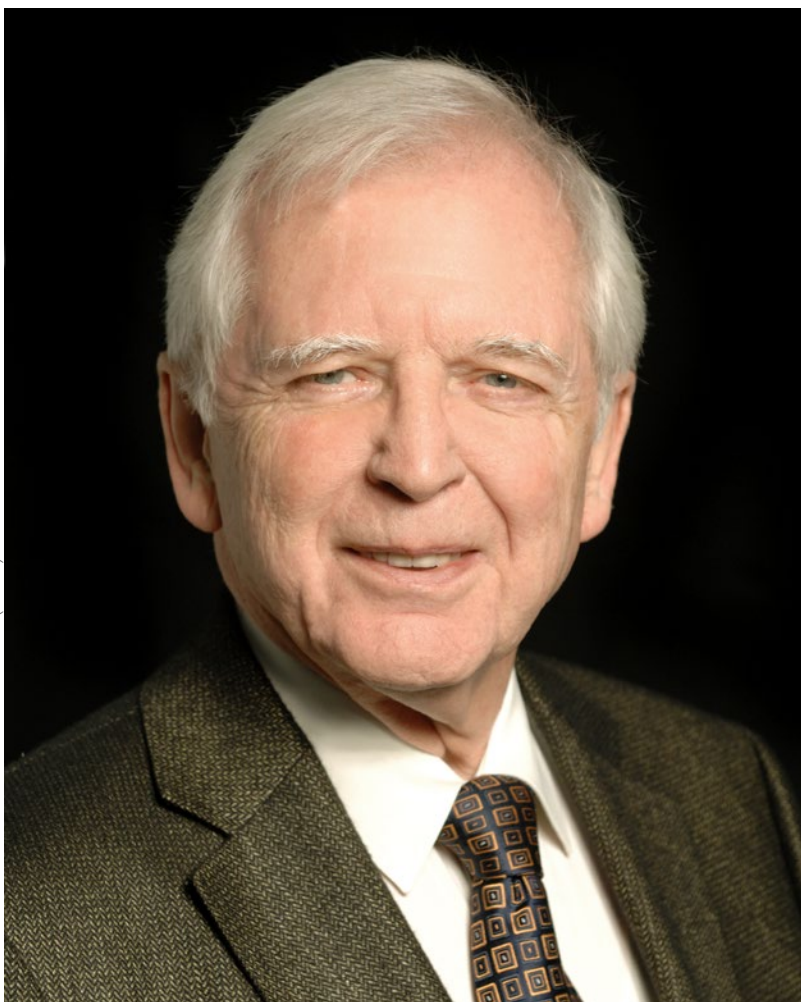


# HIV-Infektion

Das Humane Immunschwächevirus (HIV) befällt menschliche Immunzellen und schreibt dort seine RNA-Erbsubstanz mit Hilfe des Enzyms reverse Transkriptase in DNA um. Diese integriert sich in das Wirtsgenom. Bei der normalen, zelleigenen Genexpression entstehen Kopien der Virus-RNA sowie ein so genanntes Polyprotein, das durch eine virale Protease in die Proteinbausteine von HIV zerschnitten wird. Diese lagern sich mit der RNA zu neuen, infektiösen Viruspartikeln zusammen, die aus der sterbenden Wirtszelle ausknospen.







## HARALD ZUR HAUSEN

**Harald zur Hausen erhielt den Nobelpreis für Medizin für seinen Nachweis, dass Viren entgegen dem herrschenden Dogma Krebs erzeugen können.**

gelten und sich die Einnahmen teilen. Im Zeichen dieser Übereinkunft schrieben Montagnier und Gallo gemeinsam einen Artikel über das Virus und seine Entdeckungsgeschichte in »Spektrum der Wis-

senschaft«. Das Nobelkomitee würdigt zwar die Arbeiten Gallos, hat den Preis aber allein den beiden französischen Forschern zugesprochen – auch weil das Reglement mehr als drei Preisträger verbietet. In der Begründung heißt es, dass Françoise Barré-Sinoussi und Luc Montagnier das Virus entdeckt und die Voraussetzungen dafür geschaffen hätten, das HIV-Genom zu klonen und eine medikamentöse Behandlung zu entwickeln.

Diese Entscheidung ist nicht unumstritten; dennoch dürfte damit eines der unerfreulichsten wissenschaftlichen Gerangel um Ehre, Ruhm und Geld beendet sein. Die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit Viren und anderen Erregern schlimmer Menschheitsplagen geht dagegen weiter. »Unsere Beziehung zu krank machenden Mikroben ist Teil eines evolutionsbiologischen Dramas«, kommentierte Joshua Lederberg, der 1958 den Nobelpreis für die Erforschung des Erbguts von Bakterien erhielt: »Und es gibt keine Garantie, dass wir in diesem Kampf die Überlebenden sind.« ↺

(Spektrum der Wissenschaft, 12/2008)

Spektrum  
der Wissenschaft

KOMPAKT

# INSELN

## Isolierte Welten

Geophysik | Hotspots entfesselt  
Osterinsel | Das Rätsel von Rapa Nui  
Kartografie | Die Geisterinseln

HIER DOWNLOADEN

FÜR NUR  
€ 4,99





# VERDAUUNGSAPPARAT

## Wie Viren unseren Darm beherrschen

von Kathrin Burger



Im menschlichen Verdauungstrakt tummeln sich neben Bakterien unzählige Viren – die meisten davon sind nützlich. Sie könnten den Stoffwechsel beeinflussen und das Immunsystem verbessern.

**A**n die Vorstellung, dass der Mensch Myriaden gutartiger Bakterien in seinem Darm beherbergt, dürften sich die meisten gewöhnt haben. So gibt es zahlreiche Hinweise darauf, dass Störungen im so genannten Mikrobiom bei der Entstehung von Darmkrankheiten, Allergien, Übergewicht, nicht-alkoholischer Fettleber und möglicherweise auch psychischen Krankheiten eine Rolle spielen. Doch die Erforschung der Darmflora und ihrer Bedeutung für die menschliche Gesundheit bringt noch zahlreiche andere Mikroorganismen zu Tage: Im Magen-Darm-Trakt mit seiner Oberfläche von mehr als 200 Quadratmetern tummeln sich neben Bakterien auch Archaeen, Viren und Pilze – rund 30 bis 400 Trillionen Mikroben sollen es sein.

Vor allem was Viren im Verdauungstrakt suchen, wird derzeit intensiv ergründet, befeuert von so genannten metagenomischen

Methoden, bei denen sämtliche Genschnipsel in einer Probe beäugt werden. Erstaunlicherweise wird dabei immer klarer, dass zahlreiche Viren im Darm dem Menschen nichts Böses wollen wie etwa Noro-, Zika-, oder HI-Viren, sondern vielmehr in friedlicher Eintracht mit ihm leben. Die Schätzungen, wie viele einzelne Viren den menschlichen Verdauungstrakt bevölkern, schwanken zwischen  $10^{14}$  und  $10^{15}$ . Letzteres entspräche dem Zehnfachen von Bakterien. Aber: Es könnten natürlich noch viel mehr sein. Denn bei den Analysen werden immer lediglich diejenigen Erbgutstücke entdeckt, die in Datenbanken aufgezeichnet sind – bislang kennt man nur rund 500 Arten. »Was man nicht kennt, findet man auch nicht«, erklärt Jason Norman, Gastroenterologe an der Washington University.

### **Bakteriophagen im Darm**

90 Prozent der bislang in den Darmschlingen entdeckten Viren gehören zur Gruppe

der Bakteriophagen. Das sind Viren, die keine tierischen oder pflanzlichen Zellen befallen, sondern sich Bakterien als Wirt suchen, etwa Bifidobakterien oder *Escherichia coli*. Sie leben dort vor allem als schlafende Viren, als Prophagen, die sich im Genom des Wirts eingerichtet haben. »Möglicherweise können sich die Darmbakterien nur dadurch in bestimmten Nischen durchsetzen«, [schrieb Lesley Ogilvie, Medizinerin an der University of Brighton, 2015 in einem Übersichtsartikel über das Virom im Darm.](#)

Denn: Phagen bringen Eigenschaften in ihrem genetischen Rucksack mit, die Bakterien gut gebrauchen können. Sie schleusen über den so genannten horizontalen Gentransfer ständig Informationen in die Bakterienzelle. Das befähigt die Bakterien, sich an verschiedene Lebensräume anzupassen, indem das eingefügte Genmaterial sie zum Beispiel gegen chemischen Stress feiert oder die Gemeinschaft stabilisiert. Zu-



dem verbessern die Phagen die Energieaufnahme ihrer Wirte. »Vielleicht nehmen Viren im menschlichen Stoffwechsel eine Schlüsselrolle dadurch ein, dass sie die Bakterien beeinflussen«, so Ogilvie.

Phagen können auch Informationen in schlechten Zeiten konservieren, indem sie ein Reservoir für Bakteriengene bieten. In Mäuseversuchen wurde beispielsweise gezeigt, dass sich während einer Antibiotikatherapie Gene in Phagen anreicherten, die Resistenzen verleihen und auch die Wiederbesiedlung möglich machten. Das Virom hilft damit nicht allein den gutartigen Bakterien: Es bewahrt den Menschen zudem vor den Nebenwirkungen einer Antibiotika-Kur.

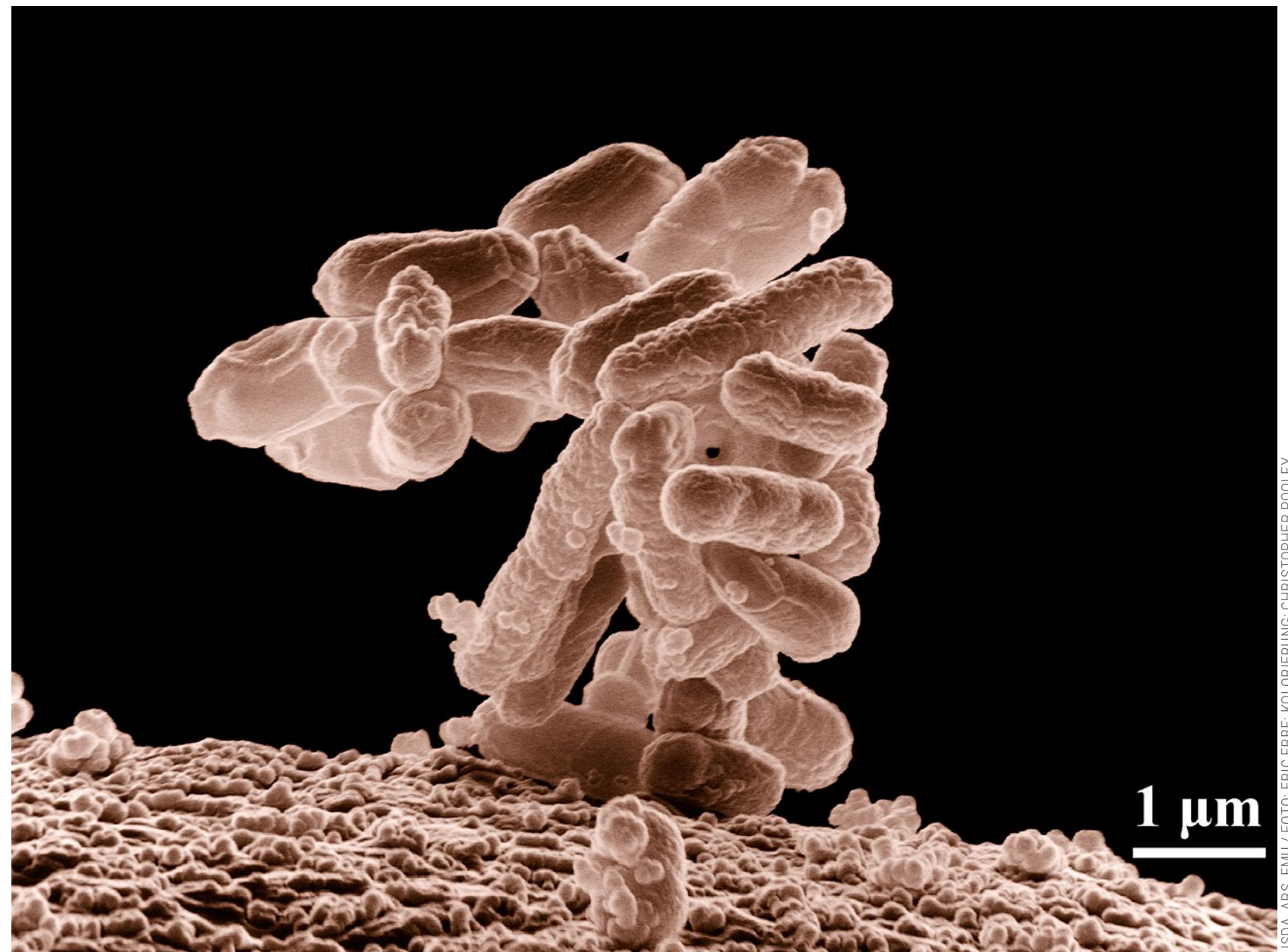
Man weiß außerdem, dass Phagen direkt mit dem Menschen kooperieren. Sie sitzen auf der Darmschleimhaut und ge-

hen mit Bakteriziden gegen pathogene Keime vor. »Bereits im Darm von Neugeborenen sorgen solche Phagen möglicherweise dafür, dass sich eine gesunde Flora bilden kann«, meint Adam Wahida, angehender Mediziner an der RWTH Aachen. Doch die Gabe der Informationsübermittlung kann

für den Menschen auch gefährlich sein. Eventuell verstärken die Viren damit die Entwicklung, dass in Kliniken immer häufiger krank machende Keime gegen Antibiotika resistent sind. Wie eine französische Arbeitsgruppe kürzlich jedoch aufgedeckt hat, kommt dieser Effekt in der

## DARMFLORA UNTER DEM MIKROSKOP

Die Abbildung zeigt Bakterien der Art *Escherichia coli*, die häufig Bewohner der Mikroben-Community sind. Immer deutlicher wird, wie zentral die Rolle der Darmflora ist: Die Mikroben tauschen mit dem restlichen Körper wichtige Informationen aus.



USDA, ARS, EMU / FOTO: ERIC ERBE; KOLORIERUNG: CHRISTOPHER POOLEY

Realität wohl seltener vor als befürchtet. Trotzdem können Phagen unter widrigen Umwelteinflüssen das gemütliche Beisammensein aufgeben und die Bakterienzelle auflösen. Zuerst lassen sie sich von der Genmaschinerie im Zellkern vervielfältigen und zersetzen dann die Wirtszelle. Auch bei Krankheit befinden sich die Phagen in einem solchen Killer-Modus.

### Das fragile Gleichgewicht zwischen Viren und Bakterien

Der Mediziner Norman hat etwa beobachtet, dass dies bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen der Fall ist. [Leidet ein Mensch an Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa, verschiebt sich das Verhältnis von Bakterien zu Viren gewaltig](#): Die Virenzahl nimmt zu, die Bakterienvielfalt ab. Unklar ist dabei jedoch die Rolle der Viren. Sind sie Treiber oder bloß Statisten? Möglich wäre beispielsweise, dass die Bakterien unter schlechten Bedingungen im Darm leiden, absterben und so das virale Erbgut freigeben. Oder Phagen gelangen von außen in den Körper, etwa über die Nahrung, und führen so zu einem Ungleichgewicht. Drittens könnten sich zuerst die Viren vermehren, angespornt durch Gene oder einen un-

günstigen Lebensstil des Wirts, und dadurch mehr Bakterien abtöten. Klar ist, dass virale Nukleinsäuren und Bakterienfragmente, die bei der Virenvermehrung übrig bleiben, ihrerseits Entzündungsprozesse anstacheln. Auch ein Einfluss der Darmviren auf Übergewicht, Diabetes und Herzkrankheiten wird diskutiert. Kürzlich zeigte zudem eine Studie, [dass bei Aidskranken das Virom verändert ist](#). Weil Phagen sowohl das Darmmilieu stabilisieren als auch in Krankheitsgeschehen involviert sind, [betitelt der Aachener Wissenschaftler Wahida die Bakteriophagen als »janusköpfig«](#).

Bei gesunden Erwachsenen findet man vor allem die beiden Virengruppen Caudovirales und Microviridae. Allerdings variiert das Virom ebenso wie das Mikrobiom zwischen einzelnen Menschen erheblich. Studien, die über ein bis zwei Jahre liefen, zeigen, dass das einmal erworbene Miteinander von Bakterien und Viren in einer Person relativ stabil bleibt. »Durch Umzug oder Ernährungsumstellung scheint das Virom nur wenig beeinflussbar«, sagt die Kinderärztin Lori Holtz, die ebenfalls an der Washington University forscht.

Dagegen schwankt die Zusammensetzung der Virengemeinschaft in den zwei

Jahren nach der Geburt erheblich, wie Holtz in einer Studie mit acht gesunden Babys gezeigt hat. Bereits kurz nach der Geburt sind es vor allem die Phagen, die das Virom bilden. Dabei ist unklar, ob die gefundenen Viren bereits im Mutterleib oder erst bei der Geburt übertragen werden – oder ob sie vielleicht sogar durch die Ernährung oder andere Umweltfaktoren wie etwa Hausstaub in den kindlichen Darm gelangen.

### Prägung in der Kindheit

Holtz glaubt, dass die Lebensumstände in den ersten Jahren prägen, welche Bakterien und Viren letztendlich am besten miteinander harmonieren. »Diese Phase könnte auch über den Gesundheitszustand im Erwachsenenalter entscheiden«, so die Kinderärztin, »weil in diesem Zeitfenster das Immunsystem heranreift.« Auch Studien mit mangelernährten Kindern deuten darauf hin. Bei ihnen wird die Bildung eines gesunden Darmmilieus behindert; das Verhältnis zwischen Viren und Bakterien ist dann nicht so, wie es bei gleichaltrigen gesunden Kindern der Fall ist. Laut einer Studie vom vergangenen Jahr mit malawischen Kindern kann die Balance auch nicht



durch so genanntes »Ready-to-use therapeutic food«, etwa kalorienreiche Nussriegel, wiederhergestellt werden.

Neben Phagen der Darmbewohner besiedeln noch weitere seltsame Gäste die Blackbox Darm, zum Beispiel das Algen-Gigavirus und das Tabakmosaikvirus. Vermutlich gelangen diese mit der Nahrung in den Körper – allein in einem Gramm Salat sind 109 Viren zu finden. Weil diese Pflanzenviren im Darm keine günstigen Lebensbedingungen vorfinden, werden sie komplett wieder ausgeschieden und könnten theoretisch aufs Neue Pflanzen infizieren. Für den Menschen gelten sie bislang weder als schädlich noch als gesundheitsförderlich.

Anders die Gruppe der tierischen Viren wie Noro-, Masern- oder Herpesviren, die ebenfalls im Verdauungstrakt vorkommen. Auch diese scheinen nicht nur krank zu machen. Das belegt etwa eine Studie mit Mäusen aus dem Jahr 2014. Dabei hat Elisabeth Kernbauer, Mikrobiologin an der New York University, Mäuse mit Noroviren infiziert, mit Viren also, die Magen-Darm-Infekte auslösen. Die Nager hatten durch verschiedene Manipulationen eine veränderte Darmschleimhaut und litten an Immunde-

fekten. Doch erstaunlicherweise machten die Noroviren nicht noch kränker, sondern heilten das geschädigte Gewebe und die Immunzellen.

Auch andere Studien hatten zuvor das Gesundheitspotenzial der Viren aufgedeckt: So können Herpesviren bakterielle Infektionen verhindern. Zugleich wurde gezeigt, dass gutartige Viren im Darm das Immunsystem ständig in Quäntchen aktivieren, womit der Mensch gegen Attacken von pathogenen Viren gefeit ist. Sogar gegen Krebs scheinen bestimmte Viren vorzugehen. Trotzdem betonen die Forscher, man solle sich nicht absichtlich mit pathogenen Viren infizieren, um das Immunsystem zu stärken. Bei all den positiven Nachrichten darf man nicht vergessen: »Die Virom-Forschung steht erst am Anfang, und es sind noch viele Fragen offen«, sagt die britische Forscherin Ogilvie. In Zukunft könnten Viren vom Arzt verordnet, in Medikamenten verpackt, jedoch durchaus eine Rolle spielen.

Ein erstes Krebsmedikament mit gentechnisch veränderten Herpesviren ist Ende 2015 in den USA und wenig später auch in der EU zugelassen worden. Pharmafirmen prüfen Viren zudem als mögli-

che Verbündete im Kampf gegen pathogene, antibiotikaresistente Bakterien oder auch gegen Übergewicht. Dänische Wissenschaftler suchen zum Beispiel einen Phagencocktail, der die Darmflora so beeinflusst, dass übergewichtige Mäuse abnehmen. Die Bill & Melinda Gates Foundation [sieht das Virom indes als möglichen Helfer im Kampf gegen Mangelernährung und Infektionskrankheiten bei Kindern](#). So wird am University College Cork mit Geldern der Stiftung erforscht, wie Phagen gutartige Darmbewohner, etwa Bifidobakterien, unterstützen können, damit krankmachende Keime wie *Shigella* oder pathogene *Escherichia coli* keine Chance haben.

In Russland ist die Phagentherapie bereits seit vielen Jahren im Einsatz. In der EU müssten erst die Regularien geändert werden, [was kürzlich ein Expertenteam der European Medicines Agency \(EMA\) auch forderte](#). Bislang wird die Erforschung jedoch noch durch kognitive Blockaden in den Köpfen der Wissenschaftler behindert: »Phagen werden leider immer noch vor allem als Krankmacher gesehen«, so Wahida. ↩

(Spektrum.de, 17. Oktober 2016)





ÖKOLOGIE

# Die Katastrophe hinter Ebola

von Robert L. Dorit



Die Ebolaepidemie in Westafrika scheint eingedämmt. Was bleibt, sind die sozialen und ökologischen Verwerfungen, die sie erst ermöglichten.

**A**m ersten Weihnachtsfeiertag 2013 wurde der zweijährige Emile Ouamouno krank. Der Junge, der in dem kleinen Dorf Méliandou in Guinea lebte, hatte in den Wochen zuvor mit seinem Freund am Rand der Siedlung gespielt. Dabei hielten sich die beiden gelegentlich in der Nähe eines ausgehöhlten Baums auf. Niemand konnte ahnen, dass hier eine beispiellose Welle tödlicher Infektionen ihren Anfang nahm. Den Baum bewohnten tausende Fledertiere, darunter die weit verbreiteten, etwa mausgroßen Angola-Bulldoggfledermäuse (*Mops condylurus*). Eine von ihnen muss den kleinen Emile mit dem Ebolavirus infiziert haben, so dass der Erreger von seinem tierischen Wirt auf den Menschen übersprang.

Sechs Tage später starb der Junge. Er war das erste Opfer einer verheerenden Ebolaepidemie, die in den folgenden Monaten in Westafrika grassierte und vielerorts blanke Panik verursachte. Von allen 22 Ausbrü-

chen der Seuche, die seit 1975 dokumentiert worden sind, war dies mit Abstand der schlimmste. Schon 1995 hatte das Virus eine Spur des Todes in Zaire hinterlassen, als es 315 Menschen infizierte, von denen 254 starben. Die Epidemie jedoch, die 2014 um sich griff, übertraf dieses Ausmaß bei Weitem. Laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) hatten sich bis zum 15. November 2015 insgesamt 28 634 Menschen mit dem Ebolavirus infiziert; 11 314 von ihnen starben daran.

Warum dieser Ebolaausbruch so viel schlimmer war als alle zuvor, ist nicht abschließend geklärt. Der Verlauf einer Epidemie hängt von zahlreichen Umständen ab: biologischen, ökonomischen, kulturellen, politischen sowie schlicht zufallsbedingten. Vorangegangene Ebolawellen hatten zwar ganze Gemeinden ausgelöscht, waren aber immer auf wenige Dörfer begrenzt geblieben.

2014 lief das komplett anders. Ende Januar war die Infektion auf mehrere Mit-

AUF EINEN BLICK

## Krank wegen zerstörter Ökosysteme

- 1 Die **Ebolaepidemie 2014** in Westafrika war der schlimmste Ausbruch dieser Krankheit, der bisher verzeichnet wurde. Mehr als 11 000 Menschen starben.
- 2 Verschiedene Faktoren trugen dazu bei, dass die Infektionswelle so verheerend wütete. Eine große Rolle spielten die massiven **Umweltzerstörungen** in den betroffenen Regionen.
- 3 Auch künftig kann die Ebolaseuche wieder ausbrechen – oder eine andere, bisher unbekannte Infektionskrankheit. Um das zu verhindern, ist eine bessere **medizinische Infrastruktur** nötig sowie eine engere **Verzahnung von Umwelt- und Gesundheitspolitik**.

glieder von Emiles Familie übergesprungen und hatte sie getötet. Im Februar trat das Virus in Orten auf, die 80 Kilometer von Méliandou entfernt lagen – es war dorthin verschleppt worden von Pflegekräften und Trauernden, die an den Bestattungen der ersten Ebolaopfer teilgenommen hatten. Mitte März erkrankten bereits Menschen, die mehr als 160 Kilometer entfernt von jenem hohlen Baum lebten, an dem Emile gespielt hatte.

### Armut und Umweltzerstörung

Geografische Umstände verschärften die Lage noch zusätzlich. Das Dorf Méliandou liegt an der Nahtstelle dreier Länder: Guinea, Sierra Leone und Liberia. Alle drei gehören zu den ärmsten Staaten der Welt; zwei von ihnen haben jahrelange bewaffnete Konflikte hinter sich. Diese Umstände beschleunigten die Ausbreitung des Virus.

Zudem spielten ökologische Veränderungen eine bedeutende Rolle für das Ausmaß der Epidemie. Dass Emile und die infizierte Fledermaus überhaupt in Kontakt miteinander kamen und dass andere Menschen das Virus später großräumig verbreiteten, ist unter anderem das Ergebnis dramatischer Umweltzerstörungen. Méliand-



ou, einst umgeben von üppigen tropischen Wäldern, liegt heute in einer kahl geschlagenen Landschaft mit erodierten Böden. Der westafrikanische Regenwald Guineas, anerkannt als Gebiet besonderen Artenreichtums (»global biodiversity hotspot«), schrumpfte in den zurückliegenden Jahrzehnten auf 18 Prozent seiner ursprünglichen Größe. Emiles Heimatland hat seit Mitte der 1980er jedes Jahr etwa ein Pro-

### VIREN KENNEN KEINE GRENZEN

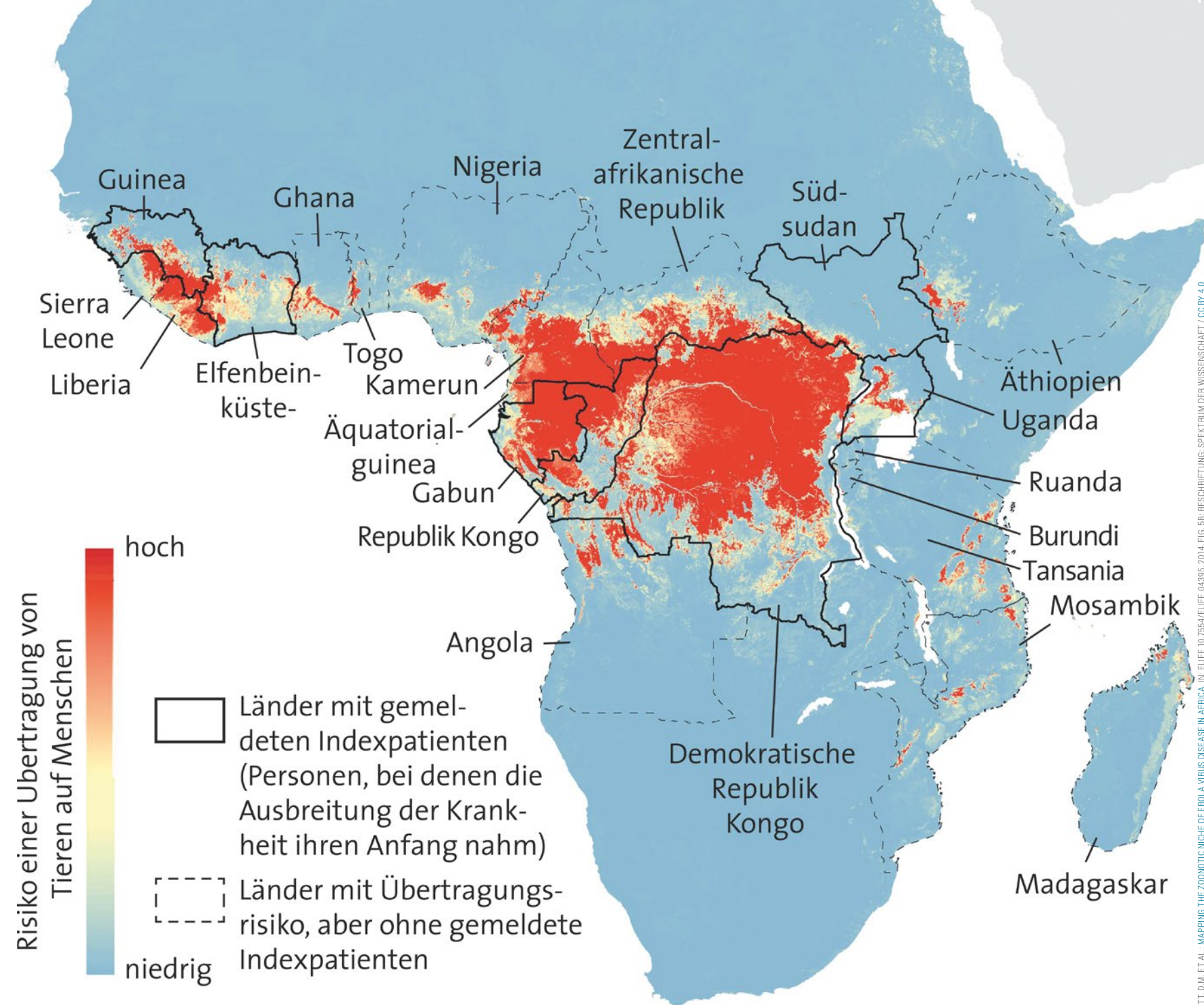
**Der Ebolaausbruch von 2014 führte vor Augen, wie schnell Epidemien politische und ökologische Barrieren überwinden können. Das Bild zeigt einen Grenzübergang zwischen Guinea, wo die Epidemie begann, und Sierra Leone, wohin sich ihr Schwerpunkt als Nächstes verlagerte.**



zent seiner Waldflächen verloren. In der Umgebung Méliandous war die Abholzung besonders dramatisch: Mehr als 80 Prozent der bewaldeten Flächen verschwanden und machten Ölpalmen- und Obstplantagen Platz.

Dass die aktuelle Ebolaepidemie gerade dort ihren Ursprung nahm, kann daher kaum überraschen. Fast alle dokumentierten Ebolaausbrüche ereigneten sich in Gegenden, in denen kurz vorher umfangreiche Abholzungen stattgefunden hatten. Solchen Landschaftsveränderungen müssen sich die Einwohner zwangsläufig anpassen. Auf der Suche nach Arbeit und während einer Epidemie auch auf der Suche nach medizinischer Versorgung, entfernen sie sich immer weiter von ihren Heimatdörfern. Anfang 2014, als das Virus bereits über dutzende Kilometer verschleppt worden war, hatten die nationalen Gesundheitsbehörden die steigenden Erkrankungszahlen noch nicht einmal bemerkt – geschweige denn den Erreger als Ursache identifiziert.

Wie alle Viren kann der Ebolaerreger nicht selbstständig überleben, sondern ist hierfür auf Wirtsorganismen angewiesen. Er bringt sie dazu, wichtige molekulare



## RISIKOGEBIETE FÜR EBOLA

**Modellrechnungen zeigen, in welchen afrikanischen Regionen das Risiko am höchsten ist, dass das Ebolavirus auf den Menschen überspringt. Die fraglichen Regionen sind rot gekennzeichnet. Das Modell berücksichtigt ökologische Parameter wie die Höhe über dem Meeresspiegel, die Verbreitung dreier Fledertierarten, die Vegetationsdichte, die Temperatur an der Erdoberfläche sowie die Verdunstungsrate. Die letzten vier Variablen hängen vom Grad der Entwaldung ab.**

Vorgänge seines Lebenszyklus für ihn auszuführen, einschließlich der Produktion neuer Viruspartikel. Welche Konsequenzen dies für den Wirt hat, hängt davon ab, welcher Spezies er angehört. Normalerweise befällt das Virus Fledertiere. Flughunde, die häufigsten Wirte, spüren kaum negative Auswirkungen: Anscheinend haben sie und der Erreger sich evolutionär gut aneinander angepasst. Je nach Untersuchung haben zwischen 10 und 40 Prozent der wild lebenden Flughunde schon einmal Kontakt mit Ebolaviren gehabt und zeigen eine kräftige Immunreaktion dagegen.

Doch sobald das Virus aus seinem angestammten Wirtsreservoir ausbricht und auf andere Säugetiere übergreift, wirkt es tödlich. Dabei kann es nicht nur Menschen, sondern auch andere Primaten befallen. In den Jahren 2002 und 2003 starben während einer Ebolaepidemie im Kongo fast 5000 Gorillas an der Infektion. Primaten sind keine natürlichen Wirte des Virus, und deshalb fehlt ihnen die evolutionär erworbene Fähigkeit, mit dem Erreger zu koexistieren. In diesem Licht betrachtet lässt sich der Ausbruch 2014 in Westafrika besser verstehen. Er war unter anderem deshalb so verheerend, weil Barrieren, die ihm nor-

malerweise im Weg stehen, größtenteils zerstört waren: Grenzen zwischen Fledertieren und Menschen, zwischen Méliandou und umgebendem Wald, zwischen intaktem Wald und zerstückelter Kulturlandschaft.

Während Fledertiere die Fähigkeit erworben haben, Ebolainfektionen unter Kontrolle zu halten, ist das Immunsystem des Menschen den Viren nicht gewachsen. Der Erreger befällt nämlich ebenjene Zellen unseres Körpers, die das Immunsystem vor fremden Eindringlingen warnen sollten. Ebola bringt diese Zellen zum Schweigen und kapert ihre Synthesemaschinerie. Die fremdgesteuerten Zellen produzieren daraufhin neue Viruspartikel, während das sonst so aufmerksame Immunsystem untätig bleibt. Erst nachdem zahlreiche virale Vervielfältigungszyklen durchlaufen sind, schlagen die infizierten Zellen Alarm, indem sie bestimmte Moleküle ausschütten, so genannte Zytokine.

Damit allerdings stürzen sie den Organismus erst richtig ins Chaos. Der Körper setzt auf den Alarm hin eine überschießende Immunreaktion in Gang, die Blutgefäße und Organe zerstört, oft mit tödlichen Folgen. Das Ebolavirus ist also deswegen so



»Fast allen dokumentierten Ebolaausbrüchen gingen umfangreiche Abholzungen voraus«



gefährlich, weil es die Immunreaktion des Körpers auf diesen selbst lenkt. Und genau darum fallen jene, die Erregern normalerweise am besten widerstehen – die Jungen und Gesunden –, der Krankheit sehr häufig zum Opfer.

Auf Grund bestimmter Traditionen, die in der ländlichen Bevölkerung Guineas verbreitet sind, überschritt die Epidemie rasch die Landesgrenzen. Sowohl familiäre als auch geschäftliche Bindungen führen zu ständigen gegenseitigen Besuchen, und das ermöglichte die rasche Verbreitung des Virus in der frühen Phase des Ausbruchs.

Selbst zwischen Lebenden und Toten gab es keine Barriere, die den Erreger wirksam behinderte. Während die meisten Viren nur von lebenden Wirten übertragen werden, ist das bei Ebola nicht der Fall. Körper von Erkrankten, die gestorben sind, bleiben bis zu sieben Tage nach dem Tod infektiös. Deshalb bergen rituelle Bestattungen der Opfer ein hohes Ansteckungsrisiko. Zu Beginn der Epidemie erkrankten nicht nur zahlreiche Pflegekräfte, die sich um die Patienten kümmerten, sondern auch etliche Familienangehörige und nahe Bekannte der Verstorbenen, die diese für die Beisetzung vorbereitet hatten. Das er-

schwerte die Eindämmung der Infektionswelle zusätzlich.

### **Der verfrühte Optimismus des 20. Jahrhunderts**

In der globalisierten Welt des 21. Jahrhunderts sind geografische Entfernungen viel weniger relevant als früher. Jede neu auftauchende Krankheit hat das Potenzial, sich rasch und weiträumig auszubreiten. Ein effektives Gegensteuern erfordert daher, Ausbrüche möglichst früh zu erkennen. Glück und Zufall spielen hierbei immer eine Rolle. Doch solange wir die ökologischen Rahmenbedingungen von Infektionswellen nicht ausreichend berücksichtigen, bleibt die Vorhersage der nächsten Epidemien ein pures Ratespiel. Der Ebolaausbruch fiel nicht vom Himmel, sondern begann inmitten einer menschengemachten Zone ökologischer Zerstörung.

Im zurückliegenden Jahrhundert waren manche Biologen so gut wie sicher, dass Infektionskrankheiten bald der Vergangenheit angehören würden. Ab Mitte der 1960er bis in die 1970er Jahre hinein ließen verbesserte Hygiene, erfolgreiche Impfprogramme und hochwirksame Antibiotika den Eindruck entstehen, man müsse

sich bald nicht mehr vor ansteckenden Keimen fürchten. Tatsächlich sanken sowohl die Häufigkeit von Infektionskrankheiten als auch die Zahl der durch sie verursachten Todesfälle dramatisch, insbesondere in den Jahren nach dem Zweiten Weltkrieg. Schrieb man diesen Trend in die Zukunft fort, erschien der Sieg über die Erreger als gewiss.

Doch leider war der Optimismus verfrüht. Schon bald tauchten erste antibiotikaresistente Bakterienstämme auf und stellten die Mediziner vor neue Probleme. In den frühen 1980er Jahren trat zudem mit dem Aidsvirus (HIV) ein bis dahin völlig unbekannter Krankheitserreger auf den Plan. Er verursachte die verheerendste Epidemie seit der Influenzapandemie von 1918, der so genannten Spanischen Grippe. Auch HIV war mehrfach von seinen natürlichen Wirten, nichtmenschlichen Primaten, auf den Menschen übergesprungen – und zwar stets in Regionen mit starkem Bevölkerungswachstum und massiven Eingriffen in die Umwelt. Als »Trittbrettfahrer« ökonomisch bedingter Migration eroberte HIV die Welt und etablierte sich dauerhaft in seinen neuen Wirten. Das Zeitalter der naiven Hoffnungen war vorüber: Es

setzte sich die Erkenntnis durch, dass Infektionskrankheiten ein unvermeidlicher Aspekt des Lebens sind.

### **Mehr Menschen, mehr Nutztiere, mehr Vireninfektionen**

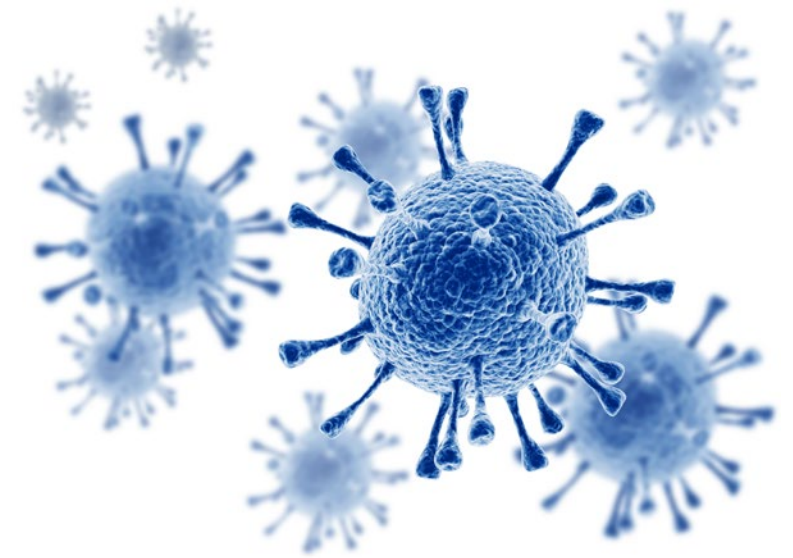
Aktuelle Prognosen von Mikrobiologen wirken durchaus beunruhigend. So hat die Rate, mit der neue und für den Menschen potenziell bedrohliche Viren entdeckt werden, in den zurückliegenden 60 Jahren nicht abgenommen. Wir müssen damit rechnen, bis zum Ende dieses Jahrzehnts auf 10 bis 40 weitere gefährliche Erregerspezies zu stoßen. Angesichts einer stetig wachsenden Weltbevölkerung birgt das beträchtliche Risiken. Selbst wenn man berücksichtigt, dass sich die Überwachungsmöglichkeiten immer weiter verbessern, wird die Zahl neu auftretender Infektionskrankheiten künftig steigen.

Dazu trägt auch die wachsende Anzahl von Haus- und Nutztieren bei, die den Erregern häufig als Zwischenwirte dienen, bevor sie auf den Menschen überspringen. Der kausale Zusammenhang zwischen Massentierhaltung und neuen Infektionskrankheiten mag nicht offensichtlich sein. Doch ist er eine unausweichliche Folge der

industrialisierten Landwirtschaft – und unterstreicht einmal mehr, wie wichtig es ist, neue Seuchen in einem ökologischen Kontext zu betrachten. Wanderungs- und Ausbreitungsbewegungen von Wirten, Zwischenwirten und Krankheitsüberträgern, verursacht von Eingriffen in die Umwelt, spielen eine zentrale Rolle im Infektionsgeschehen.

Jede Epidemie ist einzigartig, so auch der aktuelle Ebolaausbruch in Westafrika. Besondere zeitliche und räumliche Umstände erlaubten es dem Virus, in der menschlichen Bevölkerung Fuß zu fassen, und eine Serie von Fehleinschätzungen seitens lokaler Behörden und internationaler Organisationen begünstigten seine rapide Verbreitung. Meiner Ansicht nach offenbarte sich in dem Ausbruch jedoch, ebenso wie in praktisch allen anderen Epidemien der vergangenen 30 Jahre, unser zunehmend gestörtes Verhältnis zur übrigen belebten Welt.

Natürlich gehörten Krankheitserreger schon immer zur Biosphäre. Innerhalb eines funktionierenden Ökosystems jedoch regulieren sich ihre Auswirkungen von selbst. Die meisten Viren überdauern bei begrenztem Durchseuchungsgrad ihrer



»Krankheitserreger von Tieren haben heute öfter Gelegenheit, auf uns überzuspringen«



Wirtspopulationen, und die Wirte infizieren sich üblicherweise, ohne schwer wiegende Krankheitssymptome zu entwickeln. Wenn Erreger auftauchen, die sich plötzlich in der Bevölkerung verbreiten, dann in der Regel nicht deshalb, weil sie überraschend ihre Eigenschaften verändert haben – sondern weil wir die Grenzen ihrer natürlichen Nische niedergerissen haben.

Die meisten Krankheitserreger sind so eng an ihren natürlichen Wirt angepasst, dass sie nicht ohne Weiteres im menschlichen Organismus Fuß fassen können. Es kommt zwar ständig vor, dass Viren von einer Spezies auf eine andere überspringen, aber meist erweist sich dies als Sackgasse: Die Pathogene überleben in der neuen Wirtspopulation nicht dauerhaft. Wahrscheinlich schätzen Epidemiologen die Gefahr neuer Infektionskrankheiten deutlich zu niedrig ein, da sie viele fehlgeschlagene »Anläufe« von Keimen, Speziesgrenzen zu überwinden, überhaupt nicht bemerken.

Doch menschliche Aktivitäten haben zur Folge, dass die Erreger öfter Gelegenheit bekommen, auf uns überzuspringen – und entsprechend häufiger damit Erfolg haben. Wir sind in erheblichem Ausmaß in

die Lebensräume wilder Tiere eingedrungen, was diese mitsamt ihren Krankheitserregern dazu zwingt, in immer engerer Nachbarschaft zu uns zu leben. Emile wäre der infizierten Fledermaus wahrscheinlich nie begegnet, wenn nicht die Wälder rund um Méliandou so umfassend abgeholzt worden wären. Beinahe zwei Drittel der Infektionsleiden, die in den vergangenen 50 Jahren neu aufgetreten sind, waren ursprünglich Tiererkrankungen, und meist stammten die Erreger von Wild- und nicht von Nutztieren.

Die Barrieren, die Viren und Bakterien einst in ihren natürlichen Wirtspopulationen gefangen hielten, sind heute durchlässig geworden. Umfassende Entwaldung und Landwirtschaft bis in kaum noch urbar zu machende Gebiete hinein bringen Menschen und Wildtiere enger zusammen. Häufig sind die Einwohner solcher kargen Regionen bei eher schlechter Gesundheit und müssen weite Strecken zurücklegen, um an Fleisch zu kommen, mit dem sie ihren dürftigen Speiseplan aufwerten können. Und je öfter sie dabei in Kontakt mit wilden Tieren kommen, umso weniger lässt sich ein erfolgreiches Überspringen von Erregern vermeiden.

## **Wenn pathogene Mikroorganismen neue Lebensräume erobern**

In diesem Licht betrachtet sind neu auftretende Krankheitskeime nichts anderes als invasive Spezies. Welchen Verlauf ihre Invasion nimmt, hängt davon ab, wie stark die Biodiversität in ihrem Verbreitungsgebiet gelitten hat. Bei schwindender Vielfalt potenzieller Wirte bleiben am Ende nur noch Menschen und ihre Nutztiere als mögliche Ziele übrig. Die Annahme, dass der Rückgang der Biodiversität das Risiko neuer Erkrankungen erhöht, ist unter anderem in das so genannte Verdünnungseffektmodell (»dilution effect model«) eingeflossen. Dessen Ergebnisse stimmen gut überein mit Beobachtungsdaten zur Verbreitung verschiedener Pathogene, etwa Hanta- und Ebolaviren.

Auch bakterielle Infektionen lassen sich mitunter als invasiv beschreiben. Rund ein Fünftel der Infektionskrankheiten, die seit den 1980er Jahren neu aufgetreten sind, lassen sich auf antibiotikaresistente Bakterien zurückführen, die in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen immer häufiger vorkommen. Der übermäßige Gebrauch von Antibiotika dezimiert die Darmflora und öffnet damit Ein-

fallstore für krank machende Keime. Breitbandantibiotika zerstören das Ökosystem Darm ebenso, wie großflächige Abholungen das Ökosystem Wald zerstören. Beides führt zu einem instabilen, verwundbaren Zustand.

Wie die aktuelle Ebolaepidemie schmerzlich offengelegt hat, lassen unsere medizinischen Möglichkeiten noch sehr zu wünschen übrig. Es vergingen Wochen, bis organisierte Gegenmaßnahmen anliefen. Zu dem Zeitpunkt waren bereits hunderte Menschen mit Infizierten in Kontakt gekommen. Wir können es besser – aber nur, wenn wir uns eingestehen und unser Handeln danach ausrichten, dass wir selbst die Voraussetzungen für solche verheerenden Ausbrüche geschaffen haben. Immerhin haben sich die diagnostischen Methoden, die Computerunterstützung und die Möglichkeiten zur rechnerischen Modellierung in den vergangenen 15 Jahren dramatisch verbessert, wie die Ebolakrise zeigte: Die viralen Genome einiger der allerersten Patienten wurden binnen Wochen vollständig sequenziert und analysiert, was noch vor fünf Jahren unmöglich gewesen wäre.

Zum Zeitpunkt der Drucklegung dieses Artikels scheint der Ausbruch weitge-

hend unter Kontrolle. Am 7. November 2015 hat die WHO die Epidemie in Sierra Leone für beendet erklärt, nachdem mehr als 42 Tage lang kein neuer Fall mehr aufgetreten war. Das entspricht dem Doppelten der maximalen Inkubationszeit des Virus, die meist mit 2 bis 21 Tagen angegeben wird. In Liberia galt die Seuche seit dem 3. September 2015 als überwunden, das Land meldete allerdings im November neue Erkrankungen. Für Guinea wurden im Oktober und November 2015 nur noch vereinzelt Infektionen dokumentiert. Weitere Staaten, in denen die Krankheit auftrat, verzeichnen schon seit Ende 2014 keine Neuerkrankungen mehr. Die Welt atmet auf – erleichtert, dass sich die düsteren Prognosen von Millionen Ebola-fällen nicht bewahrheitet haben. Schon wendet sich die Aufmerksamkeit anderen Krisenherden zu. Die afrikanischen Länder, in denen die Seuche tobte, machen sich an den gesellschaftlichen und wirtschaftlichen Wiederaufbau. Doch das Ebolavirus ist nicht verschwunden: Es lauert weiterhin in Wildtierpopulationen und vielleicht auch in der Sperma- und Augenflüssigkeit von Menschen, die die Infektion überlebt haben.

Der aktuelle Ebolaausbruch lehrt, dass sich Epidemien um politische Grenzen ebenso wenig scheren wie um ethnische. Auch Entfernungen spielen kaum noch eine Rolle: Erreger können sich binnen Tagen rund um den Globus verteilen. Aufkommende Epidemien müssen also früher erkannt und rascher eingedämmt werden. Vor allem aber müssen wir uns darüber klar werden, dass Infektionswellen nicht einfach medizinische Krisen darstellen, sondern in großem Maß ökologisch bedingt sind. Öffentliche Gesundheit und Umweltpolitik sind untrennbar miteinander verbunden. ↩

(Spektrum der Wissenschaft, 1/2016)

Karesh, W. B. et al.: Ecology of Zoonoses:

Natural and Unnatural Histories. In: The Lancet 380, S. 1936-1945, 2012

Liu, J.: Finish the Fight against Ebola.

In: Nature 524, S. 27-29, 2015

Mari Saez, A. et al.: Investigating the Zoonotic Origin of the West African Ebola Epidemic.

In: EMBO Molecular Medicine 7, S. 17-23, 2015

Morse, S. S. et al.: Prediction and Prevention of the Next Pandemic Zoonosis.

In: The Lancet 380, S. 1956-1965, 2012





POST-EBOLA-SYNDROM

# Ebolas **zweiter Angriff**

von Seema Yasmin

Viele Überlebende der Ebolaepidemie von 2014 leiden heute unter Hirnfunktionsstörungen und anderen schweren Beeinträchtigungen. Die Gründe dafür sind vermutlich persistierende Ebolaviren und Überreaktionen des Immunsystems.



Josephine Karwah trat frisch entlassen aus der Ebolabehandlungsstation in Monrovia, der Hauptstadt Liberias, und streichelte ihren schwangeren Bauch. Nur zwei Wochen zuvor, im August 2014, war sie mit letzter Kraft in das weiße Zelt gehumpelt. Da hatte sie die Station bereits gekannt, denn ihre Mutter war hier gestorben und in einem weißen Leichensack fortgeschafft worden. Auch der Vater war dem Ebolafieber zum Opfer gefallen, ebenso Tante und Onkel. Josephine selbst jedoch lebte. Sie und ihr ungeborenes Kind hatten das Fieber überstanden und gehörten damit zu den 17 000 Überlebenden der Ebolaepidemie, die von 2014 bis 2016 in Westafrika wütete und 11 300 Menschen tötete – rund 40 Prozent der Infizierten. Für Josephine, die wieder in ihr Heimatdorf zurückkehrte, war klar, dass sie ihr Baby »Miracle«, Wunder, nennen würde.

Dann begann der Albtraum. Zurück zu Hause, eine Autostunde von Monrovia entfernt, wurde Josephine von den Bildern ihrer toten Familienmitglieder heimgesucht. Pochende Kopfschmerzen unterbrachen ihre nächtlichen Angstträume, und stechende Pein brannte in ihren Hüften und Knien, während sie versuchte, wieder ein-

zuschlafen. Tagsüber half sie ihrer älteren Schwester, Seife zu kochen, um diese auf dem Markt zu verkaufen. Doch es fiel ihr schwer, sich auf die Arbeit zu konzentrieren, denn ihr rechtes Auge tat weh, und durch das linke erschien die Welt wie hinter Wolken, als würde sie durch ein beschlagenes Brillenglas blicken. Wenn sie in die Geldwechselstube ging, kam sie mit falschen Beträgen wieder heim: Sie konnte sich nicht mehr erinnern, wie viele liberianische Dollar sie dabeigehabt hatte, als sie das Haus verließ.

Josephine ist eine von 1500 Ebolaüberlebenden in Liberia. Etliche leiden wie sie unter Gedächtnisverlust, Gelenk- und Mus-

kelschmerzen sowie Augenproblemen. Im Februar 2016 berichtete der liberianische Epidemiologe Mosoka Fallah während einer Tagung in Boston über die bisher größte Studie mit Ebolaüberlebenden. Seinen vorläufigen Daten zufolge sehen sich mehr als die Hälfte jener, die das Fieber überstanden haben, mit Muskel- und Gelenkproblemen konfrontiert. Zwei Drittel sind von neurologischen Störungen betroffen, und rund 60 Prozent klagen ein Jahr nach der Erkrankung über Augenkomplikationen. Zwar hat die Weltgesundheitsorganisation WHO den öffentlichen Notstand in Westafrika im März 2016 für beendet erklärt, doch nun manifestiert sich bei zahlreichen Men-

#### AUF EINEN BLICK

### Spätfolgen der Seuche

- 1 Offiziell ist die Ebolaepidemie in Westafrika beendet. Sie hinterlässt 17 000 Überlebende, von denen mehr als die Hälfte am Post-Ebola-Syndrom leiden.
- 2 Eine liberianische Studie mit Überlebenden hat ergeben, dass etliche von ihnen Augenprobleme, Muskel- und Gelenkschmerzen und neurologische Störungen haben.
- 3 Menschen, die als geheilt und symptomfrei gelten, müssen befürchten, dass die Krankheit zurückkehrt. Zudem sehen sie sich vielfach sozialer Isolation ausgesetzt.



schen das, was die Ärzte Post-Ebola-Syndrom nennen.

Das Krankheitsbild war schon vorher beschrieben worden. Nach kleineren Ebolaausbrüchen in Ost- und Zentralafrika, die seit den 1990er Jahren immer wieder einmal aufflammten, hatten Überlebende an schmerzenden Gelenken, Muskeln und beeinträchtigtem Sehvermögen gelitten – oft so schwer wiegend, dass sie nicht mehr arbeiten konnten. Dabei hatte es sich jedoch um begrenzte Infektionswellen gehandelt mit relativ wenigen Betroffenen. Die Ebolaepidemie 2014 in Westafrika hingegen ließ 17 000 Überlebende zurück, die nun dem Risiko eines Post-Ebola-Syndroms ausgesetzt sind. Mediziner und Patienten wissen: Die Sache ist nicht vorbei.

Fallahs Büro befindet sich am Ende eines langen Korridors im John F. Kennedy Medical Center in Monrovia. Der Harvard-Absolvent, aufgewachsen in einem von Liberias größten Slums, gehörte zu einem Team, das während der westafrikanischen Ebolaepidemie sowohl Behandlungs- als auch Impfansätze testete. Daraus entwickelten sich seine Studien mit Überlebenden.

Die US-Gesundheitsbehörde National Institutes of Health (NIH) und das liberia-

nische Ministerium für Gesundheit und soziale Fürsorge hatten 2014 ein gemeinsames Projekt ins Leben gerufen, die Partnership for Research on Ebola Vaccines in Liberia (»Prevail«, Partnerschaft zur Erforschung von Ebolaimpfstoffen in Liberia). Doch just als die ersten Tests zur Sicherheit des Impfstoffs abgeschlossen waren, ebte die Epidemie in Liberia ab. Die Zahl der Ebolaneuinfektionen fiel auf einen viel niedrigeren Stand als erwartet, daher wurde die erste Studie, Prevail I, deutlich reduziert. Es sollten jetzt nur noch die Sicherheit des Impfstoffs und die Immunreaktion auf die Impfung untersucht werden, aber nicht mehr die Schutzwirkung gegenüber einer Ebolainfektion.

Die Wissenschaftler, die an Prevail mitarbeiteten, widmeten sich nun verstärkt den Nachwirkungen der Ebolaepidemie. Denn aus ganz Westafrika trafen Berichte von Überlebenden ein, die sich körperlichen und psychischen Problemen ausgesetzt sahen. Fallah wurde zum Studienleiter in Liberia ernannt und verlagerte seinen Forschungsschwerpunkt hin zu Patienten, die das Fieber überstanden hatten.

Der Epidemiologe ließ Teile des Kennedy Medical Centers umbauen und die not-

wendige Infrastruktur für die Untersuchung von Ebolaüberlebenden schaffen. Vor seinem Büro und den ganzen Flur hinauf saßen fortan Frauen und Männer, die auf einen Arzttermin warteten. Seit Juni 2015 haben sich mehr als 1000 von den 1500 Betroffenen im Land dazu entschlossen, an der Studie teilzunehmen. Ihr Gesundheitszustand wird fünf Jahre lang halbjährlich untersucht. Dabei soll jeder Teilnehmer vier Freunde oder Verwandte mitbringen, die mit ihm in engem Kontakt stehen, sich aber nicht infiziert haben. Fallah hofft auf diese Weise, mehrere tausend Personen zu rekrutieren, die als Kontrollgruppe dienen und den Forschern helfen können, die für das Post-Ebola-Syndrom typischen Symptome zu erkennen.

Als Fallah im Februar 2016 die ersten Studienergebnisse vorstellte, zeichneten die Zahlen ein düsteres Bild: 60 Prozent der Teilnehmer berichteten über Augenprobleme, 53 Prozent über Muskel- und Gelenkschmerzen und 68 Prozent über neurologische Störungen. Letztere begann Fallahs Team eingehender zu untersuchen. Bei einem Neurologentreffen im April 2016 berichteten die Wissenschaftler, dass nahezu drei von vier Ebolaüberlebenden über

Kopfschmerzen klagen, ebenso viele mit einer Depression kämpfen, und bei gut jedem zweiten Gedächtnisstörungen beziehungsweise eingeschränkte Gehfähigkeit auftreten. Bei jedem vierten bis fünften Überlebenden waren Veränderungen der Sehfähigkeit zu verzeichnen. Sie gingen bei zahlreichen Betroffenen einher mit einer Uveitis, einer Entzündung der mittleren Augenhaut. Die Sehstörungen zogen schon

bald Fallahs besondere Aufmerksamkeit auf sich. Bei der Lektüre früherer Berichte, die bis in die 1990er Jahren zurückgingen, stieß er auf viele ähnliche Beschreibungen. Nach einem Ebolaausbruch im Kongo 1995 beispielsweise hatten Ärzte 20 Überlebende untersucht, einige davon mehr als zwei Monate nach der Infektion. Vier berichteten über Augenschmerzen, übermäßige Lichtempfindlichkeit, verminderte Sehschärfe

und Entzündungen der Augenhaut. Nach einem weiteren Ausbruch in Uganda 2007 wurden 49 Überlebende mehr als zwei Jahre lang beobachtet. Bei etlichen von ihnen traten neben Gedächtnisausfällen, Gelenkschmerzen, Schlafstörungen und Hörverlusten auch verschwommenes Sehen und Schmerzen hinter den Augen auf.

In einer neueren Studie mit acht Ebola-patienten, die an US-Kliniken behandelt worden waren, hatten sämtliche Teilnehmer gesundheitliche Probleme – und zwar noch vier Monate nach der Entlassung. Sechs litten an psychischen Symptomen wie Depressionen, Angstzuständen und Gedächtnisstörungen, und fünf klagten über Augenpein und vermindertes Sehvermögen. Es gab keinen Zweifel mehr, dass das Post-Ebola-Syndrom tatsächlich existiert. Doch die verfügbaren Daten erlaubten keinen Aufschluss darüber, wie das Virus die Beschwerden hervorruft. Mit einer ähnlich unklaren Situation hatten sich Ärz-



#### AFRIKANER VOR APOTHEKE

**Josephine Karwah aus dem Dorf Smell No Taste bei Monrovia überlebte das Ebolafieber, leidet nun aber am Post-Ebola-Syndrom.**



te schon beim HI-Virus auseinandersetzen müssen. In den 1980er Jahren versuchten sie dessen Wirkung zu verstehen, indem sie sich auf Erkenntnisse über andere Viruserkrankungen stützten. Das Gleiche tun sie jetzt bei Ebola, sagt Avindra Nath, Neurologe und Wissenschaftler an den NIH, der eng mit Fallah zusammenarbeitet. Nath hat fast drei Jahrzehnte damit verbracht, Infektionen des Gehirns zu erforschen. Zwar ist Ebola kein Retrovirus wie HIV, doch der Neurologe ist davon überzeugt: Viele Jahre HIV-Forschung haben den Erkenntnisgewinn darüber, wie Ebola auf das Nervensystem wirkt, erheblich beschleunigt. »Viele, die sich aktuell mit Ebola befassen, haben das zuvor mit HIV getan. Wir bauen jetzt auf unseren Erfahrungen auf und passen unsere Techniken an das neue Arbeitsgebiet an«, erläutert er.

Nath fragt sich, ob die neurologischen Symptome bei Ebolaüberlebenden von der Virusinfektion selbst stammen oder auf Reaktionen des Immunsystems zurückzuführen sind. Zum Vergleich: HIV befällt Immunzellen namens Makrophagen, die daraufhin im Gehirn Zytokine freisetzen – kleine Signalproteine, die auf Nervenzellen toxisch wirken können. Studien an Affen

haben ergeben, dass auch Ebolaviren Makrophagen infizieren und dabei bisweilen einen massiven »Zytokinsturm« auslösen. Zytokine dienen als Botenstoffe, die Entzündungsreaktionen dirigieren und die Durchblutung erhöhen können. Ihre Freisetzung in großen Mengen kann im gesamten Körper zu Blutungen (Hämorrhagien) beitragen, auch im Gehirn, was die Gedächtnisprobleme, Kopfschmerzen und Bewegungsstörungen erklären könnte, die bei Ebolaüberlebenden auftreten.

Der Blick auf wieder andere Viren erlaubt vielleicht, den extremen Erschöpfungszustand (»Fatigue«) zu verstehen, der zahlreiche Betroffene befällt. So kämpfen 25 Prozent der Patienten, die am Denguefieber erkrankt waren, und fast 40 Prozent derer, die eine Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus erleiden, nach überstandener akuter Krankheit mit Fatigue. Auch hier könnten entzündungsfördernde Zytokine die Ursache sein. Sie wirken auf Rezeptoren im Gehirn und können so Appetitlosigkeit sowie Schwäche auslösen.

Gelenkschmerzen gehören zu den häufigsten Symptomen nach überstandenem Ebolafieber. Beispielsweise klagten in einer Studie mit Überlebenden des Aus-

bruchs 1995 im Kongo zwei von drei Betroffenen darüber – und dies zwei Jahre nach der Infektion. Warum? Bestimmte Proteine, die an der Immunreaktion mitwirken, könnten verklumpen und sich dann in Hüft- oder Schultergelenken ansammeln, wo sie die Gelenkschleimhaut reizen und Schwellungen verursachen. Andere Komponenten des Immunsystems, etwa Antikörper, tragen vielleicht ebenfalls dazu bei und eignen sich deshalb möglicherweise als Ersatzmarker für Gelenkprobleme. Nach dem Ausbruch im Kongo hatten jene Überlebenden, die unter schmerzenden Gelenken litten, höhere Antikörperspiegel. Ihre Pein könnte noch von anderen Proteinen mitverursacht worden sein: D-Dimeren, kleinen Proteinfragmenten, die sich von Blutgerinnseln lösen und bei verschiedenen anderen Infektionskrankheiten mit Gelenksbeschwerden während der Genesung in Verbindung gebracht werden. So hatten Patienten, die nach einer Ansteckung mit dem Bakterium *Neisseria meningitidis* über schmerzende Gelenke berichteten, hohe Konzentrationen von D-Dimeren im Blut. Bei Ebolaüberlebenden wurde dieser Zusammenhang noch nicht untersucht.

Auch bei den Augenkomplikationen nach überstandem Ebolafieber halten Experten eine Beteiligung des Immunsystems für wahrscheinlich. Besonders beunruhigend ist jedoch der Verdacht, das Virus könne sich im Auge vermehren, nachdem es aus dem Blut längst verschwunden ist. Der Augapfel könnte den Erregern demnach als Versteck dienen, in dem sie sich den Angriffen des Immunsystems entziehen. Hierfür gibt es empirische Belege. Im September 2014 beispielsweise erkrankte der amerikanische Arzt Ian Crozier während eines Einsatzes in Sierra Leone an Ebola. Weniger als zwei Monate, nachdem er aus einem US-Krankenhaus entlassen worden war, begann sein linkes Auge zu schmerzen und sich von blau nach grün zu verfärben. Als die behandelnden Ärzte mit einer Kanüle Material aus dem Augennern entnahmen, fanden sie darin mehr Virusexemplare als im Blut während der akuten Fieberphase.

Der Augapfel ist wohl nicht der einzige Rückzugsort des Ebolavirus. Auch die Hoden, das Zentralnervensystem und die Gelenkknorpel könnten dazugehören. Jedenfalls dienen sie mehreren anderen Pathogenen als Zuflucht, darunter HIV. Weil diese

Körperregionen anfällig sind für Kollateralschäden, sobald das Immunsystem gegen Eindringlinge mobil macht, verfügen sie zum Schutz vor starken Entzündungsreaktionen über Moleküle, die Immunreaktionen unterdrücken, sowie über physische Barrieren, die Immunzellen aufhalten. Dies macht sie freilich auch zu sicheren Zonen für Viren. Erreger, die dort ausharren, haben möglicherweise dafür gesorgt, dass die schottische Krankenschwester Pauline Cafferkey ein Jahr nach der Erstinfektion erneut erkrankte – und zwar zu einem Zeitpunkt, als bereits neun Monate lang keine Ebolaviren mehr in ihrem Blut nachgewiesen worden waren.

Falls der Erreger auch in den Hoden überdauert, wäre dies eine mögliche Erklärung dafür, warum er bei einigen Überlebenden noch Monate nach dem Abklingen der Symptome im Sperma auftritt. Bei Beginn des Ausbruchs in Westafrika empfahl die WHO den Genesenden, nach dem ersten negativen Bluttest mindestens drei Monate lang nur kondomgeschützten Geschlechtsverkehr zu haben. Diese Empfehlung beruhte auf Daten zum Ebolaausbruch 1995 im Kongo. Damals war das Virus noch 82 Tage nach dem Auftreten der ersten Symptome (und

rund 60 Tage nach der Entlassung aus dem Krankenhaus) im Sperma von Betroffenen gefunden worden.

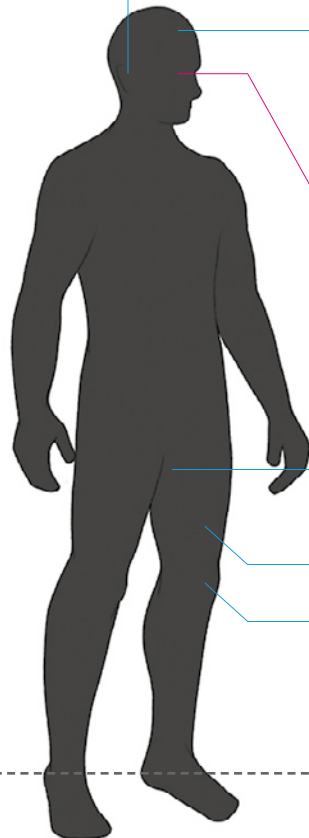
Während der westafrikanischen Epidemie von 2014 bis 2016 jedoch gab es Überlebende, in deren Samenflüssigkeit die Erreger wesentlich länger nachweisbar waren: teils mehr als ein Jahr nach der akuten Krankheitsphase. Bei der Konferenz in Boston bestätigte Fallah diese Beobachtungen. Er berichtete sogar über liberianische Patienten, deren Sperma noch 18 Monate nach dem Fieberschub Viren enthielt. Bei einigen Männern verschwand der Erreger zunächst aus der Samenflüssigkeit, tauchte jedoch binnen eines Jahres wieder darin auf. Die WHO ist jetzt dazu übergegangen, männlichen Ebolaüberlebenden ein Jahr lang nur geschützten Geschlechtsverkehr zu empfehlen, ebenso regelmäßige Untersuchungen des Spermas.

In seinem Büro in Monrovia verwahrt Fallah die Patientenakte einer Frau, deren Sohn im November 2015 an Ebola starb. Die Familie berichtete, keinen Kontakt zu Erkrankten oder Überlebenden gehabt zu haben. Fallah vermutet jedoch, die Mutter habe mit einem Überlebenden Geschlechtsverkehr praktiziert, sei dabei unbemerkt mit



# Das Post-Ebola-Syndrom

Mehr als jeder zweite Ebolaüberlebende, der das Fieber überwunden hat, leidet unter ernststen Beeinträchtigungen. Das ergab eine Studie mit mehr als 1000 von insgesamt 1500 bestätigten Überlebenden in Liberia. Das Spektrum der Beschwerden reicht von neurologischen Störungen bis zu Muskelschmerzen. Ärzte vermuten, das Virus könnte sich nach dem Abklingen der akuten Krankheitsphase in Körperregionen verstecken, in denen wenig Immunzellen patrouillieren – etwa im Augapfel. Möglich erscheint auch, dass die anfängliche Immunreaktion auf den Virusbefall zu Entzündungen führt, die dann die Organe schädigen. Besonders häufig betroffen sind die Augen: Etwa 60 Prozent der Patienten berichten über Augenschmerzen und beeinträchtigtes Sehvermögen.



**Ohr:** vollständiger oder teilweiser Hörverlust, Tinnitus

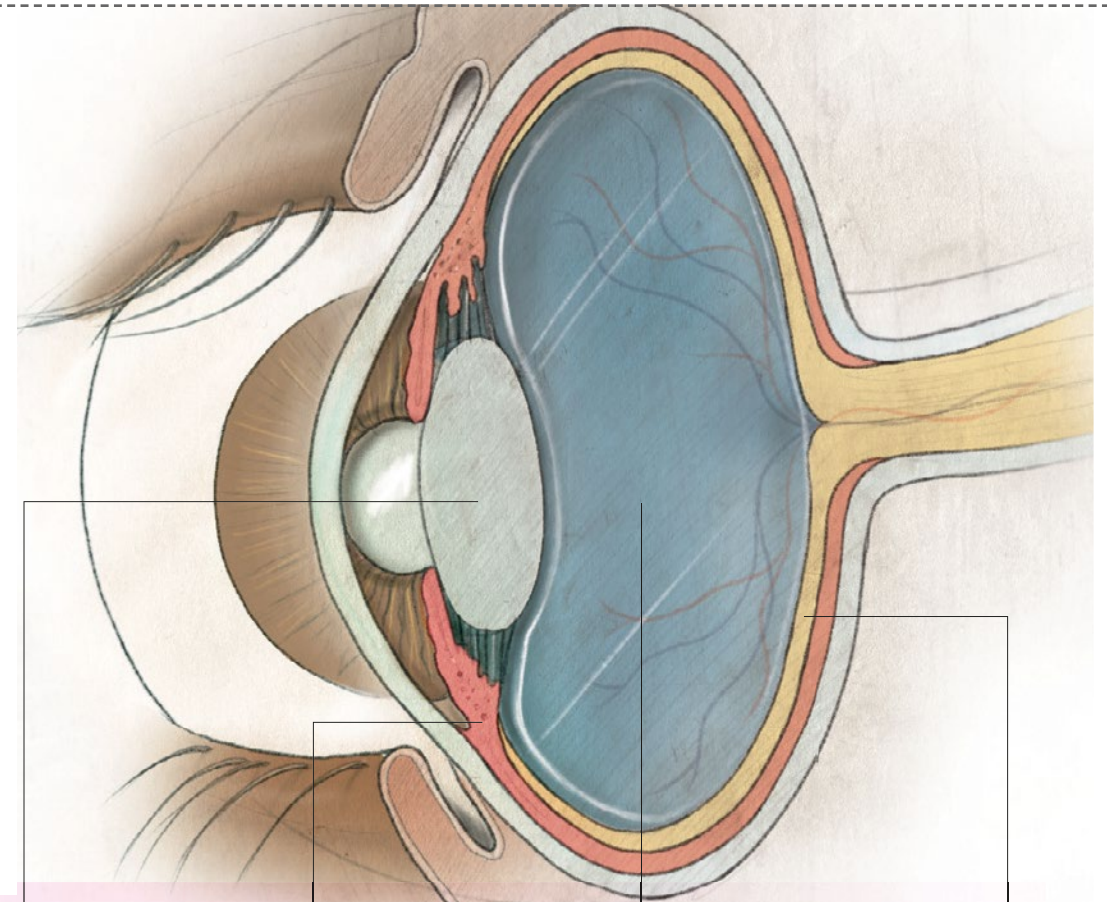
**Gehirn:** Kopfschmerzen, Bewegungsstörungen ähnlich wie bei Parkinsonkrankheit, Gedächtnisausfälle, kognitive Defizite, extreme Erschöpfung, Angststörungen, Depressionen, Schlafprobleme  
möglicher Rückzugsort der Viren

**Augen:** möglicher Rückzugsort der Viren

**Hoden:** möglicher Rückzugsort der Viren

**Muskeln:** Schmerzen

**Gelenke und Gelenkknorpel:** Schmerzen  
möglicher Rückzugsort der Viren



## Linse

Trübungen (Katarakte) vor allem im vorderen Teil der Linse, verschwommene Wahrnehmung, Verlust der Sehfähigkeit, beeinträchtigtes Dämmerungssehen, Wahrnehmung von Halos um Lichtquellen

## Glaskörperflüssigkeit

lokale Trübungen auf Grund von Eiweißaggregaten und Schwebstoffen

## Mittlere Augenhaut

Schwellung, Augerötung, Schmerzen, Lichtempfindlichkeit, verschwommenes und beeinträchtigtes Sehen, »fliegende Mücken« (Mouches volantes)

## Retina (Netzhaut)

Ablösung, veränderte Pigmentierung, Entzündungen, partieller Sehverlust oder Blindheit, beeinträchtigtes Dämmerungssehen, Lichtempfindlichkeit, Wahrnehmung von Blitzen oder Punkten und Flecken

Ebola infiziert worden und habe die Krankheit an den Sohn weitergegeben. Schon zuvor, im März 2015, war der Epidemiologe mit dem Fall einer wahrscheinlich sexuell übertragenen Ebolainfektion befasst gewesen. Eine Frau, die der Krankheit erlag, hatte mit einem Mann Verkehr gehabt, der sechs Monate vorher aus einer Ebolabehandlungsstation entlassen worden war. Zwar fanden sich in Blutproben des Mannes keine Spuren des Virus, doch seine Spermaprobe war positiv.

All das bedeutet: Der Erreger kann nach dem Abklingen der Krankheitssymptome weiterhin im Körper vorkommen – und das sogar, wenn er im Blut nicht mehr nachweisbar ist. Ebola schlummert in vermeintlich gesunden Menschen, kann reaktiviert werden, erneut Symptome verursachen und die Betroffenen auch wieder ansteckend machen. Das Genom des Virus oder Teile seiner RNA in Körperflüssigkeiten von Überlebenden nachzuweisen, ist freilich noch nicht damit gleichzusetzen, dass sie das Virus auf andere übertragen können, betont Fallah. Er sieht eine große Gefahr: Die neuen Erkenntnisse über die Fähigkeiten des Erregers könnten dazu führen, die Überlebenden zu stigmatisieren. »Es ist

schon schlimm genug, am Post-Ebola-Syndrom zu leiden, das wir bisher kaum verstehen«, sagt er, »doch unerträglich wird es, wenn man zusätzlich noch isoliert wird.«

Wie begründet seine Befürchtungen sind, zeigt die Geschichte Josephine Karwahs. Einige Tage, nachdem sie die Krankenstation in Monrovia verlassen hatte, wachte sie nachts wieder einmal auf, diesmal wegen schmerzhafter Bauchkrämpfe. Kurz darauf hatte sie einen Blasensprung. Zusammen mit ihrer Schwester Ophelia versuchte sie, telefonisch einen Krankenwagen zu rufen – erhielt aber die Auskunft, es sei keiner verfügbar. Sie nahm Kontakt zu einem Radiosender in Monrovia auf und bat um Beistand, doch niemand kam. Fünf Uhr morgens stolperte sie auf die Straße, in der Hoffnung, dort Hilfe zu finden. Als sie panisch schrie, kamen einige Frauen aus den Häusern gelaufen, doch niemand wollte sich einer Ebolaüberlebenden nähern. Josephine fiel mit dem Rücken gegen eine Mauer und spürte das Baby zwischen ihren Beinen. Sie presste, stöhnte und brachte ihr Kind zur Welt. Aber Miracle atmete nicht. Keiner half der jungen Mutter; schließlich trat ihr Bruder heran, nahm das tote Neugeborene an sich und wickelte es zusammen

mit der Plazenta in ein Handtuch, in dem es später beerdigt wurde.

So viele Fragen quälen Josephine. War Miracle von dem Virus getötet worden, oder starb das Kind, weil keiner geholfen hatte? Lauert das Virus immer noch in ihr, und wird es, wenn sie noch einmal schwanger wird, auch ihre künftigen Babys töten? Wenn Josephine im Rahmen der Überlebensstudie im Kennedy Medical Center erscheint, stellt sie Fallah diese Fragen. Er befürchtet, auch die Gebärmutter könne dem Virus als sicherer Rückzugsort dienen. Vielleicht kehrt der Erreger eines Tages von dort zurück und bedroht nicht nur die junge Frau, sondern auch andere Menschen. Es ist auch möglich, dass der soziale Stress, dem Josephine als Ebolaüberlebende ausgesetzt ist, ihr Kind umgebracht hat. Wenn man von allen gemieden wird, nicht einmal Geld bezahlen kann, ohne es in Tücher einzuwickeln, der Geliebte sich abwendet – was macht das körperlich mit einem selbst und dem ungeborenen Kind? All das geht Fallah durch den Kopf, als er sagt: »Ich weiß es nicht. Wir werden versuchen, es herauszufinden.« ↩

(Spektrum der Wissenschaft, 11/2016)





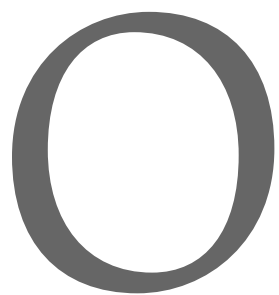
EVOLUTION

# Der Ursprung des **Lassafiebers**

von Jan Osterkamp

Lassafieber ist nicht tödlich wie Ebola und auch nicht ganz so ansteckend. Offenbar verpasste das Virus einen unheilvollen Entwicklungsschritt, seit es vor 1000 Jahren entstand.





b Ebola oder HIV: Wann, wie und warum Viren im Lauf der Evolution zur Gefahr werden, ist oft nicht einfach herauszufinden.

Durch Sequenzanalysen ist es Forschern gelungen, Ursprung und Entwicklungsgeschichte des Lassavirus aufzuklären. Der Fiebererreger, ein Ebolaverwandter, infiziert jährlich einige hunderttausend Menschen und sorgt meist für grippeähnliche Symptome. Rund 20 Prozent der Betroffenen erkranken jedoch sehr schwer, und es kommt im fortgeschrittenen Stadium zu inneren Blutungen; rund 5000 Patienten sterben jährlich. Damit ist der Erreger weniger gefährlich als Ebola, er kann aber auch von Mensch zu Mensch springen und kursiert in Afrika im natürlichen Reservoirwirt **Natal-Vielzitzenmaus**.

Analysen des Erbguts von Lassaviren aus Nagern und Patienten zeigen nun, dass der älteste gemeinsame Vorfahre aller heutigen Erreger wohl vor rund 1000 Jahren auf dem Gebiet des heutigen Nigeria entstanden ist. Tatsächlich stammt aus Nigeria auch der erste bekannte Lassapatient: Er infizierte sich dort 1969. Wahrscheinlich vor 400 Jahren begann das zur gefährli-

chen Form mutierte Virus sich aber auch schon weiter über Westafrika zu verteilen, etwa ins heutige Kerngebiet der Ebolaepidemie um Guinea, Liberia und Sierra Leone. Dabei passte sich der Erreger immer besser an seinen Säugetierwirt an.

Die Genanalysen verschiedener Stämme zeigen auch, dass sich heute neue Lassafälle sehr oft nicht durch eine Ansteckung von Mensch zu Mensch ereignen. Stattdessen infizieren sich Patienten häufiger an Virusstämmen aus Spitzmäusen. Diese scheiden Viren in Kot und Urin aus, was bei mangelhafter Hygiene für Menschen gefährlich wird. Immerhin zeigt das Ergebnis, warum sich Lassafieber nicht epidemieartig wie Ebola ausbreitet – die Ansteckungsgefahr durch infizierte Menschen scheint gering.

(Spektrum.de, 14. August 2015)

Spektrum  
der Wissenschaft

KOMPAKT

FÜR NUR  
€ 4,99

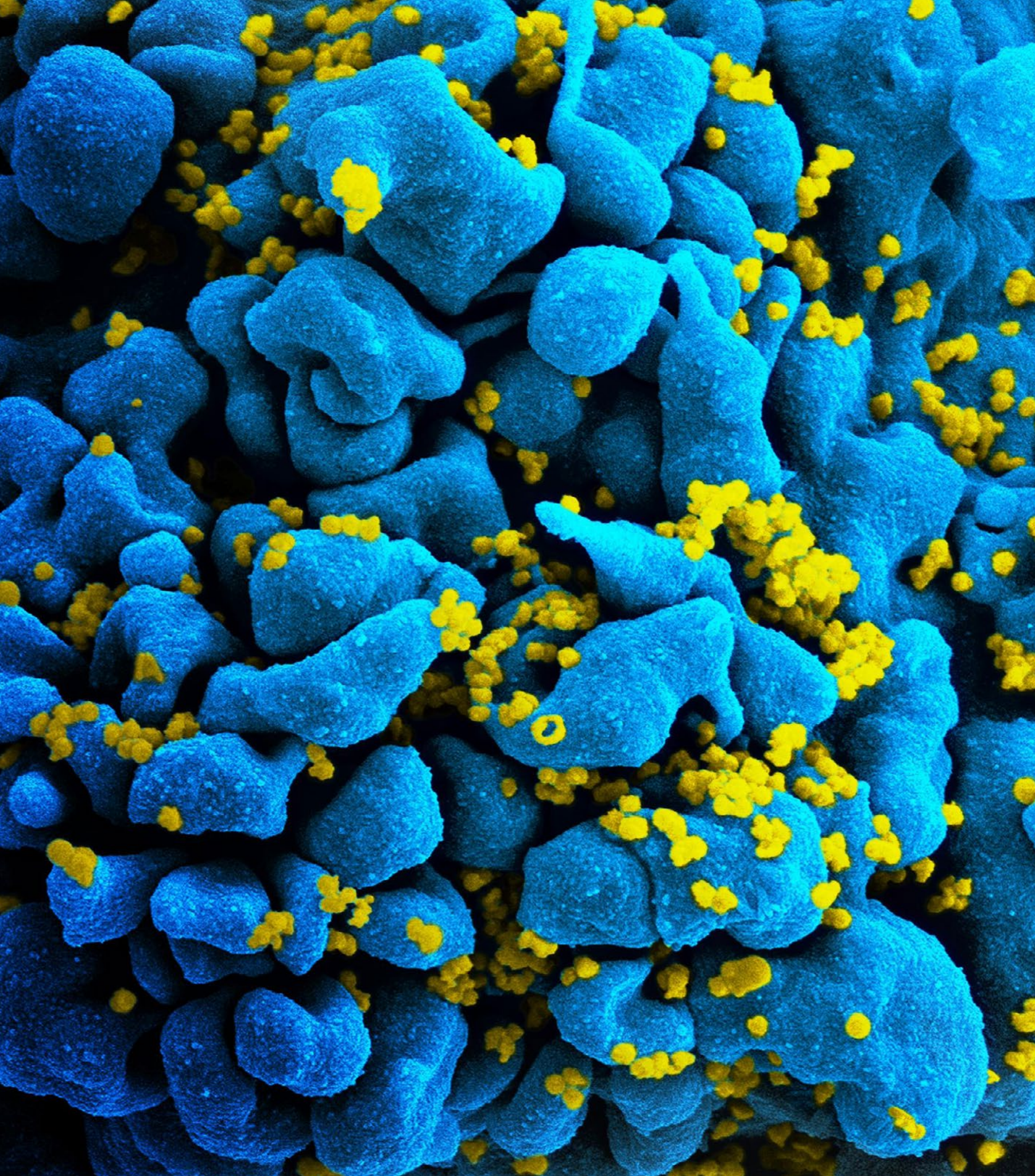
**IMPFFEN**  
Schutz vor gefährlichen  
Erkrankungen

Impfen mit  
Zucker

Faktencheck  
Grippeimpfung

HIER DOWNLOADEN





HIV-EPIDEMIOLOGIE

# Wie, wann und mit wem kam Aids in die USA?

von Jan Osterkamp

NIAID / HIV-INFECTED H9 T CELL / CC BY 2.0 (CC BY)



Über die Vorgeschichte der tragischen Aidsepidemie in den USA ist auch nach Jahrzehnten nicht alles bekannt. Wann kam das Virus, wie breitete es sich aus – und hatte ein Einzelner Schuld?

**R**und 32 Millionen Menschen starben bisher weltweit an der ImmunschwächeAids, [schätzt UNAids](#) – und jedes Jahr kommen noch immer zwischen ein und zwei Millionen dazu. Dabei drang das tausendfache Sterben nach der HIV-Infektion erst in den frühen 1980er Jahren ins Bewusstsein der Öffentlichkeit, als sich das damals unbekannte tödliche HI-Virus epidemieartig auch in den USA und Europa ausbreitete. Ein paar Jahre danach, 1984, war der Streit um die Ursache der so plötzlich, scheinbar aus dem Nichts aufgetauchten Krankheit beendet und das Virus enttarnt. Dann ging es daran herauszufinden, wo es herkam und warum es so plötzlich und heftig zuschlug. Eine Untersuchung erklärt beides nun genauer.

Vorher hatten Mediziner und Epidemiologen nach jahrelanger Forschung schon erkannt, dass die verschiedenen Varianten des HI-Virus von Affenvirus-Ahnen aus Afrika abstammen, die sich subtil verändert hat-

ten und so auf Menschen überspringen konnten. Dies geschah wohl Anfang des 20. Jahrhunderts – womöglich sogar schon um 1908, wie Stammbaumvergleiche nahelegen. Sie waren nach Sequenzanalysen von fast vergessenen Blutplasma-Proben aus unterschiedlichen Ecken Afrikas möglich: Diese enthielten die ältesten konservierten Exemplare eines HIV-1-Erregers aus den Jahren 1959 und 1960 – und enthüllten, dass die HIV-1-Familie schon damals recht vielfältig war. Ein gemeinsames Ur-HIV sollte daher rein rechnerisch schon deutlich früher existiert haben, und HIV muss über Jahrzehnte unter der Wahrnehmungsschwelle von Medizinern zirkuliert sein, bis die Fallzahlen plötzlich auffällig zunahmen.

### **Aus der Karibik in die Partyszene – aber wann?**

Die erste, damals gar nicht als solche erkannte Aidsepidemie brach in den späten 1960er Jahren in der Karibik auf Haiti aus. Das Virus war wohl um 1966, vielleicht von

im Kongo arbeitenden Arbeitsmigranten, nach Haiti mitgebracht worden. Irgendwann später – so meinte 2007 eine Gruppe von Aidsexperten der University of Arizona um Michael Worobey nach dem Vergleich von Virenstämmen – gelangte das Virus dann mit Einwanderern aus Haiti in die USA, wo es in der sexuell hochaktiven Szene der späten 1970er Jahre ideale Bedingungen für seine rasante Verbreitung fand.

Diese Version war allerdings umstritten – und sie ist vielleicht ein wenig zu glatt, meint nun wieder Worobey's Gruppe aus Arizona knapp zehn Jahre nach ihrer ersten Studie. Diesmal wollten die Forscher genau herausarbeiten, welchen Weg die ersten Erreger der karibischen Variante »HIV-1 Gruppe M Subtyp B« in den USA tatsächlich genommen hatten – und wann. Das ist Jahrzehnte nach den Ereignissen schwierig, wenn man nicht höchst genau sehr viele Sequenzen der verschiedenen Virenstämme analysieren kann, die in den 1970er und 1980er Jahren in den USA zir-

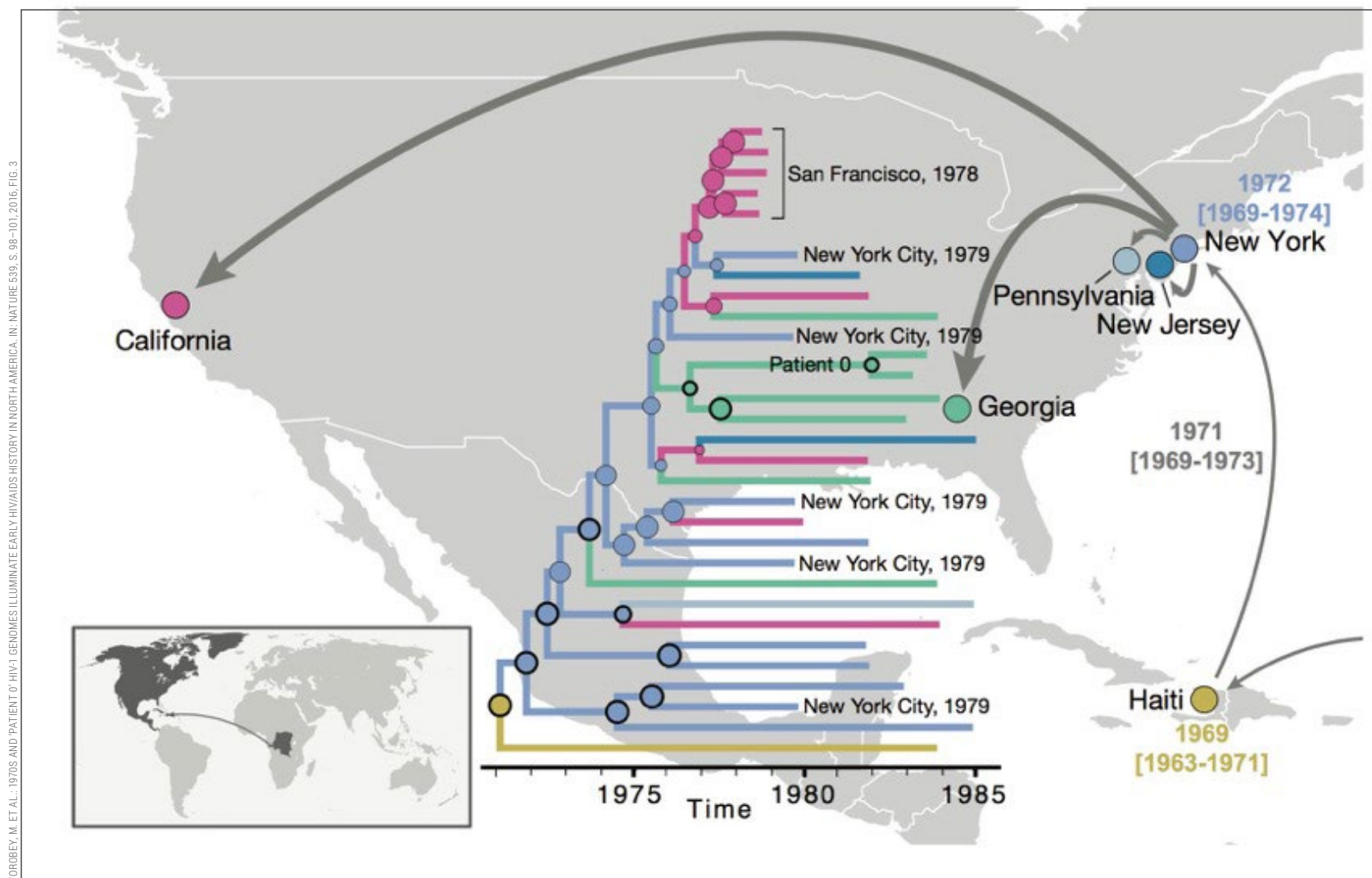


kulierten. Nur: woher nehmen? Gibt es Blutproben von Aidspatienten aus einem Jahrzehnt, in dem es die Wörter HIV und Aids noch gar nicht gab?

Tatsächlich gibt es sogar recht viele, und aus unterschiedlichen Ecken der USA, wie die Forscher herausfinden konnten: Blutserumproben, die 1978 und 1979 von gut 9000 Hepatitis-B-Patienten aus San Francisco und New York City genommen wor-

den waren. Hunderte dieser Patienten waren zudem zum Zeitpunkt ihrer Serumspende auch HIV-positiv, meint Worobey's Team nach HIV-Antikörperuntersuchungen der alten Proben. Solche Antikörper-tests sind technisch einfach. Ganz andere Herausforderung stellten sich, als die Wissenschaftler aus den alten Proben genug alte HIV-RNA für eine Sequenzanalyse des für die Infektion verantwortlichen Virus-

stamms extrahieren wollten, um dann per Vergleich mit modernen Viren einen HIV-Familienstammbaum aufzustellen. Die Experten um Worobey entwickelten daher ihre eigene Variante eines aufwändigen und hochsensitiven Verfahrens zur Sequenzierung geringer Virus-RNA-Spuren aus Uraltproben, das »RNA-Jackhammering«. Im Wesentlichen basiert die Methode auf mehreren, ganz am Ende kombinierten Ansätzen von Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktionen (RT-PCR) mit einem Multiplex-PCR-Zwischenschritt, der der Vervielfältigung der im Ansatz herausgefischten RNA-Bruchstücke dient. So werden viele unterschiedliche, teilweise überlappende Virus-RNA-Bruchstücke kopiert und vervielfältigt, bis am Ende – trotz der minimaler Ausgangsmenge – die gesamte Sequenz des Virusstamms aus den



## DIE AUSBREITUNG VON HIV-1

Die Karte dokumentiert, welche Varianten des Virus »HIV-1 Gruppe B Subtyp M« sich in Amerika in den 1970er und 1980er Jahren ausgebreitet haben. Deutlich wird, dass der Erreger aus Haiti nach New York importiert wurde, von wo aus er sich weiterverbreitet hat.

überlappenden Bruchstücken rekonstruiert werden kann. Schließlich entzifferten die Forscher auf diesem Weg acht vollständige HIV-1-Sequenzen, die die Blutspender aus San Francisco und New York in den späten 1970er Jahren infiziert hatten.

### **Patient 0: Opfer, nicht Täter**

Und wieder, wie Jahre zuvor bei der Analyse afrikanischer Ur-HIV-Varianten, zeigte sich, dass man das Alter von HIV-Stämmen leicht unterschätzen kann. Denn 1978/79 waren die HIV-1-Stämme in den USA so unterschiedlich, dass ihre gemeinsame Urform bereits zwischen 1969 und 1973 in die USA gelangt sein muss. Das ist früher als gedacht: HIV muss auch in den USA schon rund ein Jahrzehnt lang kursiert sein, bevor es als tödliche Gefahr erkannt wurde. Dabei wurde HIV-1 wohl nur einmal eingeführt: Alle späteren, aus der Mitte und dem Ende der 1980er Jahre schon bekannten Formen sind mit den bereits Ende der 1970er Jahre zirkulierenden Gruppen verwandt. Klar wird durch die Vergleiche nun auch, wo das Virus zuerst Fuß fasste: in New York City. Nach San Francisco gelangte es erst später, wohl etwa 1976, wie die geringere Bandbreite von Varianten in den

Blutproben aus Nordkalifornien belegt. Mit diesem Ergebnis ist übrigens auch eine der frühen Gruselgeschichten widerlegt, die sich seit der Zeit der ersten Aidspanik hartnäckig gehalten hat: Die Story von »Patient O«, einem 1984 an Aids verstorbenen Flugbegleiter aus Kanada, der spätestens seit einem 1987 erschienenen Bestseller als Quelle, Auslöser oder Hauptverbreiter der »Sex-seuche« dämonisiert wurde. Die Analyse der Blutprobe von »Patient O« zeigt nun, dass der Mann keinesfalls mit einer Urform aller HIV-1-Viren der USA infiziert war, sondern einfach eines der vielen Opfer einer der längst zirkulierenden Virenvarianten Nordamerikas ist. Zudem war »Patient O« – der eigentlich als »Patient ‚O‘« für »Outside-of-California« in eine kalifornische Datenbank mit Aidsfällen eingetragen war, was dann falsch gelesen wurde – nicht derjenige, der die Seuche um 1976 von New York nach San Francisco gebracht hatte: Der Flugbegleiter reiste zwar oft von der Ost- zur Westküste und hatte dabei ausgiebige und wechselnde Sexualkontakte, doch er infizierte sich erst später und mit einer nicht passenden Virusvariante. ↩

(Spektrum.de, 26. Oktober 2016)

Spektrum  
der Wissenschaft

# KOMPAKT



## INFEKTIONS- KRANKHEITEN

### Rückkehr der Seuchen?

Polio | Scheitert die Ausrottung?

Ebola | Wann gibt es einen Impfstoff?

Antibiotikaresistenzen | Die vernachlässigte Gefahr

HIER DOWNLOADEN

FÜR NUR  
€ 4,99



FAKTENCHECK

# Grippe und Grippeimpfung

von Daniela Zeibig



Alljährlich im Herbst beginnt die Grippesaison – und damit auch die Diskussion um die Grippeimpfung. Antworten auf die wichtigsten Fragen zum Thema.

**W**as unterscheidet eine Grippe von einer normalen Erkältung?

»Ich habe die ganze letzte Woche mit einer dicken Grippe im Bett gelegen!« – Solche oder ganz ähnliche Sätze hört man im Herbst und im Winter von vielen Menschen. In den wenigsten Fällen meinen die Betroffenen aber wirklich das, was sie da gerade gesagt haben – zum Glück! Denn im Vergleich zu einer eher harmlosen Erkältung ist mit einer »echten« Grippe oftmals nicht zu spaßen. Schuld an diesem Missverständnis sind die Begriffe »Erkältung«, »Grippe« und »grippaler Infekt«, die häufig alle in einen Topf geworfen werden. Dabei gibt es medizinisch betrachtet deutliche Unterschiede.

Die Grippe, auch Influenza genannt, wird durch Influenzaviren ausgelöst. Diese lassen sich ganz allgemein in drei Typen unterteilen: A, B und C. Für Erkrankungen

beim Menschen sind meistens aber nur Viren des Typs A und B verantwortlich. Das Virus hat eine kugelige Form und besteht aus acht RNA-Segmenten, die das Virusgenom bilden und von einer Virusmembran umschlossen werden. Wichtig für die Immunantwort des Wirts sind dabei vor allem die Glykoproteine Hämagglutinin (HA) und Neuraminidase (NA), die als so genannte Spikes über die Oberfläche des Virus hinausragen. Bisher haben Forscher 16 verschiedene HA-Proteine und neun NA-Proteine entdeckt, die auch für die Benennung der Influenza-A-Viren ausschlaggebend sind. So kommen etwa Namen wie »H1N1« oder »H5N1« zu Stande. Bei Influenza-B unterscheidet man dagegen keine Subtypen, sondern nur zwei unterschiedliche genetische Linien, die Yamagata- und die Victoria-Linie.

Eine Erkältung – oder auch ein »grippaler Infekt« – wird dagegen von einer Reihe ganz unterschiedlicher Atemwegsviren

ausgelöst, wie Rhino-, Adeno- oder Coronaviren. Auch die Symptome sind anders als bei einer Grippe: Eine Erkältung kommt meist schleichend, der Anstieg der Körpertemperatur hält sich in Grenzen, und hauptsächlich läuft den Betroffenen die meiste Zeit über die Nase. Die Influenza beginnt dagegen plötzlich und löst in aller Regel hohes Fieber aus, das von einem trockenen Reizhusten, Hals-, Kopf- und Gliederschmerzen begleitet wird. Zusätzlich können weitere Symptome auftreten wie etwa Schweißausbrüche, Übelkeit und Erbrechen.

Im Gegensatz zur normalen Erkältung kann eine Grippe auch lebensbedrohliche Ausmaße annehmen, im schlimmsten Fall führt sie sogar zum Tod. Denn während das Immunsystem mit der Bekämpfung der Influenzaviren beschäftigt ist, können sich gleichzeitig Bakterien leichter in den Körper einschleichen und dort weitere Infektionen wie beispielsweise eine Lungenent-



zündung auslösen. Gefährdet sind vor allem Menschen, deren Abwehrkräfte ohnehin schon schwächeln, sei es durch Alter, Schwangerschaft oder verschiedene Vorerkrankungen.

Wer also in der kalten Jahreszeit mit Husten und Schnupfen mal zwei bis drei Tage das Bett hüten muss, der hat sich wahrscheinlich keine Grippe eingefangen, sondern nur eine dicke Erkältung. Allerdings treten auch nicht bei allen Menschen, die sich mit dem Influenzavirus infizieren, die klassischen Symptome auf. Nach Angaben des [Robert Koch-Instituts](#) haben vermutlich ein Drittel der Betroffenen sogar gar keine Beschwerden – trotzdem können sie andere anstecken. Das macht es bei einer Epidemie oft schwerer, die Ausbreitung der Erreger einzudämmen.

### Wie steckt man sich an?

Sowohl die Influenzaviren und als auch die anderen Atemwegsviren werden von Mensch zu Mensch durch Tröpfcheninfektion übertragen – also vor allem durch Husten und Niesen. Möglicherweise könnten aber auch winzige Tröpfchenkerne, die zum Beispiel beim Atmen und Sprechen entstehen und dann in der Atemluft schwe-



### ALLES GRIPPE?

**Die meisten Infekte, die uns mit dickem Kopf und laufender Nase an Bett oder Couch fesseln, sind eher harmlose Erkältungen.**

ben, schon für eine Ansteckung ausreichen. Eine Influenza ist im Durchschnitt bis zum vierten oder fünften Tag nach Auftreten der ersten Symptome ansteckend, im Einzelfall auch länger.

Um die Erreger, so gut es geht, von seinen Mitmenschen fernzuhalten, sollte man diese daher logischerweise nicht anhusten oder anniesen. Mund und Nase bedeckt man dabei am besten mit der Ellenbeuge, denn wer sich zuerst in die Hand niest und anschließend dem Arbeitskollegen die Hand schüttelt oder an die Türklinke fasst, hat ebenfalls gute Chancen, seine Viren weiterzuverbreiten. Am besten ist es ohnehin, sich in Ruhe zu Hause auszukurieren, anstatt seine Viren mit ins Büro zu bringen. Gründliches Händewaschen und regelmäßiges Lüften können die Ausbreitung der Erreger ebenfalls eindämmen.

Der wirksamste Schutz gegen eine Influenzaerkrankung – und vor allem gegen schwerwiegende Komplikationen – ist aber die Grippeimpfung.

### **Wie funktioniert die Grippeimpfung?**

Die Influenzaimpfstoffe, die in Deutschland zum Einsatz kommen, sind Totimpfstoffe. In ihnen befinden sich auch keine

vollständigen Viren mehr, sondern lediglich deren wichtigste Bestandteile – im Wesentlichen jene HA- und NA-Proteine, die aus der Virushülle herausragen. Sie werden als Antigene vom Immunsystem erkannt und setzen somit eine Abwehrreaktion in Gang. Infolgedessen bilden sich passgenaue Antikörper und auch so genannte Gedächtniszellen, die im Fall einer »echten« Infektion mit dem gleichen Erreger eine schnellere und spezifischere Immunantwort auslösen. Die Krankheitsabwehr probt an der Impfung also sozusagen schon einmal den Ernstfall.

Allerdings verändern sich die Oberflächenstrukturen des Influenzavirus durch Punktmutationen im Erbgut stetig – es kommt zu einer »Antigendrift«. Solche winzigen Veränderungen reichen oftmals bereits aus, um die eingeübte Abwehrreaktion im Sande verlaufen zu lassen und im schlimmsten Fall eine Epidemie auszulösen. Deshalb werden die Impfstoffe jedes Jahr neu zusammengesetzt und bestmöglich auf die wichtigsten, aktuell in der Bevölkerung grassierenden Varianten abgestimmt. Das ist auch einer der Gründe, warum man sich jedes Jahr aufs Neue gegen Influenza impfen lassen sollte.

Seit Herbst 2012 gibt es in Deutschland auch einen Lebendimpfstoff in Form eines Nasensprays. Dieser Impfstoff ist für Kinder und Jugendliche zwischen 2 und 17 Jahren zugelassen und enthält abgeschwächte aktive Erreger. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass der Wirkstoff vor allem bei Patienten unter sieben Jahren eine bessere Schutzwirkung hervorruft als die Totimpfstoffe, mit denen auch Erwachsene geimpft werden. Inwiefern dieser Effekt auch für andere Altersgruppen gilt, ist bisher allerdings noch unklar.

Da die meisten Grippewellen Deutschland in den vergangenen Jahren um die Jahreswende herum trafen, sollte man sich nach Empfehlung des Robert Koch-Instituts am besten im Oktober oder November impfen lassen – und ansonsten so zeitnah wie möglich. Bis der volle Impfschutz besteht, können bis zu zwei Wochen ins Land gehen.

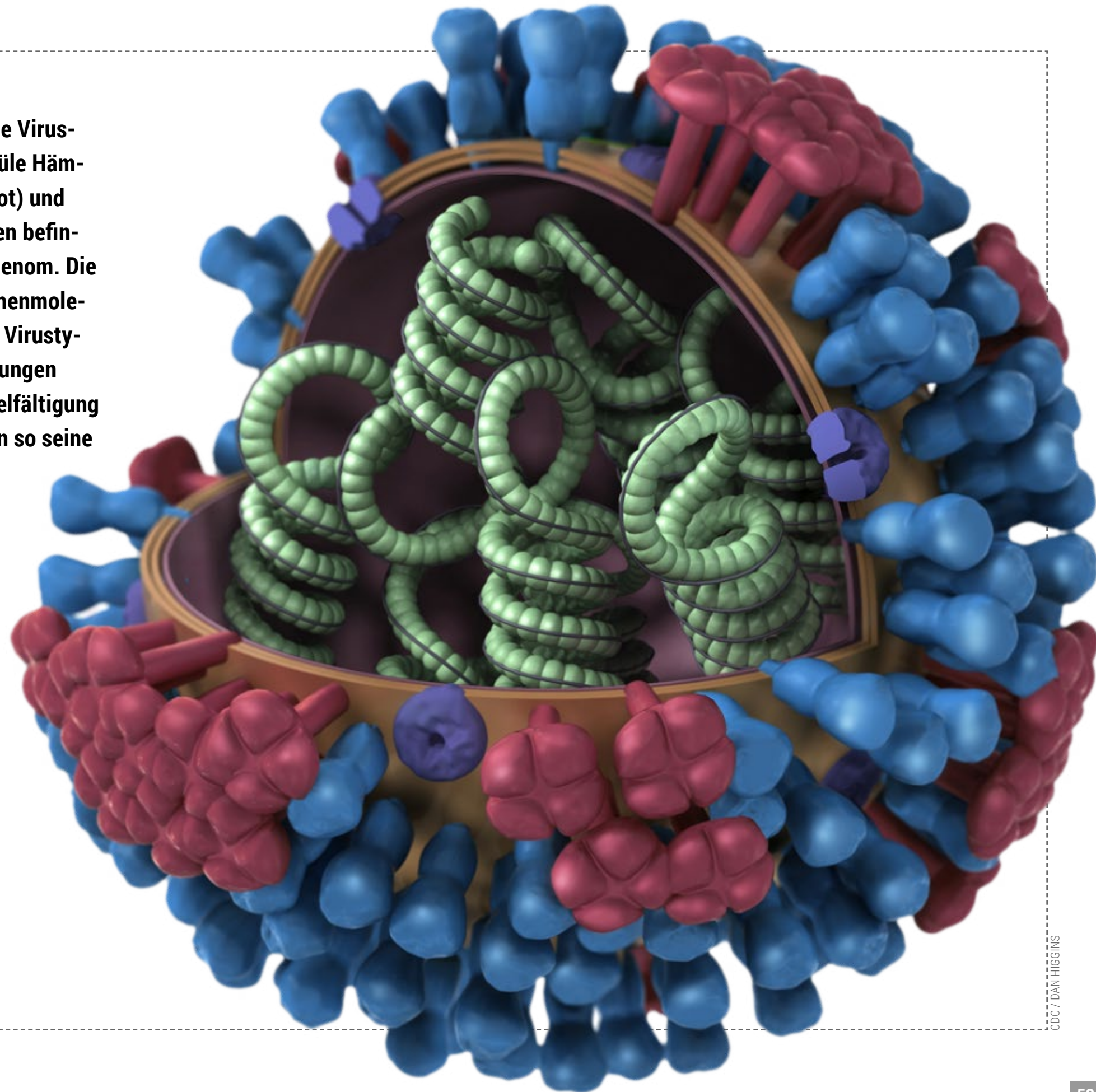
### **Wie sinnvoll ist die Impfung?**

Einen hundertprozentigen Schutz gegen Grippe bietet auch eine Impfung nicht. Zudem könnte man sich bereits vor der Impfung – oder bevor der volle Schutz besteht – mit dem Virus anstecken. Oder man wird



### INFLUENZAVIRUSMODELL

**3-D-Modell eines Influenzavirus: Die Virus-hülle enthält die Oberflächenmoleküle Häm-agglutinin (blau), Neuraminidase (rot) und Matrixproteine (lila). Im Virusinneren befindet sich das einzelsträngige RNA-Genom. Die zufällige Veränderung der Oberflächenmoleküle ist für die jährlich veränderten Virustypen verantwortlich. Diese Veränderungen kommen durch die natürliche Vervielfältigung des Virus zu Stande und erschweren so seine medizinische Bekämpfung.**



von einem anderen Virus befallen, dessen Antigene eben nicht im aktuellen Wirkstoffmix enthalten sind. Bei guter Übereinstimmung kann die Schutzrate vor einer Erkrankung bei gesunden Menschen nach Angaben des Robert Koch-Instituts bis zu 90 Prozent betragen.

Wie gut die Impfung tatsächlich wirkt, hängt im Einzelfall zudem von vielen verschiedenen Faktoren ab, so dass man pauschale Aussagen eigentlich kaum treffen kann. Bei älteren Menschen jenseits der 60 arbeiten die Abwehrkräfte beispielsweise nicht mehr so zuverlässig. Hier fällt die Wirkung der Impfung dementsprechend ohnehin deutlich schwächer aus.

Doch auch wenn die Grippeimpfung eine Erkrankung nicht vollständig verhindern kann: Zumindest schlimme Verläufe bis hin zum Tod bleiben durch sie oftmals aus. Die Ständige Impfkommission des Robert Koch-Instituts (STIKO) [empfiehlt die Impfung daher gerade für jene Risikogruppen](#), bei denen das Immunsystem unter Umständen nicht mehr so richtig auf Trab ist. Dazu zählen Personen, die 60 Jahre oder älter sind, Schwangere spätestens ab dem zweiten Schwangerschaftsdrittel sowie Kinder, Jugendliche und Erwachsene,

die bereits bestimmte Vorerkrankungen, etwa von Herz, Leber oder Nieren, oder eine Immunschwäche haben. Als sinnvoll wird der zusätzliche Gripeschutz zudem für Menschen erachtet, die einer erhöhten Ansteckungsgefahr ausgesetzt sind. Das betrifft etwa Ärzte, Krankenschwestern oder Mitarbeiter von Pflegeheimen.

Auch Menschen, die direkten Kontakt zu Geflügel oder Wildvögeln haben, sollten sich auf Anraten der STIKO impfen lassen. Die saisonalen Wirkstoffe schützen zwar nicht vor jenen Influenzaviren, die bei Tieren grassieren, sie verhindern aber immerhin eine Doppelinfektion, bei der menschliche und tierische Erreger in einem Wirt zusammentreffen. Das kann sich als gefährlich erweisen, wenn es zu einer so genannten Reassortierung kommt, bei der zwei ähnliche Viren genetische Informationen untereinander austauschen oder sich vermischen. Dadurch kann eine neue Virusvariante entstehen, die im schlimmsten Fall die »besten« Eigenschaften von beiden Erregern hat und sich auch von Mensch zu Mensch verbreitet. Bisher übertragen sich Erreger wie die der Vogelgrippe A/H5N1 in aller Regel nur vom Tier auf den Menschen.

Bei jungen, gesunden Menschen ist die Influenzaimpfung nach aktueller Studienlage ein Kann, aber kein Muss. Ihr Immunsystem wird in den meisten Fällen auch allein mit dem Virus fertig.

### **Kann man durch die Grippeimpfung krank werden?**

Nach einer Influenzaimpfung kann sich die Einstichstelle vorübergehend röten und leicht anschwellen. Auch Schmerzen im Arm, die oft an einen Muskelkater erinnern, kommen vor. Diese Nebenwirkungen betreffen nach Angaben der Hersteller etwa 1 bis 10 von 100 geimpften Personen. Sie sind allerdings kein Alleinstellungsmerkmal der Grippeimpfung, sondern treten auch bei anderen Impfungen auf.

Ähnlich oft werden Geimpfte von Symptomen geplagt, die tatsächlich einer leichten Erkältung ähneln. Dass man von einer Grippeimpfung eine Grippe bekommen kann, ist allerdings ein Mythos. Da sich in dem Wirkstoff nicht einmal mehr vollständige Erreger befinden, ist eine Influenzainfektion auf diesem Weg nach Angaben des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) ausgeschlossen. Fühlt man sich nach der Impfung abgeschlagen oder fiebrig, ist dies meistens



ein Zeichen dafür, dass das Immunsystem als Reaktion auf die Impfung gerade eifrig bei der Arbeit ist.

Häufig stecken sich die Betroffenen auch kurz zuvor – oder im Wartezimmer des Hausarztes – mit einer normalen Erkältung an, die erst im Anschluss in Erscheinung tritt, möglicherweise auch dadurch, dass das Immunsystem gerade mit den Grippeviren beschäftigt ist. Das ist vor allem dann ein Problem, wenn viele Menschen sich erst impfen lassen, während die herbstliche Erkältungswelle bereits in vollem Gang ist. Die Beschwerden werden dann auf die Grippeimpfung geschoben – in diesem Fall zu Unrecht.

An dieser Stelle sei noch einmal ganz deutlich gesagt: Egal wie gut die Grippeimpfung im Einzelfall auch wirken mag, sie schützt niemanden vor einer Erkältung! Genauso wenig verbessert sie die Gesundheit oder die Resistenz gegen Krankheitserreger im Allgemeinen. Auch wer sich gegen Influenza hat impfen lassen, kann einfach mal einen Winter lang Pech haben – und sich eine Erkältung nach der anderen einfangen. ↩

(Spektrum.de, 11. Februar 2015)

Alles, was Sie wissen müssen.  
Auf Ihrem Bildschirm.



## DAS SPEKTRUM DER WISSENSCHAFT **DIGITALABO**

Wissenschaftler berichten über die aktuellen  
Erkenntnisse ihrer Fachgebiete.

Jahrespreis (12 × im Jahr) € 60,-; ermäßigt (auf Nachweis) € 48,-

HIER ABONNIEREN



INFLUENZA

# Fataler Zytokinsturm

von Andreas Jahn



Die Spanische Grippe hatte von 1918 bis 1920 ein Drittel der Weltbevölkerung infiziert und schätzungsweise 50 Millionen Menschen das Leben gekostet. Ein Nachbau des Virus klärt das tödliche Geheimnis.

**D**ie Grippe-Pandemie von 1918 wirkte sich wegen einer Überreaktion des Immunsystems so fatal aus. Diese Vermutung konnte eine Wissenschaftlergruppe aus Kanada, Japan und den USA bestätigen, die Affen mit einem gentechnisch rekonstruierten Virusstamm infiziert hatten.

Die Forscher um Yoshihiro Kawaoka von der University of Wisconsin in Madison hatten bei sieben Javaneraffen (*Macaca fascicularis*) einen Virusstamm übertragen, dessen Erbinformation aus Opfern der Grippepandemie von 1918 gewonnen worden war. Drei Kontrolltiere erhielten einen verwandten H1N1-Stamm, der auch heute beim Menschen kursiert, aber meist glimpflich verlaufende Infektionen verursacht.

Das gentechnische Rekonstrukt verursachte bereits nach 24 Stunden erste Symptome. Nach einer Woche mussten die Makaken, die eigentlich drei Wochen lang be-



#### GRIPPEPANDEMIE 1918

**An der Grippepandemie am Ende des Ersten Weltkriegs starben schätzungsweise 50 Millionen Menschen. Das Bild zeigt ein amerikanisches Notaufnahmелager im Camp Funston (US-Bundesstaat Kansas).**

NICHOLLS, H.: PANDEMIC INFLUENZA: THE INSIDE STORY. IN: PLOS BIOL. 4, E50, 2006, FIG. 3B. IMAGE COURTESY OF THE NATIONAL MUSEUM OF HEALTH AND MEDICINE, ARMED FORCES INSTITUTE OF PATHOLOGY, WASHINGTON, D.C., UNITED STATES / CC BY 3.0 (CC BY)



obachtet werden sollten, wegen schweren Lungen- und Bronchienschäden eingeschläfert werden. Dagegen hatten sich die Kontrolltiere wieder erholt.

Der Krankheitsverlauf ähnelte den 1918 beschriebenen Symptomen. Offensichtlich löst das Virus eine extrem gesteigerte Entzündungsreaktion aus, die sich als so genannter Zytokinsturm bemerkbar macht. Zytokine sind körpereigene Proteine, die das Immunsystem mobilisieren. Diese Überreaktion des Immunsystems führt letztlich zur Zerstörung von Lungen und Bronchien. Entsprechende Ergebnisse hatten bereits Forscher an Mäusen erzielt, die ebenfalls ihre Versuchstiere mit einem gentechnischen Konstrukt infiziert hatten.

Diese Beobachtung könnte erklären, warum zu Beginn des 20. Jahrhunderts vor allem junge, kräftige Menschen der Krankheit erlagen: Im Gegensatz zu Älteren zeigt sich ihr Immunsystem besonders aktiv. Andere Grippeepidemien gefährden vor allem Menschen mit einem geschwächten Immunsystem. Allerdings zeigt sich beim Vogelgrippestamm H5N1 eine ähnliche Überreaktion des Immunsystems.

Die gentechnische Rekonstruktion des tödlichen Virus, die 2005 den Wissen-

schaftlern um Jeffery Taubenberger vom Institut für Pathologie der US-Streitkräfte in Rockville zum ersten Mal gelang, hatte heftige Diskussionen ausgelöst. Die Forscher hatten das virale Erbgut aus Grippeopfern gewonnen, die seit November 1918 im Permafrostboden Alaskas ruhen, und daraus das Virus künstlich synthetisiert. Einige Kollegen lehnten die Experimente ab, da die Gefahr des Missbrauchs zu groß sei. Kawaoka und Co hoffen dagegen, ihre Erkenntnisse gegen drohende Grippeepidemien einsetzen zu können – mit einer Kombination aus antiviralen Mitteln und Medikamenten, die eine überschießende Reaktion des Immunsystems verhindern.

Die Spanische Grippe hatte von 1918 bis 1920 ein Drittel der Weltbevölkerung infiziert. Mit schätzungsweise 50 Millionen Toten lag die Opferzahl weit aus höher als beim kurz zuvor zu Ende gegangenen Ersten Weltkrieg.

(Spektrum.de, 18. Januar 2007)

Nature 445: 319-323 (2007), Abstract

Spektrum  
der Wissenschaft

KOMPAKT

## ANGRIFF AUS DER KÖRPERABWEHR

Wenn das Immunsystem krank macht

FÜR NUR  
€ 4,99

Multiple Sklerose | »Wir sind alle infiziert«  
Therapien | Ein neuer Weg zur Toleranz  
Somatopsychologie | Kranker Körper – kranke Seele

HIER DOWNLOADEN





# CORONAVIREN

## Hustenreiz vom Höckertier

von Lars Fischer

Ein Erkältungsvirus kam wohl vom Dromedar zum Menschen – wie der verwandte und weitaus gefährlichere MERS-Erreger. Geht die Seuche den gleichen Weg?



**C**oronaviren sind harmlos, Coronaviren sind gefährlich – je nach Standpunkt. Aus Sicht von Seuchenforschern ist diese Virusfamilie ganz weit oben auf der Liste möglicher neuer Pandemien und hat bereits 2003 mit [SARS](#) einen brandgefährlichen Erreger hervorgebracht. Auch das aktuelle MERS-Coronavirus beobachten Fachleute sehr genau. Andere Coronaviren wiederum sind uns allen gut bekannt und verursachen die sprichwörtlich harmlose Erkältung, die wir alle mal kriegen – und wieder loswerden. Eine internationale Arbeitsgruppe um Christian Drosten von der Universität Bonn [hat nun eine interessante Verbindung zwischen diesen beiden unterschiedlichen Gruppen gefunden](#). Eines der vier beim Menschen vorkommenden Viren, HCoV-229E, stammt wohl vom Dromedar, genau wie der aktuell grassierende MERS-Erreger. Die Unterschiede zwischen HCoV-229E und seinem Dromedarverwandten geben Einblick in die genetischen Prozesse, durch welche die Erreger bei Tieren Pandemien auslösen können ähnlich wie MERS beim Menschen. Drosten und seine Arbeitsgruppe untersuchten das Blut von gut 1000 Dromeda-

ren auf Coronaviren und fanden bei 5,6 Prozent der Tiere Verwandte von HCoV-229E. Wie sich zeigte, sind diese tierischen Viren im Prinzip in der Lage, menschliche Zellen zu infizieren, allerdings nicht besonders gut. Außerdem stellten die Fachleute fest, dass eine Unterpopulation des Dromedarvirus ein gekürztes Gen enthält, das auch im menschlichen Erreger schadhaft ist – noch ist allerdings nicht klar, ob das veränderte Gen eine spezielle Rolle spielt oder schlicht durch Zufall in allen menschlichen Viren dieses Typs auftaucht. Die Parallelen zum MERS-Coronavirus, das Menschen töten kann, sind allerdings eine klare Warnung, dass auch dieser Erreger den Sprung zum Menschen schaffen kann – und dass MERS sich in der globalisierten Welt wie zu Hause fühlt. Schon 2015 verursachte der bisher noch nicht an Menschen angepasste Erreger in Südkorea eine Epidemie, [die 36 Todesopfer forderte und zeitweise die Hauptstadt Seoul lahmlegte](#). ↩

(Spektrum.de, 15. August 2016)

Spektrum  
der Wissenschaft

KOMPAKT

# KATZEN

Unsere wilden Begleiter

Drehimpuls | Landung auf allen vieren


Wohlbefinden | Wie schnurren Katzen?

Domestikation | Die Herkunft der Hauskatze

HIER DOWNLOADEN

FÜR NUR  
€ 4,99





ZIKA-VIRUS

# Angeklagt und überführt

von Bernhard Fleischer

Am Anfang war es nur eine vage Vermutung, doch inzwischen gilt das Zika-Virus als überführt, schwere Hirnmissbildungen bei Ungeborenen zu verursachen.



**A**ls Margaret Chan am 1. Februar 2016 vor die Presse trat, wurde die Weltöffentlichkeit Zeuge eines in der Medizingeschichte einmaligen Vorgangs. Auf dem amerikanischen Doppelkontinent vermehrte sich explosionsartig das Zika-Virus; zeitgleich kamen in Brasilien viele Kinder mit zu kleinen Köpfen auf die Welt (Mikrozephalie). Die unter Druck geratene Direktorin der Weltgesundheitsorganisation (WHO) entschloss sich deshalb dazu, den globalen öffentlichen Gesundheitsnotstand auszurufen. Auf Nachfrage musste Chan jedoch einräumen, dass ihre Organisation die ursächliche Beziehung zwischen dem massenhaften Auftreten des Zika-Virus und den schweren Hirnfehlbildungen nur vermutete – wissenschaftliche Beweise für diesen Zusammenhang gab es bis dahin nicht. Mehr noch: Es bestanden sogar begründete Zweifel an seiner Plausibilität.

Das Virus wurde in den späten 1940er Jahren bei Rhesusaffen im namensgebenden Zika-Wald (Uganda) entdeckt und galt lange Zeit als eher harmlos. In den zurückliegenden Jahrzehnten breitete es sich von Zentralafrika über Südostasien bis in den

Pazifik aus. Nur zweimal verursachte es größere Infektionswellen: 2007 in Mikronesien und 2013 in Französisch-Polynesien. Dabei verlief der größte Anteil der Infektionen gänzlich symptomfrei. Lediglich 20 Prozent der Betroffenen litten unter milden Formen von Hautausschlag, Kopf-, Gelenk- und Muskelschmerzen, Bindehautentzündung und Fieber.

Von gehäuften Missbildungen an Embryonen, wie sie in Brasilien auftreten, war im Zusammenhang mit dem Zika-Virus zuvor noch nie die Rede. Auch kein anderer Vertreter der Flaviviridae, zu denen das Virus gehört, war als fruchtschädigend aufgefallen. Vor diesem Hintergrund schien es durchaus plausibel, die gleichzeitige Häufung von Zika-Infektionen bei Erwachsenen und Mikrozephalien bei Embryonen und Neugeborenen dem Zufall zuzuschreiben. Andere mögliche Ursachen, etwa Umwelteinflüsse oder Medikamente, erschienen einleuchtender. Die Zika-Hypothese, so argumentierten viele Wissenschaftler, sei schon deshalb unwahrscheinlich, weil nur wenige bekannte Virentypen überhaupt in der Lage seien, die Blut-Plazenta-Schranke zu überwinden und so aus dem mütterlichen Blut in den Embryo zu gelan-

AUF EINEN BLICK

## Mikrozephalie durch Zika-Infektion

- 1 In Südamerika kamen 2015 und 2016 auffallend viele Kinder mit schweren Hirnfehlbildungen und viel zu kleinen Köpfen zur Welt.
- 2 Epidemiologische Studien deuteten früh darauf hin, dass diese Mikrozephalien auf einer Infektion der werdenden Mütter mit dem Zika-Virus beruht.
- 3 Aus Stammzellen künstlich erzeugte »Minigehirne« lieferten dieses Jahr den experimentellen Beweis für die Zika-Virus-Hypothese.



gen. Hirninfektionen von Ungeborenen sind selten, können aber unter anderem von Rötelnviren ausgelöst werden. Zu deren Symptomen gehört auch die Mikrozephalie.

Zwar gab es schon beim Ausbruch des Zika-Virus in Französisch-Polynesien mindestens 72 Infizierte mit Beeinträchtigungen des Nervensystems, 40 von ihnen zeigten das so genannte Guillain-Barré-Syndrom. Ihr Anteil an der Gesamtzahl der mit Zika Infizierten war mit 0,024 Prozent allerdings verschwindend gering. Es handelt sich bei diesem Syndrom zudem um eine Immunreaktion des Körpers gegen das Virus, die nicht das Gehirn, sondern vorwiegend das periphere Nervensystem betrifft und zu vorübergehenden Lähmungserscheinungen und starker Müdigkeit führt.

### **Erste Nachweise in vivo**

Am 5. Januar 2016 veröffentlichten brasilianische Wissenschaftler um Gustavo Malinger die Fallgeschichten zweier Schwangeren aus dem Staat Paraíba, deren Kinder bei Ultraschalluntersuchungen typische Anzeichen fetaler Mikrozephalie aufwiesen: schwere Schäden an Kleinhirn, Hirnstamm und Thalamus. Die Ärzte vermute-

ten als Ursache zunächst eine Toxoplasmoseinfektion, doch die Schädel der Embryonen zeigten Verknöcherungen, die für diese Infektion untypisch sind. Bei anschließenden Laboruntersuchungen fand man genetisches Material des Zika-Virus sowohl im Fruchtwasser als auch in einer Blutprobe des Ungeborenen, allerdings nicht im Blut der Schwangeren.

Eine viel beachtete Veröffentlichung slowenischer Wissenschaftler untermauerte diese Befunde im März 2016. Die Forscher berichteten von einer Frau, die im Februar 2015 schwanger geworden war, während sie in Brasilien lebte. In der 29. Schwangerschaftswoche diagnostizierten Ärzte bei ihrem ungeborenen Kind neben anderen Veränderungen eine Mikrozephalie, woraufhin die Patientin die Schwangerschaft abbrechen ließ. Bei der Autopsie des Fötus konnten die Forscher nicht nur die Diagnose bestätigen (die Hirnrinde wies unter anderem keine Faltung auf und war fast vollständig glatt), sondern entdeckten auch große Mengen an Viruspartikeln und -RNA in den Hirnzellen. Mit Hilfe von Sequenzierungsmethoden identifizierten sie schließlich das Zika-Virus anhand des Genoms. Andere Krankheitserreger, die eben-

falls für Hirnveränderungen verantwortlich sein könnten, fanden die Forscher nicht.

Mehrere Studien lieferten weitere Hinweise auf den mutmaßlichen Zusammenhang von Zika-Epidemie und Mikrozephaliehäufung – doch reichte die Datenlage für einen definitiven Beweis aus? Das US-Seuchenschutzzentrum CDC (Centers for Disease Control and Prevention) erklärte am 13. April jedenfalls alle Zweifel für ausgeräumt: Zika verursache Mikrozephalie bei Neugeborenen. Dabei stützte sich die Behörde allerdings auf rein epidemiologische Indizien. Es sei schwierig, direkt nachzuweisen, dass ein bestimmter Einfluss ungeborene Kinder schädige – zeitliche Zusammenhänge ließen sich wegen der Dauer der Schwangerschaft oft nicht zweifelsfrei belegen, hieß es. Es gebe deshalb keine einzelne Studie, die allein den Zusammenhang zwischen Zika-Infektion und Mikrozephalie beweisen könne.

Die CDC-Forscher hatten stattdessen die bis dahin veröffentlichte Literatur nach einem Standardverfahren ausgewertet und waren zu dem Schluss gekommen, dass die verfügbaren Daten die fruchtschädigenden Eigenschaften von Zika hinreichend

gut belegen. Sie stützten sich dabei unter anderem auf den vom englischen Statistiker und Epidemiologen Austin Bradford Hill (1897-1991) entwickelten Kriterienkatalog zur Überprüfung einer vermuteten Ursache-Wirkungs-Beziehung in der Medizin.

Dabei gilt es unter anderem zu prüfen, ob es voneinander unabhängige Studien gibt, die mit unterschiedlichen Methoden und an verschiedenen Risikopopulationen dieselbe Verbindung zwischen Zika-Virus und Hirnanomalien bei Ungeborenen nachgewiesen haben. Weiterhin spielt der Zusammenhang zwischen Infektionszeitpunkt und dem Auftreten einer Mikrozephalie eine Rolle, und außerdem, ob es überhaupt plausibel ist, dass der Erreger die beobachteten Schäden hervorruft – sowie ob alternative Erklärungen auszuschließen sind. Die zikaassoziierten Daten erfüllten lediglich zwei Kriterien nicht. Eines davon, die Dosisabhängigkeit, ist auf Viren grundsätzlich nicht anwendbar; das andere verlangt, den Effekt im Tierversuch zu überprüfen. Entsprechende Untersuchungsergebnisse lagen zu dem Zeitpunkt noch nicht vor.

Zwar galt damit der Zusammenhang zwischen Zika-Infektionen und Hirnschä-

den bei Ungeborenen unter Wissenschaftlern als anerkannt. Über welchen Mechanismus die Viren das Gehirn angreifen, blieb jedoch weiterhin unklar. Es war durchaus denkbar, dass nicht das Virus selbst, sondern von ihm gebildete Toxine oder gar die antivirale Reaktion des mütterlichen Immunsystems den Embryo schädigen. Möglicherweise spielten dabei auch noch Kofaktoren eine Rolle. Um Therapien oder Impfstoffe zu entwickeln, ist die Klärung dieser Punkte allerdings entscheidend.

Glücklicherweise gelang es Forschern von der Universität São Paulo im Juni 2016, erstmals einen experimentellen Beleg für die Verbindung zwischen Zika-Virus und Hirnschäden bei Neugeborenen zu liefern. Das Team um Patricia Beltrão-Braga hatte trächtige Mäuse mit einem Virenstamm infiziert, der aus einem brasilianischen Patienten isoliert worden war. Die neugeborenen Tiere zeigten anschließend neben allgemeinen Wachstumsstörungen auch Hirnfehlbildungen. Die Versuche bestätigten außerdem frühere Hinweise, wonach das Zika-Virus neuronale Vorläuferzellen angreift und so ebenfalls das Gehirn Erwachsener schädigen kann. In den folgenden Wochen konnten immer mehr Arbeits-

gruppen Hirnschädigungen durch Zika-Viren bei Mäusen nachweisen. Die Aussagekraft dieser Versuche ist allerdings begrenzt. Die Hirnentwicklung von Mäusen unterscheidet sich fundamental von der des Menschen; die für Letzteren charakteristische Faltung beispielsweise fehlt bei den Nagern völlig.

### **Minigehirne brachten Licht ins Dunkel**

Es war deshalb ein experimentelles Modell gefragt, mit dem sich die Auswirkungen einer Zika-Infektion auf die menschliche Hirnentwicklung während des ersten Schwangerschaftsdrittels nachvollziehen lassen. Hierfür bot sich eine Technik an, die unter Leitung des deutschen Molekularbiologen Jürgen Knoblich 2013 entwickelt wurde. Die Forscher hatten aus induzierten pluripotenten menschlichen Stammzellen organähnliche Gebilde kultiviert. Die Stammzellen organisieren sich nämlich unter bestimmten Bedingungen freischwebend zu kugelförmigen Haufen, so genannten Neurosphären. Diese Zellklumpen können sich weiter differenzieren, bis zur Ausbildung eines so genannten Neuroektoderms, aus dem sich das Zentralnervensystem entwickelt.



Mit Hilfe künstlicher Organoide lassen sich die komplexen Vorgänge bei der menschlichen Hirnbildung simulieren, allerdings nur bis etwa zur zehnten Schwangerschaftswoche. Zu diesem Zeitpunkt sind die entstehenden Minigehirne auf Erbsengröße angewachsen. Da sie nicht über Blutgefäße verfügen und sich ausschließlich durch Diffusion aus dem umgebenden Kulturmedium versorgen, entwickeln sie sich nicht weiter. Doch um die Auswirkungen einer Zika-Infektion auf die frühe Hirnentwicklung aufzuklären, eigne sich das System hervorragend, erklärte Knoblichs frühere Mitarbeiterin Patricia Garcez im März 2016 in »Nature Medicine«. Bald darauf lieferte ihre eigene Arbeitsgruppe die wahrscheinlich entscheidenden Hinweise.

Garcez' Team infizierte menschliche Stammzellen zunächst mit Zika-Viren und kultivierte sie dann binnen elf Tagen zu Hirnorganoiden. Mit Hilfe immunhistochemischer Methoden und der Elektronenmikroskopie konnten die Forscher Schritt für Schritt nachverfolgen, wie das Virus die sich allmählich ausdifferenzierenden Zellen angreift. Die infizierten Zellhaufen zeigten verschiedene strukturelle Abnormitäten und fielen teilweise ausein-

ander. Virenpartikel waren an den Membranen der Zellorganellen nachweisbar, unter anderem an Mitochondrien und Vesikeln. Unter dem Elektronenmikroskop fanden die Wissenschaftler in sämtlichen zikainfizierten Neurosphären sowohl instabile Zellmembranen als auch zahlreiche Apoptosekörperchen (Überreste zerstörter Zellen). Daraus schließen sie, dass das Zika-Virus den programmierten Zelltod (Apoptose) in menschlichen neuronalen Stammzellen auslöst und so ihre Ausdifferenzierung verhindert. Das Wachstum infizierter Hirnorganoide war gegenüber dem nichtinfizierter Hirnorganoide um 40 Prozent vermindert. Eine kurz darauf in »Nature« erschienene ausführlichere Studie bestätigte die Ergebnisse.

Garcez und ihre Kollegen wiederholten dieselben Experimente mit Dengueviren. Dabei ergaben sich ähnliche Befallsmuster wie bei den Versuchen mit den Zika-Viren, allerdings ohne dass sie die Entwicklung der neuronalen Stammzellen beeinträchtigten. Die Forscher gehen von einer engen Wechselwirkung von Dengue- und Zika-Viren aus. Beide werden von Mücken der Gattung *Aedes* übertragen. Und in vielen Gebieten, in denen das Zika-Virus verbreitet

ist, wurden bei einem hohen Anteil der Bevölkerung Antikörper gegen Dengueviren im Blutserum festgestellt. Möglicherweise könnte eine überstandene Dengueinfektion gegen Zika-Viren immun machen. Dies würde erklären, warum trotz weiter Verbreitung des Zika-Virus nicht schon vor 2015 massenhaft Mikrozephalien aufgetreten sind. Es ist aber auch denkbar, dass erst die Wechselwirkung beider Viren zu den fatalen Hirnschäden führt, wie sie aktuell in Brasilien zu beobachten sind. ↩

(Gehirn und Geist, 11/2016)

Cugola, F. R. et al.: The Brazilian Zika Virus Strain Causes Birth Defects in Experimental Models.

In: Nature 534, S. 267–271, 2016

Garcez, P. P. et al.: Zika Virus Impairs Growth in Human Neurospheres and Brain Organoids.

In: Science 325, S. 816–818, 2016

Malakar, J. et al.: Zika Virus Associated with Microcephaly.


In: New England Journal of Medicine 374, S. 951–958, 2016

Oliveira Melo, A. S. et al.: Zika Virus Intrauterine Infection Causes Fetal Brain Abnormality and Microcephaly: Tip of the Iceberg?

Tip of the Iceberg?

In: Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 47, S. 6–7, 2016





RETROVIREN

# Virusattacke vor 30 Millionen Jahren

von Lars Fischer



Ein Retrovirus verbreitete sich einst weltweit unter Säugetieren und findet sich heute allein sechsmal im Menschengenom.

**V**on Art zu Art über mehrere Kontinente hinweg reisten einst die Vorläufer eines auch beim Menschen vorkommenden Virus. Wie eine Arbeitsgruppe um Welkin Johnson vom Boston College anhand einer umfassenden Suche in Gendatenbanken feststellte, **kommen Viren der Gruppe ERV-Fc in nahezu allen Großgruppen der Plazentatiere vor**. Anhand der Verwandtschaftsverhältnisse zwischen Viren und Arten kommen die Forscher zu dem Schluss, dass Vertreter von ERV-Fc vor etwa 35 Millionen Jahren erstmals bei Säugetieren ins Genom der Keimbahn eingebaut und so erblich weitergegeben wurden. Allerdings zeigen die Daten ebenso, dass die Erreger lange Zeit auch über konventionelle Ansteckung neue Arten infizierten.

Als ERV, also endogene Retroviren, bezeichnet man eine Klasse von Viren, die im Genom eingebaut und deswegen erb-

lich sind. Im menschlichen Genom zum Beispiel gibt es sechs Kopien von ERV-Fc. Diese Viren waren sehr aktiv, sie verbreiteten sich in der Welt – und über Artgrenzen hinweg. Das zeigen die unterschiedlichen Stammbäume der Viren und ihrer Wirtsarten. Die vermutlich ersten Arten, die den Erreger in ihrem Genom trugen, waren nach den Analysen von Johnson und seinem Team die Vorläufer von Hunden und Frettchen. In ihnen vererbt sich ERV-Fc seit nahezu 35 Millionen Jahren. Indizien deuten jedoch darauf hin, dass die Viren sich danach immer noch aggressiv verbreiteten: Die verschiedenen Insertionen des Viruserbguts in die Keimbahn lagen bei einigen Arten bis zu zehn Millionen Jahre auseinander. Auch bei Primaten wurde der Erreger **vermutlich in evolutionär junger Vergangenheit ins Genom integriert**. ↩

(Spektrum.de, 8. März 2016)

Spektrum  
der Wissenschaft

KOMPAKT



FÜR NUR  
€ 4,99

## CRISPR/CAS9

Erbgut auf dem Schneidetisch

**Verfahren** | Gezielter Eingriff ins Erbgut

**Ausblick** | Was wir von CRISPR  
erwarten können

**Gesetzgebung** | Gentechnik ohne Gene?

HIER DOWNLOADEN





PITHOVIRUS

# Virengiganten aus dem Permafrost

von Johannes Sander



Riesenviren sind erst seit einigen Jahren bekannt. Nun angelten  
Forscher sogar lange eingefrorene Exemplare aus dem sibirischen Boden:  
Nach 30 000 Jahren waren sie noch infektiös.

**D**ie späte Entdeckung der Viren verwundert wegen ihrer Winzigkeit nicht. Erstaunlicherweise werden aber ausgerechnet die größten von ihnen, die sogar unter dem Mikroskop sichtbar sind, erst jetzt gefunden. Und jeder neue Vertreter dieser Riesenviren verblüfft durch unerwartete Eigenschaften – wie nun ein jahrtausende-lang gefrorenes Pithovirus.

Schon Antoni van Leeuwenhoek (1632-1723) konnte Pilze und Bakterien unter dem Mikroskop beobachten. Dass manche solcher Winzlinge ansteckende Krankheiten verursachen, erkannten Forscher Mitte des 19. Jahrhunderts. Der Hintergrund anderer Erkrankungen wie der Grippe oder der Pocken blieb jedoch noch lange unklar. Ein »Gift« (lateinisch: virus) schien im Spiel zu sein. Nur wurde das merkwürdigerweise nicht schwächer, wenn man es verdünnte, schien sich also irgendwie zu vermehren.

Zudem schlüpfte dieses »Gift« damals durch jedes Filter und war auch nach seinem sonstigen Verhalten offenbar kein Mikroorganismus. Erst allmählich kamen Wissenschaftler dem Rätsel auf die Spur: ab etwa 1930 mit Hilfe von Ultrafiltern, einige Jahre später mit dem Elektronenmikroskop und seit den 1950er Jahren durch die Fortschritte in der Molekularbiologie.

Das erste Riesenvirus hatten Mikrobiologen bereits 1992 gefunden – im Wasser eines Kühlturms in England –, doch hielten sie es wegen seiner Größe für ein Bakterium. Erst gut zehn Jahre später erkannte ein Team in Marseille um Didier Raoult, Jean-Marie Claverie und Chantal Abergel den Irrtum. Es taufte diesen Erreger, der sich in Acanthamoeben, also großen Einzellern, vermehrt, Mimivirus: abgekürzt für »microbe mimicking« (imitierendes) »virus«. Ähnliche Riesenviren, zusammen Megaviridae genannt, fanden sich in den folgenden Jahren noch weitere. Neben ihrer Grö-

ße teilen sie andere Merkmale: ein von Fibrillen umgebenes äußeres Kapsid in Form eines Ikosaeders (20-Flächners), innere Lipidmembranen, sowie ganz im Inneren nochmals ein Nukleokapsid, das die Erbsubstanz des Virus beherbergt. Ihre DNA enthält einen relativ hohen Anteil von Nukleotiden mit den Kernbasen Adenin und Thymin.

Eine Besonderheit ist, dass sich der gesamte Vermehrungszyklus der Megaviren im Zytoplasma der Wirtszelle abspielt, also außerhalb ihres Kerns, und zwar dank eines eigenen DNA-Replikationsapparats. Für Viren mit einem DNA-Genom ist das, bis auf wenige Ausnahmen, untypisch. Sie beanspruchen normalerweise für ihre Vermehrung die entsprechenden wirtseigenen Moleküle und Vorrichtungen sowie Prozesse, die sich im Zellkern abspielen. Hingegen vermehren sich so genannte RNA-Viren im Zytoplasma; sie können die Maschinerie des Zellkerns ohnehin nicht

nutzen. 2013 entdeckte die Arbeitsgruppe von Claverie nochmals völlig andere Riesenviren. Diese »Pandoraviren« sind auffällig gestaltet: Sie bilden kein Ikosaeder, sondern erinnern in ihrer gerundeten, leicht länglichen Form etwas an eine griechische Amphore mit einer vorspringenden Öffnung an einer Schmalseite. Durch diesen »Hals« gelangt die virale DNA in die Wirtszelle.

### Untypische Riesengenome

Sonstige Viren besitzen typischerweise sehr wenige, manchmal nur eine Hand voll Gene und ein äußerst sparsames Genom. Im Vergleich dazu sind die Riesenviren üppig mit Erbgut ausgestattet. Die Genomgröße der Megaviriden nimmt es immerhin mit der mancher kleiner Bakterien auf. Bei den Pandoraviren aber reicht sie sogar an die einiger Einzeller im engen Sinn heran – also an die von Organismen mit echtem Zellkern. Der Genbestand der Pandoraviren weicht überdies deutlich von dem von Mimivirus und Co. ab. Auch enthält ihre DNA reichlich Guanin und Cytosin. Ein weiterer Unterschied zu den Megaviriden: Bei den Pandoraviren umschließt eine äußere Kapsidhülle eine innere Lipidmem-

bran, welche die Erbsubstanz des Virus umgibt; die innere Kapsel fehlt also.

Außerdem benötigen die Pandoraviren zu ihrer Vermehrung wohl teilweise den Zellkern der Wirtszelle, denn zumindest einige vermehrte DNA-Abschnitte von ihnen scheinen in den Zellkern zu gelangen: Es finden sich so genannte Introns, kleine, vor der Transkription in RNA und der Proteinsynthese ausgeschnittene Stücke; die dazu erforderliche Struktur steckt im Zellkern.

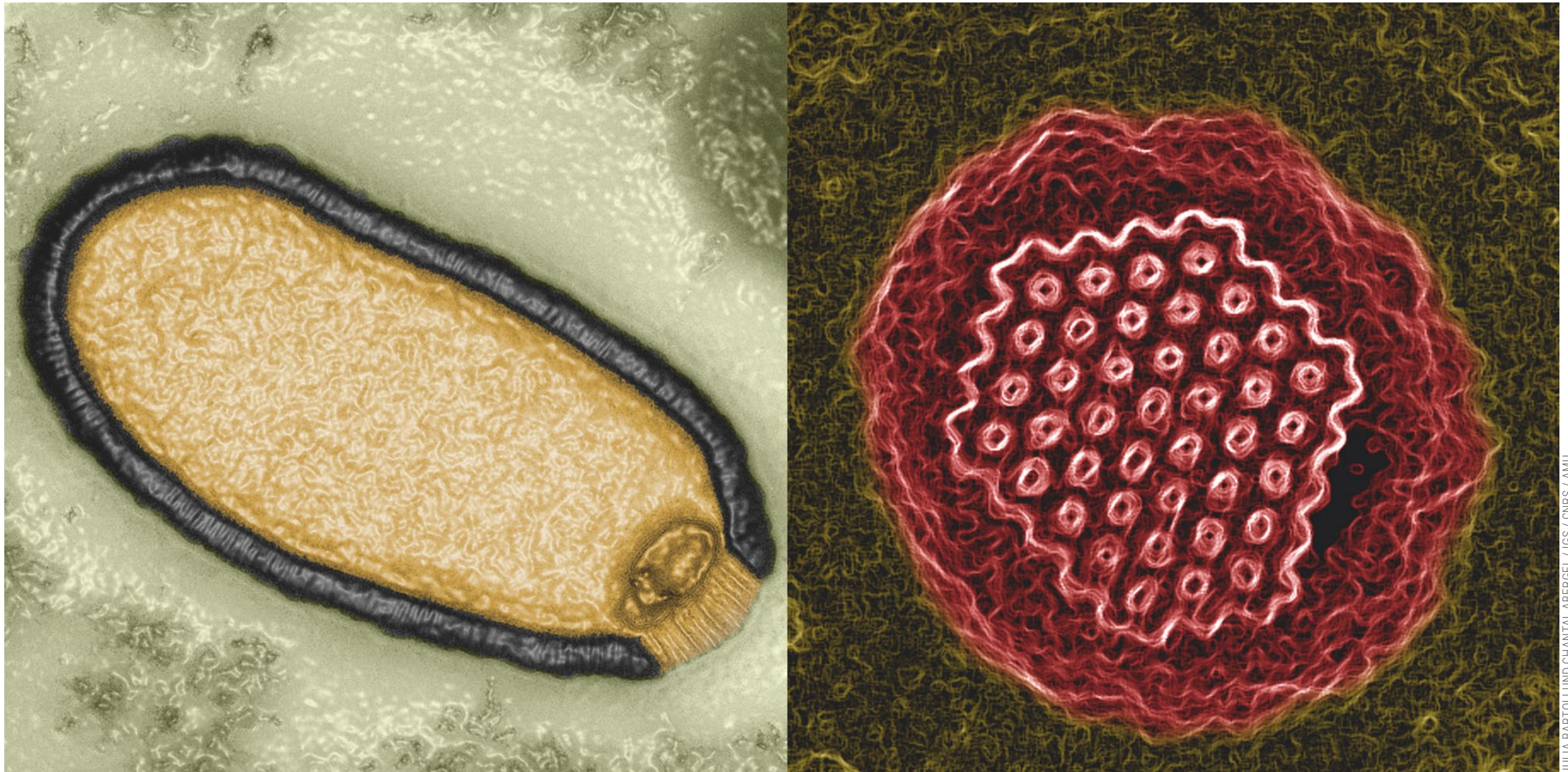
DNA – Desoxyribonukleinsäure – ist eine sehr reaktionsträge chemische Substanz, die sich deswegen besonders gut dazu eignet, Informationen über lange Zeiträume zu bewahren. Vor allem in Kälte erhält sich DNA anscheinend über viele Jahrtausende. Dass dann hieraus selbst ganze Organismen wiedererstehen können, zeigte kürzlich ein russisches Forscherteam: Aus über 30 000 Jahre im Permafrostboden Sibiriens eingefrorenem Fruchtgewebe regenerierte es lebens- und vermehrungsfähige Exemplare des Leimkrauts *Silene stenophylla*. Diese Sensation inspirierte die Gruppe um Claverie, in ebenso lange gefrorenen Bodenproben aus Sibirien nach noch infektiösen Riesenviren zu fi-

suchen. Als Köder verwendeten die Wissenschaftler die Amöbenart *Acanthamoeba castellanii*. Und tatsächlich stießen sie so auf ein weiteres Riesenvirus, das sogar einen bisher noch unbekannten Typ darstellt.

Nur auf den ersten Blick hat dieser neue Erreger manches mit den Pandoraviren gemein. So erinnert seine Form ebenfalls an eine Amphore – weshalb die Forscher ihn *Pithovirus sibiricum* taufen (nach griechisch: pithos = Weinkrug) und einer neuen Gruppe zuordnen, den Pithoviren. Bei diesen ist die Amphorenöffnung allerdings mit einem »Korken« verschlossen, dessen bienenwabenähnliches hexagonales Muster auffällt.

Der Replikationszyklus verläuft bei beiden Gruppen in vielem ähnlich. Eine Amöbe nimmt das Virus durch Phagozytose auf, das heißt, sie umschließt es und schnürt die entstehende membranumhüllte Blase nach innen ab. Die Pithoviren verlieren nun ihren Korken. Dann verschmilzt bei beiden Virentypen die innere Lipidmembran mit der Membran der Blase, und die virale Erbsubstanz gelangt ins Zytoplasma der Wirtszelle. Dort entsteht anschließend unter Beteiligung viraler Moleküle eine als





JULIA BARTOLI UND CHANTAL ABERGEL / IGS / CNRS / AMU

Virenfabrik bezeichnete Struktur, die neue Viruspartikel herstellt. Solche klar umgrenzten Produktionszonen für neue Virionen treten auch bei einigen anderen Viren auf, wohl aber nicht bei allen.

Schließlich löst sich die Wirtszelle auf, und Hunderte von neuen Partikeln kom-

men frei. Ein wesentlicher Unterschied zwischen den drei Riesenvirusgruppen ist jedoch: Die Replikation der Pithoviren geschieht wie die vom Mimivirus und anderen Megaviriden ausschließlich im Zytoplasma der Amöbe. Sie benutzen dazu also nicht auch Prozesse im Zellkern wie die

## PITHOVIREN

**Die Pithoviren aus dem sibirischen Eis erinnern in ihrer Form an eine antike Amphore, wie die Pandoraviren (links). Im Gegensatz zu diesen haben sie einen Deckel mit einer Struktur, deren Muster einer Bienenwabe ähnelt (rechts).**



Pandoraviren. Die Genome aller drei Typen von Riesenviren unterscheiden sich stark voneinander. Das gilt sowohl für deren Aufbau und Struktur als auch für die Gene. Das Pithovirus in eine eigene, dritte Gruppe zu stellen, erscheint somit völlig gerechtfertigt. Zum Beispiel hat überhaupt nur ein Drittel seiner aus den genetischen Sequenzen erschlossenen Proteine eine erkennbare Ähnlichkeit mit bereits bekannten Proteinen von Einzellern, Bakterien oder anderen Viren, die bislang in der Datenbank des National Center for Biotechnology Information in Bethesda (Maryland) registriert sind. Lediglich fünf Proteine weisen eine enge Verwandtschaft zu Proteinen der Pandoraviren auf. Von vielen der bei den Pithoviren neuen Proteine kennen die Forscher noch gar nicht die Funktion.

### **Rätselhafte Palindrome**

Am erstaunlichsten und für ein Virus völlig ungewöhnlich ist die geringe Gendichte des Pithovirus, obwohl es besonders groß ist: Denn seine DNA enthält zahlreiche Kopien einer palindromischen Sequenz – das heißt, die beiden gepaarten Erbstränge ergeben in gegenläufiger Richtung die glei-

che Abfolge an Kernbasen. Diese Sequenz war den Genetikern bisher unbekannt und kodiert nicht für Proteine. Ohnehin erscheinen das Genom des Pithovirus und die Anzahl seiner Gene im Vergleich zu den anderen bekannten Riesenviren recht klein.

Die Forscher erwarten, bald noch weitere neue Arten oder sogar Typen von Riesenviren aufzuspüren. Den Namen Pandoraviren wählten deren Entdecker damals bewusst auch deswegen, weil er sinnbildlich dafür steht, wie viel Unbekanntes und möglicherweise Gefährliches diese Welt bereithält, das ans Licht zu bringen überraschende Folgen haben kann. Nach der griechischen Mythologie entwichen der Büchse der Pandora alle Übel der Menschheit; zurück blieb einzig die Hoffnung. Zwar sind die jetzt in Sibirien gefundenen Pithoviren für den Menschen harmlos. Doch niemand ahne, so betonen die französischen Forscher, was alles noch im Permafrostboden überdauere und im Zuge der Klimaerwärmung oder durch Eingriffe wie Bergbau und Ölbohrungen plötzlich wieder zu Tage käme. Neuere Studien weisen bereits auf eine stärkere Bedrohung der nördlichen Tier- und Pflanzenwelt

durch Pathogene hin. Die Pithoviren könnten als Modellorganismus dazu dienen, diese Vorgänge zu erkennen und falls erforderlich geeignete Gegenmaßnahmen zu entwickeln. Insofern stehen sie für die Hoffnung. ↩

(Spektrum der Wissenschaft, 11/2014)

Raoult, D. et al.: The 1.2-Megabase Genome Sequence of Mimivirus. In: Science 306, S. 1344-1350, 2004

Philippe, N. et al.: Pandoraviruses: Amoeba Viruses with Genomes Up to 2.5 Mb Reaching That of Parasitic Eukaryotes. In: Science 341, S. 281-286, 2013

Yashina, S. et al.: Regeneration of Whole Fertile Plants from 30,000-Y-Old Fruit Tissue Buried in Siberian Permafrost. In: Proceedings of the National Academy of Sciences 109, S. 4008-4013, 2012

Legendre, M. et al.: Thirty-thousand-year-old Distant Relative of Giant Icosahedral DNA Viruses with a Pandoravirus Morphology. In: Proceedings of the National Academy of Sciences 111, S. 4274-4279, 2014





BAKTERIOPHAGEN

# DER FEIND meines Feindes ...

von Julia Heymann

Manche Viren arbeiten im Dienst unseres Immunsystems:  
So genannte Phagen sind auf Bakterien spezialisiert und  
können damit Infektionen verhindern.

**D**ie meisten mehrzelligen Lebewesen besitzen mit Schleim überzogene innere oder äußere Oberflächen. Solche Schleimhäute bedecken manche Organe und kleiden Hohlräume wie Mund, Darm und Lunge aus. Sie ermöglichen den Stoffaustausch zwischen Organismus und Umwelt, indem sie im Darm zum Beispiel Nährstoffe absorbieren und Verdauungsenzyme in ihn abgeben. Der zähflüssige Schleim, auch Mukus genannt, fängt Schmutz und Krankheitserreger ab und verringert Reibung zwischen benachbarten Flächen.

Doch wie jede warme und feuchte Umgebung ist der Mukus zugleich Lebensraum verschiedener Mikroorganismen. Die meisten dieser Mitbewohner sind harmlos oder sogar nützlich – jedenfalls solange sie sich nicht zu stark vermehren. Aber auch krankheitserregende Bakterien sind dort zu finden. Sie nutzen die Schleim-

häute als Haupteintrittsstelle in ihren Wirt.

Vielzeller haben gegen solche Bakterieninvasionen Abwehrmechanismen entwickelt: Antimikrobielle Hemmstoffe im Mukus oder eine verstärkte oder veränderte Schleimschicht hindern die Erreger daran, sich festzusetzen. Wie Jeremy Barr und sein Team von der San Diego State University jetzt herausfanden, bekommen Mensch und Tier dabei zusätzliche Unterstützung aus dem Reich der Viren: Im Schleim tummeln sich besonders viele Bakteriophagen, kurz Phagen genannt, die wiederum die Bakterien befallen. Auf diese Weise können sie Infektionen verhindern helfen.

### **Phagen gegen Eindringlinge**

Die Wissenschaftler sammelten zunächst Schleimproben verschiedenster mehrzelliger Tiere – von der Seeanemone über Fisch und Maus bis hin zum Menschen – und bestimmten darin die Menge der Phagen und

Bakterien. Sowohl die einfach konstruierten Viren als auch ihre Wirte findet man fast überall; doch Barr stellte fest, dass das Verhältnis von Phagen zu Bakterien im Schleim aller untersuchten Tiere viereinhalb mal höher war als im angrenzenden Medium.

Laut Barr diente bei Anemonen, Korallen und Fischen die Konzentration im direkt benachbarten Meerwasser als Referenzwert. Die menschliche Mundschleimhaut verglichen die Forscher mit dem Speichel, und die Schleimhaut des Mäusedarms mit dem Darminhalt. Meerestiere interessierten sie dabei besonders, weil diese ihre komplette äußere Oberfläche in eine Schleimschicht einhüllen, die ständig der Umgebung ausgesetzt ist.

Im Labor zeigte sich, dass erst diese die Phagenbesiedelung von Hautflächen ermöglicht. Von Zellen ohne Mukus konnten die Phagen leicht wieder abgespült werden, während sie auf Schleim produzierenden



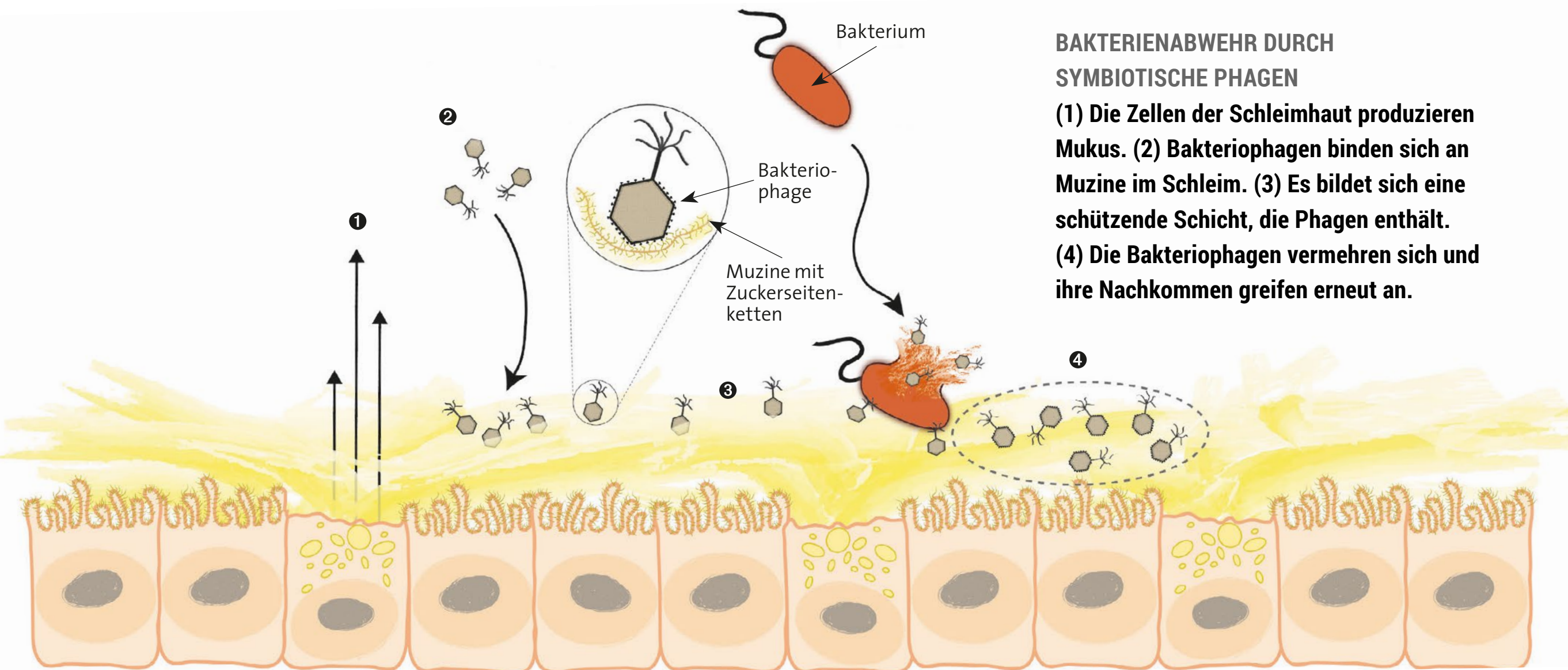
Zellen haften blieben. Was die Häufung von Phagen für dort lebende Bakterien bedeutet, untersuchte das Team anschließend am Beispiel des Bakteriophagen T4 und seines Wirts, dem Bakterium *E. coli*. Das gehört zu den häufigsten menschlichen Darmbakterien und ist normalerweise harmlos. Einige Stämme rufen jedoch schwere Durchfallerkrankungen hervor. Bevor Barr menschl-

che Schleimhautzellen mit *E. coli* infizierte, überschichtete er sie mit einer Lösung aus T4-Phagen. Auf solchen Kulturen überlebten deutlich weniger Bakterien als auf Zellen ohne die Viren.

Letztere reduzierten zugleich den angeordneten Schaden: Durch die Vorbehandlung überlebten nahezu alle Zellen die Infektion mit dem Darmbakterium, während

ohne Bakteriophagen rund die Hälfte von ihnen zerstört wurde. Den Effekt beobachteten die Wissenschaftler allerdings nur bei Schleim produzierenden Zellen – der entscheidende Faktor für die Phagenabwehr musste sich also im Mukus befinden.

Der Hauptbestandteil der – je nach Spezies bis zu 0,7 Millimeter dicken – Schleimschicht stellen die Muzine. Das sind Glyko-



#### BAKTERIENABWEHR DURCH SYMBIOTISCHE PHAGEN

- (1) Die Zellen der Schleimhaut produzieren Mukus.**
- (2) Bakteriophagen binden sich an Muzine im Schleim.**
- (3) Es bildet sich eine schützende Schicht, die Phagen enthält.**
- (4) Die Bakteriophagen vermehren sich und ihre Nachkommen greifen erneut an.**

proteine mit negativ geladenen Seitenketten, die Wasser binden und so die gelartige Konsistenz des Schleims erzeugen. Daneben enthält der Schleim weitere Proteine, DNA und Überreste abgestorbener Zellen. Tests ergaben, dass die Muzine für die Bindung der Phagen an den Schleim verantwortlich sind.

Bei den Viren identifizierte das Team als Interaktionspartner eine Gruppe von Oberflächenproteinen, deren Funktion bisher unbekannt war: Die so genannten Immunglobulinähnlichen Proteine (Ig-like proteins) besitzen mehrere variable Abschnitte, so dass ein Phage eine von vielen möglichen Versionen auf seiner Hülle tragen kann. In dieser Formenvielfalt ähneln die Moleküle ihren Namensvettern, den Antikörpern oder Immunglobulinen.

Bakteriophagen (griechisch für: Bakterienfresser) sind die am häufigsten vorkommenden biologischen Einheiten der Erde. Bei einer Infektion injiziert ein Phage sein Erbgut in eine Bakterienzelle, die daraufhin neue Viruspartikel produziert. Sobald das Bakterium diese freisetzt, stirbt es. Phagen besitzen eine sehr hohe Wirtsspezifität, das heißt jeder Phagentyp ist genau auf »sein« Bakterium zugeschnitten. Mehrzel-

ligen Organismen wie Menschen und Tieren können Bakteriophagen deshalb nicht gefährlich werden. Dass sie ihnen sogar nützen können, war jedoch bisher nicht bekannt. Die kalifornischen Forscher gaben dem Abwehrmechanismus den Namen BAM (Bacteriophage Adherence to Mucus) und betrachten ihn als einen körperfremden Baustein des Immunsystems, der offensichtlich im gesamten Tierreich vorkommt.

### Gute Zusammenarbeit

Für solche symbiotischen Beziehungen mit Bakterien gibt es dagegen einige Beispiele. Als Teil der menschlichen Darmflora zerlegen etwa Bacteroidesarten unverdauliche Zuckerverbindungen, und Zwergtintenfischen verhelfen Bakterien der Gattung Aliivibrio zur Farbenpracht ihrer Leuchtorgane. Im Gegenzug erhalten die Mikroben Nährstoffe, Lebensraum und die Möglichkeit zur Weiterverbreitung. Der Mensch beherbergt sogar zehnmal mehr Mikroorganismen, als er selbst Zellen besitzt.

Bereits in den 1930er Jahren gab es Bestrebungen, Phagen zur Krankheitsbekämpfung einzusetzen. Als kurz darauf chemische Antibiotika aufkamen, verfolg-

te man diesen Ansatz aber nicht weiter. Interessant wurde die Phagentherapie erst wieder, nachdem immer mehr Bakterien – vor allem durch übermäßigen Antibiotikaeinsatz – Resistenzen entwickelt hatten. Noch ist sie nicht zulassungsreif, doch werden die nützlichen Viren bereits häufig zur Dekontamination von Lebensmitteln wie Eiern, Käse oder Fleisch eingesetzt.

In der ersten kontrollierten klinischen Studie an Menschen verwendete Anthony Wright vom University College London erfolgreich Phagen zur Bekämpfung chronischer Ohrenentzündungen. Mit einem Cocktail aus sechs verschiedenen Phagen ließen sich zuvor nicht behandelbare Infektionen antibiotikaresistenter Pseudomonaserreger kurieren, und zwar ohne nennenswerte Nebenwirkungen und bei manchen Patienten schon nach einer Gabe. Eine aktuelle Studie zeigt die Wirksamkeit von Phagen bei einem großflächigen Hautinfekt mit *Mykobacterium ulcerans*, der sonst zwangsläufig eine operative Gewebentfernung nach sich zog.

Auch Biofilmen lässt sich mit Hilfe von Phagen vorbeugen, wie Fu Weiling vom Centers for Disease Control and Prevention in Atlanta, Georgia, demonstrierte. Mitun-



ter verursachen diese hartnäckigen Beläge aus Bakterienrasen, vor allem in medizinischer Gerätschaft wie Schläuchen oder Prothesen, lebensbedrohliche Infektionen. Die Krankenhausumgebung begünstigt zusätzlich die Bildung von Resistenzen. Die Beschichtung von Kathetern mit einem Phagengel verhinderte, dass sich ein Biofilm resistenter Pseudomonasbakterien bildete. Ein großer Fortschritt, denn einmal entstanden, sind die Erreger innerhalb des Films für Chemikalien schwer erreichbar.

Im Gegenzug haben Bakterien ihrerseits eine Strategie entwickelt, um einer Phageninfektion zu entgehen: Ein bakterielles Immunsystem namens CRISPR/Cas, das bei gut der Hälfte der Mikroben vorkommt, eliminiert die fremde DNA. Die Cas-Proteine (CRISPR-associated proteins) schneiden kleine Stücke aus der Phagen-DNA und bauen sie in eine spezielle Genregion des Bakteriums ein, die CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) heißt. Hier reihen sich mehrere der kurzen Abschnitte hintereinander. Nach dem Ablesen und Umschreiben in RNA dienen sie als Schablone, um weiteres fremdes Genmaterial zu erkennen. Die Cas-Proteine bauen dieses anschließend ab, und

das Bakterium ist die fremde DNA los. Aber selbst damit ist der Rüstungswettlauf noch nicht beendet: Manche Phagen haben sich das CRISPR/Cas-System ihres Wirts selbst angeeignet und so den Spieß umgedreht. Vermutlich setzen die Viren es auf gleiche Weise ein, um bestimmte Abwehrgene der Bakterien abzubauen. ↪

(Spektrum der Wissenschaft, 8/2013)

Barr, J.J. et al.: Bacteriophage adhering to mucus provide a non-host-derived immunity. In: Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 1305923110, 2013

Predosa, J. et al.: Phage Therapy Is Effective against Infection by Mycobacterium ulcerans in a Murine Footpad Model. In: PLoS Neglected Tropical Diseases 7, e2183, 2013

Wright, A. et al.: A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibiotic-resistant Pseudomonas aeruginosa; a preliminary report of efficacy.

In: Clinical Otolaryngology 34, S. 349, 2009

Camilli, A. et al.: A bacteriophage encodes its own CRISPR/Cas adaptive response to evade host innate immunity.

In: Nature 494, S. 489, 2013

Donlan, R.M. et al.: Bacteriophage Cocktail for the Prevention of Biofilm Formation by Pseudomonas aeruginosa on Catheters in an In Vitro Model System. In: Antimicrobial Agents and Chemotherapy 54, S. 397, 2010

Spektrum  
der Wissenschaft

KOMPAKT

# MIKRO- BIOM

Was unsere Bakterien  
über uns verraten

FÜR NUR  
€ 4,99

HIER DOWNLOADEN



**Spektrum**  
der Wissenschaft

# DIE WOCHE

DAS WÖCHENTLICHE WISSENSCHAFTSMAGAZIN

## Das Kombipaket im Abo: App und PDF

Jeden Donnerstag neu! Mit News, Hintergründen, Kommentaren und Bildern aus der Forschung sowie exklusiven Artikeln aus »nature« in deutscher Übersetzung. Im Abonnement nur 0,92 € pro Ausgabe (monatlich kündbar), für Schüler, Studenten und Abonnenten unserer Magazine sogar nur 0,69 €.

JETZT ABONNIEREN!

