

# ZOONOSEN

Gefährliche Keime aus dem Tierreich

## **Ebola**

Wo hat sich »Patient null«  
angesteckt?

## **Tollwut**

Per Virus ins  
Gehirn

## **Fuchsbandwurm**

Perfekt getarnter  
Eindringling



Michaela Maya-Mrschtik  
E-Mail: [michaela.maya-mrschtik@spektrum.de](mailto:michaela.maya-mrschtik@spektrum.de)

## Liebe Leserin, lieber Leser,

Viren, Bakterien und Parasiten plagen nicht nur Menschen; fast alle lebenden Organismen kämpfen mit krank machenden Keimen. Solche, die Tiere befallen, können allerdings manchmal auf uns überspringen und uns infizieren Ebola, Tollwut oder der Fuchsbandwurm gehören zu diesen »Zoonosen«. Doch auch Krankheiten, die schon seit Jahren oder Jahrzehnten von Mensch zu Mensch übertragen werden, gehen oft auf einen tierischen Keim zurück – dazu zählt zum Beispiel HIV, das vom Primatenvirus SIV abstammt, oder die Grippe, die immer wieder zwischen Mensch und Tier hin- und herspringt und sich dabei verändert. In diesem Kompakt nehmen wir einige der gefährlichen Keime aus dem Tierreich unter die Lupe.

Erscheinungsdatum dieser Ausgabe: 20.05.2019

Folgen Sie uns:



**CHEFREDAKTEURE:** Prof. Dr. Carsten Könneker (v.i.S.d.P.)  
**REDAKTIONSLEITER:** Dr. Daniel Lingenhöhl  
**ART DIRECTOR DIGITAL:** Marc Grove  
**LAYOUT:** Oliver Gabriel, Marina Männle  
**SCHLUSSREDAKTION:** Christina Meyberg (Ltg.), Sigrid Spies, Katharina Werle  
**BILDREDAKTION:** Alice Krüßmann (Ltg.), Anke Lingg, Gabriela Rabe  
**PRODUKTMANAGEMENT DIGITAL:** Antje Findekle, Dr. Michaela Maya-Mrschtik  
**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. DE229038528  
**GESCHÄFTSLEITUNG:** Markus Bossle  
**MARKETING UND VERTRIEB:** Annette Baumbusch (Ltg.), Michaela Knappe (Digital)  
**LESER- UND BESTELLSERVICE:** Helga Emmerich, Sabine Häusser, Ilona Keith, Tel. 06221 9126-743, E-Mail: [service@spektrum.de](mailto:service@spektrum.de)

**BEZUGSPREIS:** Einzelausgabe € 4,99 inkl. Umsatzsteuer  
**ANZEIGEN:** Wenn Sie an Anzeigen in unseren Digitalpublikationen interessiert sind, schreiben Sie bitte eine E-Mail an [service@spektrum.de](mailto:service@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: © 2019 (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.





- 04 FUCHSBANDWURM  
Perfekt getarnter Eindringling
- 09 HANTAVIRUS  
Warum gibt es immer mehr Hantainfektionen?
- 14 HEPATITIS E  
Ratte überträgt seltenes Hepatitis-Virus auf Menschen
- 16 SCHISTOSOMA  
Tropenparasit kann sich in Europa halten
- 19 GESUNDHEIT  
5 gefährliche Krankheiten, die Sie von Ihren Haustieren bekommen können
- 49 HIV-EPIDEMIOLOGIE  
Wie, wann und mit wem kam Aids in die USA?
- 53 HERPES B  
Affen in Florida tragen tödliches Virus
- 65 INFLUENZA  
Fünf Lehren aus der Spanischen Grippe
- 71 TOLLWUT  
Per Virus ins Gehirn





FUCHSBANDWURM

# Perfekt getarnter **Eindringling**

Gegen den Fuchsbandwurm ist kein Kraut gewachsen. Nistet er sich in der Leber ein, kann man ihn nur am Weiterwachsen hindern. Seine DNA soll nun Schwachstellen enttarnen.

von Mareike Knoke



**S**ie sind sehr klein – mit bloßem Auge kaum zu erkennen. Doch wenn sie sich einmal eingenistet haben, sind sie quasi unsterblich. Sie bilden eine Finnengewebe genannte Struktur, die wächst und wächst und als Tumor vorzugsweise die menschliche Leber befällt. Man kann den Tumor chemisch bekämpfen, um das Wachstum in Schach zu halten. Doch zerstören kann man ihn nicht. Sobald man den Kampf einstellt, wuchert er weiter.

Was wie eine Szene aus einem Alien-Film klingt, beschreibt nur, was passieren kann, wenn die Eier des Fuchsbandwurms in den Menschen gelangen. Dabei ist der Mensch gar kein typischer End- oder Zwischenwirt des Parasiten – im Gegensatz zu infizierten Nagetieren oder vereinzelt auch Hunden. Anders ist es beim harmlosen Rinderbandwurm (von dem meistens die Rede ist, wenn es heißt, jemand habe »einen Bandwurm«). Während der Mensch einen Rinderbandwurm als Endwirt nämlich irgendwann komplett wieder ausscheidet, ohne dabei nennenswerte Schäden davonzutragen, wird er die infektiösen Eier beziehungsweise Larven des Fuchsbandwurms (*Echinococcus multilocularis*) nicht mehr los.

Die Folge ist eine alveoläre Echinokokkose. So lautet der Fachbegriff für die Fuchsbandwurmerkrankung. Betroffene Patienten mit inoperablen Tumoren in der Leber (seltener in anderen Organen) müssen in der Regel lebenslang Parasiten bekämpfende Wirkstoffe wie Albendazol und Mebendazol einnehmen. Ein Problem ist jedoch, dass knapp zehn Prozent von ihnen nach längerer Einnahme Unverträglichkeiten entwickeln und unter Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Durchfall und Bauchschmerzen leiden.

### **Meister im Verstecken**

Forscher arbeiten darum an effektiveren und besser verträglichen Medikamenten. Einer von ihnen ist Klaus Brehm, Professor für Medizinische Parasitologie im Institut für Hygiene und Mikrobiologie an der Universität Würzburg. »Nur in 20 bis 30 Prozent der Fälle ist es möglich, die Tumoren chirurgisch zu entfernen und den Parasiten durch eine sich anschließende, zeitlich begrenzte Medikamenteneinnahme restlos zu entfernen. Dann nämlich, wenn die Erkrankung frühzeitig diagnostiziert wurde und die Tumoren noch klein sind«, erklärt Brehm. »Doch oft vergehen nach der

Infektion 10 bis 15 Jahre, bis sich eindeutige Symptome zeigen – dann ist es für eine Operation meist zu spät.« Zu spät auch dafür, den genauen Infektionsweg zu rekonstruieren.

Für Brehm und sein Team aus Postdocs, Doktoranden und Masterstudierenden ist der Parasit, der zur Familie der Plattwürmer gehört, eine harte Nuss. Die Grundlagenforscher wollen im Labor die Genfunktionen des Fuchs- und des verwandten Hundebandwurms knacken und anschließend so manipulieren, dass sich später aus diesen Erkenntnissen effektivere Medikamente oder Impfstoffe entwickeln lassen. Die sollen dann dem Parasiten schnell den Garaus machen. »Der Fuchsbandwurm hat eine unter den Lebewesen einzigartige Regenerationsfähigkeit. Und wir wollen herausfinden, wie er dabei mit seinem Wirt interagiert«, erläutert Brehm. Vor ein paar Jahren hat er mit seinem Team die Basis dafür gelegt: Sie haben das Erbgut verschiedener Bandwurmartentziffert und eine Methode entwickelt, den Parasiten im Labor so heranzuzüchten, wie er auch in der Leber eines Patienten wächst.

Brehms Arbeit geht jedoch über Grundlagen für die Entwicklung besserer Thera-



piemöglichkeiten hinaus: Sie könnte ebenfalls große Fortschritte für die Transplantationsmedizin bedeuten. »Das Larvengewebe steckt nämlich wie ein perfekt transplantiertes Organ im Körper des Menschen, das Immunsystem kann ihm nichts anhaben«, erläutert der Mikrobiologe.

Diese für Laien gruselige und für Forscher faszinierende Eigenart lässt dem Mikrobiologen und seinen Kollegen keine Ruhe. Brehm: »Wie schaffen es die Würmer, sich so gut zu tarnen? Mit welchen Strategien halten sie sich das Immunsystem vom Leib?« Gelingt es, den Mechanismus der Tarnkappe zu durchschauen, könnte man diese Erkenntnis beispielsweise konstruktiv nutzen, um transplantierte Organe entsprechend zu verbergen und vor dem Angriff des Immunsystems zu schützen. Profitieren könnten theoretisch auch Allergiker und Patienten mit Autoimmunkrankheiten.

Es sind also mehrere Baustellen, auf denen die Würzburger Forscher die Genanalyse des Bandwurms vorantreiben wollen. Für seine Arbeit hat die Organisation Ärzte ohne Grenzen Brehm 2016 den Memento-Forschungspreis für vernachlässigte Krankheiten verliehen. Zudem ist seine Arbeits-

gruppe Teil eines internationalen Forschungskonsortiums, das neue Strategien für die Bekämpfung von Bilharziose und Bandwürmern finden will. Der britische Wellcome Trust fördert das Gesamtvorhaben mit insgesamt fünf Millionen Euro. 750 000 Euro davon fließen in Brehms Teilprojekt nach Würzburg.

### **Der Fuchs geht um**

Die für Menschen gefährlichere und bei Nichtbehandlung lebensbedrohliche Fuchsbandwurmkrankheit ist (noch) nicht sehr weit verbreitet – und spielt deshalb in der öffentlichen Wahrnehmung tatsächlich eine »vernachlässigte« Rolle. Während der besser behandelbare Hundebandwurm (*Echinococcus granulosus*) auf Grund schlechter hygienischer Verhältnisse hauptsächlich in Entwicklungsländern in Afrika und Südamerika jährlich weltweit bis zu 300 000 Menschen neu infiziert, ist der Fuchsbandwurm jedoch direkt vor unserer Haustür endemisch: In Deutschland und in anderen west- und mitteleuropäischen Ländern, vermehrt seit einiger Zeit auch in China und Japan. In Deutschland finden sich die meisten Patienten in Baden-Württemberg und Bayern. Wegen ih-

»Das Larvengewebe steckt wie ein perfekt transplantiertes Organ im Körper des Menschen«

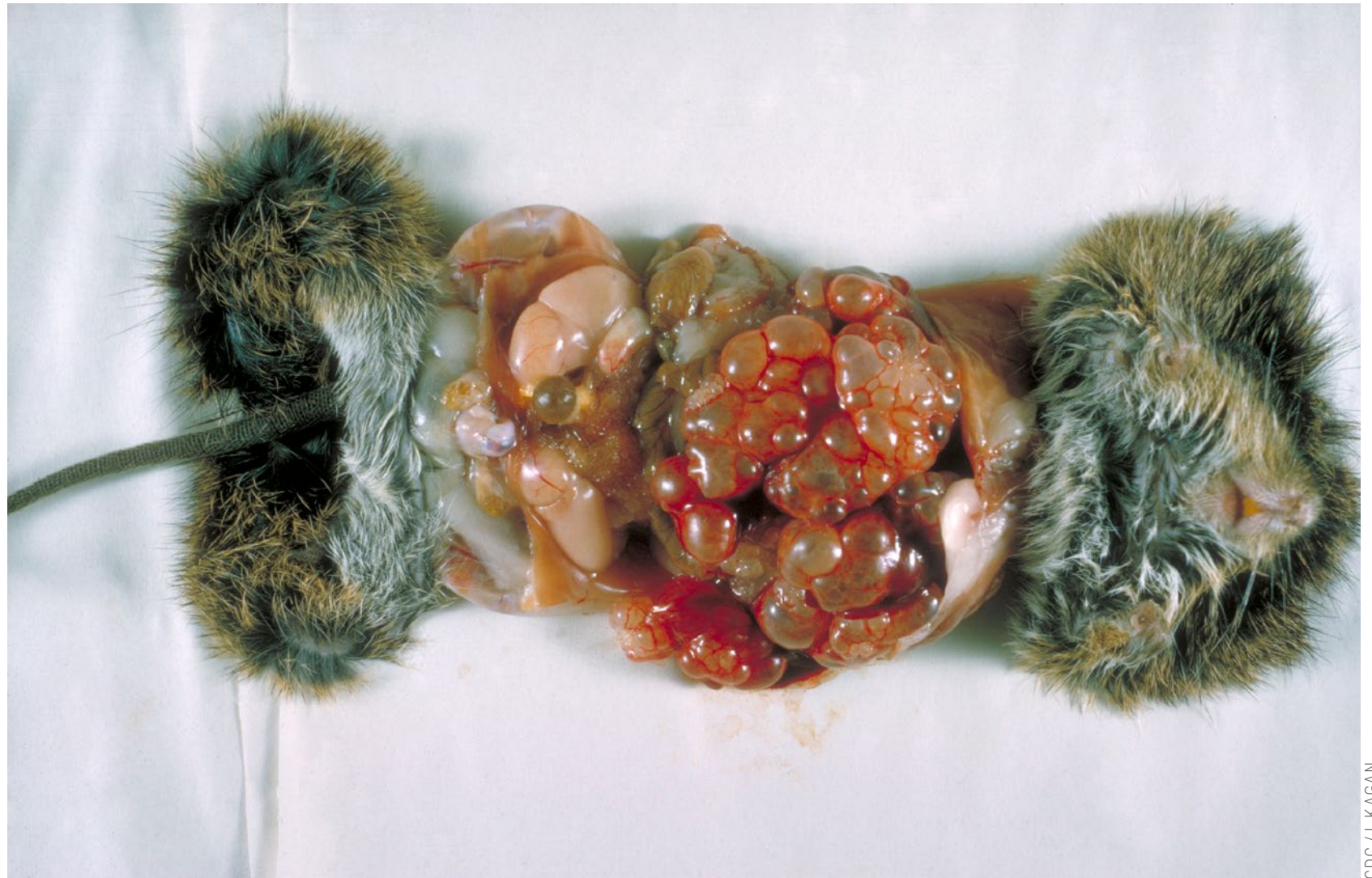
[Klaus Brehm]



rer schwer wiegenden Folgen ist die Infektion mit dem Fuchsbandwurm mittlerweile sogar meldepflichtig.

Pro Jahr werden dem Robert Koch-Institut in Berlin und dem Uniklinikum Ulm, einem der Standorte des Europäischen Echinokokkose-Registers, zirka 40 neue Erkrankungsfälle gemeldet. Experten schätzen jedoch, dass tatsächlich mindestens dreimal so viele Menschen erkranken. Das Ansteckungsrisiko könnte gerade in Deutschland in den zurückliegenden Jahrzehnten gewachsen sein, denn durch die Erfolge bei der Tollwutbekämpfung leben heute mehr Füchse in Deutschland als früher. Der Fuchsbandwurm wird nicht von Mensch zu Mensch, sondern ausschließlich durch direkten Kontakt mit ausgeschiedenen Wurmeiern im Fuchskot übertragen.

Spuren davon können sich am Fell herumstromernder Hunde und Katzen, auf Pflanzen oder auch in der Erde befinden. Hauptsächlich betroffen sind deshalb vor allem Personen, die in der Land- und Forstwirtschaft arbeiten. Die genauen Übertragungswege sind allerdings noch nicht im Detail erforscht. Fest steht jedoch: In dem Maß, wie der anpassungsfähige Wald- und



CDC / I. KAGAN

### ZERFRESSENE LEBER

**Befallene Nagetiere (wie diese Baumwollratte) entwickeln Zysten beziehungsweise Tumoren voller Larven in ihrer Leber. Die Krankheit schwächt sie, und sie werden schneller Futterbeute von Füchsen als ihre gesunden Artgenossen. Im Darm der Füchse entwickeln sich dann aus den Larven geschlechtsreife Würmer, die reife Glieder, gefüllt mit duzentenden Eiern, abstoßen. Diese scheidet der Fuchs, für den der Befall meistens harmlos verläuft, über den Kot wieder aus. Daraufhin infizieren sich erneut Zwischenwirte. Der Mensch ist für den Fuchsbandwurm ein Fehlwirt – da wir nicht zum üblichen Nahrungsspektrum der Füchse zählen, endet der Zyklus bei Befall von uns.**



Wiesenbewohner Fuchs sich in städtischen Parks wohlfühlt, rückt der gefährliche Parasit näher auch an Städter heran.

Zu den klassischen Symptomen einer Echinokokkose gehören unter anderem Schmerzen und ein starkes Druckgefühl im Oberbauch, Fieber, Müdigkeit und Gewichtsverlust. Die Tumoren sind dann meistens schon deutlich bei einer klärenden Ultraschalluntersuchung zu erkennen. »Hausärzte, die noch nie mit einer Echinokokkose konfrontiert worden sind, stellen möglicherweise trotzdem zunächst eine Fehldiagnose und überweisen ihre Patientin oder ihren Patienten an die Onkologie«, sagt Beate Grüner, Internistin mit Spezialgebiet Infektiologie im Uniklinikum Ulm. Sie betreut die dortige Echinokokkose-Ambulanz.

### **Nachweis über Antikörper**

Diagnostiziert wird die Infektion durch eine Kombination von Ultraschalluntersuchung und speziellen Antikörpertests. Doch nicht immer können diese Antikörper gegen den Fuchsbandwurm zweifelsfrei nachgewiesen werden. Umgekehrt bedeutet ein positives Testergebnis nicht automatisch, dass es tatsächlich zu einer

Erkrankung kommt. Zusätzliche Sicherheit bringt die feingewebliche Untersuchung von Operationspräparaten und Gewebeproben der Leber oder anderer Organe durch Pathologen. Außerdem lässt sich durch DNA-Untersuchungen in Gewebeproben die Erbinformation der Erreger nachweisen. Und: Eine immunhistochemische Methode, die der Ulmer Pathologe Thomas Barth entwickelt hat, ermöglicht die Unterscheidung von Fuchs- und Hundebandwurminfektion, was vor ein paar Jahren noch nicht treffsicher möglich war.

»Aber das gehört natürlich nicht zur Routinediagnostik in einer Hausarzt- oder Internistenpraxis«, sagt Beate Grüner. Sie schätzt, dass die Echinokokkose etwa bei der Hälfte der Fälle zufällig bei einem normalen Vorsorge-Check-up entdeckt wird. Es sei also vielfach Glückssache, in welchem Stadium die Echinokokkose entdeckt werde. Wie viele Mediziner wünscht sich Grüner bessere Therapiemöglichkeiten: »Wir haben heute noch die gleichen Therapeutika wie vor Jahrzehnten. Zwar können die Patienten, die die Mittel gut vertragen, damit sehr alt werden. Dennoch wären Medikamente wünschenswert, die nur zeitlich befristet gegeben werden müssten und

den Organismus weniger belasten.« Ein weiteres Argument sind die beträchtlichen Kosten: Derzeit schlägt die Therapie eines Patienten mit rund 590 Euro im Monat zu Buche – also knapp 7200 Euro pro Jahr, sagt Grüner.

»In der Infektionsforschung liegen wir mit dem Wissen über Wurmparasiten weit zurück«, bestätigt auch der Fuchsbandwurmforscher Klaus Brehm. »Der wichtigste Grund ist sicherlich, dass das Erbgut der Erreger lange nicht entschlüsselt war. Außerdem fehlen nach wie vor Methoden, um die Genfunktionen der Würmer im Labor noch besser analysieren zu können. Das aber wäre nötig, um Angriffspunkte für Medikamente oder Impfstoffe zu finden.« ↩

(Spektrum.de, 31.03.2016)





# HANTAVIRUS

Warum gibt es immer mehr  
Hantainfektionen?

von Lars Fischer

Mehr als 1700 Menschen haben sich 2017 mit dem Hantavirus infiziert – die Epidemie ist Teil eines natürlichen Zyklus. Aber auch langfristig nehmen die Infektionen mit dem hämorrhagischen Fieber zu. Woran liegt das?

**W**er 2017 in Baden-Württemberg den Schuppen im Garten aufräumt, lebt gefährlich: Ihm droht nämlich eine Infektion mit dem sehr unangenehmen Hantavirus, das durch Mäusekot übertragen wird. Das Risiko ist in dem Jahr besonders groß, denn 2017 ist ein »Hantajahr«, in dem die eigentlich selten bei Menschen auftretende Krankheit plötzlich epidemische Ausmaße annimmt. Über 450 Fälle der meldepflichtigen Krankheit haben die Gesundheitsämter allein bis Juni registriert; 1713 Fälle waren es bis zum Jahresende. Im gesamten Jahr 2016 waren es noch weniger als 300.

Hantainfektionen beim Menschen zeigen ein ausgeprägt zyklisches Verhalten, alle paar Jahre tritt die eigentlich seltene Krankheit gehäuft auf. 2007, 2010 und 2012 waren ebenfalls »Hantajahre« mit

über 1000 Infizierten. Doch neben dem Zyklus zeichnet sich ein Trend ab: Hantainfektionen scheinen in Deutschland seit der Einführung der Meldepflicht langsam zuzunehmen, und zwar auch dann noch, wenn man die drei außergewöhnlichen »Hantajahre« nicht berücksichtigt.

Das Hantavirus verursacht ein hämorrhagisches Fieber – die Symptome ähneln einer Grippe, zusätzlich schädigt der Erreger die Nieren, ein Verlauf, den man als Nephropathia epidemica (NE) bezeichnet. Im Vergleich zu anderen Stämmen des weltweit auftretenden Erregers ist der in Süd- und Westdeutschland verbreitete Hanta-Serotyp Puumala vergleichsweise zurückhaltend: Einige nordamerikanische Hantaviren töten bis zu einem Drittel aller Infizierten.

### **Liegt es am Klimawandel?**

Dass es tatsächlich mehr Hantafälle gibt, ist nicht komplett abwegig – im Gegenteil.

In Belgien, das schon seit 1983 Hantainfektionen überwacht, ist der Trend seit etwa dem Beginn des Jahrtausends sichtbar. Der eigentlich als selten betrachtete Erreger sei seit 2005 praktisch epidemisch, schrrieb der Epidemiologe Jan Clement vom belgischen Hantavirus-Referenzzentrum schon vor einigen Jahren im »International Journal of Health Geographics«. Der Anstieg sei mit einiger Sicherheit nicht allein auf bessere Überwachung zurückzuführen.

Wahrscheinliche Ursache ist für Clement der Klimawandel, und zwar über den gleichen Mechanismus, der bisher die zyklischen Epidemien auslöste. Die alle paar Jahre auftretenden Hantaausbrüche entstehen dadurch, dass Bäume so genannte Mastjahre haben, in denen sie besonders viele Früchte abwerfen. In solchen Mastjahren gehen die Rötelmäuse, die sich von Bucheckern ernähren, besonders wohlgenährt in den Winter und vermehren sich



im nächsten Jahr stark. Viele Mäuse, viele Fälle. In weniger fetten Jahren verschwindet die Krankheit fast vollständig.

Tatsächlich ist die Verfügbarkeit von Bucheckern nach einer Analyse eines Teams um Daniela Reil vom Julius-Kühn-Institut der aussagekräftigste Faktor für die Hanta-Häufigkeit im folgenden Jahr. Der Auslöser der Mastjahre sind warme Sommer – und die nehmen zu. Schon 2011 konstatierte zum Beispiel der Waldzustandsbericht des Landes Rheinland-Pfalz »eine gegenüber den früheren Erfahrungen außergewöhnliche Häufung der Fruktifikationsjahre in den letzten Jahrzehnten«. Ursache seien demnach die immer häufiger auftretenden warmen Frühsommer. Immer mehr Bäume bilden immer häufiger Früchte, umso besser geht es den Nagern – und immer mehr Menschen infizieren sich mit dem Hantavirus.

### Das Problem mit den Daten

Diese mutmaßliche Klima-Connection auch zu belegen, ist jedoch schwierig. Unklar ist dabei sogar, ob der Anstieg der Fallzahlen real ist. Die Daten aus Frankreich und Belgien legen zwar nahe, dass es in Deutschland eine ähnliche Entwicklung gibt. Doch die Erklärung für den Trend



könnte auch viel prosaischer sein, sagt der Epidemiologe Mirko Faber, Hantaexperte am Robert Koch-Institut (RKI): »Wir hatten in den letzten zehn Jahren ja drei große Ausbruchsjahre, in denen das Thema sehr stark in den Medien vertreten war. Dadurch hat sich in der Bevölkerung und bei Ärzten das Wissen um die Krankheit vermehrt.«

So würden schlicht mehr Verdachtsfälle erkannt, was die höheren Zahlen erklären

könne, teilt der Forscher mit. »Dass Hanta häufiger diagnostiziert wird, spielt mit Sicherheit eine große Rolle.« Genau wisse man das aber nicht, weil man nur Daten über einen recht kurzen Zeitraum habe und sehr viele weitere Einflussfaktoren eine Rolle spielen: »Es ist schwer zu quantifizieren, welchen Effekt die größere Aufmerksamkeit hat und ob es tatsächlich eine reale Zunahme der Fallzahlen gibt.«



Computermodelle der wechselhaften Viererbeziehung zwischen Baum, Maus, Mensch und Virus bringen ebenfalls keine Klarheit, wie schon vor einiger Zeit eine Arbeitsgruppe um Jens Jacob vom Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) feststellte. Das Team erforschte in den

Jahren von 2009 bis 2012 die Beziehung zwischen Hantainfektionen und Klimawandel bis ins Jahr 2060 mit Hilfe von Computersimulationen, konnte jedoch keinen klimabedingten Anstieg nachweisen – auch hier, weil wichtige Daten fehlen.

## Mehr Hanta in Zukunft?

Doch selbst wenn die bisherigen Daten den Effekt noch nicht zeigen, die meisten Fachleute halten einen grundsätzlichen Zusammenhang zwischen Hantainfektionen und Klimawandel für wahrscheinlich. In einem Übersichtsartikel in »Zoonoses and Public Health« kam 2015 eine Arbeitsgruppe um Barbara Schumann von der Umeå Universität in Schweden zu dem Schluss, dass höhere Temperaturen wohl NE durch Hantainfektionen begünstigen; eine Arbeitsgruppe aus Frankreich kam 2016 zu einem ähnlichen Ergebnis.

## BUHECKERN

**Der entscheidende Schnittpunkt zwischen Klimawandel und Hantaausbrüchen in Südwestdeutschland sind die Mastjahre der Buchen: Jene Jahre, in denen die Bäume statt Blättern und Zweigen vor allem Früchte produzieren. Für die Pflanze ist das sehr aufwändig, deswegen passiert das normalerweise nur alle paar Jahre. Mit dem Klimawandel werden Mastjahre häufiger – und damit auch die das Hantavirus übertragenden Mäuse.**





Spektrum  
der Wissenschaft

KOMPAKT

# TIERE ON TOUR

Wanderer, die an  
Grenzen stoßen

Mexiko | Trumps Mauer  
Serengeti | Sie wissen nicht mehr, wohin  
ICARUS | Das Internet der Tiere

FÜR NUR  
€ 4,99

HIER DOWNLOADEN

Die Mehrzahl der Arbeitsgruppen vermutet deswegen, dass Hantainfektionen in Zukunft tendenziell zunehmen: Auf das Drei- bis Vierfache könnten die Infektionszahlen in »Hantajahren« durch die Erwärmung ansteigen, rechnete 2014 eine Arbeitsgruppe um Christian Imholt vom Julius-Kühn-Institut vor – das wären etwa 10 000 Infizierte.

Zumindest aber scheint bisher keine Gefahr zu bestehen, dass sich der Erreger weiterverbreitet oder gar aggressivere Hantaviren aus anderen Regionen nach Europa kommen. Die Mäuse seien standorttreu, und damit auch die Viren, so Mirko Faber vom RKI. Molekularbiologische Befunde zeigten, dass die Hantaviren selbst in benachbarten Regionen genetisch unterschiedlich sind, das spreche für wenig Bewegung. »Eine flächenmäßige Ausbreitung des Hantavirus, wie es manchmal in Medienberichten suggeriert wird, sehen wir eher nicht.« ↩

(Spektrum – Die Woche, 26/2017)

Anm. d. Red.: Im Artikel wurde nachträglich die Gesamtzahl der Hanta-Fälle im Jahr 2017 ergänzt - bis zum Jahresende wurden laut Informationen des Robert-Koch-Instituts 1713 Fälle gemeldet.





HEPATITIS E

# Ratte überträgt seltenes **Hepatitis-Virus auf Menschen**

von Daniel Lingenhöhl

Ratten gelten nicht zu Unrecht als gesundheitliches Problem in Städten.

Das bestätigt der Fall einer Hepatitis-E-Infektion in Hongkong.



In Hongkong wurde ein zweiter Fall von Hepatitis E bekannt, der von Ratten übertragen wurde – ein Befund, der chinesische Mediziner nun sorgt: Sie befürchten, dass sich das Virus verändert hat und leichter zwischen Tier und Mensch übertragen werden könnte, berichtet der »Guardian«. Betroffen war laut dem leitenden Mediziner Siddharth Sridhar ein 56-jähriger Mann mit geschwächtem Immunsystem, dessen Infektion sich schließlich als erster menschlicher Fall von Ratten-Hepatitis-E erwies. Bis dahin waren Wissenschaftler davon ausgegangen, dass dieser Virenstamm nicht auf Menschen übertragen werden kann, weil er sich deutlich von der menschlichen Hepatitis-E-Variante unterscheidet, so Sridhar.

Aufgeschreckt untersuchten sie Blutproben von 70 Patienten in Hongkong, die wegen Hepatitis E behandelt worden waren – und wurden bei einer 70 Jahre alte Frau mit ebenfalls beeinträchtigtem Immunsystem fündig. Sie wurde im Mai 2017 ins Krankenhaus eingewiesen, weil sie typische Symptome einer Erkrankung mit dem menschlichen Hepatitis-E-Virus aufwies, darunter Unterleibsschmerzen, Appetitverlust, Gewichtsabnahme und Kopf-

schmerzen. Sie stammte aus dem gleichen Stadtteil wie der betroffene Mann, doch betonte Sridhar, dass kein direkter Zusammenhang zwischen beiden Fällen bestehe. Das menschliche Hepatitis-Virus wird über von Fäkalien kontaminiertes Wasser oder verschmutzte Gegenstände und Hände übertragen. Auch mangelhaft gekochtes Fleisch gilt als potenzielle Risikoquelle.

Wie die Rattenversion übertragen wird, ist dagegen noch unklar, aber ein ähnlicher Mechanismus ist denkbar. Spekuliert wird beispielsweise, dass der Mann mit Rattenkot verseuchte Nahrung gegessen haben könnte – oder unbemerkt von einem Tier gebissen wurde. Die Frau wiederum hatte bestritten, dass sie mit Ratten direkt in Kontakt gekommen war. Hongkong kämpft jedoch seit einigen Jahren mit einer wachsenden Rattenplage; die beiden Hepatitis-E-Fälle sollten ein Weckruf sein, die Nager jetzt intensiver zu bekämpfen, fordern Seuchenexperten. ↩

(Spektrum.de, 23.11.2018)



**gymglish**  
& **Spektrum.de**

## **Verbessern Sie Ihr Englisch online**

- ✓ Kostenloser Einstufungstest
- ✓ Bereits mehr als 3 Mio. Nutzer
- ✓ Individuell angepasste Kursinhalte

**1 Monat kostenlos**





SCHISTOSOMA

# **Tropenparasit** kann sich in Europa halten

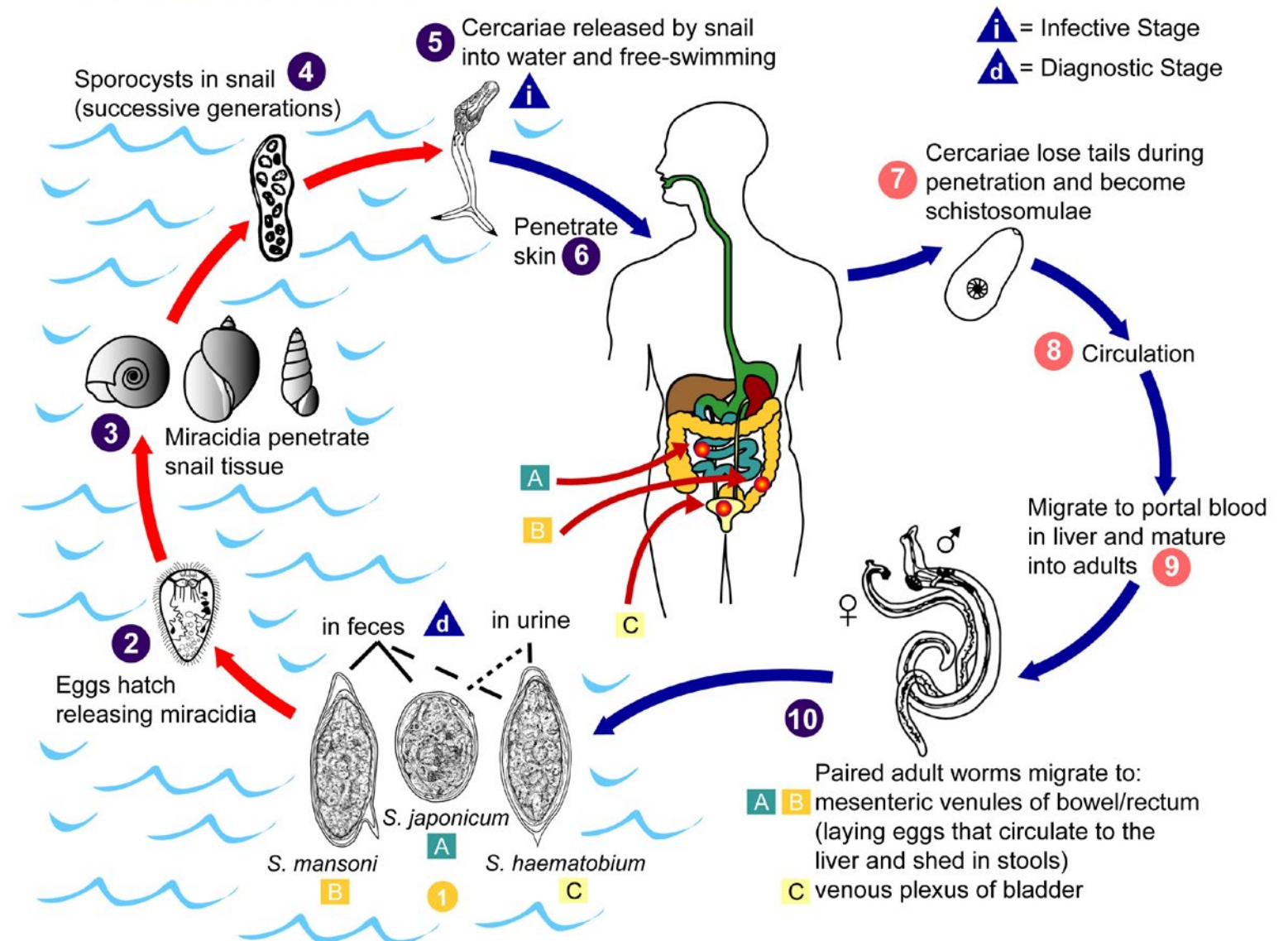
von Jan Osterkamp

Die zweithäufigste Tropenkrankheit hat es vor Jahren auch nach Europa geschafft – ohne dabei bislang zu einer wirklichen Bedrohung auszuwachsen. Wie sie sich hier halten konnte und ob sie sich weiter ausbreiten kann, blieb allerdings rätselhaft.



Schon 2014 warnten Reiseveranstalter vor einem hartnäckigen Wurm auf Korsika, der auch einige Reisende infiziert hatte: Eine Variante des Pärchenegels *Schistosoma*, dem Verursacher der weltweit zweithäufigsten Krankheit der Tropen, hält sich zumindest im Flüsschen Cava unerklärlicherweise seit Jahren weit nördlich seines typischen Verbreitungsgebiets. Eigentlich sollte der Parasit, der bei seiner Vermehrung und Ausbreitung auf tropische Süßwasserschnecken als Zwischenwirt angewiesen ist, im kühleren Ökosystem des Nordens gar nicht auf Dauer überleben können. Trotz Badeverbot infizierten sich weitere Menschen auch in anderen Regionen der Mittelmeerinsel, und zudem fanden Parasitologen mit dem Wurm infizierte Zwischenwirtschnecken. Der Wurm muss demnach einen Weg gefunden haben, über mehrere Jahre hinweg zu überwintern. Nun haben die Forscher die Gene der korsischen Schistosomen analysiert und herausgefunden, woher die Erreger ursprünglich stammen und warum sie sich erfolgreich ausbreiten und halten konnten: Der Saugwurm ist demnach, wie schon zuvor vermutet, eine unglückliche Mi-

## Schistosomiasis



Typisch für die Bilharziose oder Schistosomiasis ist der Wirtswechsel des Erregers: Im Wasser schlüpfen aus den Eiern bewimperte Larven, die Miracidien, die Süßwasserschnecken infizieren. In der Schnecke entstehen über Sporozysten zahlreiche weitere Larven, die Zerkarien, die sich durch die Haut eines Menschen bohren können. Im menschlichen Blutgefäßsystem entwickeln sich die erwachsenen Würmer, breiten sich im Körper aus und vermehren sich sexuell. *Schistosoma mansoni* und *S. japonicum* leben hauptsächlich in den Blutgefäßen des Darms, während *S. haematobium* die Harnblase befällt.

schung zweier afrikanischer Schwesterarten, die sowohl Schnecken in Südeuropa wie auch Menschen infizieren kann, fassen die Forscher auf der Vorveröffentlichungsplattform »bioRxiv« zusammen.

Demnach stammen drei Viertel der DNA des korsischen Stamms von der typischen, für Menschen infektiösen Art *Schistosoma haematobium*, der Rest aber vom Pärchenegel des Rinds, *S. bovis*. Trotzdem kann der Erreger Menschen problemlos infizieren: Wie der Originalwurm durchbohren die vom Schneckenzwischenwirt ins Süßwasser freigesetzte Schwimmlarven des Hybriden, die Zerkarien, die Haut des Menschen. Die erwachsenen Würmer produzieren im menschlichen Wirt Eier, die bei der Blasenbilharziose über den Urin ausgeschieden werden. Gelangen sie ins Süßwasser, so infiziert eine erste Larvenform die Zwischenwirtsschnecke und vermehrt sich darin stark. Eben dieser letzte Schritt sollte in Korsika nicht gelingen, weil hier die Schnecken der Tropen fehlen.

Tatsächlich infiziert die hybride Art aber verschiedene südeuropäische Schneckenarten: Zum einen die als gelegentliche Ausweichspezies bekannte *Bulinus truncatus*, die auch im korsischen Fluss

Cavu lebt, zum anderen auch verschiedene verwandte Schnecken, die in Portugal, Spanien und auf den Mittelmeerinseln häufig sind. Die Hybridart nutzt aber nicht nur diese Zwischenwirte willig, sie sorgt zudem auch für einen schwereren Verlauf im Endwirt, wie Laborexperimente in Hamstern nahelegen. Dies alles könnte bedeuten, dass der Pärchenegel in Zukunft nicht mehr aus Europa verschwindet: Wahrscheinlich gelingt es ihm, verschiedene Walddtiere zu infizieren und seinen Lebenszyklus ausreichend effizient zu vollenden.

Die Bilharziose bedroht in den armen Ländern des Südens rund 230 Millionen Menschen, was sie zur zweithäufigsten Tropenkrankheit nach Malaria macht. Es gibt wirksame Medikamente, die auch von der WHO in erheblichen Umfang zur Bekämpfung eingesetzt werden. Dennoch erreichen die Maßnahmen nicht jeden Infizierten, zudem stecken sich Behandelte oft neu an. Für Europäer ist eine Infektion – wenn sie denn von informierten Ärzten erkannt wird – nach der Behandlung meist ohne Spätfolgen überstanden. ↩

(Spektrum.de, 29.08.2018)

Spektrum  
der Wissenschaft

KOMPAKT



## INVASIVE ARTEN

Gefahr für die  
biologische Vielfalt

Kommentar | Falsch verstandener Tierschutz  
Australien | Wo Fuchs und Katz wüten  
Neuseeland | Die Freiheit beginnt hinter dem Zaun

HIER DOWNLOADEN

FÜR NUR  
€ 4,99



# 5 gefährliche Krankheiten, die Sie von Ihren Haustieren bekommen können

## GESUNDHEIT

Hunde, Katzen und andere Haustiere sind für viele Menschen die engsten Gefährten. Doch Vorsicht ist geboten: Ihre Krankheiten können auch Menschen gefährlich werden.

von Lars Fischer



**H**austiere, da sind sich Mediziner und Psychologen einig, halten ihre Besitzer körperlich und geistig gesund. Meistens. Denn die vier- oder mehrbeinigen Mitbewohner haben auch eine dunkle Seite: Sie übertragen Krankheiten, die unangenehm, gefährlich oder gar tödlich sein können. Welche Erreger dafür verantwortlich sind, welches Haustier sie beherbergt und was man dagegen unternehmen kann, das erfahren Sie in dieser Zusammenfassung.

## **5 Spul- und Hakenwürmer**

Würmer sind ein altbekanntes Problem für alle Haustierhalter – doch man sollte sie nicht auf die leichte Schulter nehmen. Besonders für junge Hunde und Katzen kann so eine Infektion gefährlich sein. Menschen mit infizierten Haustieren laufen ebenfalls Gefahr, sich die lästigen Parasiten einzufangen.

Die Larven der Hakenwürmer lauern im Boden und bohren sich durch die Haut in den Körper. Hakenwurmlarven, die sich durchs Gewebe bohren, verursachen manchmal stark juckende Entzündun-



**Wasserschildkröte**

LENNART PYRITZ

gen. Wenn ein Mensch die Eier oder Larven verschluckt, was heutzutage dank verbesserter Hygiene selten geworden ist, wandern die Larven in den Darm und verursachen Unterleibsschmerzen und blutigen Stuhl. Die Eier von Spulwürmern

dagegen muss ein Mensch verschlucken, um sich zu infizieren. Im Verdauungstrakt entwickeln sich die Larven und bohren sich durch das Gewebe, um sich in anderen Organen einzunisten. Krankheitssymptome treten auf, wenn sehr viele



Larven im Körper unterwegs sind. Dann können innere Organe anschwellen (viszerale larva migrans), oder gar Larven in den Augen auftauchen. Eine probate Vorbeugung besteht in der regelmäßigen Entwurmung der Haustiere.

## 4 Salmonellose

Einer der ungewöhnlicheren Vektoren für Krankheiten sind Schildkröten – sie beher-

bergen Salmonellen, die beim Menschen schwere Durchfälle und Darmentzündungen auslösen. In den USA entwickelten sich durch Schildkröten übertragene Salmonellen zu einem derart massiven Problem, dass die Regierung 1975 den Verkauf der Tiere stark einschränkte. Allerdings besteht das Problem bis heute, zumal Schildkröten als Haustiere inzwischen weltweit im Handel sind – tatsächlich steigt die Bedeutung

von Schildkröten und anderen Reptilien als Überträger von Salmonellen, vermuten einige Experten. Versuche von Schildkrötenzüchtern, die Erreger mit Antibiotika zu kontrollieren, erzeugten zusätzlich resistente Salmonellen. Auch in Europa treten immer wieder Fälle von Salmonellose auf, die auf Schildkröten zurückgehen, zum Beispiel in Spanien. Die US-amerikanischen Behörden empfehlen deswegen, in Haushalten mit Kindern unter 5 Jahren keine Schildkröten zu halten.

## 3 Aquarium-Granulom

Zierfischbesitzer haben von ihren Schützlingen meist nichts zu befürchten – von dem Wasser, in dem sie leben aber durchaus.

Das Bakterium *Mycobacterium marinum* lebt normalerweise frei im Wasser, doch wenn sich eine Gelegenheit ergibt, dringt es durch offene Wunden in den Kör-

### WOHNZIMMER-AQUARIUM

**Ein Aquarium braucht konstante Pflege – dabei kommen Aquarianer zwangsläufig in Kontakt mit den Mikroorganismen im Wasser. Und nicht alle von ihnen sind harmlos.**





# WHAT IS AVA X HOME?



# AVAXHOME-

the biggest Internet portal,  
providing you various content:  
brand new books, trending movies,  
fresh magazines, hot games,  
recent software, latest music releases.

Unlimited satisfaction one low price  
Cheap constant access to piping hot media  
Protect your downloads from Big brother  
Safer, than torrent-trackers  
18 years of seamless operation and our users' satisfaction

All languages  
Brand new content  
One site



AvaxHome - Your End Place

We have everything for all of your needs. Just open <https://avxlive.icu>



per ein. Dort verursacht es Hautknoten und ähnliche Unannehmlichkeiten, das sogenannte Aquarium-Granulom. In manchen Fällen geht die Infektion von allein wieder zurück, allerdings kann der Erreger auch tiefer ins Gewebe eindringen. Eine Standardbehandlung gegen *M. marinum* gibt es nicht – der Erreger ist von Natur aus resistent gegen einige Antibiotika, so dass Ärzte immer wieder herumprobieren müssen, was funktioniert. Manchmal müssen sie den Infektionsherd zusätzlich heraus-schneiden, um die Krankheit zu besiegen.

## 2 Toxoplasmose

In den letzten Jahren tauchte *Toxoplasma gondii*, der Erreger der Toxoplasmose, immer wieder in der Presse auf. Der Einzeller verändert nämlich das Verhalten von Mäusen – es macht sie weniger ängstlich, so dass sie schneller von Katzen gefressen werden, dem Hauptwirt von Toxoplasma. Und von Katzen springt der Erreger auf Menschen über. Etwa ein Drittel der Weltbevölkerung, schätzen Experten, waren oder sind mit dem perfiden Einzeller infiziert. Da stellt sich natürlich die drängende Frage: Werden auch wir von Toxoplasma

ferngesteuert? Die Antwort ist ja. Studien haben Hinweise darauf ergeben, dass Toxoplasmose Männer misstrauischer und Frauen vertrauenssüchtiger macht. Der Effekt ist allerdings nach Angaben der Forscher äußerst gering. Weit bedrohlicher sind zwei andere Effekte: Erstens scheint es einen Zusammenhang zwischen Toxoplasma, Schizophrenie und Suizid zu geben, und zweitens ist Toxoplasmose in der Schwangerschaft gefährlich für das ungeborene Kind. Im ersten Schwangerschaftsdrittel verursacht der Erreger in zehn Prozent der Fälle eine Fehlgeburt, in späteren Stadien können erhebliche Schäden an Gehirn und inneren Organen des Kindes auftreten.

## 1 Ornithose

Eine der gefährlichsten Krankheiten, die man sich an Haustieren holen kann, ist die in Deutschland zum Glück sehr seltene Ornithose. Die Infektion mit dem Bakterium *Chlamydophila psittaci* ähnelt einer schweren Grippe und kann insbesondere unbehandelt tödlich enden. Zusammen mit Anthrax und Hepatitis C ist das Bakterium in der zweithöchsten Risikostufe der Gentechnik-Sicherheitsverordnung eingestuft.

Überträger der Ornithose sind Vögel, vor allem Papageien. Sie können selbst erkranken, aber auch symptomlose Träger der Krankheit sein. Der Erreger vermehrt sich zunächst in den oberen Atemwegen und befällt dann Milz und manchmal die Lunge. Diese so genannte atypische Pneumonie verläuft oft sehr schwer und – abhängig vom Erregerstamm – mit Sterblichkeiten von bis zu 50 Prozent. Auch nach überstandener Krankheit kann es mehrere Wochen dauern, bis die Lunge wieder normal funktioniert. ↩

(Spektrum.de, 25.04.2014)



TOXOPLASMOSE

# TÖDLICHE ZUNEIGUNG

von Gustavo Arrizabalaga und William Sullivan



Der weit verbreitete Parasit *Toxoplasma gondii* galt lange als eher harmlos für den Menschen. Jetzt wissen Forscher mehr.

**S**tellen Sie sich eine Welt ohne Angst vor. Wie befreiend wäre es, unbeeinträchtigt von unseren täglichen Sorgen durchs Leben zu gehen: Wir könnten furchtlos über viel befahrene Straßen spazieren, waghalsige Abenteuer erleben und Horrorfilme ansehen, ohne mit der Wimper zu zucken. Doch genauer betrachtet entpuppt sich die Aussicht als düster, ja tödlich. Schließlich sind unsere Ängste da, um uns zu schützen.

Mäuse zum Beispiel bewahrt ihre grundsätzliche Aversion gegen Katzen normalerweise vor den tödlichen Klauen. Doch lauert den Nagern dieser Welt ein zweiter Feind auf – einer, der dafür sorgen kann, dass sie erst gar keine Angst vor Katzen verspüren: Der Einzeller *Toxoplasma gondii*, ein Proto-

zoon, vermag die fundamentalsten Selbsterhaltungsinstitute eines Nagers außer Kraft zu setzen. Die Folge: Die Maus flieht nicht mehr vor Katzen, sondern fühlt sich auf seltsame Weise zu ihnen hingezogen.

Der Einfluss von *Toxoplasma* reicht jedoch noch viel weiter. Zwar sind Nagetiere und Katzenartige die wichtigsten Wirtstiere des Parasiten, aber er infiziert auch die Gehirne von Milliarden anderer Tiere an Land, im Wasser und in der Luft. Menschen sind da keine Ausnahme. Wissenschaftler schätzen, dass weltweit drei Milliarden Menschen Toxoplasmen in sich tragen. In den USA haben sich die Parasiten in den neuronalen Schaltkreisen jedes fünften Einwohners eingenistet; in anderen Ländern beträgt die Infektionsrate gar bis zu 95 Prozent.

Für die meisten Menschen verläuft eine Infektion ohne erkennbare Symptome, doch aktuelle Forschungsergebnisse haben gezeigt, dass *Toxoplasma* die Hirnzellen von Säugetieren auf molekularer Ebene aktiv umgestaltet. Einige Forscher vermuten

AUF EINEN BLICK

## Einzeller mit Einfluss

- 1 Im Gehirn von bis zu drei Milliarden Menschen sitzt der Katzenparasit *Toxoplasma gondii*. Außer bei speziellen Risikogruppen verläuft die Infektion in der Regel beschwerdefrei.
- 2 *Toxoplasma* manipuliert das Mäusehirn auf raffinierte Weise: Die Nager verlieren die Angst vor Katzen. Auf diese Weise gelangt der Parasit eher in den Katzentarm, wo er sich sexuell fortpflanzen kann.
- 3 Diese zell- und molekularbiologischen Tricks haben möglicherweise auch bei Menschen langfristige Folgen: Indizien deuten etwa auf Persönlichkeitsveränderungen hin.

**Gustavo Arrizabalaga** und **William Sullivan** sind Professoren für Pharmakologie, Toxikologie, Mikrobiologie und Immunologie an der Indiana University in Indianapolis (USA). Beide erforschen mit ihren Teams die zelluläre und molekulare Biologie von *Toxoplasma gondii*.



nun, dass dieser winzige Einzeller Menschen schleichend krank machen und ihre Persönlichkeit manipulieren könnte.

Entdeckt wurde *Toxoplasma gondii* 1908. Ende des 20. Jahrhunderts hatten Forscher ein klares Bild gewonnen, wie sich Menschen mit diesem Parasiten infizieren können. Alles beginnt mit Katzen. Aus noch unbekannten Gründen ist *Toxoplasma* auf Katzen als Endwirt angewiesen: Nur in deren Darm kann sich der Einzeller sexuell vermehren. Dann wird er mit dem Kot ausgeschieden. Katzen pflegen ihr Fell allerdings dermaßen gründlich, dass der Parasit darin kaum je zu finden ist. Vielmehr droht Menschen die Ansteckung durch Katzenstreu sowie durch kontaminierte Lebensmittel und Wasser.

In Mensch, Maus und anderen Tieren vermehrt sich der Parasit ungeschlechtlich durch Zellteilung und verbreitet sich im ganzen Körper. Während dieser ersten Phase der Infektion kann er bei immungeschwächten oder auf andere Weise anfälligen Personen die Krankheit Toxoplasmose auslösen, die erhebliche Gewebeschäden verursacht. Besonders Schwangere sind gefährdet: Steckt sich eine Frau während der Schwangerschaft erstmals mit *Toxoplasma*

an, besteht das Risiko, dass der Parasit den Fetus befällt und dessen Gewebe und Organe schädigt, während er sich von Zelle zu Zelle vorarbeitet. Besonders in der frühen Schwangerschaft kann eine Infektion zu Fehlgeburten oder Missbildungen führen.

### **Unauffällig, aber nicht ungefährlich**

Bei sonst gesunden Menschen löst die Infektion dagegen allenfalls kurzzeitige Erkältungssymptome wie Schüttelfrost, Fieber oder Gliederschmerzen aus. Innerhalb weniger Tage bekommt das Immunsystem die Parasiten unter Kontrolle. Die Infektion verschwindet jedoch nicht, sondern geht in eine latente Phase über: Die Toxoplasmen bilden Gewebezysten in den Zellen des Wirts. Wird das Immunsystem eines latent Infizierten jedoch geschwächt, etwa durch Aids, eine Organtransplantation oder eine Chemotherapie, kommt es mitunter zu ernststen Komplikationen. Denn dann kann *Toxoplasma* wieder aktiv werden und sich unkontrolliert ausbreiten.

Wer einmal infiziert ist, bleibt also ein Leben lang Träger des Parasiten. Offenbar vermag weder unser Immunsystem noch irgendein bekanntes Medikament die Gewebezysten auszumerzen. Dennoch galt

die Infektion, die mit Hilfe eines Bluttests nachgewiesen werden kann, bisher als relativ harmlos, da sehr viele Menschen diesen Parasiten ohne offensichtliche Beeinträchtigung in sich tragen. Inzwischen steht diese Annahme allerdings wieder auf dem Prüfstand.

In den 1980er Jahren beobachteten Forscher seltsame Verhaltensweisen bei mit *Toxoplasma* infizierten Mäusen. Die Nager wurden hyperaktiv und vernachlässigten ihre Fellpflege. 1994 zeigte die Epidemiologin Joanne Webster, damals an der University of Oxford, dass sich Ratten mit Gewebezysten anders verhielten als nicht infizierte Tiere. Anstatt vor Katzen zu fliehen, bewegten sie sich auf sie zu – und machten sich damit zu leichter Beute.

### **Unwiderstehlicher Katzenurin**

Webster nannte diesen Effekt »fatal feline attraction«, also »tödliche Zuneigung zu Katzen«. Sie vermutete eine raffinierte Strategie des Parasiten, um in den Bauch einer Katze zu gelangen und den sexuellen Teil seines Lebenszyklus zu durchlaufen. Diese Idee setzte sich zunehmend durch. Heute belegt eine beträchtliche Zahl von Studien, dass der Parasit tatsächlich das Verhalten



der Nager verändert, indem er Hirnaktivität und Genexpression manipuliert.

So meiden nichtinfizierte Nager Bereiche, die zuvor mit Katzenurin getränkt wurden – infizierte Tiere scheint der Gestank dagegen nicht zu stören. Noch bizarrer wirkt eine Erkenntnis von Patrick House von der Stanford University und seinen Kollegen. Die Forscher fanden 2011 heraus, dass infizierte Ratten von Katzengeruch offenbar sexuell angezogen werden – zumindest was die neuronale Aktivität anbelangt. Im Gehirn von Säugetieren verlaufen die neuronalen Signalwege für defensives und Fortpflanzungsverhalten parallel. Beide gehen vom Riechkolben aus und münden im limbischen System, das grundlegende Reaktionen wie Furcht oder Erregung steuert. Diese Parallelität erklärt zumindest zum Teil, wie der Parasit das Verhalten von Nagern manipulieren kann.

House und seine Kollegen setzten 18 infizierte und 18 nichtinfizierte männliche Ratten entweder dem Geruch von weiblichen Artgenossen oder dem von Katzenurin aus. Anschließend töteten die Forscher die Tiere und untersuchten ihre Gehirne. Bei den infizierten Ratten fanden sie in den Arealen des limbischen Systems, die für die

Verarbeitung sowohl von Furcht als auch von sexuellen Reizen zuständig sind, eine leicht erhöhte Dichte an Gewebezysten.

Außerdem werteten die Wissenschaftler aus, welche Bereiche des Gehirns mit der Verarbeitung der Gerüche beschäftigt waren. Dazu behandelten sie die Zellen mit einer Lösung, die ein Protein namens c-Fos anfärbt; dieses wiederum wird bei Aktivität der Neurone gebildet. Bei den infizierten Nagern zeigte sich so ein erhöhtes Maß an Aktivität in den Fortpflanzungssignalwegen, egal ob sie dem Geruch von weiblichen Ratten oder dem von Katzen ausgesetzt waren. Dabei reagierten infizierte Ratten auf Katzenurin neuronal ähnlich stark wie ihre nichtinfizierten Artgenossen auf den Geruch eines Weibchens. Offensichtlich hat sich die neuronale Aktivität der infizierten Tiere von den defensiven zu den reproduktiven Signalwegen verlagert. Oder salopp gesagt: An Stelle von Gefahr wittert die Ratte ein sexuelles Abenteuer.

Die Forscher wissen noch nicht genau, wie der Parasit diese tödliche Zuneigung hervorruft. Immerhin stießen sie 2014 auf einen Hinweis: *Toxoplasma* erhöht bei seinem Wirt den Spiegel eines Neurotransmitters, der mit sozialem und sexuellem

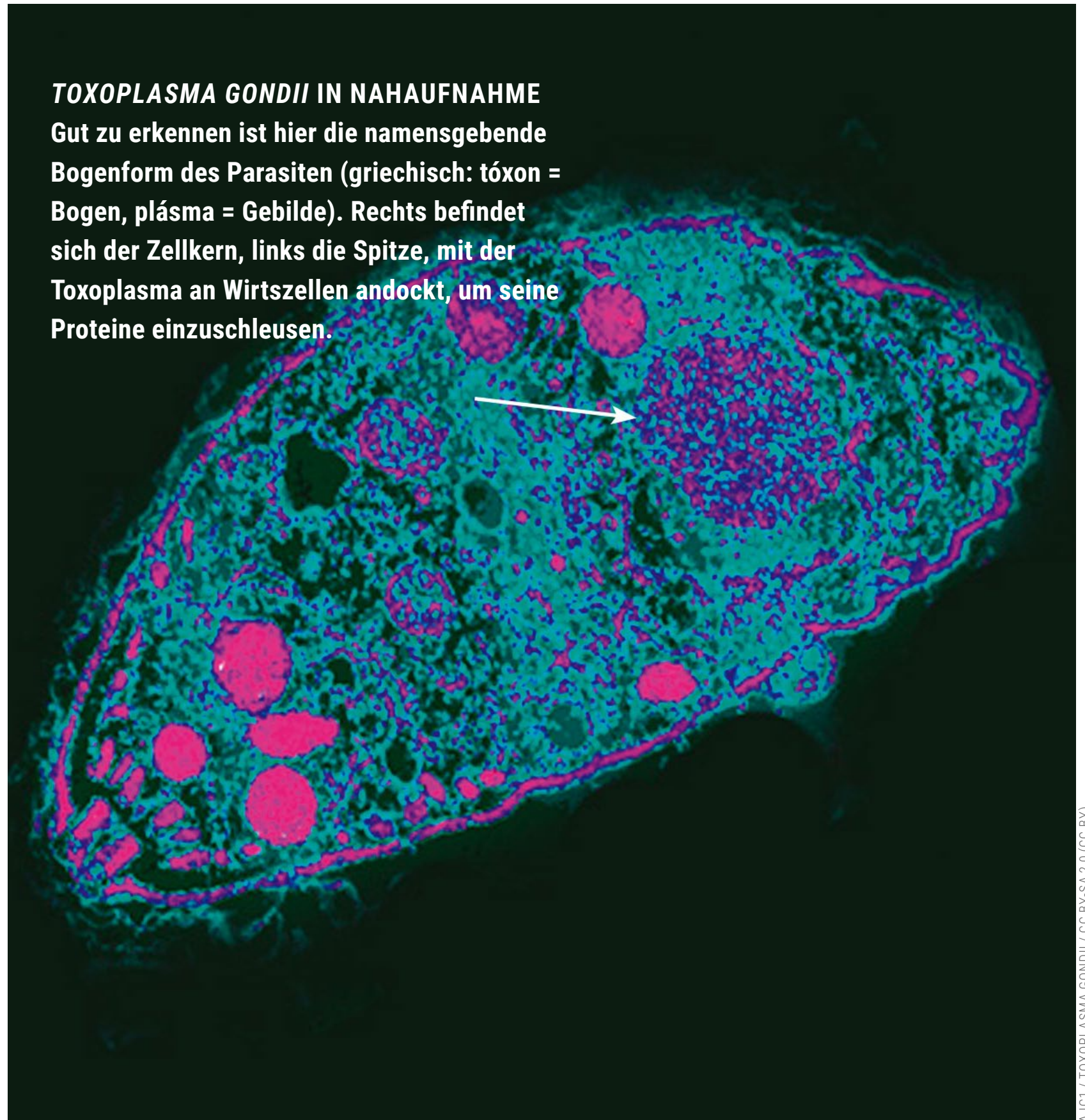
Der Parasit heftet sich an die Wirtszelle, um ein ganzes Arsenal an Fremdproteinen hineinzuspucken. Mit deren Hilfe kann er sein neues Zuhause ganz nach seinem Geschmack einrichten

Verhalten in Verbindung steht. Um das zu bewerkstelligen, verändert der Parasit die DNA-Methylierung. Methylierte Gene werden von einer Art molekularen Schutzkappe blockiert und damit ausgeschaltet. *Toxoplasma* entfernt diesen Schutz von einer Gruppe von Genen und erhöht somit die Ausschüttung des Neurotransmitters, der den Fortpflanzungstrieb verstärkt. Shantala Hari Dass und Ajai Vyas von der Nanyang Technological University in Singapur stießen auf diesen Trick, indem sie den Prozess umkehrten: Sie verabreichten den infizierten Ratten eine chemische Verbindung, die die betreffenden Gene stilllegt. Daraufhin verschwand die merkwürdige Zuneigung der Ratten für Katzengeruch.

Um sich zu vermehren, muss sich *Toxoplasma* einer Zelle bemächtigen. Der Parasitologe John Boothroyd von der Stanford University nennt diesen Vorgang »kiss and spit«: Der Parasit heftet sich zunächst an die Wirtszelle (kiss), um ein ganzes Arsenal an Fremdproteinen in die Zelle zu »spucken«(spit). Dann dringt er in die Wirtszelle ein und kann sein neues Zuhause mit Hilfe der eingeschleusten Proteine ganz nach seinem Geschmack einrichten.

### **TOXOPLASMA GONDII IN NAHAUFNAHME**

**Gut zu erkennen ist hier die namensgebende Bogenform des Parasiten (griechisch: *tóxon* = Bogen, *plásma* = Gebilde). Rechts befindet sich der Zellkern, links die Spitze, mit der *Toxoplasma* an Wirtszellen andockt, um seine Proteine einzuschleusen.**





## KURZ ERKLÄRT

# Rhesusfaktor

Der Rhesusfaktor ist das neben dem ABO-System wichtigste Blutgruppenmerkmal des menschlichen Bluts. Es handelt sich um ein Protein an der Oberfläche roter Blutkörperchen, das zuerst bei Rhesusaffen entdeckt wurde. Die meisten Menschen besitzen den Rhesusfaktor, sind also Rh-positiv. Die übrigen bilden dagegen Antikörper, wenn sie Rh-positives Blut transfundiert bekommen. Im Wiederholungsfall kann dies zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen.

Dabei installiert der Parasit zunächst eine schützende Blase, in der er sich ungestört teilen kann, ohne von den Proteinen der Wirtszelle attackiert zu werden. Diese Blasen sind es übrigens, die sich viel später, wenn die Infektion latent wird, zu den Gewebezysten verhärten. Dann verschiebt der Parasit die Mitochondrien, die Kraftwerke der Zelle, in die unmittelbare Nähe seiner Schutzhülle. Zudem beeinflusst er die DNA, indem er einige Gene hemmt und andere aktiviert. Schließlich modifiziert *Toxoplasma* Proteine der Wirtszelle, was ihre Funktion ändert und eine Immunantwort verhindert.

Eingeschleuste Proteine programmieren Zellen um. Unterm Strich sorgen diese Anpassungen dafür, dass die Wirtszelle lange lebt und den Parasiten mit Energie versorgt, ohne dabei das Immunsystem zu alarmieren. Diese Erkenntnisse beruhen zwar in erster Linie auf Untersuchungen an Nagern, doch Experimente mit menschlichen Zellkulturen deuten darauf hin, dass dieselben Veränderungen vermutlich auch im menschlichen Körper auftreten. In unseren Labors erforschen wir, wie sich *Toxoplasma* teilt und mit seinem Wirt interagiert, um neue

Medikamente gegen diese Infektion zu entwickeln.

2012 beobachtete Boothroyds Team, dass *Toxoplasma* nicht nur in die Zellen spuckt, die es anschließend kapert, sondern auch in andere. Dieses Verhalten – Proteine en passant in eine Zelle einzuschleusen – ist eine neue Entdeckung in der Welt der Mikroorganismen. Die Zellen enthalten dadurch auch in Abwesenheit von *Toxoplasma* dessen Proteine, die sie umprogrammieren und für die Zwecke des Parasiten vereinnahmen. In den Gehirnen infizierter Mäuse findet man sogar mehr Zellen, in die *Toxoplasma* lediglich hineingespuckt hat, als von dem Parasiten besetzte Zellen. Diese großflächige Verteilung seiner Proteine ermöglicht es *Toxoplasma*, seinen Wirt umfassend zu beeinflussen. So wird auch eher vorstellbar, wie der Parasit das Verhalten eines ganzen Tiers manipulieren kann.

2013 stellten der Biologe Michael Eisen von der University of California in Berkeley und seine Kollegen fest, dass das merkwürdige Faible von Nagern für Katzenge-  
ruch dauerhaft bestehen bleiben kann, selbst wenn es keine Anzeichen für eine Infektion mehr gibt. Die Forscher hatten

Mäuse mit einer mutierten Form des Parasiten infiziert, die keine Zysten im Gehirn bildet. Vier Monate später ließen sich dort auch keine Parasiten mehr nachweisen. Trotzdem wurden die Nager weiterhin von Katzengeruch angelockt statt abgeschreckt. Verhaltensänderungen bleiben also vermutlich in die neuronalen Schaltkreise eingebrannt, selbst wenn es gelingt, den Parasiten aus dem Körper zu entfernen.

### **Fördert *Toxoplasma* Auffahrunfälle?**

Menschen springen im Zoo normalerweise nicht todesmutig in den Löwenkäfig. Das spricht dafür, dass *Toxoplasma* Menschen nicht genauso beeinflusst und verändert wie Mäuse. Säugetiergehirne sind unterschiedlich, und der Parasit hat seine Tricks vermutlich speziell auf die Gehirne von Nagern abgestimmt. Evolutionär betrachtet hätte er wenig davon, die Fähigkeit zur Kontrolle des menschlichen Gehirns zu entwickeln. Wir sind schließlich ein Fehlwirt, eine Sackgasse für den Parasiten: Es ist unwahrscheinlich, dass *Toxoplasmen* aus unserem Körper jemals wieder in den Darm einer Katze gelangen und sich dort fortpflanzen. Dennoch könnten uns die Zysten in unseren Gehirnen

durchaus auf subtile, unerwartete Weise manipulieren.

Viele Studien – vor allem von dem Parasitologen Jaroslav Flegr von der Prager Karls-Universität – deuten darauf hin, dass *Toxoplasma* tatsächlich das Potenzial hat, menschliches Verhalten zu beeinflussen. Anhand einer langen Reihe von Persönlichkeits-tests mit fast 2500 Teilnehmern in mehr als zehn Jahren stellten Flegr und seine Kollegen fest, dass bestimmte Charakterzüge häufig mit einer *Toxoplasma*-Infektion einhergehen. Infizierte Männer sind etwa tendenziell introvertiert, misstrauisch und rebellisch; infizierte Frauen in der Tendenz dagegen extravertiert, voller Vertrauen und folgsam.

Ein einfacher Test ergab zudem, dass Infizierte langsamer reagieren als Vergleichspersonen. Diese Verzögerung könnte auch eine weitere Korrelation erklären, auf die Flegr 2009 bei der Analyse der Daten von 3890 tschechischen Wehrpflichtigen stieß: Männer mit latenter Toxoplasmose und Rh-negativem Blut waren mit sechsmal höherer Wahrscheinlichkeit schon einmal in einen Auffahrunfall verwickelt als diejenigen, die nicht infiziert oder aber Rh-positiv waren. Das deutet auch darauf hin, dass der Rhesusfaktor den Menschen irgendwie vor

## **Blinder Fleck der Psychologie?**

*Toxoplasma* ist nur ein Beispiel dafür, wie fremde Organismen sich dauerhaft im menschlichen Körper einnisten und das Gehirn beeinflussen. In einer Überblicksarbeit sprechen die Psychologen Peter Kramer und Paola Bressan von der Universität Padua deshalb vom Menschen als »Superorganismus« und fordern Psychologen und Psychiater auf, die Mitwirkung »nichtmenschlicher Elemente« stärker in den Blick zu nehmen. So könne es bei Studien sinnvoll sein, zwischen *Toxoplasma*-Infizierten und -Nichtinfizierten zu unterscheiden.



den Auswirkungen von *Toxoplasma* schützt – wie er das tut, bleibt indes ein Rätsel.

2011 wiesen Flegr und seine Kollegen einige der Veränderungen, die bei Mäusen vorkommen, auch bei Menschen nach, allerdings abhängig vom Geschlecht: Die Forscher baten 34 mit *Toxoplasma* infizierte und 134 nichtinfizierte Studenten, den Geruch von Urinproben verschiedener Tiere zu bewerten. Seltsamerweise fanden infizierte Männer Katzenurin angenehmer als nichtinfizierte Männer; bei den Frauen war es umgekehrt.

### Ein weiterer Verdacht

Einige Forscher vermuten zudem einen Zusammenhang zwischen Toxoplasmose und Schizophrenie. Der Psychiater Fuller Torrey vom Stanley Medical Research Institute in Chevy Chase nahe Washington und der Neurowirologe Robert Yolken von der Johns Hopkins University in Baltimore berichteten 2001, dass ihre Patienten während der ersten schizophrenen Episode bedeutend mehr *Toxoplasma*-Antikörper im Blut hatten als gesunde Vergleichspersonen. Diese erste Untersuchung war auf 38 Teilnehmer beschränkt, aber Folgestudien konnten diesen Zusammenhang weitgehend bestätigen.

## Strategien zur Eroberung der Welt

*Toxoplasma gondii* gilt als der weltweit am meisten verbreitete Parasit. Er ist auf allen Kontinenten in erstaunlich vielfältigen Lebensräumen vertreten. So spürten ihn Wissenschaftler der University of British Columbia 2014 in arktischen Weißwalen auf, und auch den Seeottern vor der kalifornischen Küste setzt er zu.

Einen Teil seines Erfolgs verdankt der Eindringling seiner hohen Expansionsrate: Eine frisch mit *Toxoplasma* infizierte Katze scheidet über 7 bis 14 Tage bis zu 800 Millionen so genannte Oozysten aus – Eibläschen mit Vorstufen von jeweils acht Parasiten. Diese können im Erdreich oder im Wasser jahrelang überdauern. Es reicht, eine einzige Oozyste einzuatmen oder über die Nahrung aufzunehmen, um infiziert zu werden.

Hauskatzen tragen aber nicht die alleinige Schuld an der Verbreitung von *Toxoplasma*. Zwar können sich Katzenbesitzer beim Hantieren mit Streu tatsächlich infizieren, wenn sie nicht aufpassen. Aber Wissenschaftler gehen davon aus, dass jede Katze nur einmal im Leben Oozysten ausscheidet. Weitaus größeren Anteil an der Ausbreitung des Parasiten tragen vermutlich streunende Katzen, die Gärten, Felder und Gewässer kontaminieren. In schmutzigem Wasser sowie auf ungewaschenem Obst und Gemüse sind Oozysten häufig zu finden.

Auch das Fleisch vieler Tiere birgt ein Ansteckungsrisiko: Jedes mit Toxoplasmose infizierte Tier trägt sein Leben lang Gewebezysten in sich. Wird das befallene Gewebe verzehrt, ohne ausreichend erhitzt worden zu sein, geht der Parasit auf seinen neuen Wirt über. Mit diesen überaus raffinierten Methoden gelang es *Toxoplasma*, sich über den gesamten Erdball auszubreiten.

Jeder Mensch ist ein komplexes Ökosystem und *Toxoplasma gondii* nur einer von vielen blinden Passagieren. Wir werden uns selbst nie völlig verstehen, wenn wir nicht mehr über unsere mikrobiellen Wegbegleiter herausfinden

So faszinierend all diese Studien auch erscheinen mögen: Man sollte sie mit Vorsicht genießen. Die Stichprobe war jeweils relativ klein, weshalb die Ergebnisse nur vorläufig sind und nicht definitiv beweisen, dass *Toxoplasma* bei Menschen Verhaltensänderungen hervorruft. Im Fall der Schizophrenie gilt zudem, dass es sich um eine komplexe Krankheit handelt, bei der womöglich viele auslösende Faktoren zusammenwirken. Der Parasit könnte ein solcher sein, doch ebenso ist denkbar, dass sich Schizophreniepatienten durch bestimmte krankheitsbedingte Verhaltensweisen leichter infizieren.

Letzten Endes spiegeln die beschriebenen Ergebnisse vermutlich ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Faktoren wider. Genetische Veranlagung oder eine Wechselwirkung zwischen *Toxoplasma* und einem anderen Krankheitserreger könnte dazu führen, dass manche Menschen anfälliger für die Manipulationen des Parasiten sind. Genaueres werden wir nur durch weitere, größere Studien erfahren.

Wenn Sie wissen möchten, ob Sie infiziert sind, gibt ein Bluttest Aufschluss. Einstweilen können Sie die Wahrscheinlichkeit eines Lebens ohne *Toxoplasma* erhöhen, in-

dem Sie bei sich und gegebenenfalls Ihren Katzen auf gute Hygiene achten. Wenn fremde Katzen durch Ihren Hof oder Garten streunen, sollten Sie bei der Gartenarbeit Handschuhe tragen, sich danach die Hände waschen sowie unbenutzte Sandkästen abdecken. Weiterhin empfehlen Experten, keine rohen Wurstwaren zu verzehren, Fleisch gut durchzuerhitzen sowie rohes Obst und Gemüse gründlich zu waschen beziehungsweise zu schälen; regelmäßiges Händewaschen, gerade vor dem Essen und nach dem Zubereiten roher Lebensmittel, sollte ohnehin eine Selbstverständlichkeit sein.

Die Vorstellung, dass *Toxoplasma* in der Lage sein könnte, unser Gehirn und unser Verhalten zu verändern, ist sicherlich beunruhigend. Aber vielleicht erinnert uns diese Erkenntnis an eine tiefere Wahrheit: Jeder Mensch ist in Wirklichkeit ein komplexes Ökosystem. In unserem Körper kommen auf jede menschliche Zelle zehn Bakterien, die durchaus unseren Stoffwechsel und unsere Gesundheit beeinflussen. So gesehen ist das Protozoon *Toxoplasma gondii* nur einer von vielen blinden Passagieren innerhalb dieses Systems – einer, den es weiter zu erforschen gilt. Denn letztlich werden wir uns selbst



nie völlig verstehen, wenn wir nicht mehr über unsere mikrobiellen Wegbegleiter herausfinden. ↩

(Gehirn&Geist, 10/2015)

Boothroyd, J. C. und Dubremetz, J. F.: Kiss And Spit: The Dual Roles of Toxoplasma Rhoptries. In: Nature Reviews Microbiology 6, S. 79-88, 2008

Ingram, W. M. et al.: Mice Infected With Low-Virulence Strains of Toxoplasma gondii Lose Their Innate Aversion to Cat Urine, Even After Extensive Parasite Clearance. In: PLoS One 8, e75246, 2013

Flegr, J.: How And Why Toxoplasma Makes Us Crazy. In: Trends in Parasitology 29, S. 156-163, 2013

Hari Dass, S. A. und Vyas, A.: Toxoplasma gondii Infection Reduces Predator Aversion in Rats Through Epigenetic Modulation in the Host Medial Amygdala. In: Molecular Ecology 23, S. 6114-6122, 2014

Hill, D. und Dubey, J. P.: Toxoplasma gondii: Transmission, Diagnosis And Prevention. In: Clinical Microbiology and Infection 8, S. 634-649, 2002

House, P. K. et al.: Predator Cat Odors Activate Sexual Arousal Pathways in Brains of Toxoplasma gondii Infected Rats. In: PLoS One 6, e23277, 2011

Parlog, A. et al.: Toxoplasma gondii-induced neuronal alterations. In: Parasite Immunology 37, S. 159-170, 2015

Vyas, A.: Mechanisms of Host Behavioral Change in Toxoplasma gondii Rodent Association. In: PLoS Pathogens 11, e1004935, 2014

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



EBOLA

# Wie »Patient null« sich angesteckt hat

von Franziska Badenschier

Der allererste Patient der Ebolaepidemie in Westafrika starb im Dezember 2013 in einem Dorf in Guinea. Jetzt berichten deutsche Forscher, von welcher Tierart das verheerende Virus auf den Menschen übergesprungen ist.





**E**in Kind als Indexfall: Da muss irgendwie etwas falsch sein.« Fabian Leendertz war verwundert, als er im April 2014 durch die Wälder in Guinea zog und die neuesten Nachrichten mitbekam. Ende März hatte die Regierung des westafrikanischen Landes bekannt gegeben, dass in dem Land ein hämorrhagisches Fieber ausgebrochen ist, genauer gesagt: Ebola. Zehn Tage später war Fabian Leendertz vor Ort. Der Tierarzt leitet am Robert Koch-Institut die Projektgruppe »Epidemiologie hochpathogener Erreger«, was so viel heißt wie: die Entstehung und Verbreitung besonders krank machender Keime – wie eben Ebola.

»Klassischerweise ist ein Großteil der Ebolaausbrüche beim Menschen darauf zurückzuführen, dass es eine Epidemie bei Menschenaffen gibt, vor allem bei Schimpansen und Gorillas«, sagt Leendertz. So, wie es schon im Kongo der Fall war und in Gabun. »Die Tiere liegen dann tot im Wald herum. Die Jäger, die in den Wald gehen, finden die Tiere, fassen sie an und nehmen sie mit nach Hause, wenn sie noch nicht allzu lange tot sind.« Dann gehe die Ebolaepidemie auch beim Menschen los.



Aus diesem Grund war Leendertz gemeinsam mit Ökologen in zwei geschützten Waldgebieten in Guinea unterwegs: auf der Suche nach Menschenaffen und nach Zeichen, die auf eine Ebolaepidemie unter den Tieren hindeuten. Doch die Forscher stolperten nicht gerade über Kadaver von Menschenaffen. Stattdessen kam die Nach-

## STADT IN LIBERIA

**Im tropischen Klima sprießt auch in besiedelten Regionen die Natur oft noch üppig wie hier in der liberianischen Stadt Kakata – und lockt Wildtiere in die Nähe der Siedlungen. Darunter können sich auch Arten befinden, die natürliche Reservoirs für gefährliche Krankheiten darstellen.**





## BUSHMEAT-HANDEL IN GHANA

In bisherigen Fällen gingen Ebolaausbrüche auf verseuchtes »bushmeat« (»Buschfleisch«) zurück: Jäger berührten infizierte Affen oder Flughunde und steckten dann sich und andere an. Beim westafrikanischen Ausbruch war dies allerdings nicht die Ursache: Der Indexfall war ein zweijähriger Junge.

richt: Ein zweijähriger Junge war wohl der allererste Mensch, der in Westafrika an Ebola erkrankt und auch daran gestorben ist. Als »Patient null« wird er bezeichnet oder auch als Indexfall. »Der Indexfall müsste eigentlich ein Mann sein und ein Jäger«, begründet Leendertz seine Verwunderung. Aber der Vater des Kleinkindes war kein Jäger, ja, er wohnte nicht einmal bei seiner Familie. Doch es gab keine Zweifel: Die Infektionsketten führten zu diesem Kleinkind.

Der Ursprung der Epidemie schien somit klar. Ungewiss war aber nach wie vor der Übersprung: Von welchem Tier ist das Ebolavirus auf den Menschen, auf ein Kleinkind, übertragen worden?

### Spurensuche in Meliandou

Leendertz' Team teilte sich auf: Ein paar Ökologen vom Max-Planck-Institut für evolutionäre Anthropologie durchkämmten weiter die zwei Waldschutzgebiete, um

nach Spuren von Menschenaffen zu suchen. Und Leendertz selbst reiste mit drei Tierärzten vom Robert Koch-Institut und einer Anthropologin weiter nach Meliandou: In diesem Dorf nahe Guéckédou in Guinea hatte der Junge gelebt. Die Anthropologin sprach ausführlich mit den Einwohnern – und befragte auch Kinder.

Dabei stellte sich heraus, dass die Kinder im Dorf »die größten Jäger« waren, so Leendertz. »Sie gehen mit ihren Stöcken los, sto-



chern unter den Strohdächern und hauen Fledermäuse auf den Boden. Diese werden dann aufgespießt und gegessen, als zusätzliche Proteinquelle.« Das ist an sich nicht ungewöhnlich, weiß Fabian Leendertz. Der Tierarzt ist seit Jahren immer wieder in Afrika unterwegs, um mysteriöse Tierseuchen aufzuklären oder zu untersuchen, wie Krankheitserreger vom Tier auf den Menschen oder umgekehrt überspringen.

Doch in Meliandou, diesem kleinen Dorf im Drei-Länder-Eck von Guinea, Liberia und Sierra Leone, gab es etwas Besonderes: einen großen, hohlen Baum, gut 50 Meter von der Hütte entfernt, wo Patient null mit seiner Familie gelebt hatte, etwa auf halber Strecke zu einer Wasserstelle, wo sich die Frauen waschen. Die Frauen gingen mit ihren Kindern ständig an diesem Baum vorbei, erfuhren Leendertz und seine Kollegen. Und für die Kinder war dieser hohle Baum ein typisch »afrikanischer Spielplatz«.

In dem Baum lebte wohl eine riesige Fledermauskolonie. Die Beschreibungen der Dorfbewohner passten gut zur Art *Mops condylurus*. Die Tiere sind nur wenige Zentimeter groß, weit verbreitet in Subsahara-Afrika – und wurden schon einmal ver-

dächtig, eine Ebolaepidemie ausgelöst zu haben: Als 1976 in Nzara im Sudan (heute Südsudan) das Ebolafieber bei Mitarbeitern einer Baumwollfabrik ausbrach, fand man vor Ort ebenfalls Fledermäuse der Art *Mops condylurus* – und Tiere dort hatten auch Antikörper gegen das Ebolavirus gebildet, waren also schon einmal mit diesem Erreger in Kontakt gekommen. Tierversuche haben mittlerweile gezeigt: Den Fledermäusen selbst macht Ebola nicht allzu viel aus. Die Tiere überleben normalerweise – können aber während der Infektion die Viren übertragen.

### **Von der Fledermaus auf den Menschen**

In dem Baum in Meliandou sollen tausende Fledermäuse gelebt haben. Tiere einfangen und untersuchen konnte Fabian Leendertz aber nicht: Ein paar Tage, bevor das Forscherteam in dem Dorf angekommen ist, ging der Baum in Flammen auf. Warum, das ließ sich nicht eindeutig rekonstruieren, sagt der Forscher: »Die Leute aus dem Dorf haben verschiedene Geschichten erzählt.« Den einen zufolge hätten Kinder beim Spielen aus Versehen den Baum angezündet; andere sagten, der Baum sei abgebrannt worden, um an Ho-

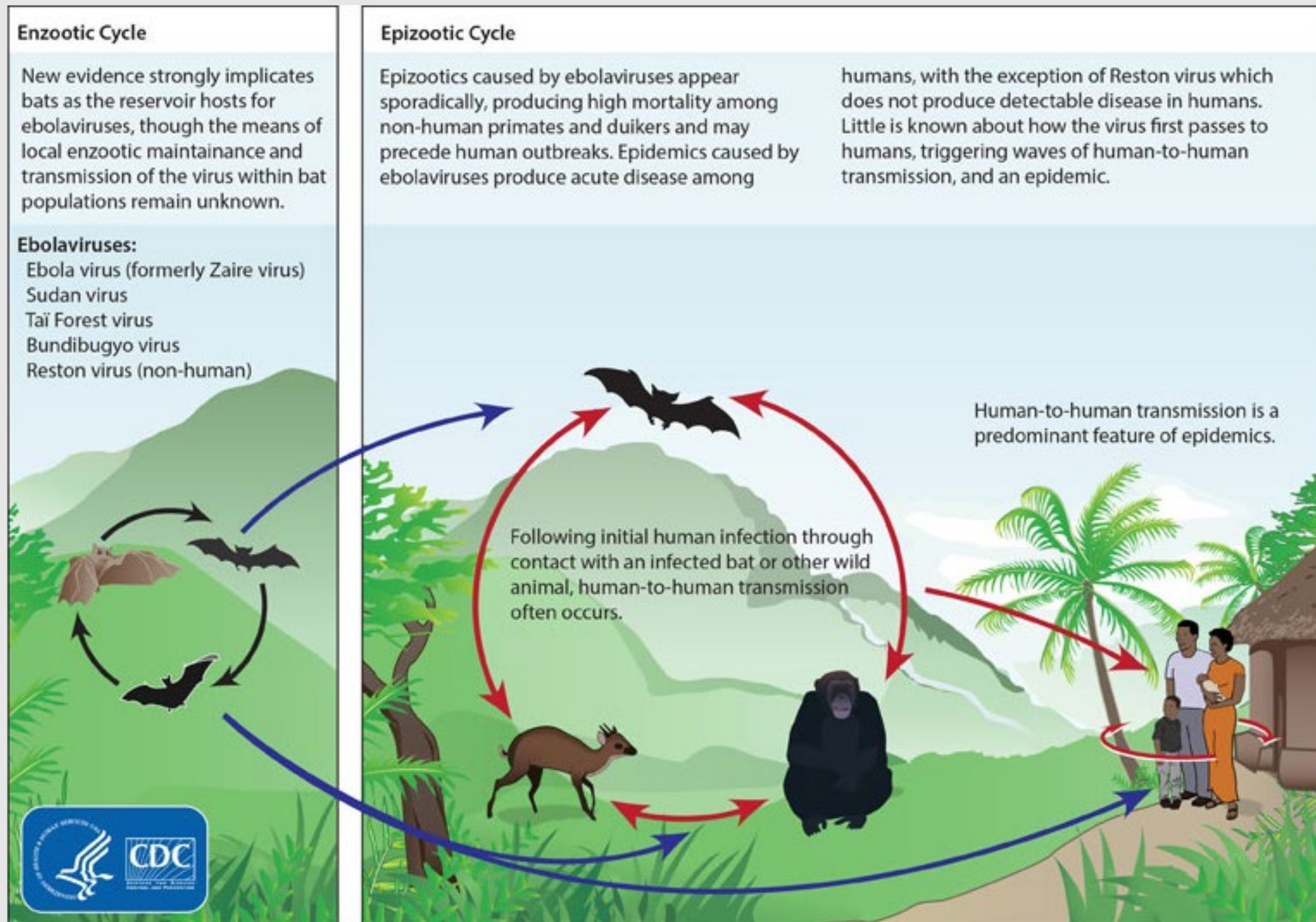
nig zu kommen; wieder andere waren der Meinung, der Baum sei absichtlich in Brand gesteckt worden, weil zu jenem Zeitpunkt verboten wurde, Fledermäuse und Flughunde zu jagen und zu verzehren. Auf jeden Fall »regnete es Fledermäuse«, erzählten die Einheimischen. Die Tiere wurden in Reissäcke gepackt, und anhand der Anzahl und der Größe der vollgestopften Fledermaussäcke konnten die Forscher hochrechnen, dass es tausende Tiere gewesen sein müssen. Aber als Leendertz mit seinem Team ankam, waren die Fledermäuse bereits verbrannt oder von Hunden und Ratten aufgefressen worden. »Das heißt, wir konnten diese Kolonie leider nicht beproben. Das ist sehr ärgerlich.«

Die Notlösung: Proben von der Erde und der Asche im und um den Baumstumpf herum. Später, zurück in den Laboren in Deutschland, stellte sich heraus: Ja, in den Proben war tatsächlich Erbmateriale von der Fledermausart *Mops condylurus*. Damit ist zwar nicht zweifelsfrei bewiesen, dass die Ebolaepidemie in Westafrika auf diese kleine Fledermausart und diese eine Kolonie in diesem einen Baum zurückgeht – wahrscheinlich ist es aber durchaus.



# Ansteckungskreislauf von Ebola

Fledermäuse und Flughunde gelten als natürliches Reservoir von Ebolaviren, sie erkranken aber nicht daran. Über Speichel oder Kot kontaminieren sie womöglich Früchte, die von Affen und anderen Tieren gefressen werden. Diese können daran sterben. Sammelt ein Jäger frisch infizierte oder verstorbene Tiere ein, kann er sich und seine Angehörigen selbst anstecken.





Dabei waren ursprünglich eigentlich zwei andere Quellen für die Ebolaepidemie in Verdacht geraten: Flughunde und Menschenaffen. Diese können allerdings ausgeschlossen werden, wie weitere Daten von Leendertz' Reise ergeben haben. So fanden die Forscher in den Gesprächen mit der Bevölkerung heraus: Die Erwachsenen vor Ort jagen Flughunde nur, wenn es nötig ist; zumal es in Meliandou ohnehin keine richtige Kolonie gibt, sondern nur ein paar einzelne Tiere.

Und eine Ebolaepidemie unter den Menschenaffen vor oder zu Beginn des Ausbruchs beim Menschen gab es wohl auch nicht, berichten die Forscher nun im Fachjournal »EMBO Molecular Medicine« [1]. Mitarbeiter der Wild Chimpanzee Foundation hatten vor einigen Jahren schon einmal erhoben, wie viele Menschenaffen in der Gegend leben. Im Vergleich zu damals waren es nun sogar mehr Schimpansen. Das ergab sich aus dem Monitoring und einem Modell zur Berechnung der Populationsdichte von Menschenaffen.

Seit die Forscher in Guinea versucht haben, den Übersprung zu rekonstruieren, hat sich der Ausbruch zur bisherschlimmsten Ebolaepidemie ausgeweitet: 19 497

Menschen hatten sich nach Angaben der WHO bis Dezember 2014 mit dem Virus infiziert, 7588 starben – fast alle davon in Guinea und den Nachbarländern Liberia und Sierra Leone. (*Anm. d. Red.: Die Ebola-epidemie endet offiziell im November 2015. Bis dahin steckten sich mehr als 28 000 Menschen mit dem Virus an, und mehr als 11 000 überlebten die Infektion nicht.*)

Auch wenn es überraschend ist, dass das Ebolavirus dieses Mal wohl von kleinen Fledermäusen auf den Menschen überggesprungen ist und nicht von größeren Flughunden oder Menschenaffen: Leendertz hofft, dass seine Forschungsergebnisse nicht dazu führen, dass nun überall Fledermäuse ausgerottet werden, um das Ebolarisiko vermeintlich zu verringern. Das wäre eher kontraproduktiv, weil es zu mehr Kontakt zwischen Tier und Mensch führt. Zumal unklar sei, wie weit das Ebolavirus in den Fledermäusen in Westafrika überhaupt verbreitet ist, so der Forscher. ↶

(Spektrum – Die Woche, 1. KW 2015)

[1] EMBO Molecular Medicine 10.15252/emmm.201404792, 2014

Spektrum  
der Wissenschaft

KOMPAKT

# BLUT

Das »flüssige Organ«

Transfusionen | Blut sparen kann Leben retten

Biomarker | Im Blut geschrieben

Blut-Hirn-Schranke | Wege durch die  
Schutzbarriere

HIER DOWNLOADEN

FÜR NUR  
€ 4,99



FLEDERTIERE

# DIE PHANTOMJAGD **DER VIRENSUCHER**

von Roman Goergen

Wieder ist Ebola auf den Menschen übergesprungen. Und wieder wird man es Fledertieren in die Schuhe schieben. Dabei ist die Beweislage weit dürftiger, als viele meinen.





**D**er kleine Nationalpark Kasanka im Nordosten Sambias misst gerade einmal knapp 400 Quadratkilometer. Sein Kernstück, ein rund 40 Hektar großer immergrüner Feigenwald, nimmt kaum mehr Platz ein als die Münchner Theresienwiese. Doch wer sich diesem Wald zwischen Oktober und Dezember nähert, der bemerkt ein gewaltiges Geräusch. »Wie das Rauschen eines großen Wasserfalls«, beschreibt es der niederländische Biologe Frank Willems. Die Quelle des Phänomens: Palmenflughunde aus allen Winkeln Zentralafrikas – und zwar Millionen von ihnen.

Das Fiepsen und Zwitschern der nachtaktiven Fledertierart verstummt plötzlich. Die Dämmerung hat eingesetzt, die Flughunde sind aufbruchbereit. Ihr Ziel sind die Früchte des Waldes, die wilden Feigen, Myrtenbeeren und Mispeln. Zu Zehntausenden steigen sie in die Luft, »still und graziös, mit leichten Schlägen ihrer Flügel, die 80 Zentimeter Spannweite haben«, erzählt Willems.

Das Spektakel wiederholt sich für gut acht Wochen jeden Abend. »In der Spitzenzeit im November sind die Zahlen enorm.

Es ist schwierig, präzise zu zählen, aber meiner Meinung nach sind zehn Millionen die realistischste Annahme«, erklärt der Niederländer, der von 2008 bis 2015 leitender Ökologe des Kasanka-Nationalparks war und nach eigenem Bekunden »sieben Jahre Zeit zum systematischen Zählen« hatte.

Kasanka steht damit der berühmten texanischen Bracken Cave kaum nach. Die Höhle im Süden der USA gilt als Heimat der größten Säugetierwanderung der Erde. Jeden Sommer finden sich hier Mexikanische Bulldoggfledermäuse zu einer Kolonie zusammen, deren Größe lange auf bis zu 20 Millionen Exemplare geschätzt wurde. Neue Kalkulationen deuten nun aber auf vielleicht nur gut zehn Millionen hin.

Es ist bezeichnend, dass in beiden Fällen Fledertiere den Spitzenrang einnehmen. Die nach den Nagetieren artenreichste Ordnung der Säugetiere umfasst mehr als 900, laut manchen Forschern sogar mehr als 1300 Arten. Die meisten davon zählen zur Untergruppe der Fledermäuse. Mit immerhin noch rund 200 Arten bilden die größeren und robuster gebauten Flughunde die kleinere Untergruppe der Fledertiere.

Beide legen sie enorme Distanzen zurück. 2005 verfolgte die amerikanische



»Die Palmenflughund-Kolonien wurden früher von Menschen in Ruhe gelassen. Jetzt werden sie zu Zielen«

[Jakob Fahr]



Biologin Heidi Richter von der University of Florida mit Hilfe von Satelliten die Flughunde von Kasanka bei ihrer Langstreckenwanderung – bis in den Norden Afrikas und das Kongobecken. Einer der Palmenflughunde flog über 2500 Kilometer weit, ehe sein Sender in der Demokratischen Republik Kongo verstummte. Doch die Satellitenverfolgung ist technisch anspruchsvoll. Das Woher und Wohin der geheimnisvollen Nachtgeschöpfe bleibt an vielen Stellen noch immer rätselhaft.

### **Gerechtfertigte Angst vor einem unheimlichen Geschöpf?**

Was Forscher fasziniert, löst bei Laien mitunter Ängste aus. Gerade wenn wieder einmal Gerüchte die Runde machen, dass Fledertiere hinter dem Ausbruch tödlicher Krankheiten stecken. Schleppen die Fledertiere gefährliche Viren quer durch den Kontinent?

»Man hat den Eindruck, jedes Mal, wenn Forscher nachsehen, finden sie ein neues Virus in den Fledertieren«, sagt Benjamin Neuman, ein britischer Virologe an der Texas A&M University, der sich mit hämorrhagischen Fiebererkrankungen wie Ebola- und Marburgfieber oder auch mit Coronaviren



befasst, die die Atemwegserkrankungen SARS und MERS verursachen. Allesamt schwere Krankheiten, bei deren Verbreitung Fledertiere eine Rolle spielen sollen.

Dennoch klagen Biologen über ein stark verzerrtes Bild der Tiere in der Öffentlichkeit. »Fledertiere sind im Moment der schädlichsten Medienkampagne seit über 30 Jahren ausgesetzt«, sagt Merlin Tuttle. Der Gründer der amerikanischen Fleder-

### **BULLDOGGFLEDERMAUS IN DEN HÄNDEN EINES FORSCHERS**

**Weil sie so einfach zu fangen sind, werden die Tiere überproportional oft untersucht. Und »wer sucht, der findet«, sagt Ökologe Fahr.**



tierschutzorganisation Bat Conservation International befasst sich mit den Tieren seit fast 60 Jahren. »Ich habe das alles schon einmal miterlebt. Als ich 1982 Bat Conservation gründete, glaubte die Mehrheit aller Amerikaner, dass Fledertiere meistens Tollwut hätten und angriffslustige, beißwütige Geschöpfe seien«, erinnert er sich. Es kostete Jahrzehnte der Aufklärungsarbeit, bis sich dieses Bild wandelte. Nun sieht sich Tuttle in die alten Zeiten zurückversetzt.

Wie jedes andere Säugetier auch, der Mensch eingeschlossen, kann ein Fledertier einige hundert Virenarten beherbergen. »Tiere und auch Menschen kommen mit ihren jeweiligen Viren und den daraus resultierenden Krankheiten eigentlich gut zurecht, denn die Immunsysteme haben gelernt, damit umzugehen«, erklärt Jakob Fahr, ein mit dem Max-Planck-Institut für Ornithologie in Seewiesen assoziierter Ökologe. Die bloße Existenz eines Virus in einem Körper bedeute mitnichten, dass es zu einem Krankheitsausbruch kommt.

Gefährlich kann es vor allem dann werden, wenn es zu so genannten Zoonosen kommt. Eine Zoonose ist eine Infektionskrankheit, die von Tier auf Mensch oder von Mensch auf Tier überspringen kann.

Etwa 200 Zoonosen sind bereits katalogisiert, die wohl bekannteste ist die Übertragung von Tollwut, besonders von Hund zu Mensch. »Von den hunderten Virenarten, die ein beliebiges Fledertier tragen kann, sind ohnehin schon einmal nur ein Dutzend vielleicht problematisch für den Menschen, in dem Sinne, dass sie auf ihn überspringen könnten«, erläutert Neuman. Dazu zählen viele, die sich nur schwer übertragen lassen und beim Menschen oft nicht einmal Symptome auslösen – aber auch die Viren von Ebola, Marburg, SARS, MERS und Tollwut.

Wobei nur im Fall der Tollwut die Beweislage wirklich geklärt ist. Fledertiere sind Träger des Lyssavirus; wer von einem infizierten Tier gebissen wird, kann an Tollwut erkranken. Lange ging man davon aus, dass bei einem Fledertierbiss eine rund zehnprozentige Gefahr der Tollwutübertragung besteht. Doch eine Studie der University of Calgary fand bei einer arten- und ortsübergreifenden Studie den Erreger nur in einem Prozent der untersuchten Tiere. Da die Übertragung meistens durch Bisse oder Kratzer stattfindet und es in der westlichen Welt kaum noch regelmäßigen Kontakt zwischen Mensch und Fledertieren gibt, gilt

die Gefahr im Allgemeinen als gering. In den USA sterben pro Jahr im Schnitt nur zwei Menschen an von Fledermäusen übertragener Tollwut. 99 Prozent aller Fälle weltweit gehen hingegen auf Hunde zurück.

### **Tollwut, Ebola, Marburg, SARS und MERS – hinter all diesen Infektionen sollen Fledertiere stecken**

In Mittel- und Südamerika ist die Lage etwas anders. Hier leben die weltweit einzigen drei Fledermausarten, die sich von Blut ernähren, also nicht nur zum Zweck der Verteidigung beißen. In Ländern wie Brasilien kommt es darum häufiger als anderswo vor, dass ein Mensch von einer Fledermaus gebissen wird. Auch eine Übertragung der Tollwut durch die Fledermaus ist in diesen Ländern häufiger. Bemerkenswert ist, dass Mediziner in letzter Zeit einen Zuwachs an solchen Fällen verzeichnen.

Bei der Suche nach einer Erklärung dafür wird oft argumentiert, dass auch der Kontakt zwischen den beiden Spezies zugenommen habe. »Urbanisierung und Entwaldung« machte beispielsweise die britische Zeitung »The Independent« im Juni 2017 für die Zunahme an Fledertierangriffen verantwortlich. Doch nur dort, wo





Dschungel dem Weideland weicht, zum Beispiel in Südamerika, trifft dies in beschränktem Maß zu. Die Urbanisierung habe sogar den gegenteiligen Effekt, erläutert Merlin Tuttle. Menschen hätten sich über Jahrtausende mit Fledertieren »zunächst Höhlen, später Hütten und schließlich Gebäude« geteilt, und nie sei es zu Epidemien gekommen. »Heutzutage schließen wir mit modernen Bauweisen die Tiere von unseren Leben zumeist völlig aus«, so Tuttle.

Schwieriger ist die Faktenlage, was die Erreger hämorrhagischer Fieber angeht. Vor allem bei Ebola debattieren Wissenschaftler heftig über die Rolle der Fledertiere. Dabei spielt auch die Migration der Palmenflughunde nach Kasanka eine Rolle.

Obwohl der Krankheitsverlauf grausam ist, mit hohem Fieber sowie Blutungen der inneren Organe, und laut Weltgesundheitsorganisation in 25 bis 90 Prozent der Fälle

## DIE DÄMONISIERUNG BEGINNT ZU SCHADEN

**Nilflughunde tragen das Marburgvirus in sich. In Uganda vernichteten Minenarbeiter darum eine Kolonie. Das Resultat: Die Tiere kehrten kränker zurück.**



tödlich endet, spielte Ebola in der weltweiten Wahrnehmung lange keine allzu große Rolle. Insgesamt etwas mehr als 1000 Todesfälle wurden bis 2013 meistens in entlegenen afrikanischen Dörfern verzeichnet. Das änderte sich im Dezember 2013, als es in drei westafrikanischen Ländern zu den ersten großflächigen Ausbrüchen kam, die sich zu einer Epidemie mit schätzungsweise über 28 000 Erkrankten entwickelten. Infizierte erreichten Europa und die USA. Bis zum erklärten Ende der Epidemie in Westafrika Anfang 2016 starben mehr als 11 000 Menschen. Der jüngste Ausbruch der Krankheit datiert auf Anfang Mai 2018. In der Demokratischen Republik Kongo steckten sich bislang einige Dutzend Menschen an, mehr als 26 Patienten erlagen der Krankheit bereits.

### **Milliarden für die Virusjagd**

Der Schock von 2014 erzeugte Handlungsdruck bei den Industrienationen. Wissenschaftlern wurden mit einem Mal Milliardengelder zur Verfügung gestellt, um der aufkeimenden Panik in der Bevölkerung beizukommen. Der US-Kongress stellte allein der medizinischen Forschungsbehörde CDC für die Jahre 2015 bis 2019 einen

Etat von 1,77 Milliarden Dollar für Ebolaforschung bereit. Fördertöpfe dieser Größenordnung brachten eine ganze Generation von Virenjägern hervor, darunter viele, die sich nach Afrika aufmachten und nach der Quelle der Infektion fahndeten.

Denn um die Gefahr, die von der Krankheit ausgeht, zu quantifizieren und womöglich künftige Ausbrüche verhindern zu können, ist es von entscheidender Bedeutung, das Reservoir zu kennen: die ökologische Nische, in der der Erreger nach einem Krankheitsausbruch überdauert und von wo aus er zurückkehrt. Oft ist ein Tier das Reservoir, das geraume Zeit mit dem Erreger lebt und die Infektion in der Regel überlebt. Und obgleich Virologen seit Langem Fledertiere als Reservoirwirt für Ebola verdächtigen, ist die Sache weniger klar, als viele meinen.

Bekannt ist, dass Menschen, Affen, Antilopen, Schweine und auch Fledertiere das Ebolavirus in sich tragen können. Erste Hinweise auf die besondere Rolle der Flughunde lieferten 2005 Forscher um Eric Leroy in der Fachzeitschrift »Nature«. Dort veröffentlichten sie die Ergebnisse ihrer Untersuchung von Ebolaausbrüchen zwischen 2001 und 2003 in Gabun und Kon-

go-Brazzaville. Die Wissenschaftler hatten mehr als 1000 Nager, Vögel und Fledertiere gefangen und auf eine Ebolainfektion hin untersucht. Hinweise auf symptomfrei verlaufende Ebolainfektionen entdeckten sie nur bei Flughunden von drei verschiedenen Arten. Aus den Ergebnissen schlussfolgerten sie, dass die Tiere das Reservoir sein können. Einen eindeutigen Beweis dafür lieferten sie jedoch nicht.

Bei der Epidemie von 2014 standen dann zunächst Palmenflughunde unter Verdacht. Ein Bericht der National Institutes of Health, der US-Gesundheitsbehörden, führte den Ausbruch in Westafrika auf einen zweijährigen Jungen zurück, der angeblich mit einem Palmenflughund in Guinea in Verbindung gekommen war. Der Kreis der Verdächtigen erweiterte sich schließlich auf Fledermäuse, als deutsche Forscher um Fabian Leendertz vom Robert Koch-Institut in Berlin den Weg des Zweijährigen zu einem hohlen Baum mit einer Kolonie von Angola-Bulldoggfledermäusen zurückverfolgten. Doch wie die Forscher in ihrer 2015 im Journal »EMBO Molecular Medicine« veröffentlichten Untersuchung schreiben, erbrachten sie damit neue Verdachtsmomente, nicht aber einen



Beweis für die Rolle der Tiere. Zumal das Ebolavirus in den Fledermäusen der Gegend des Ausbruchs nie nachgewiesen wurde – weder in dieser noch in einem Dutzend weiterer Arten, wie Tuttle betont.

### **Sind Flughunde das Ebolareservoir – oder nur unbeteiligte Dritte?**

Scheinbar eindeutiger war die Sache bei Flughunden, die der japanische Virologe Ayato Takada untersuchte. Der Forscher

beschäftigt sich seit gut 20 Jahren mit Ebola. Die Spekulationen über eine Verbindung zu den Palmenflughunden führten ihn schließlich nach Kasanka, wo er über einen Zeitraum von sieben Jahren insgesamt 748 Palmenflughunde untersuchte, die Teil der Kasanka-Migration waren. 2015 veröffentlichte das Team von der Universität Hokkaido die Ergebnisse. Tatsächlich wiesen rund zehn Prozent aller Proben Antikörper auf, die »nahelegen, dass die Tiere

in der Vergangenheit, während der Migration, infiziert worden waren«, berichtet Takada. Mehr noch, es zeigte sich ein auffälliges Muster: Immer, wenn es zu Ebolaausbrüchen unter Menschen kam, wiesen die Flughunde passende Antikörper gegen jenen Ebolastamm auf, der gerade aktiv war.

Allerdings, erläutert Takada selbst, würden seine Ergebnisse keine Unterscheidung zulassen, ob die Flughunde das Reservoir seien oder ihrerseits nur infiziert worden waren. »Es ist möglich, dass Fledertiere nur Zwischenwirte für das Virus sind.« Nach seiner Einschätzung könnten die Palmenflughunde auf ihrem Weg von und nach Kasanka in Kontakt mit dem Reservoir gelangen.

Auch sonst ist es bemerkenswert, dass der Virologe nicht wie so viele seiner Kollegen der Reservoir-These folgt: »Das Zaire-Ebolavirus, das momentan in Afrika wohl dominant ist, konnte nur ein einziges Mal in Fledertieren nachgewiesen werden,

### **LANDSTRASSE IN DER DR KONGO**

**Die Ausbreitung des Menschen in einst waldreiche Gebiete bringt Mensch und Wildtier womöglich näher zusammen, als beiden guttut.**







## VORSICHT VOR VERENDETEN TIEREN

### Ein Schild im Kongo warnt die Menschen vor der Ansteckungsgefahr durch tote Tiere.

Januar 2016 in der Fachzeitschrift »Virus« veröffentlichten Beitrag.

Auch bei den Coronaviren dreht sich die Reservoirdebatte um Fledertiere. Hier geht es vor allem um die von Coronaviren verursachten Atemwegserkrankungen SARS und MERS. SARS, eine Art atypische Lungenentzündung, hatte besonders 2002 und 2003 für Schlagzeilen gesorgt, als eine von Asien ausgehende Epidemie knapp 1000 Menschenleben forderte.

Vermeintlich eindeutige Belege dafür, dass Fledertiere an ihrer Übertragung beteiligt sind, erschienen im Juni 2017 im Fachmagazin »Virus Evolution«: Fast zehn Prozent der Fledertiere, die ein Wissenschaftlerteam untersuchte, trugen Coronaviren, während der Prozentsatz für die anderen Arten – Affen und Nagetiere – bei unter einem Prozent lag. Die Forscher um Erstautor Simon Anthony, einen Virologen von der Columbia University in New York, sahen es dadurch als erwiesen an, dass Fledertiere das Reservoir dieser Viren seien.

und das trotz massiver Forschungsbemühungen inklusive unserer eigenen«, sagt Takada. Bei einem Reservoir hätte dies öfter geschehen müssen.

Auch die Virologin Siv Aina Jensen Leendertz, ebenfalls vom Berliner Robert Koch-Institut, fordert ihre Fachkollegen zu einer kritischen Betrachtung der Fledertier-These auf. Dabei verweist sie besonders

auf den Umstand, dass alle Ebolavirusarten bei ihrer Ausbreitung verschiedenen Flussbetten zu folgen scheinen, was eher auf ein wasserlebendes Reservoir deute als auf die hochgradig mobilen Fledertiere. »Viele ökologische Aspekte von Flüssen, die Schlüsselfaktoren für Virenausbrüche sein könnten, sind noch nicht in Erwägung gezogen worden«, schreibt Leendertz in ihrem im

USO / GETTY IMAGES / ISTOCK



Merlin Tuttle macht hingegen eine unausgewogene und von Erwartungen getriebene Methodik für die Ergebnisse verantwortlich: »Die Konzentration auf einfach zu fangende Fledertiere scheint die Norm zu werden«, klagt er und verweist darauf, dass fast doppelt so viele Fledertiere untersucht wurden wie Tiere aller anderen Gruppen zusammengekommen.

»Wer sucht, der findet«, bestätigt auch der MPI-Ökologe Jakob Fahr. Der überproportionale Fokus auf Fledertiere liegt seiner Meinung nach in der Tollwutforschung. »Dort haben Virologen angefangen, Fledertiere zu erforschen, dort haben sie erste Beweise gefunden«, erläutert der Ökologe. »Und von da hat sich das Ganze dann wahrscheinlich verselbstständigt.«

Auch bei Coronaviren seien die Übertragungswege letztlich ungeklärt, fasst Virologe Neuman zusammen: Mit SARS könnten sich die Menschen bei einer asiatischen Schleichkatze angesteckt haben, und MERS springe nur auf Menschen über in Gegenden mit vielen Kamelen. Das Landwirtschaftsministerium von Saudi-Arabien fand MERS in 85 Prozent aller untersuchten Dromedare. Bei Rennkamelen, die nach Ende ihrer Karriere in Spani-

en gehalten wurden, waren es sogar 100 Prozent.

### **Wissenschaftler diskutieren noch – Fledertiere zahlen schon jetzt den Preis dafür**

Ganz abgesehen davon, wie hilfreich die Identifizierung des Reservoirwirts für Prävention und Behandlung der Krankheit überhaupt sein kann – die in Fach- und Nachrichtenmagazinen betriebene Hatz schadet jetzt schon den Tieren. »Wenn in den Medien Zusammenhänge zwischen Fledermäusen und Krankheiten postuliert werden, kann das zu Schnellschussreaktionen führen«, warnt Fahr. Der hohle Baum in Guinea, mutmaßlicher Ausgangspunkt der Ebola-epidemie 2014, steht längst nicht mehr: Er wurde von verängstigten Dorfbewohnern postwendend abgefackelt, mitsamt der Kolonie von Angola-Bulldoggfledermäusen. »Auch die Palmenflughund-Kolonien wurden früher von Menschen in Ruhe gelassen. Jetzt werden sie zu Zielen«, sagt Fahr. Bäume werden umgesägt, Tiere beschossen, brennende Tonnen in Höhlen geworfen.

Vertreibung und Vernichtung können sogar zu gegenteiligen Effekten führen. »Wenn wir Tiere durch Angriffe und Vertreibungsaktionen stressen, schwächen

wir ihr Immunsystem. Dadurch kann eine Krankheit bei ihnen erst ausbrechen und dann übertragen werden«, erklärt Fahr. Das wurde bei Fledertieren in Studien bereits mehrfach nachgewiesen.

2007 vernichteten Minenarbeiter in Uganda eine Kolonie von Nilflughunden, nachdem zuvor zwei Touristen an einer Infektion mit dem Marburgvirus verstorben waren. In der damaligen Kolonie wurde das Virus in fünf Prozent der Fledertiere nachgewiesen. 2012 kam es dann zu einem Marburgausbruch mit 15 bestätigten Fällen. Dabei entdeckte man, dass die Nilflughunde die Mine wieder besiedelt hatten. Der mit dem Marburgvirus infizierte Anteil unter ihnen war auf 13 Prozent gestiegen. Nach Einschätzung der Wissenschaftler hatte der Stress der ersten Vertreibung die Tiere anfälliger für einen Krankheitsausbruch gemacht.

Auch eine Studie von 2012 beweist, dass staatlich organisierte Vertreibungsaktionen gegen Vampirfledermäuse in mehreren Staaten Lateinamerikas nicht zu einer Reduzierung von Tollwut führten. »Fälle und Prävalenz nahmen sogar zu«, sagt Jakob Fahr. Und sein Kollege Kevin Olival, ein Experte für Infektionskrankheiten, bestätigt in einem 2016 erschienenen Artikel in »Eco-



Health«: »Die Ausmerzungen von Fledertieren ist ineffektiv und unmenschlich. Es ist wahrscheinlicher, dass sie einen Anstieg und nicht eine Reduzierung von Erkrankungen unter Menschen nach sich führt.«

Die Wissenschaftler sind überzeugt: Wenn die Menschheit versucht, aus Angst vor Krankheit die Fledertiere auszurotten, hätte sie am Ende selbst das Nachsehen. Insekten fressende Fledermäuse vertilgen tonnenweise Stechmücken, die Krankheiten wie Malaria, Zika oder Dengue verbreiten. Darüber hinaus leisten Fledertiere enorme Dienste für die Landwirtschaft und das ökologische Gleichgewicht des Planeten. Allein im Südwesten der USA ersparen die aus Mexiko einwandernden Bulldoggfledermäuse den Landwirten die Verwendung von Pestiziden im Wert von einer halben Million Dollar pro Jahr. Der Gesamtnutzen der Tiere für die amerikanische Mais-Landwirtschaft wird auf eine Milliarde Dollar pro Jahr beziffert. Und auch in Afrika profitieren die Menschen massiv von den Flughunden: Rund ein Drittel aller wirtschaftlich genutzten Hölzer sind auf die Verbreitung durch den Kot der Tiere angewiesen. ↩

(Spektrum – Die Woche, 22/2018)

Spektrum  
der Wissenschaft

KOMPAKT

Das Leben im Schleim

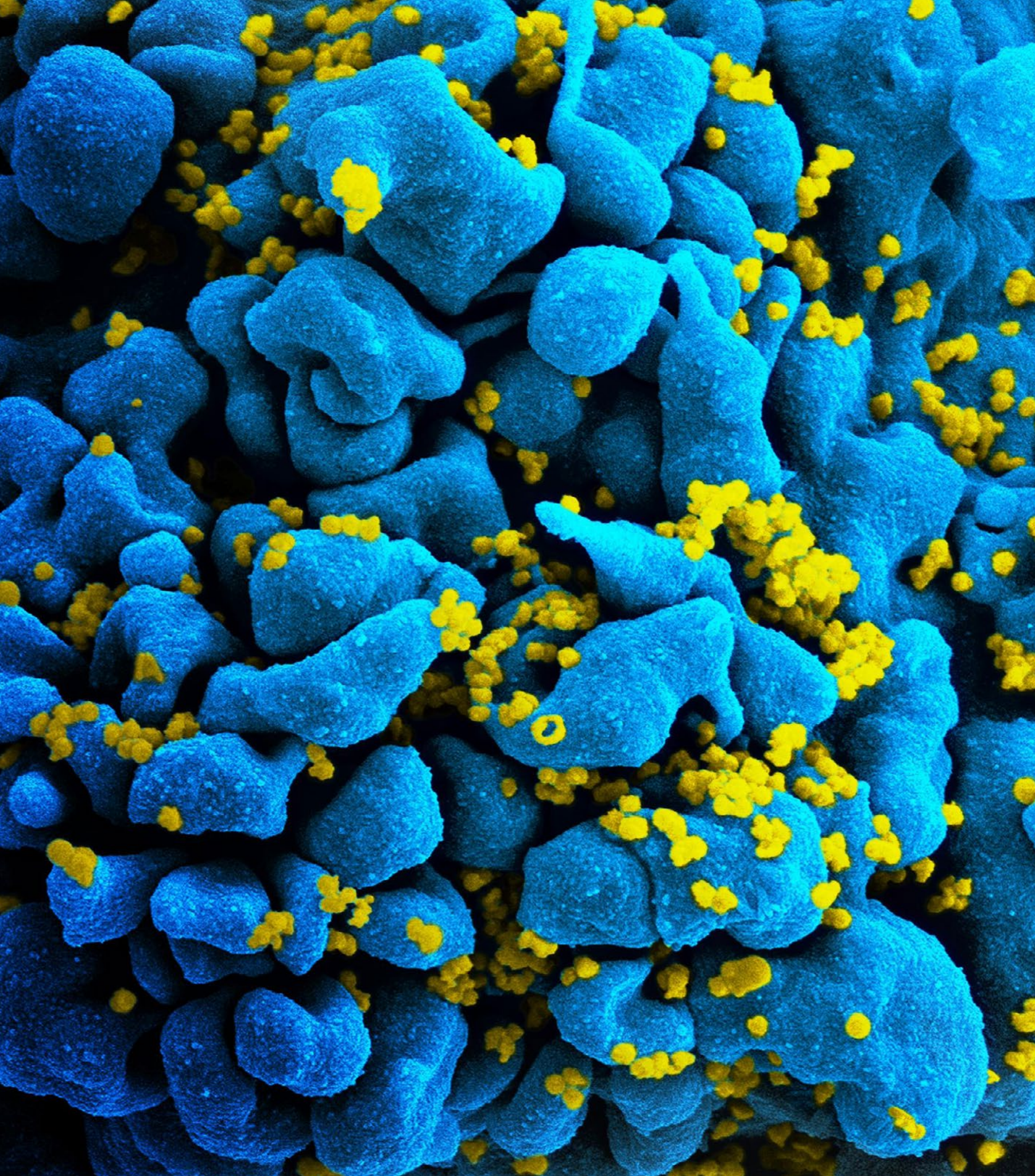
# BIOFILME

Klinische Bedeutung | Tödlich wie Krebs?  
Biofouling | Bremsender Bakterienrasen  
Geologie | Die ersten Lebensspuren

HIER DOWNLOADEN

FÜR NUR  
€ 4,99





HIV-EPIDEMIOLOGIE

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

von Jan Osterkamp

NIAID / HIV-INFECTED H9T 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 Immunschwäche Aids, 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 Aids-Experten 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 Virenstämmen analysieren kann, die in den 1970er und 1980er Jahren in den USA zir-

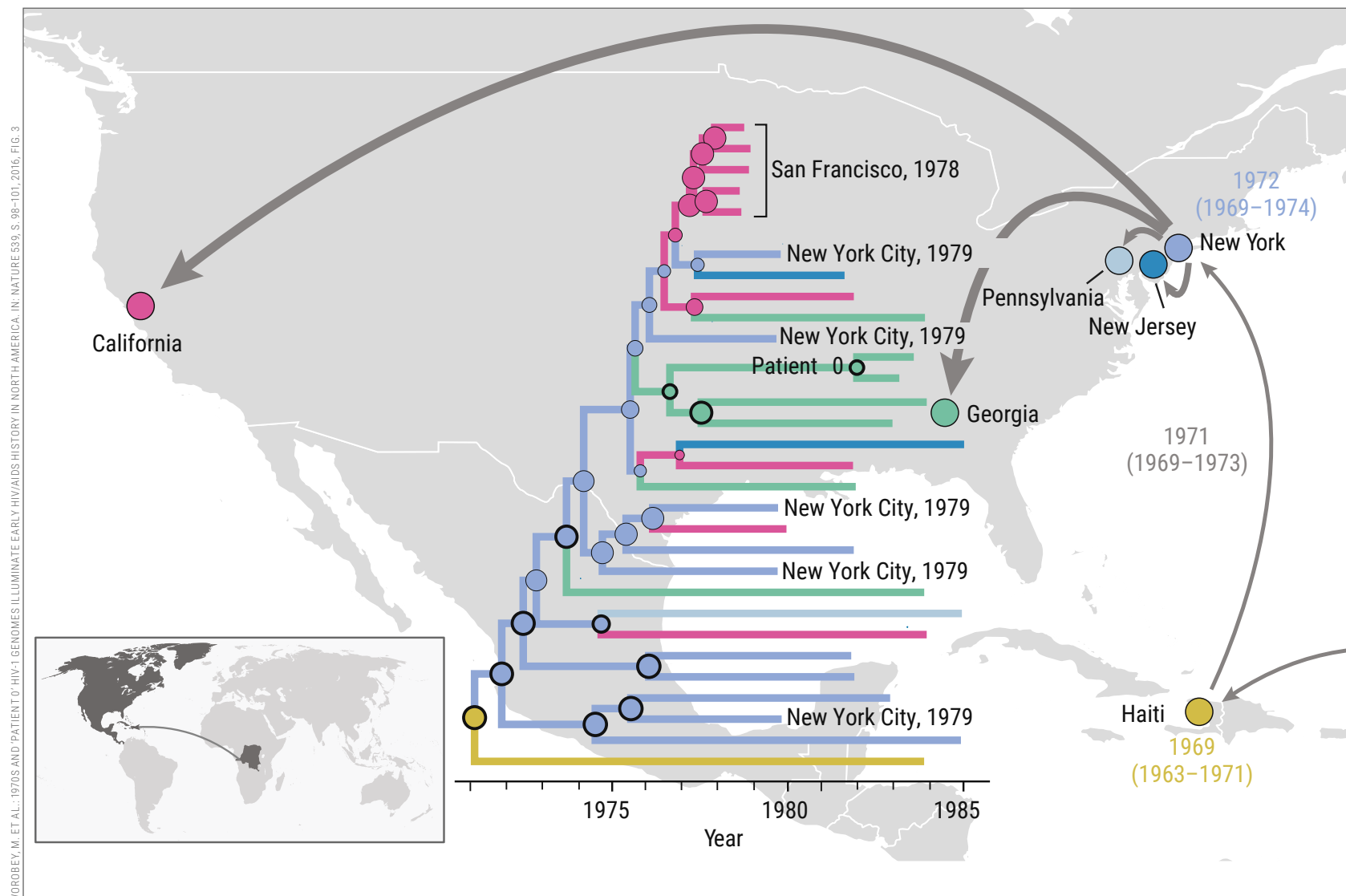


kulierten. Nur: woher nehmen? Gibt es Blutproben von Aidspatienten aus einem Jahrzehnt, in dem es die Wörter HIV und Aids noch gar nicht gab?

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 Antikörpertests 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 minimalen 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 0«, 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 0« 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 0« – 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





HERPES B

# Affen in Florida tragen **tödliches Virus**

von Lars Fischer

Seit 100 Jahren leben Affen in einem Naturschutzgebiet in Florida. Nun zeigt sich: Sie tragen ein Virus, das menschliche Gehirne zerstört.



**S**ie wurden eingeführt, um Touristen zu unterhalten, doch jetzt ist wohl Schluss mit lustig: Makaken in einem Naturschutzgebiet in Florida tragen das für Menschen potenziell tödliche Herpes-B-Virus, berichtet eine Arbeitsgruppe um Samantha M. Wisely von der University of Florida. Bis zu 14 Prozent der untersuchten Affen scheiden das Virus im Speichel aus und können es so theoretisch auf Menschen übertragen, schreibt die Gruppe in »Emerging Infectious Diseases«. Herpes B, auch Affenherpes genannt, zerstört Teile des Gehirns und ist unbehandelt bei etwa vier Fünfteln der Infizierten tödlich. Zwar sind Infektionen selten und gehen meist von Tieren in Gefangenschaft aus, wegen der großen Anzahl der Affen und ihrem engen Kontakt zu Menschen sehen die Forscher allerdings ein reales Gesundheitsrisiko; 2017 machten die Affen im Park Schlagzeilen, als sie eine Familie bedrängten.

Etwa 800 der in den 1930er Jahren ausgesetzten Makaken leben im und um den Silver Springs State Park in Florida. Das Virus ist unter ihnen recht weit verbreitet und verursacht nur eine leichte Erkrankung, befallene Menschen entwickeln je-

doch eine schwere Gehirnentzündung. Die Gruppe um Wisely fand den Erreger in Blutproben von etwa einem Viertel von über 300 Tieren, die in den Jahren 2000 bis 2012 gefangen wurden; außerdem ergab eine Auswertung von 121 oralen Abstrichen der Affen aus den Jahren 2015 und 2016, dass die Tiere das Virus während der Paarungszeit im Herbst mit dem Speichel abgeben. Auf Grund der Gefahr für Menschen haben die Behörden nun angekündigt, die Tiere aus dem Park zu entfernen. ↩

(Spektrum.de, 12.01.2018)

Spektrum  
der Wissenschaft

KOMPAKT

# MENSCHEN- AFFEN

Jane Goodall | »Es war nicht mutig,  
es war mein Traum«

Ethik | Der feine Unterschied  
Orang-Utans | Erstaunliche Fakten

FÜR NUR  
€ 4,99

HIER DOWNLOADEN





TIERPOCKEN

# Neue alte Seuche

von Sonia Shah

Die eigentlichen Pockenviren mögen ausgerottet sein – doch in Form ihrer nahen Verwandten wie der Affen- und Kuhpocken könnten sie uns demnächst wieder gefährlich werden.



**V**or rund 10 000 Jahren dürften die Pocken zum ersten Mal aufgetreten sein. Damals konnten die Menschen nicht viel mehr tun, als die Götter um Beistand anzuflehen. Das krankheitserregende Virus, später *Variola* getauft, greift zuerst die Schleimhäute von Nase oder Hals an und breitet sich dann im Körper aus, bis ein typischer Ausschlag auf der Haut entsteht, gefolgt von Bläschen voller Viren. Bis zu einem Drittel der infizierten Menschen starben. Allein während des 20. Jahrhunderts raffte die Seuche mehr als 300 Millionen Männer, Frauen und Kinder dahin.

Gegen Ende der 1970er Jahre war die tödliche Plage jedoch ausgerottet – dank Massenimpfungen, die Millionen Menschen schützten und nur eine kleine Narbe am Oberarm zurückließen. Da *Variola* lediglich den Menschen als Wirt nutzt, konnte sich das Virus nirgendwo in der Natur mehr verstecken und starb aus. Die einzigen heute noch existierenden Exemplare sind in zwei Regierungslaboratorien streng

unter Verschluss – eines in den USA und eines in Russland. Sofern es nicht zu einem katastrophalen Laborunfall, einer vorsätzlichen Freisetzung oder zur gentechnischen Rekonstruktion des Virus kommt, werden die Pocken nie wieder Tod und Elend auf der Erde verbreiten. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hatte die Ausrottungskampagne organisiert und gab 1979 offizielle Entwarnung – zwei Jahre, nachdem bei einem somalischen Krankenhausmitarbeiter der letzte Einzelfall einer *Variola*-Infektion aufgetreten war. Danach hörten auch bald die routinemäßigen Pockenschutzimpfungen auf. Nur die USA begannen nach den Terroranschlägen vom September 2001 damit, ausgewähltes Gesundheits- und Militärpersonal wieder zu impfen. So ist inzwischen eine ganze Generation aufgewachsen ohne jeglichen Kontakt zum Virus oder zum Impfstoff.

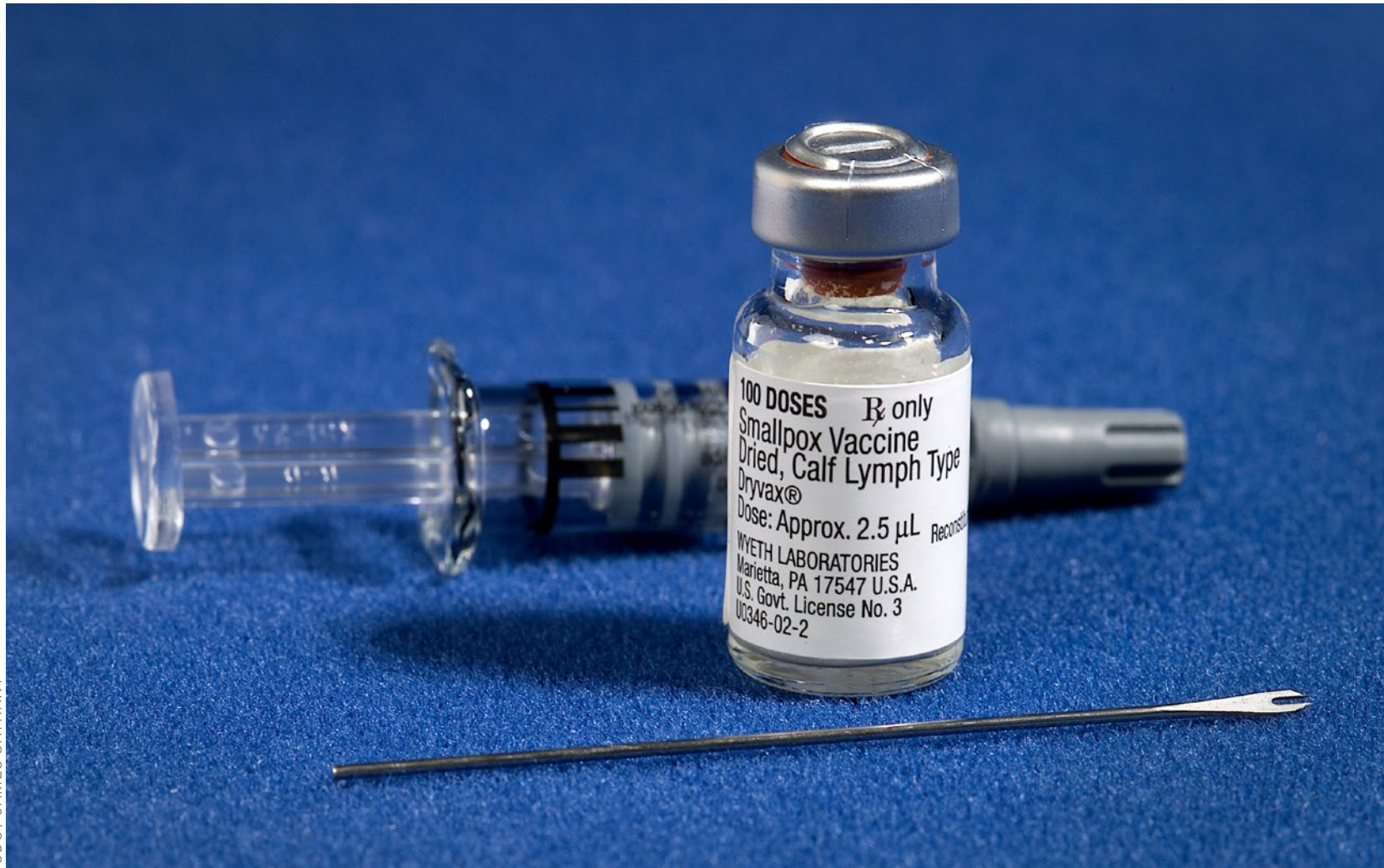
Und da liegt das Problem. Denn die Pockenimpfung schützte nicht nur gegen das *Variola*-Virus, sondern auch gegen Infektionen mit seinen viralen Cousins – einschließlich Affen- und Kuhpocken. Früher spielte das im Vergleich zum Hauptproblem der menschlichen Pocken keine wesentliche Rolle. Jetzt stellt sich aber die Fra-

#### AUF EINEN BLICK

## Neue Gefahr durch Pockenviren

- 1 Seit 35 Jahren gelten die Pocken als ausgerottet. Daraufhin wurden auch die früher üblichen flächendeckenden Pockenschutzimpfungen eingestellt.
- 2 In den zurückliegenden Jahren hat der Großteil der Bevölkerung daher nicht nur die Immunität gegen die eigentlichen Pocken verloren, sondern auch gegen andere Pockenvirenarten, die früher durch die Impfungen mit in Schach gehalten wurden. Gleichzeitig kommen Menschen zunehmend in Kontakt mit den Wirtstieren dieser Erreger.
- 3 Die menschlichen Erkrankungsfälle durch Affen- und Kuhpocken sind in den letzten Jahrzehnten deutlich angestiegen. Es besteht die Gefahr, dass sich durch genetische Anpassungen der Viren an den Menschen eine neue weltweite Seuche entwickelt.





## POCKENIMPfstoff

Die letzten bekannten Proben der Pocken lagern tiefgefroren in zwei Hochsicherheitslaboren in den USA und Russland. Viele der heute lebenden Menschen sind daher nicht mehr gegen das Virus geimpft.

ge: Könnten sich diese Erreger, die ebenfalls zu den Orthopox-Viren gehören, zu einer neuen Gefahr für die Menschheit entwickeln? Es gibt durchaus Gründe zur Besorgnis. Denn anders als die Pocken kommen Kuh- und Affenpocken natürlicherweise auch in Nagetieren und anderen Lebewesen vor, so dass sie nie vollständig ausgerottet werden können. Die Anzahl dieser Erkrankungen beim Menschen ist in den letzten Jahren stetig gestiegen. Und

beide Virenarten haben damit begonnen, neben ihren normalen Wirten auch andere Tiere zu infizieren, was die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass sie sich auf neuen Wegen über den Globus verbreiten.

Niemand kann vorhersagen, wie sich Affen- und Kuhpocken mit der Zeit verändern werden, doch die Virologen befürchten Mutationen, die ihnen eine einfachere Übertragung von Mensch zu Mensch ermöglichen. Dies könnte im Extremfall wei-

te Teile des Planeten entvölkern. Solche düsteren Prognosen bewegen einige Forscher dazu, mehr zu erfahren über potenzielle neue Pockenepidemien, um bei den ersten Anzeichen einer bedrohlichen Entwicklung sofort Alarm schlagen zu können.

## So wurde *Variola* zum weltweiten Killer

Geschichte und Biologie der verschiedenen Pockenviren liefern uns einige Hinweise darauf, was wir in Zukunft zu erwarten ha-



ben. Historisch gesehen stammen 60 Prozent der menschlichen Krankheitserreger, einschließlich der Orthopockenviren, von anderen Wirbeltieren. *Variolas* engster lebender Verwandter, das Taterapockenvirus, wurde 1968 in Afrika in einer wild lebenden Rennmaus gefunden. Molekulare Untersuchungen lassen vermuten, dass der evolutionäre Vorfahr der Pocken seinen Ursprung vermutlich ebenfalls in einem afrikanischen Nagetier hatte, das heute möglicherweise ausgestorben ist. Auch Kuh- und Affenpocken leben – trotz ihrer Namen – vorwiegend in Wühlmäusen, Eichhörnchen oder anderen frei lebenden Nagern.

Als der *Variola*-Vorfahr zum ersten Mal auf den Menschen überging, war er vermutlich nicht sehr ansteckend, meint der Mikrobiologe Mark Buller von der Saint Louis University. Doch irgendwann entstand eine Variante, die es dem Virus ermöglichte, sich über Husten, Niesen oder sogar einfaches Ausatmen einer infizierten Person zu verbreiten. Zu der Zeit wohnten die Menschen auch schon viel enger zusammen, so dass ein Erkrankter wesentlich wahrscheinlicher die Infektion auf andere übertrug. Die Kombination aus der biologischen Veränderung und der gewandelten Umwelt lieferte dem

Virus den nötigen An Schub, um zur weltweiten Seuche zu werden.

Doch allein die Tatsache, dass ein Virus leicht übertragbar ist, macht es nicht zwangsläufig zum Killer. Tatsächlich können die Forscher immer noch nicht erklären, warum Pockenerkrankungen derart unterschiedliche Schweregrade aufweisen. Bei den meisten Menschen verursachen Kuh-, Kamel- oder Waschbärpockeninfektionen nicht viel mehr als einen harmlosen Hautausschlag mit virusgefüllten Pusteln, die von allein abheilen. Eine Infektion mit Affenpocken hingegen kann tödlich enden. Dabei sind aber nicht alle Affenpockenviren gleichermaßen gefährlich. Der bedrohlichste Typ, der im Kongobecken entdeckt wurde, bringt etwa zehn Prozent der Betroffenen um, wohingegen eine andere Version aus Westafrika nur äußerst selten zum Tod führt.

Genau diese harmlosere westafrikanische Unterart verursachte 2003 die ersten dokumentierten Fälle von Affenpocken in der westlichen Hemisphäre. Der Ausbruch in sechs Staaten der USA brachte 19 Personen ins Krankenhaus – darunter ein Kind mit Hirnhautentzündung und eine erblindete Frau, der eine neue Augenhornhaut

transplantiert werden musste. Die Spur der Infektion ließ sich bis zu importierten Nagetieren aus Ghana zurückverfolgen. Diese hatten das Virus auf Präriehunde übertragen, die als Haustiere gehalten wurden und ihrerseits ihre Besitzer ansteckten. Solche intermediären Überträger ermöglichen es auch Viren, die normalerweise Tiere mit wenig Kontakt zu Menschen befallen, eine große Zahl von Personen zu erreichen.

Die stark schwankenden Schweregrade von Pockeninfektionen könnten sich durch subtile genetische Unterschiede erklären lassen. Als Forscher das Erbgut verschiedener Pockenviren verglichen, fiel ihnen ein Gen auf, das in vielen Sorten dieser Viren vorkam. In den gefährlichsten Varianten des *Variola*-Virus produziert es ein Protein, das vermutlich Immunzellen daran hindert, ihre Gegenangriffe auf das Virus effektiv zu koordinieren. Das entsprechende Gen von Affenpockenviren aus dem Kongobecken, die schon weniger tödlich sind, liefert die Bauanleitung für ein viel kürzeres Protein. Und bei der milderen westafrikanischen Form der Affenpocken fehlen dieses Gen sowie das entsprechende Protein vollständig.



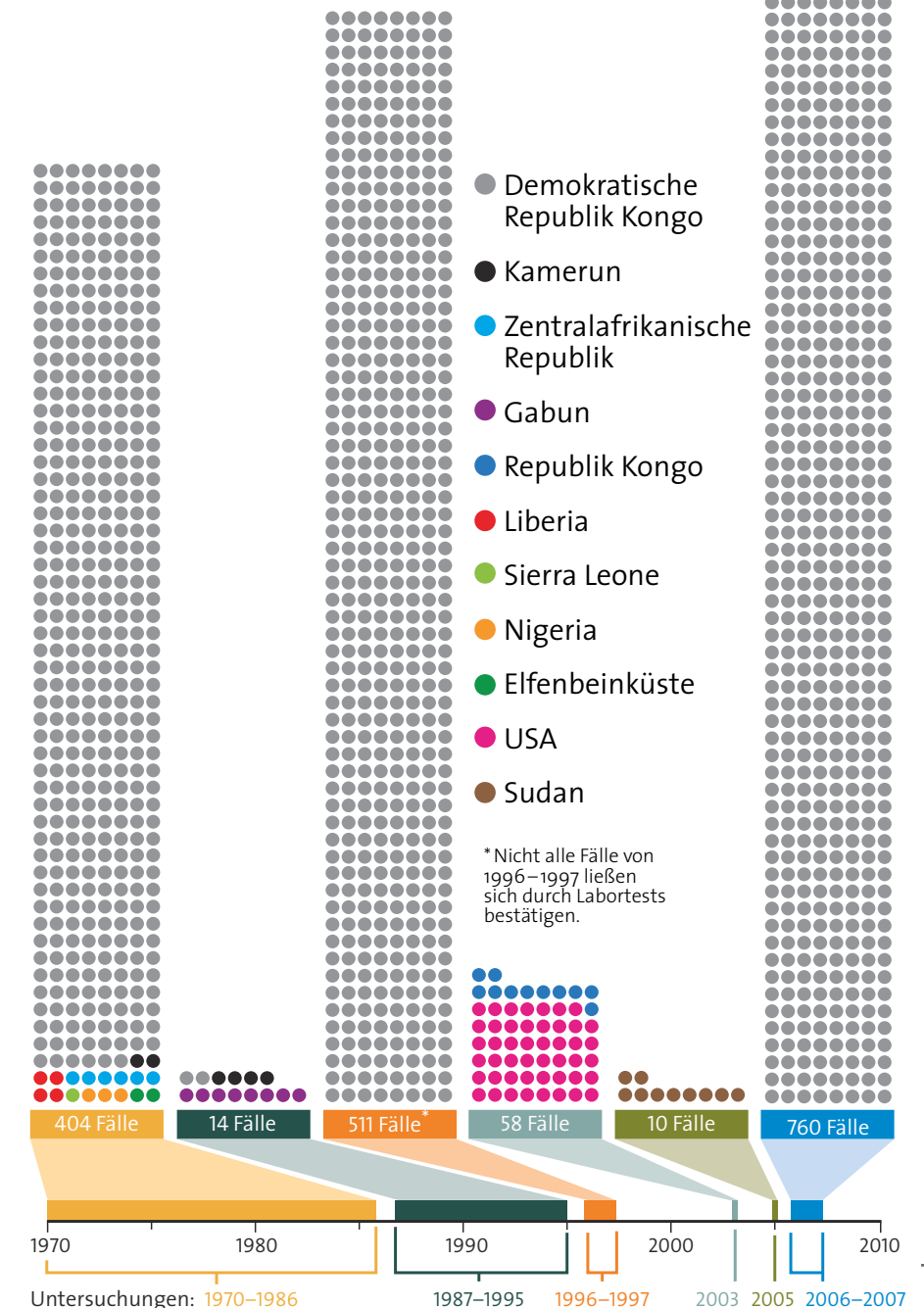
## Ein Retrovirus als Handlanger beim Gendiebstahl

Spekulationen über die Frage, wie unterschiedliche Pockenvirenspezies zu diesem und anderen Proteinen kamen, liefern auch Hinweise darauf, warum die Affenpocken und ihre Verwandten in Zukunft zu einer größeren Gefahr werden könnten, als sie es derzeit sind: Gene, die für die Vermehrung der Viren nicht unabdingbar sind, scheinen die Erreger irgendwann einmal in der evolutionären Vergangenheit von infizierten Organismen übernommen zu haben. Doch wie ist dies möglich, wenn man bedenkt, dass die Viren während eines normalen Infektionszyklus nicht einmal in die Nähe des genetischen Materials im Kern der Wirtszelle gelangen?

Eine denkbare, unter Virologen beliebte Erklärung wäre die gleichzeitige Infektion eines Menschen oder eines anderen Wirbeltierwirts mit einem Pockenvirus und einem Retrovirus. Solche Koinfektionen dürften ziemlich häufig sein, glauben die Forscher. Retroviren sind dafür bekannt, ihre eigenen Gene in die DNA des Wirts einzubauen. Tatsächlich bestehen etwa acht Prozent des menschlichen Genoms aus Erbgut, das ursprünglich von Retroviren

## Affenpocken auf dem Vormarsch

Es ist schwierig, den Überblick über die menschlichen Affenpockeninfektionen zu behalten: Die Krankheit tritt zum Großteil in abgelegenen Gebieten auf, weitab jeglicher medizinischer Hilfe, und ist nach dem Abklingen der akuten Infektion nur schwer nachzuweisen. Natürlich wurde mit einem Anstieg der Erkrankungsfälle gerechnet, nachdem die routinemäßigen Pockenimpfungen, die auch gegen die Affenpocken immunisierten, 1980 endeten. Doch die Ergebnisse der in Abständen durchgeführten Erhebungen der letzten 40 Jahre zeigen, dass die Affenpocken noch häufiger zugeschlagen haben als erwartet. Die Forscher vermuten, dass auf Grund der zivilen Unruhen und zunehmenden Rodungen mehr und mehr Menschen mit frei lebenden Tieren in engen Kontakt kommen oder sie gar essen, ohne zu ahnen, dass sie infiziert sind. Der Anstieg der Erkrankungsfälle könnte weit reichende Folgen haben, da er dem Virus mehr Gelegenheiten bietet, sich besser an den Menschen anzupassen.





stammt. Durch die Aktivität eines Retrovirus in der Zelle würde sich unter Umständen auch das Pockenvirus Gene des Wirts aneignen. Wenn diese Hypothese stimmt, könnte sich das als unheilvoll herausstellen. Pockenviren sind genetisch stabil und mutieren normalerweise nicht sehr schnell. Sollten sie jedoch Gene von ihren Wirten stehlen, die sie noch virulenter machen, werden möglicherweise selbst relativ harmlose Viren unter den richtigen Bedingungen schnell und unvorhersehbar zur Bedrohung.

Vor allem die Affenpocken könnten sich zu einer globalen Seuche entwickeln. Virologen nennen sie den »kleinen Cousin« der Pocken, zum Teil weil sich das Krankheitsbild klinisch nicht unterscheiden lässt. Das Virus wurde erstmals 1957 bei in Gefangenschaft lebenden Affen nachgewiesen. Es scheint typischerweise in afrikanischen Nagetieren vorzukommen, möglicherweise in Rotschenkelhörnchen (*Funisciurus*). Die Krankheit brach bisher vorwiegend in Zentralafrika aus, aber auch 2003 in den USA und 2005 im Sudan.

Die Epidemiologin Anne W. Rimoin von der University of California, Los Angeles, hielt sich 2002 gerade in Kinshasa, der

Hauptstadt der Demokratischen Republik Kongo, auf, als sie zum ersten Mal von Einheimischen hörte, die an Affenpocken erkrankt waren. Es war nicht klar, wie viele Menschen infiziert waren, wie sie mit dem Virus in Kontakt gekommen waren oder ob der Erreger direkt auf andere Menschen übergehen konnte. Aber sie wusste, dass die Krankheit lebensbedrohlich war, und wollte mehr darüber erfahren. Rimoin hatte sich als Studentin der afrikanischen Geschichte mit der Landespolitik vertraut gemacht und sprach fließend Französisch, das in den ehemaligen belgischen Kolonien nach wie vor gängig ist, ebenso wie Lingala und andere lokale Sprachen. Sie begann, herumzufragen. »Ich habe wohl die richtigen Personen getroffen und die richtigen Fragen gestellt«, sagt sie. »Mir wurde klar, dass vermutlich viel mehr Menschen erkrankt waren als die Fälle, von denen man wusste.«

Doch wie sollte man die Patienten finden? In Anbetracht des Mangels an medizinischen Einrichtungen im ländlichen Kongo überrascht es kaum, dass nur wenige erkrankte Menschen einen Arzt aufsuchten. Und jene, die wieder gesund geworden waren, konnten mittels Bluttests schwerlich

identifiziert werden, weil sich nicht unterscheiden ließ, ob Antikörper gegen die Viren auf eine frühere Impfung oder eine weitere Pockeninfektion zurückzuführen waren. Um die Häufigkeit der Affenpocken abzuschätzen, galt es also, akut Erkrankte zu finden, bei denen man das Virus direkt in den Hautpusteln nachweisen konnte. Rimoin begann zunächst damit, eine Forschungseinrichtung tief im Wald aufzubauen. Es gab keine Straßen, keinen Handyempfang und keine Funkverbindung. Sie mietete Flugzeuge, um dorthin und wieder zurück zu gelangen, und streifte tagelang zu Fuß, im Kanu oder per Motorrad umher, um unter den Lingala sprechenden Dorfbewohnern im inneren Kongo Fälle von Affenpocken aufzuspüren.

### **»Nur die Spitze des Eisbergs«**

Die Ergebnisse waren alarmierend. Im Vergleich zu ähnlichen Daten, welche die Weltgesundheitsorganisation von 1981 bis 1986 gesammelt hatte, stellte Rimoin einen 20-fachen Anstieg in der Anzahl von menschlichen Affenpockenerkrankungen fest. Trotzdem glaubt sie, dass ihre 2010 veröffentlichten Daten immer noch deutlich zu tief gegriffen sind. »Es ist nur die



Spitze des Eisbergs«, sagt sie. Schließlich hatte die WHO vor 30 Jahren eine viel größere und besser finanzierte Suche nach den Affenpocken durchgeführt. Rimoin's Team hat zweifellos noch deutlich mehr Fälle übersehen als diese frühere, umfangreichere Studie. Auch wenn der Anstieg an Erkrankungen größer war als erwartet, kam er nicht ganz überraschend. Schließlich ist der Großteil der Bevölkerung nicht gegen Pockenviren geimpft – die Demokratische Republik Kongo stoppte die Impfungen im Jahr 1980.

Weitere Untersuchungen zeigten jedoch, dass noch etwas anderes im Gange war. Der Ökologe James Lloyd-Smith, einer von Rimoin's Kollegen an der University of California, untersucht anhand von Computermodellen, wie Krankheiten von Tieren auf den Menschen wechseln. Laut seiner Analyse von Rimoin's Daten kann der Stopp der Pockenimpfung und der damit verbundene Immunitätsverlust gegenüber den verwandten Pockenarten die vielen Erkrankungen nicht allein erklären. Es muss gleichzeitig auch zu fünfmal mehr Übertragungsfällen von infizierten Nagetieren auf den Menschen gekommen sein.

Warum genau die Affenpocken jetzt häufiger Menschen befallen, ist unklar. Die meisten Betroffenen bekommen die Krankheit durch engen Kontakt zu infizierten Tieren, etwa wenn sie diese anfassen oder essen. Vielleicht bringt die fortschreitende Rodung zur landwirtschaftlichen Nutzung und Feuerholzgewinnung zunehmend Menschen mit befallenen Hörnchen, Mäusen und anderen Nagetieren in Berührung. Außerdem könnte der kongolesische Bürgerkrieg Einheimische vermehrt dazu gezwungen haben, potenziell infizierte Tiere zu essen. Eine 2009 durchgeführte und im Oktober 2011 veröffentlichte Untersuchung ergab, dass ein Drittel der Bewohner des ländlichen Kongo Nagetiere verspeisen, die sie tot im Wald finden.

Rimoin und andere Virologen befürchten, die Affenpocken könnten sich besser an unseren Körper anpassen, wenn sie mehr Gelegenheit zur Infektion von Menschen haben. Buller untersucht daher die genaue Art und Weise, wie Orthopockenviren Krankheiten in Mensch und Tier verursachen. Affenpocken können »bereits Menschen töten«, sagt er, und sich auch unter ihnen ausbreiten – nur eben nicht besonders gut. Möglicherweise genügen aber

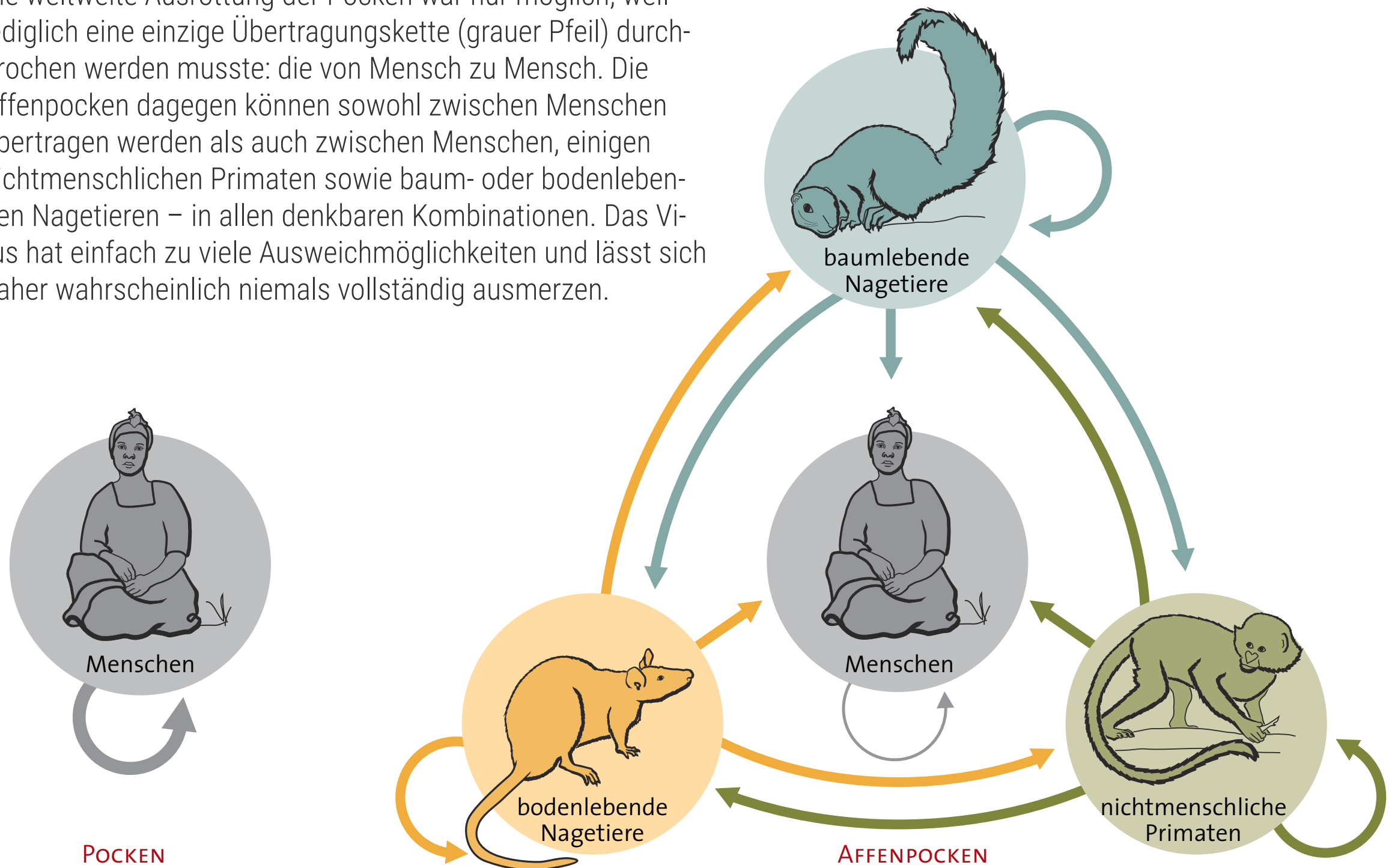
schon ein paar winzige Veränderungen der Viren, um sie in einen für Menschen viel ansteckenderen Erreger zu verwandeln.

## **Katzen und Ratten als Überträger der Kuhpocken**

Auch die Fälle von Infektionen mit Kuhpocken, die aus Nagetieren stammen, nehmen zu – sogar in Europa. Die Erkrankung verläuft bei den meisten Menschen mild. Zunächst dringt das Virus in die Zellen ein und setzt die unmittelbare Immunreaktion des Wirts außer Gefecht. Daraufhin produziert das Opfer eine Abwehrsalve aus virusspezifischen Antikörpern, die verhindern, dass sich das Pathogen in andere Körperregionen ausbreitet. Ausnahmen sind Patienten mit geschwächtem Immunsystem, etwa durch HIV, Chemotherapie oder eine Behandlung, welche die Abstoßung transplanterter Organe verhindern soll. »Solche Patienten können eine pockenähnliche Erkrankung bekommen und daran sterben«, sagt Malcom Bennett von der britischen University of Liverpool. Laut Gesundheitsexperten stieg die Anzahl der immungeschwächten Personen, die ernsthaft durch Kuhpocken oder andere Pockenviren gefährdet sind, seit 1972 in den USA um das 100-Fache.

# Viele Wege führen zum Menschen

Die weltweite Ausrottung der Pocken war nur möglich, weil lediglich eine einzige Übertragungskette (grauer Pfeil) durchbrochen werden musste: die von Mensch zu Mensch. Die Affenpocken dagegen können sowohl zwischen Menschen übertragen werden als auch zwischen Menschen, einigen nichtmenschlichen Primaten sowie baum- oder bodenlebenden Nagetieren – in allen denkbaren Kombinationen. Das Virus hat einfach zu viele Ausweichmöglichkeiten und lässt sich daher wahrscheinlich niemals vollständig ausmerzen.





Bennett, ein Veterinärpathologe, untersuchte die Ökologie und Evolution der Kuhpocken in der frei lebenden Fauna. In Großbritannien, sagt er, kommt das Virus normalerweise in Rötelmäusen, Erdmäusen und Waldmäusen vor, denen es kaum schadet. Hauskatzen jagen die Nagetiere und bekommen so den Erreger ab. Dann übertragen sie ihn auf Menschen, mit denen sie – oft in engem Kontakt – zusammenleben. Diese Ereigniskette löst rund die Hälfte aller menschlichen Kuhpockenfälle in Großbritannien aus.

Wie die Affenpocken haben auch die Kuhpocken damit begonnen, auf Tiere überzugehen, die nicht zu ihren natürlichen Wirten gehören. So könnten nun Ratten als Zwischenwirte bei der Kuhpockenübertragung eine ähnliche Rolle spielen wie die Präriehunde beim Affenpockenausbruch in den USA 2003. »Krankheitsmeldungen im Zusammenhang mit Ratten haben stark zugenommen«, sagt Mary Reynolds, eine Epidemiologin am US-amerikanischen Zentrum für Krankheitskontrolle und -vorbeugung (Centers for Disease Control and Prevention, CDC). Dieser Trend »ist potenziell Besorgnis erregend, weil Ratten ja ziemlich geschickt darin sind,

über den gesamten Globus zu reisen«, merkt sie an. Wenn sich die Kuhpocken nun auch noch in Ratten etablieren anstatt nur in Wühl- und Waldmäusen, könnten sich leicht Millionen von Menschen infizieren, zum Beispiel wenn sie gebissen werden oder mit Rattenkot in Berührung kommen.

Tatsächlich sind Orthopockenviren dafür berüchtigt, ohne große Schwierigkeiten neue Arten zu besiedeln. Das Impfvirus etwa, das für die modernen Pockenschutzimpfungen verwendet worden war, verbreitet sich nun unter Milchkühen in Brasilien ebenso ungehindert wie bei indischen Büffeln. Und es gibt »eine Reihe von Orthopockenviren da draußen, die noch nie isoliert oder vollständig charakterisiert worden sind«, betont Reynolds. Unter den richtigen Voraussetzungen könnten sich diese weniger bekannten Stämme auf neue Gegenden und Arten ausbreiten. »Einige werden den Menschen befallen«, ist Bennett überzeugt. »Bisher haben sie nur noch nicht den Artensprung geschafft.«

### **Eine Flut neuer Impfstoffe und Medikamente**

Da die Zahl der Menschen, die nie eine Pockenschutzimpfung erhielten, stetig

wächst, erwarten die Virologen einen fortgesetzten Anstieg an menschlichen Affen-, Kuh- und weiteren Pockenerkrankungen. Sollte sich eines dieser Viren wirklich zu einer Bedrohung für uns entwickeln, werden zukünftig neue Medikamente und Impfungen gebraucht – sowie die nötigen Ressourcen zu ihrer Anwendung –, um der Gefahr zu begegnen. Wegen der nach dem Terroranschlag vom 11.9.2001 gestiegenen Furcht vor absichtlicher Freisetzung der Pocken wird inzwischen eine ganze Flut neuer Impfstoffe und Medikamente zur Bekämpfung des Virus entwickelt. Diese Substanzen dürften auch gegen natürlich auftauchende Pockenviren schützen. Doch sie herzustellen und zu verteilen, stellt eine komplexe und teure Aufgabe dar, ebenso die Eindämmung der wohl unvermeidlichen Nebeneffekte.

Einige neue Pockenimpfungen lassen sich auch immungeschwächten Menschen sicher verabreichen, doch müssen sie in größeren Mengen und auf zwei Portionen verteilt gespritzt werden, was sie natürlich teurer macht als die traditionellen Pockenvakzine. Ein Medikament namens ST 246 verhindert zudem im Wirt die Wanderung der Orthopockenviren von

einer Zelle in die nächste. Obwohl die Regulierungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) es noch nicht zugelassen hat, hat die US-Regierung bereits große Mengen des Stoffs für ihr nationales Bioabwehrarsenal erworben.

In Gegenden wie dem ländlichen Kongobecken ist es allerdings schwierig, brandneue Impfstoffe und Medikamente zu finanzieren. Hier scheint verstärkte Beobachtung kombiniert mit Aufklärung der Bevölkerung im Moment die beste Strategie darzustellen. So führten die CDC in Zusammenarbeit mit örtlichen Gesundheitsbehörden und freiwilligen nichtstaatlichen Organisationen in der Demokratischen Republik Kongo ein Schulungsprogramm zu den Affenpocken durch. Resultat: Die Anzahl der Einheimischen, die Erkrankungsfälle erkennen können, stieg von 23 auf 61 Prozent. Auch Rimoin beobachtet weiterhin die dortige Situation. Hinzu kommen neue Untersuchungen zur Gensequenzierung jener Virusvarianten, die heute Tiere und Menschen befallen.

Damit wollen die Forscher entschlüsseln, wie sich das Virus möglicherweise verändert. Krankheitsfälle besser zu erkennen, bedeutet zudem mehr Gelegenheit,

infizierte Individuen zu isolieren und zu pflegen. Das schränkt die Möglichkeiten für das Virus ein, zu Formen zu mutieren, die sich leichter unter Menschen ausbreiten könnten. Der alte Krieg zwischen Pockenviren und Menschen endete also möglicherweise doch nicht an jenem Tag im Jahr 1977, als der 21 Jahre alte somalische Krankenhausmitarbeiter seine Pockeninfektion endgültig ausgeheilt hatte. Mit neuen Werkzeugen und besseren Überwachungsmöglichkeiten sind die Wissenschaftler von heute aber besser gerüstet und aufmerksamer als je zuvor. Um eine neue Pockenseuche der Menschheit zu verhindern, wird die Gesellschaft diese Verteidigungsmaßnahmen allerdings noch einige Zeit aufrechterhalten müssen. ↩

(Spektrum der Wissenschaft, Februar 2014)

Spektrum  
der Wissenschaft

KOMPAKT

## DAS MIKROBIOM

Wie die Darmflora die  
Gesundheit beeinflusst

Probiotika | Bakterien als Arzneien  
Krebs | Therapeutische Darmflora  
Therapeutische Darmflora | Phagen  
statt Antibiotikum

FÜR NUR  
€ 4,99

HIER DOWNLOADEN





INFLUENZA

# Fünf Lehren aus der **Spanischen Grippe**

von Lars Fischer

100 Jahre nach der großen Seuche weiß man viel über das Virus, das zig Millionen Menschen den Tod brachte. Sogar seinen Nachfolger kennen wir vielleicht schon.

**D**ie Spanische Grippe ist zwar Geschichte, doch ihr Erreger lebt weiter: im Genom moderner Grippeviren genauso wie in den Zellkulturen jener Labors, in denen Wissenschaftler die tödliche Seuche haben wiederauferstehen lassen. Die Pandemie samt ihren Dutzen Millionen Opfern ist eine Warnung für die Zukunft. Die mit acht Milliarden Menschen dicht bevölkerte und global vernetzte Welt ist eine bessere Brutstätte für Pandemien als je zuvor. Nicht zuletzt deshalb wird der Erreger von damals so gründlich erforscht – vielleicht kennen wir sogar schon seinen Nachfolger.

### **Man kann ein totes Pandemievirus nach Jahrzehnten wiederbeleben**

Manchmal kommen sie wieder: 80 Jahre nachdem der Erreger von der Erde verschwunden war, tötete die Spanische Grip-

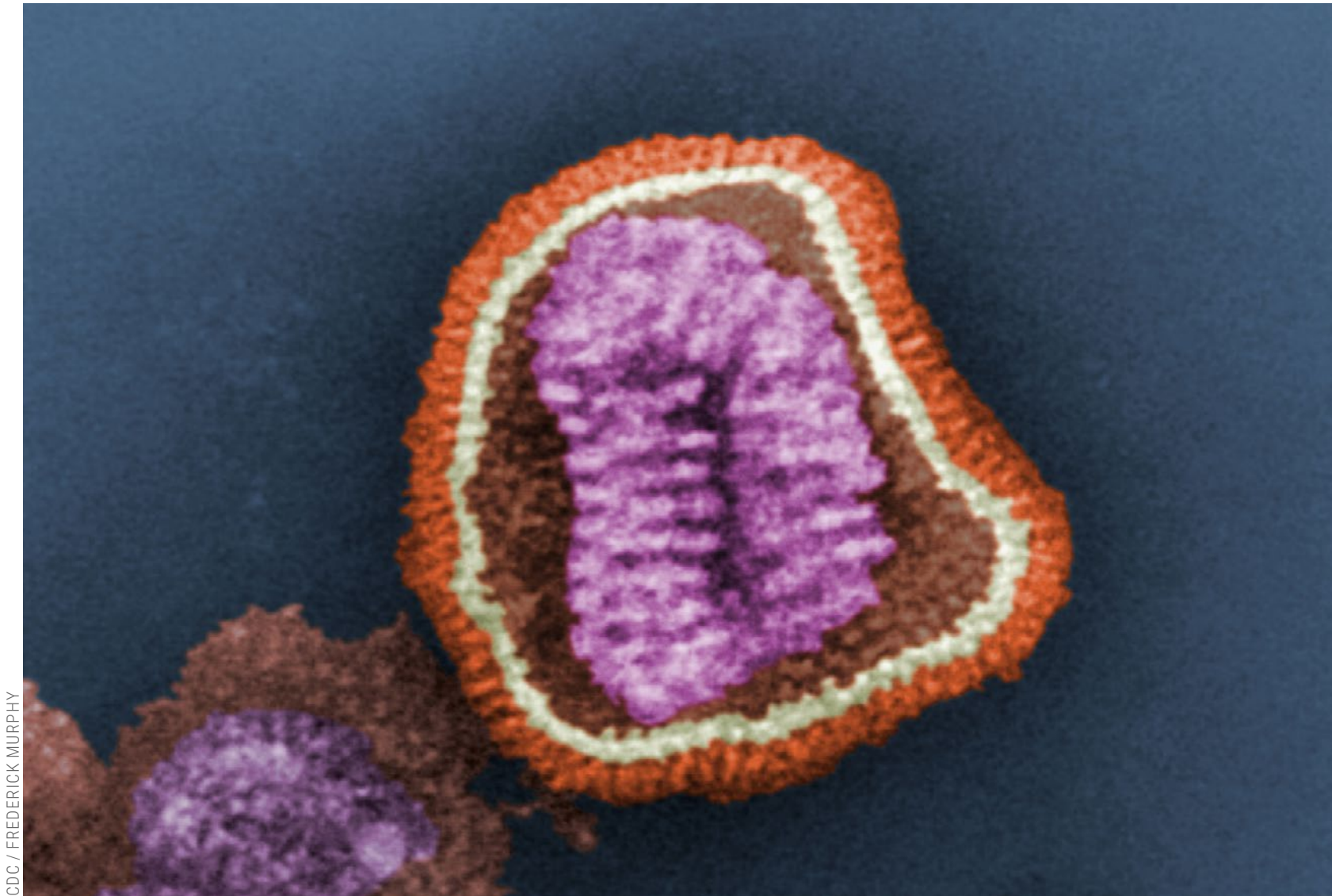
pe wieder, diesmal allerdings unter kontrollierten Bedingungen. Im Labor einer Arbeitsgruppe um Terrence M. Tumpey starben Mäuse und Hühnerembryonen am größten Killer des 20. Jahrhunderts, dem Erreger der Spanischen Grippe, gentechnisch zu neuem Leben erweckt. Ebenfalls beteiligt war der Virologe Jeffrey K. Taubenberger – er hatte zuvor die bis dahin als Letztes noch nicht bekannten Gensequenzen der viralen Polymerase-Gene veröffentlicht.

Das so vervollständigte Genom stammte aus in Harz eingegossenen Gewebeproben einiger Opfer und sogar aus der Lunge eines im arktischen Permafrost beerdigten Grippetoten. Fortschritte bei der Polymerase-Kettenreaktion und beim Sequenzieren von Erbgut erlaubten es, selbst die stark abgebaute virale RNA zu vervielfachen und anschließend ihre Basenabfolge zu rekonstruieren, beginnend 1998 mit dem Hämagglutinin-Gen des Übeltäters.

Mit einer schon um die Jahrtausendwende herum entwickelten Methode kann man auf der Basis dieser reinen Erbgutsequenz infektiöse Viren erzeugen: Dazu kopiert man die komplette Erbgutsequenz des gewünschten Grippevirus auf einen ringförmigen DNA-Strang, der in der Zelle in RNA übersetzt wird und so den Grippeerreger in die Zelle einschleust. Die verarbeitet das virale Erbgut dann, als sei es mit einem normalen Virusteilchen eingeschleust worden – und produziert schließlich selbst die Erreger nach.

Mit dieser Methode hatten Fachleute bereits gemischte Viren hergestellt, bei denen moderne Viren der Subtypen H1N1 und H3N2 mit Hämagglutinin (HA) und Neuraminidase (NA) des Virus von 1918 ausgestattet waren. Diese Versuche zeigten immerhin, dass die Oberflächenproteine allein nicht für die besondere Tödlichkeit des Erregers verantwortlich waren. Die





## INFLUENZAVIRUS

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.

komplett rekonstruierten Viren schließlich, die Tumpeys Gruppe im Oktober 2005 der Öffentlichkeit präsentierte, erwiesen sich als sehr aggressiv gegen alle ihnen ausgesetzten Organismen – Zellkulturen, Hühnerembryonen, Mäuse, Frettchen und Makaken. Womöglich bleibt die Spanische Grippe nicht der einzige auf diese Weise auferstandene Krankheitserreger: Im Per-

mafrost der Arktis liegen noch mehr Viren begraben, darunter der Erreger der Pocken.

### **Eine Kombination von Faktoren machte die Grippe so tödlich**

Lange Zeit hatten Fachleute vermutet, dass die ungewöhnliche Tödlichkeit der Pandemie auch im Vergleich zu den beiden darauf folgenden schlicht daran lag, dass es

1918 noch keine Antibiotika gab und die Lebensbedingungen schlechter waren. Aber die Experimente mit dem lebenden Virus belegten die enorme Pathogenität des Erregers; so ist der Pandemievirus von 1918 der einzige menschliche Grippeerreger, der auch für Mäuse tödlich ist.

Doch was machte den Erreger so tödlich? Das Genom des Influenzavirus besteht aus

acht Teilstücken, die Proteine kodieren. Zum einen die beiden Oberflächenproteine Hämagglutinin (H1 – H16) und Neuraminidase (N1 – N9), deren Varianten den jeweiligen Grippe-Subtypen ihre Namen geben und die eine wesentliche Rolle dabei spielen, wie gut sich das Virus verbreitet. Die Rolle des Hämagglutinins ist beim Pandemievirus von 1918 besonders rätselhaft: Baut man dieses Protein in ein Hybridvirus ein, macht es den Erreger deutlich aggressiver, so dass er sich in Mäusen und auch in Lungengewebe schneller vermehrt.

Das liegt aber gerade nicht an einem bekannten Mechanismus, der diesen Effekt bei anderen Grippeviren hat: Bei ihnen führt eine spezifische Veränderung einer Bruchstelle im Protein zu höherer Aggressivität. Nicht so beim Pandemievirus von 1918. Dieses scheint die Neuraminidase nutzen zu können, um das Hämagglutinin durch Spaltung an der mutierten Stelle zu aktivieren, entweder direkt oder durch die Bindung eines Enzyms, welches das Oberflächenprotein schneidet. Was genau da abläuft, ist ungeklärt – und damit auch das Risiko, dass die Eigenschaft wieder auftritt.

Auch die drei Polymerase-Untereinheiten PB1, PB2 und PA, die das Erbgut des Vi-

rus vervielfältigen, spielten eine Rolle. Hybridviren mit diesen drei Proteinen aus dem Pandemievirus waren in 100-fach geringerer Konzentration tödlich, weil sie die Vermehrung in Lungenzellen von Mensch und Maus drastisch beschleunigen. Bei den späteren Pandemien spielen diese Proteine ebenfalls eine Rolle. So schädigt das Protein PB2 des H3N2 von 1968 die Mitochondrien der Zellen und führt so zum Tod – was auch die saisonale Grippe dieses Typs gefährlicher für einige Bevölkerungsgruppen macht.

Der Hauptbeitrag zur besonderen Gefährlichkeit der Pandemie stammt jedoch wohl aus einer anderen Quelle: dem Immunsystem des Wirts. Hybride Influenzaviren, die HA und NA des alten H1N1-Subtyps trugen, erzeugten im Lungengewebe von Mäusen eine heftige Immunreaktion, bei der weiße Blutkörperchen in die Lunge einwanderten, Signalstoffe ausschütteten und so eine heftige Entzündungsreaktion hervorriefen. Diese Symptome gleichen jenen vieler Opfer der Grippe von 1918, die an Lungenödemen oder gar Lungenblutungen starben.

Insgesamt kann man, anders als bei vielen anderen ausgesprochen gefährlichen

Erregern, bei der Spanischen Grippe nicht den einen tödlichen Faktor identifizieren, der aus einem durchschnittlichen Erreger einen Killer machte. Viren-Sequenzierer Taubenberger stellte 2006 die Hypothese in den Raum, dass es die Kombination war: Der Erreger von 1918 sei ein »lucky winner« gewesen, dessen Kombination von Genen sich perfekt ergänzte. Doch sicher ist auch das nicht.

## **Die Spanische Grippe war eine Vogelgrippe**

Mit der Aufklärung der Basenabfolge im viralen Genom erhielten Fachleute zudem erstmals die Möglichkeit, den Ursprung des Erregers genauer zu untersuchen. Man wusste bereits, dass die Spanische Grippe ungeachtet ihres Namens vermutlich in den USA ihren Ausgang genommen hatte. Die ersten Fälle lassen sich bis in den Bundesstaat Kansas zurückverfolgen; doch wie der Erreger auf den Menschen übersprang, war noch ungeklärt. Die Genomdaten zeigten schnell, dass das Virus etwas Besonderes war: Zwar deuteten die Erbsequenzen auf einen Ursprung bei Vögeln hin; wie aber der Erreger auf den Menschen übersprang, ist unklar.



Im Genom gibt es keinen Hinweis darauf, dass ein Vogelvirus – vermutlich kommen alle Grippeviren ursprünglich aus Wasservögeln – sich mit einem gut an den Menschen angepassten Grippevirus vermischt hat. Eine solche Rekombination hätte einer sehr aggressiven Vogelgrippe als Eintrittstor in den Menschen dienen können. Doch keines der acht Proteingene im Erbgut des Virus stammt von einem solchen Erreger. Umgekehrt ähneln die Komponenten des Pandemievirus stark den entsprechenden Proteinen von Vogelgrippeviren, zeigen aber auch Unterschiede. Zum Beispiel analysierten Fachleute die Sequenz des Hämagglutinins eines H1N1-Vogelgrippevirus aus einem wilden Wasservogel, der 1917 gefangen wurde und seitdem im Museumsdepot lagerte. Die Differenzen waren so groß, dass das Hämagglutinin des Pandemievirus wohl nicht direkt aus Vögeln kam – womöglich kursierte der Erreger eine ganze Weile in Menschen, bevor er zum tödlichen Pandemievirus wurde.

### **Teile des Virus von 1918 findet man in heutigen Grippeviren**

Die Erreger der beiden letzten großen Grippepandemien in den Jahren 1957 und 1968



#### **HÄNDE WASCHEN**

**Stoppt die Grippe: regelmäßig die Hände waschen!**

jedenfalls waren anders. Sie entstanden beide durch Rekombination: Ein Vogelgrippevirus und ein Grippevirus von Menschen infizierten die gleiche Zelle. Dabei entstanden Hybridviren, deren Genom Teile beider Viren vereinte.

Das hat eine kuriose Konsequenz: Der Erreger von 1918 ist nicht verschwunden. Teile von ihm leben in den jeweiligen Pan-

demieviren und ihren saisonalen Nachfolgern weiter. Die Pandemie von 1957 löste ein Erreger aus, der aus der Kombination des inzwischen an den Menschen angepassten und weniger aggressiven H1N1-Erregers und einer H2N2-Vogelgrippe hervorgegangen war. Das rekombinante Virus enthielt die beiden Oberflächenproteine H2 und N2 sowie PB1, einen Teil des Poly-

merase-Komplexes, vom Vogelgrippevirus, die restlichen fünf Proteine stammten von H1N1.

Einige Jahre später, 1968, betrat ein neuer Vogelgrippeerreger die Szene und löste eine neue Pandemie aus. Dabei entstand der heutige dominante Influenza-Typ H3N2; neben dem Hämagglutinin wechselte hier wieder das PB1-Gen, so dass die fünf ursprünglich vom Erreger der Großen Pandemie verbliebenen Gene auch heute noch am Großteil der jährlichen Grippewellen beteiligt sind.

Die Analysen der drei Grippepandemien zeigen, dass solche Seuchen auf zwei Arten zu Stande kommen können: zum einen durch Rekombination einer Vogelgrippe mit einem bereits an Säugetiere angepassten Virus, wie es 1957 und 1968 geschah. Solche Pandemien durch einen neuen Subtyp töten viele Menschen, scheinen aber, zumindest den bisherigen Erfahrungen zufolge, keine apokalyptischen Ausmaße anzunehmen. Das mag daran liegen, dass der Erreger eben nicht völlig neu ist und entsprechend schon eine gewisse Immunität gegen ihn vorliegt. Manchmal aber springt, wie 1918, ein völlig neues Virus von Tieren auf Men-

schen über – und damals waren die Folgen dramatisch.

### **Was H5N1 mit der Grippe von 1918 gemeinsam hat**

Wie wahrscheinlich es ist, dass eine Pandemie durch einen ganz neuen Erreger in absehbarer Zeit wieder auftritt, ist unklar – doch es gibt schon heute ein Virus, das viele Merkmale des Grippevirus von 1918 besitzt: die Vogelgrippe H5N1. Erstmals sprang der Erreger bereits 1997 auf den Menschen über; seither kursiert die Vogelgrippe unter Wasservögeln und infiziert immer wieder Menschen – die lückenhafte Statistik der WHO weist derzeit etwa 900 Fälle seit 2003 auf; die Hälfte der Opfer starb.

Zurzeit infiziert der Erreger nur sehr selten Menschen. Dennoch ist das Virus unter ständiger Beobachtung, denn H5N1 könnte durch Rekombination mit anderen Grippeviren eine Pandemie auslösen – zudem zeigt die Genomanalyse der Spanischen Grippe, dass H5N1 das Zeug hat, die nächste Superpandemie auszulösen. Bereits jetzt hat der Erreger eine ganze Reihe Merkmale mit H1N1 von 1918 gemeinsam.

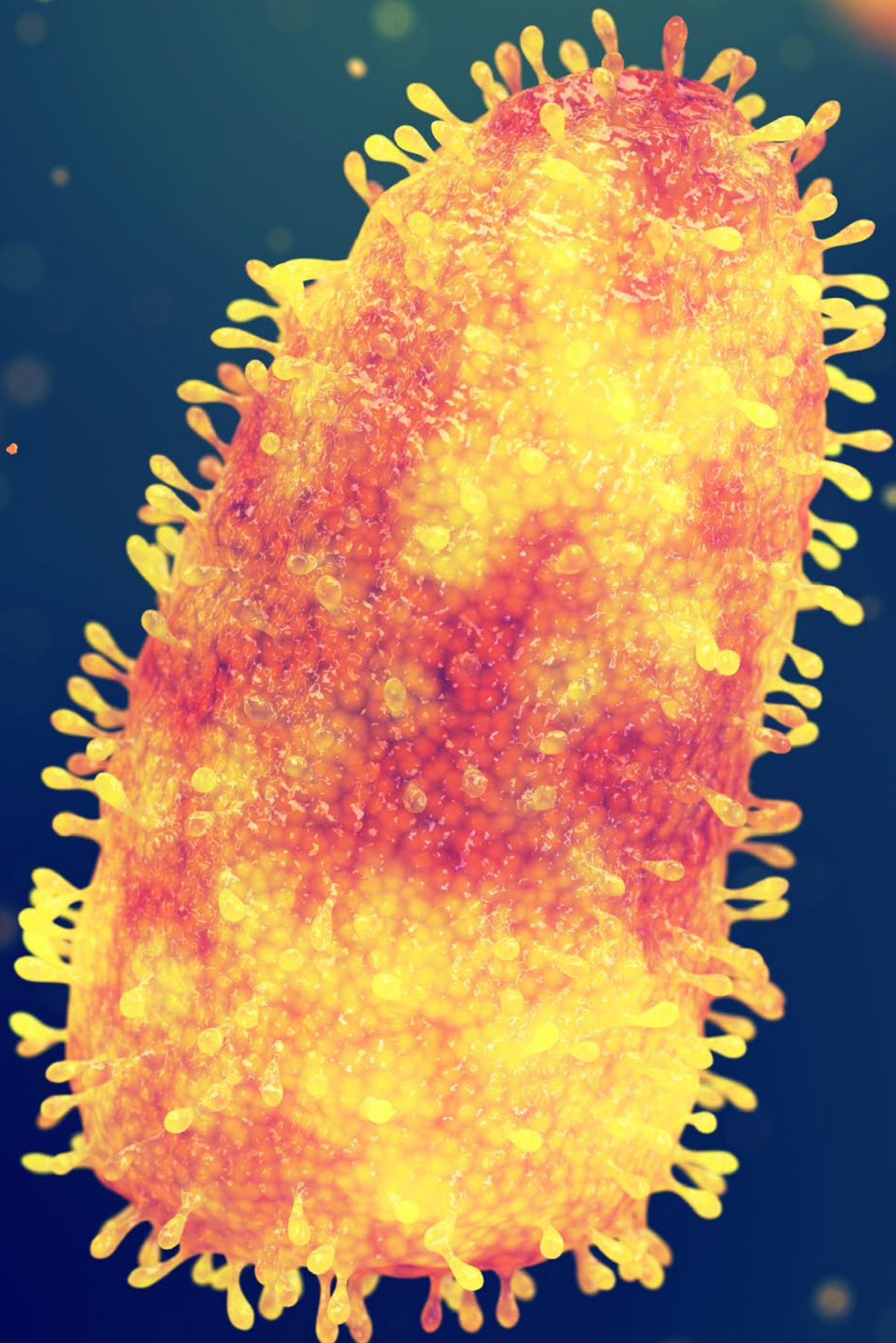
In den Jahren 2002 und 2003 machten wenige genetische Mutationen den Erreger

aggressiver gegen Vögel und ansteckender für Menschen. Die gesteigerte Virulenz von H5N1 scheint mit den gleichen Faktoren zusammenzuhängen wie bei der Spanischen Grippe: den Polymerase-Proteinen, Hämagglutinin und der massiven Immunreaktion im Lungengewebe. Speziell in den Polymerase-Proteinen identifizierten Fachleute fünf kritische Mutationen, die H1N1 so gefährlich machten. H5N1 hat eine davon. Erst – oder schon?

Angesichts der vermutlichen Herkunft der Spanischen Grippe direkt aus Vögeln und wegen der vergleichsweise geringen Zahl dafür nötiger Mutationen sehen Fachleute das reale Risiko, dass diese Grippe den gleichen Weg gehen könnte wie jene von 1918. Zumal sich das Virus in Vögeln bereits weltweit ausgebreitet hat und eine Reihe der bei H5N1 beobachteten Veränderungen ebenjenen gleichen, die sich in den Genanalysen des Pandemievirus zeigten. Doch bisher sind keine Fälle einer Übertragung dieses Virus zwischen Menschen bekannt geworden. Ob das jemals passieren wird, ist unklar. ↩

(Spektrum.de, 01.02.2018)





TOLLWWUT

# Per Virus ins Gehirn

von Andrew J. Murray

Gentechnisch veränderte Tollwuterreger helfen Wissenschaftlern dabei, neuronale Verknüpfungen zu untersuchen – mit bisher unerreichter Präzision.

**I**m fahlen Licht der Mondnacht, das über dem englischen Moor lag, erstarrten die drei Reisenden vor Grauen darüber, was sie vor sich sahen: ein widerliches Wesen, eine große schwarze Bestie von der Gestalt eines Hundes, nur viel größer als irgendein Hund, den je ein sterbliches Auge erblickt hatte. Vor ihren entsetzten Augen riss das Tier Hugo Baskerville die Kehle heraus. Dann sah es mit glühenden Augen und triefenden Lefzen auf die drei, und sie schrien vor Angst und ritten um ihr Leben.

»Der Hund von Baskerville«, einer der bekanntesten Romane Arthur Conan Doyles, ist noch heute eine schaurige Lektüre. Glaubt man Medizinhistorikern, wirkte er auf Doyles Zeitgenossen aber weitaus beklemmender als auf uns – und zwar, weil die Tollwut damals, zu Beginn des 20. Jahrhunderts, viel präsenter war und die Angst davor viel verbreiteter. Mit seiner Fähigkeit, ein zahmes Haustier in eine wütende, schäumende Bestie zu verwandeln, deren

Biss den nahezu sicheren Tod bedeutete, war das Tollwutvirus eine der gefürchteten Geißeln der Menschheitsgeschichte.

Bereits im Jahr 1804 belegten Experimente des deutschen Arztes Georg Gottfried Zinke, dass der Speichel tollwutkranker Tiere das Virus in großen Mengen enthält. Der Befall mit diesem Erreger führt zu erhöhter Aktivität der Speicheldrüsen, zu Schluckstörungen und somit zu dem typischen Geifern tollwütiger Hunde. Louis Pasteur, der Mitbegründer der medizinischen Mikrobiologie, bewies zudem in den 1880er Jahren, dass das Virus das Gehirn der infizierten Tiere befällt. Beide Eigenschaften treten nicht zufällig gemeinsam auf. Offenbar kombiniert der Erreger die besondere Befähigung dafür, über den Speichel des Wirts übertragen zu werden, mit dem Vermögen, diesen zu aggressivem Beißverhalten anzustacheln. Anders gesagt: Das Virus manipuliert die Hirnfunktionen des Wirts, wodurch es sehr effektiv weitere Tiere infizieren kann.

Heute noch sterben jährlich weltweit rund 60 000 Menschen an Tollwut. Dank wirksamer Impfstoffe und der frühzeitigen Quarantäne infizierter Tiere hat die Erkrankung jedoch in der entwickelten Welt

AUF EINEN BLICK

## Vom tödlichen Keim zum nützlichen Werkzeug

- 1 Das Tollwutvirus hat die besondere Fähigkeit, in Neuronennetzen von Zelle zu Zelle zu springen. Auf diese Weise arbeitet es sich von einer Bisswunde aus bis ins Gehirn eines Tiers vor.
- 2 Virologen und Neurowissenschaftler nutzen diese Eigenschaft, um herauszufinden, wie Nervenzellen untereinander verknüpft sind.
- 3 Dabei manipulieren sie das Tollwutvirus so, dass es nur bestimmte Zellen infiziert, diese aufleuchten lässt und lediglich streng kontrolliert auf benachbarte Neurone weiterspringt.

---

**Andrew J. Murray** ist Neurowissenschaftler am Sainsbury Wellcome Centre for Neural Circuits and Behaviour in London. Seine Arbeitsgruppe untersucht, wie neuronale Netzwerke Bewegungen steuern.



ihren Schrecken größtenteils verloren. Neurowissenschaftler haben dem tödlichen Erreger sogar durchaus etwas Positives abgewinnen können: Sie verwenden ihn inzwischen als modernes Forschungswerkzeug, mit dem sie Hirnstrukturen aufklären.

Das Virus arbeitet sich nämlich von der Bisswunde bis ins Gehirn vor, indem es von Neuron zu Neuron springt. Verschiedene Forscher, darunter meine Gruppe am Sainsbury Wellcome Centre for Neural Circuits and Behaviour in London, nutzen diese Eigenschaft des Erregers, um Verbindungen zwischen Nervenzellen sichtbar zu machen.

### **Stromaufwärts zum Gehirn**

Wie ist das möglich? Die Viren ähneln äußerlich Pistolenkugeln und enthalten sogenannte Ribonukleinsäure (RNA) als Träger der Erbinformation. Sie sind umhüllt von einer Schicht aus Glykoproteinen: Eiweißen, die Zuckergruppen tragen. Die Hülle besitzt winzige Ausstülpungen, die Motoneurone nahe der Bissstelle dazu veranlassen, die Viren in sich aufzunehmen. Diese besondere Form von Nervenzellen überträgt normalerweise elektrische Signale über Synapsen auf Muskelzellen. Die viralen Glykoproteine binden an spezifi-

sche Rezeptormoleküle auf der Oberfläche der Motoneurone.

Ähnlich wie die Tür zum Sicherheitsbereich eines Flughafens, durch die man nur in eine Richtung gehen kann, leiten auch die Synapsen die Signale in der Regel nur in eine Richtung, nämlich von der Nerven- zur Muskelzelle. Generell bewegen sich Nervenimpulse, die das Gehirn an den Bewegungsapparat sendet, stets »stromabwärts«, das heißt von Neuron zu Neuron kontinuierlich zu den Muskeln hin. Das Tollwutvirus muss jedoch »stromaufwärts« wandern, um das Gehirn zu erreichen, und das gelingt ihm auf raffinierte Weise.

Sobald der Erreger in eine Nervenzelle eingedrungen ist, streift er seinen Glykoprotein-Mantel ab. Die Zelle beginnt Kopien der viralen RNA und sämtlicher Virusproteine herzustellen, die sich dann zu neuen Erregern zusammenfügen. Allerdings vermehrt sich das Tollwutvirus nicht massenhaft. Es bringt die Wirtszelle dazu, nur gerade so viele neue Partikel zu produzieren, dass diese in das nächste »stromaufwärts« gelegene Neuron eindringen können. Dort wiederholt sich der Prozess: Hülle abwerfen, einige Tochterviren hervorbringen, zum nächsten Neuron

weiterwandern. Auf diese Weise arbeitet sich der Erreger allmählich durchs Nervensystem vor – vom anfänglich infizierten Motoneuron zum Rückenmark und weiter ins Gehirn.

Während viele andere Virusarten sich dermaßen schnell vermehren, dass die von ihnen infizierten Zellen aufbrechen und die Tochterviren in die Umgebung freisetzen, lässt der Tollwuterreger die Nervenzellen intakt. So richtet er nie genug Schaden an, um die Immunabwehr auf sich aufmerksam zu machen. Dieses heimliche Vorranschreiten erklärt, warum nach der anfänglichen Infektion eine lange Zeit verstreicht, bis die ersten Symptome der Krankheit auftreten: beim Menschen typischerweise ein bis drei Monate.

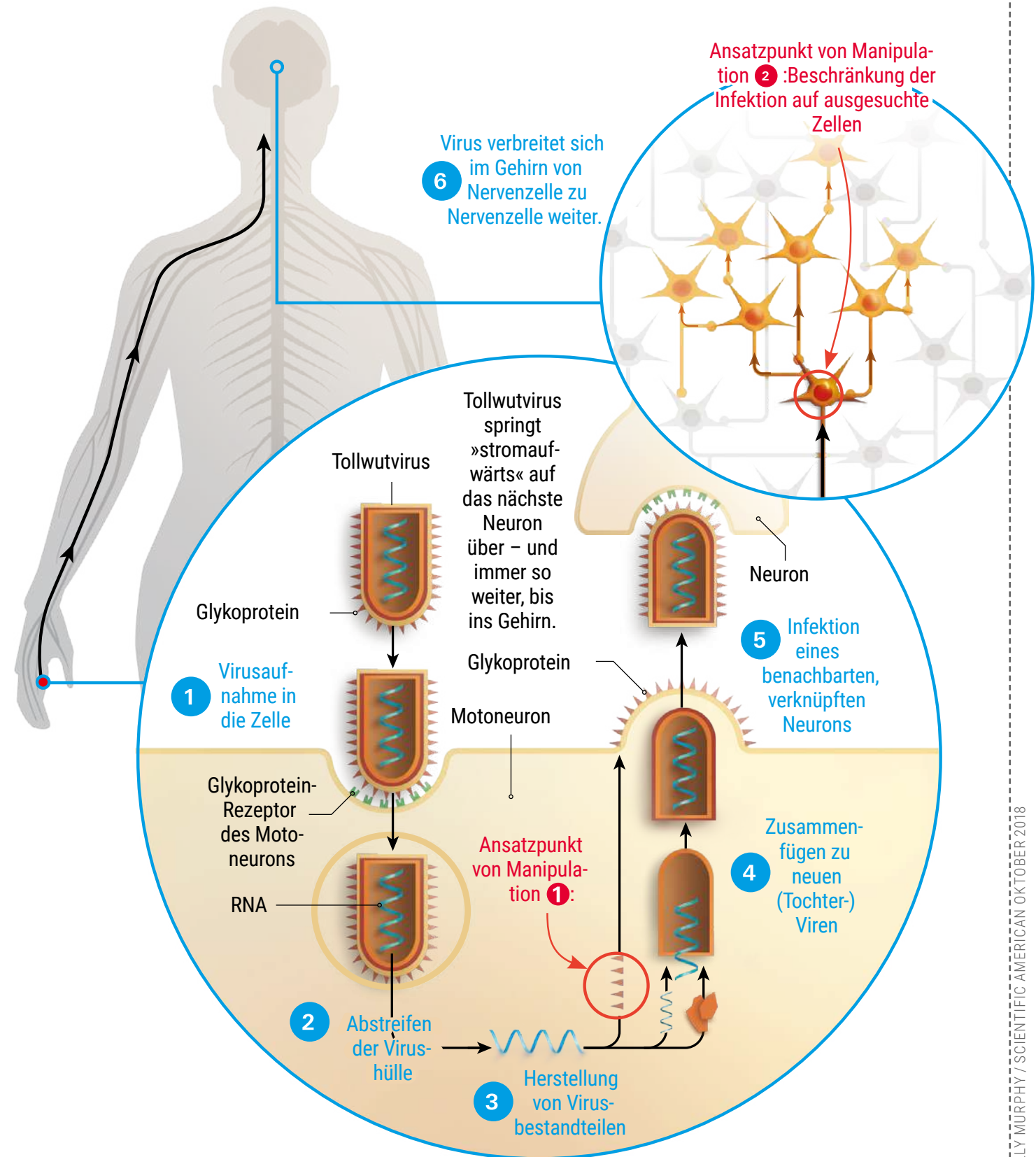
In den frühen 2000er Jahren funktionierten mehrere Forscherteams das Tollwutvirus zu einer Sonde um und untersuchten damit neuronale Netze. Zu ihnen gehören die Arbeitsgruppe von Gabriella Ugolini, mittlerweile an der Universität Paris Saclay, und das Team um Peter Strick, der heute an der University of Pittsburgh tätig ist. Den Weg des Virus von den Muskeln ins Gehirn nachzuverfolgen, ist jedoch ziemlich schwierig. Wie kann man unterscheiden, welche

# Nervenzellnetze und Tollwutviren

Das Tollwutvirus arbeitet sich von einer Bisswunde bis ins Gehirn vor, indem es von Neuron zu Neuron wandert. Neurowissenschaftler verwenden die Erreger daher als Sonde, um fluoreszierende Farbstoffe in die Zellen einzubringen. So können sie herausfinden, wie diese untereinander verknüpft sind.

## Der normale Ablauf einer Tollwutinfektion

Tollwutviren besitzen eine Hülle aus zuckerhaltigen Eiweißen. Diese Glykoproteine binden an spezielle Rezeptoren auf der Außenseite von Motoneuronen, woraufhin die Zellen das Virus in sich aufnehmen. **1** Der Erreger tritt dabei über eine Synapse – eine Verknüpfung zu einer anderen Zelle – in das Neuron ein. Sobald er im Inneren angekommen ist, streift er seine Hülle ab und setzt sein Genom frei, das aus RNA besteht. **2** Die virale RNA nutzt den Syntheseapparat der Zelle, um zahlreiche Kopien von sich selbst sowie von den Virusproteinen anzufertigen. **3** Jene Proteine und die neu gebildeten RNA-Stränge fügen sich dann zu Tochterviren zusammen. **4** Diese dringen über Zellverbindungen hinweg in benachbarte Neurone ein **5**, womit der Zyklus von Neuem beginnt. Der Erreger bewegt sich auf diese Weise »stromaufwärts« (entgegen der üblichen Richtung der Nervensignale) von Neuron zu Neuron weiter, bis er im Gehirn angekommen ist, wo er zahlreiche Nervenzellen befällt. **6**





### **Manipulation 1: Gezielter Umbau der viralen RNA**

Um den Weg nachverfolgen zu können, den das Virus zum Gehirn nimmt, ersetzen die Forscher das Glykoprotein-Gen in der Virus-RNA durch eine Erbanlage, die den Bauplan für ein fluoreszierendes Protein enthält. Werden Neurone mit dem so veränderten Virus infiziert, stellen sie das Protein her und leuchten (bei geeignetem Anregungslicht) auf, sie erzeugen jedoch kein virales Glykoprotein. Das Virus kann daher nicht in benachbarte Zellen weiterwandern. Um ihm das zu ermöglichen, geben die Forscher zusätzlich einen weiteren Erreger, ein Adeno-assoziiertes Virus, hinzu, das die Erbanlage für das Glykoprotein trägt. Adeno-assoziierte Viren infizieren die Zielneurone und lassen sie das Glykoprotein produzieren. Mit dessen Hilfe kann der Tollwuterreger sodann auf die unmittelbar benachbarten Zellen weiterspringen, aber nur auf diese.

### **Manipulation 2: Austausch der Glykoprotein-Hülle**

Um die anfängliche Infektion mit dem Tollwutvirus auf ausgesuchte Neurone zu beschränken, nutzen die Wissenschaftler den Umstand, dass es verschiedene Typen viraler Glykoproteine gibt. Ummanteln sie den Tollwuterreger mit Glykoproteinen, die von Vogelviren stammen, kann er keine Säugetierzellen mehr befallen. Stattdessen infizieren sie ausgewählte Neurone der Versuchstiere mit Rezeptormolekülen aus, die Glykoproteine von Vogelviren erkennen, kann der veränderte Erreger in die Zellen eindringen. Er infiziert dann zunächst nur sie, bis er über Synapsen hinweg in benachbarte Zellen des neuronalen Netzwerks eindringt.

Nervenzelle der Erreger zuerst, welche als zweite, als dritte und so weiter befällt?

Die Forscher gingen das Problem zunächst an, indem sie Versuchstiere mit Tollwut infizierten und kurz darauf töteten, so dass der Erreger bis dahin gerade erst ein oder zwei Synapsen überwunden hatte. Dieser Ansatz lieferte einen ersten Einblick in die Signalwege der Bewegungskontrolle. Doch er hatte Nachteile, denn nicht alle Verbindungen zwischen Neuronen sind gleich. Eine Synapse kann stark oder schwach sein – davon hängt ab, ob ein eintreffender Nervenimpuls sich im nach-

folgenden Neuron fortpflanzt. Sie kann entweder dicht am Zellkörper sitzen oder weit entfernt am Ende eines Zellfortsatzes. Überdies besitzen manche Neurone nur eine einzige Verbindung zu ihren stromabwärts gelegenen Nachbarn, andere dagegen haben Hunderte davon. Folglich kann es unterschiedlich lange dauern, bis der Erreger von einem Neuron zum nächsten gelangt.

### **Trittbrettfahren ins Gehirn**

Um das Problem zu lösen, mussten die Wissenschaftler das Virus verändern, genauer

gesagt sein Erbgut. Wie sich herausstellte, ist eines der Virusgene unverzichtbar dafür, dass der Erreger von Neuron zu Neuron springen kann: jenes nämlich, das für das Glykoprotein codiert. Ein Tollwutvirus ohne dieses Gen kann Zellen zwar noch infizieren, bleibt dann aber in ihnen gefangen.

Im Jahr 2007 tauschten die Neurowissenschaftler Ian Wickersham und Edward Callaway, damals am Salk Institute for Biological Studies in La Jolla (Kalifornien), zusammen mit Forschern vom Friedrich-Löffler-Institut in Greifswald das Glykoprotein-Gen gegen eines aus, das für ein fluo-



reszierendes Protein codiert. Das veränderte Virus konnte die befallenen Zellen nun nicht mehr verlassen, ließ sie dafür aber bei geeignetem Anregungslicht hell aufleuchten.

Der zweite Schritt bestand darin, den infizierten Neuronen das Glykoprotein auf anderem Weg zur Verfügung zu stellen. Dazu nahmen die Forscher einfach einen zweiten Virustyp, so genannte Adeno-assoziierte Viren. Sie fügten den Bauplan für das Glykoprotein dort ein und infizierten anschließend die von den Tollwutviren befallenen Zellen zusätzlich mit den manipulierten Hilfsviren, so dass die Neurone auch das Glykoprotein produzierten. Damit hatten die Tollwuterreger schließlich wieder die nötige Ausstattung, um auf die benachbarten Neurone übergehen zu können.

Sie waren jedoch nicht in der Lage, das Glykoprotein-Gen in die Nachbarzellen mitzunehmen, weil dieses als DNA vorlag: Adeno-assoziierte Viren speichern ihre Erbinformationen in Form von DNA, Tollwutviren hingegen als RNA. Daher saßen die Erreger nun im nächsten Neuron fest. So war es möglich, immer nur solche Zellen mit dem fluoreszierenden Protein an-



#### **TOLLWUTVIRUS**

**Das Tollwutvirus hat die Form einer Pistolenkugel, ist rund 180 Nanometer lang und löst tödliche Gehirnentzündungen aus.**



zufärben, die mit dem zuerst befallenen Neuron direkt verbunden waren.

Allerdings gab es noch einen Haken: Wenn die Forscher eine Lösung mit veränderten Tollwutviren in den zu untersuchenden Organismus injizierten, infizierten sich sämtliche Nervenzellen rund um die Einstichstelle. Folglich konnten die Wissenschaftler nicht unterscheiden, in welche Neurone die Erreger direkt und in welche sie erst über Umwege eingedrungen waren. Die Lösung dieses Problems brachten Untersuchungen zu Vogelviren.

Das Aviäre Leukosevirus (ALV), das bestimmte Krebserkrankungen bei Hühnern auslöst, befällt ausschließlich Vögel, nicht aber Säugetiere. Wie das Tollwutvirus hat auch ALV eine Glykoprotein-Hülle, die in verschiedenen Varianten vorliegen kann. Jeder Typ bindet nur an bestimmte Rezeptoren auf den Wirtszellen. Das Glykoprotein EnvA beispielsweise koppelt an ein Molekül namens TVA, kurz für »avian tumor virus receptor A«. Zellen ohne den Rezeptor können von EnvA-umhüllten Viren nicht eingenommen werden. Dieser Mechanismus ermöglicht es, die Erstinfektion mit veränderten Tollwutviren auf einen bestimmten Neuronentyp zu beschränken.

Wickersham und seine Kollegen ersetzen die natürliche Glykoprotein-Hülle des Virus durch eine aus EnvA, indem sie das Gen für EnvA in eine mit Tollwutviren beimpfte Zellkultur einführten. Derart »verkleidet«, waren die Erreger nicht mehr in der Lage, Säugerzellen zu befallen. Stattdessen infizierten die Forscher jedoch ausgewählte Zielneurone im Mäusegehirn mit dem TVA-Rezeptor aus, drang der Erreger in diese ein. Zusätzlich infizierten sie die Nervenzellen mit Adeno-assoziierten Viren, die das Glykoprotein-Gen des Tollwutvirus enthielten. Waren die veränderten Tollwutviren nun in ihren Zielneuronen angekommen, streiften sie ihre EnvA-Hülle ab, legten ihren natürlichen Glykoprotein-Mantel an und wanderten »stromaufwärts« weiter ins nächste Neuron.

### Neuroforschung im Sturm erobert

Auf die Weise konnten Wickersham und Callaway die Viren in eine definierte Gruppe von Startneuronen einschleusen und anschließend exakt einmal – nämlich auf die jeweils benachbarten Zellen – weiter springen lassen. Dann sahen sich die Forscher die fluoreszierenden Neurone unter dem Mikroskop an und erkannten, wie

Es ist gelungen, einen der gefährlichsten Krankheitserreger in etwas Nützliches zu verwandeln

## KURZ ERKLÄRT:

**Glykoproteine** sind Hauptbestandteil vieler Virenhüllen, so auch des Tollwutvirus. Sie dienen der Anheftung an Rezeptoren der Wirtszelle. Erreger, denen das Gen für das zuckerhaltige Eiweiß fehlt, können sich nicht mehr im Wirtskörper ausbreiten.

**Channelrhodopsin** (ChR) ist ein Protein aus Grünalgen, das Ionenkanäle in Zellmembranen bildet. Bestrahlt man es mit blauem Licht, öffnet sich der Kanal, und Ionen strömen in die Zelle ein. Neuroforscher können das zugehörige Gen in das Erbmateriale bestimmter Nervenzellen einfügen, woraufhin diese ChR in ihre Membran einbauen. Die Neurone lassen sich fortan mittels Licht aktivieren.

die Nervenzellen miteinander verknüpft waren.

Die raffinierte Methode, von ihren Erfindern »Delta-G-Rabies-System« genannt, eroberte die Neurowissenschaften im Sturm. Sie verschaffte den Forschern ganz neue Einblicke darein, welche Hirnzellen untereinander Signale austauschen. Doch wie alle neuen Techniken war sie nicht perfekt: Mitunter spürte sie nicht alle Zellverbindungen auf.

2015 untersuchten meine Kollegen Thomas Reardon, Thomas Jessell, Attila Losonczy und ich, damals alle an der Columbia University, mit Hilfe des Delta-G-Rabies-Systems neuronale Netzwerke, die an der Bewegungssteuerung beteiligt sind. Da wir dabei nur relativ wenige Kontaktstellen zu Motoneuronen in Rückenmark und Gehirn entdeckten, kam uns der Verdacht, die Methode liefere ein unvollständiges Abbild der Wirklichkeit. Ein weiteres Problem, mit dem wir uns konfrontiert sahen, war der Schaden, den die veränderten Tollwuterreger anrichteten. Sobald diese ein Neuron befallen hatten, starb es binnen weniger Wochen ab. Unsere Sonden veränderten somit das Verhalten der Nervenzellen, was die Interpretation der Ergebnisse erheblich erschwerte.

Matthias Schnell und sein Kollege Christoph Wirblich, heute beide an der Thomas Jefferson University in Philadelphia, hatten Pionierarbeit zur Biologie des Tollwutvirus geleistet, also fragten wir sie um Rat. Die beiden erkannten sofort, dass unsere Probleme mit dem speziellen Virusstamm zusammenhingen, den wir verwendeten. Er war ursprünglich für Impfstoffe gezüchtet worden. Hierfür benötigt man Viren, die sich ungewöhnlich rasch vermehren. Schnell und Wirblich schlugen vor, auf andere Erreger zu wechseln. Da wir unsere Studien an Mäusen durchführten, empfahlen sie einen Virusstamm, der auf die Infektion von Nagern hin optimiert worden war.

Und tatsächlich: Mit Hilfe dieses Erregerstamms konnten wir viel mehr neuronale Verknüpfungen aufspüren als zuvor. Da er zudem daran angepasst war, dem Immunsystem der Maus zu entgehen, brach er in den befallenen Zellen nur relativ kleine Mengen der viralen Proteine hervor, weshalb die Neurone weitgehend intakt blieben.

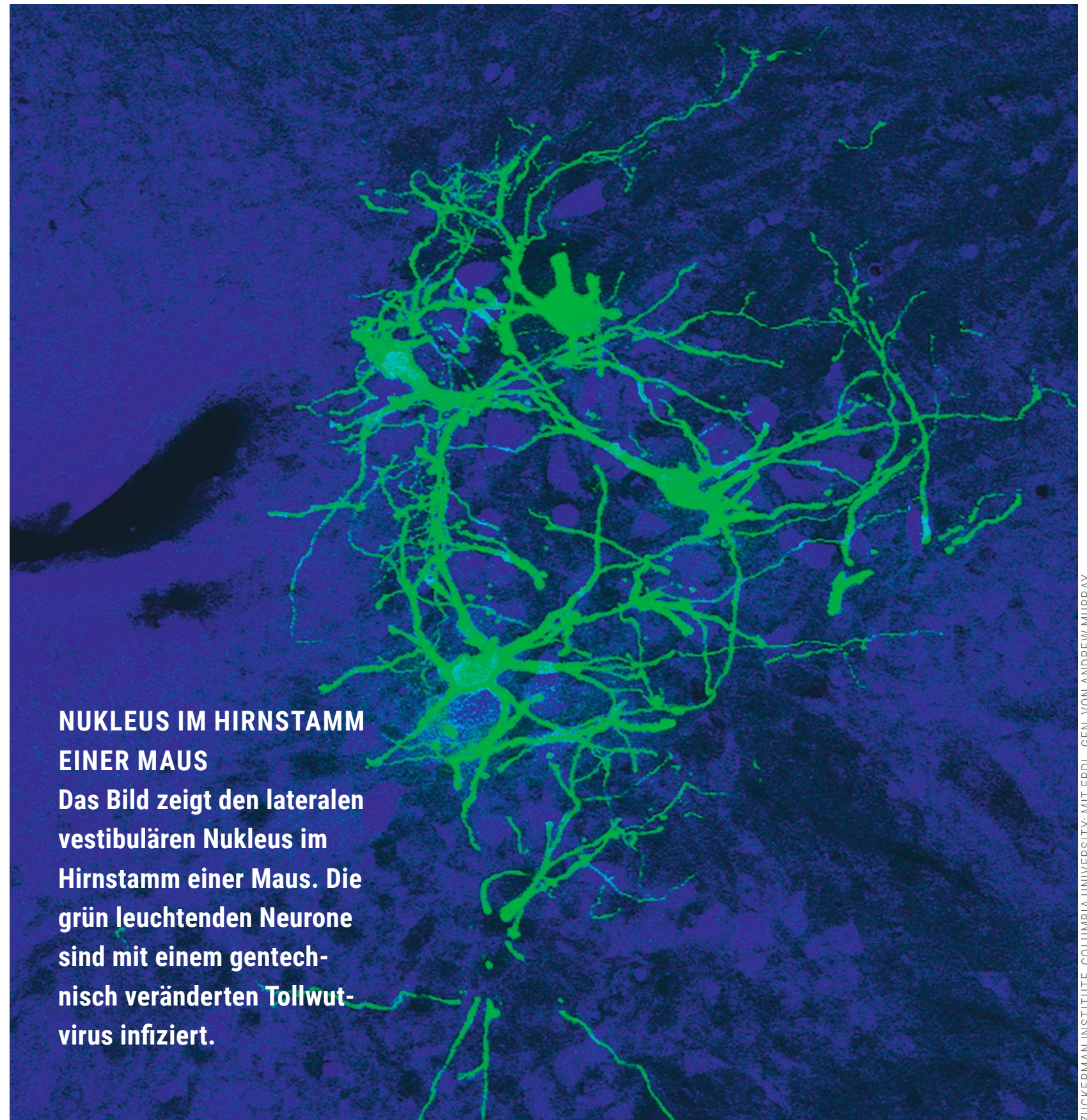
Wir optimierten die Viren weiter, indem wir ihr Gen für das fluoreszierende Protein durch eine andere Erbanlage ersetzten, die für ein lichtempfindliches Eiweiß codiert:



das Channelrhodopsin (ChR), das ursprünglich aus Grünalgen stammt. Dieses bemerkenswerte Protein öffnet einen Membrankanal, sobald es durch blaues Licht angeregt wird. Daraufhin strömen positiv geladene Ionen in das betreffende Neuron ein, und es entsteht ein elektrisches Signal.

Die von uns genutzte Variante des ChR enthielt darüber hinaus noch fluoreszierende Abschnitte, so dass die infizierten Zellen aufleuchteten. Mit der auf diese Weise verfeinerten Untersuchungsmethode konnten wir nun ganze neuronale Netzwerke dabei beobachten, wie sie bei bestimmten Aktivitäten der Maus feuerten. Außerdem konnten wir sie an- und ausschalten – und das auch noch einen Monat nach der Infektion.

Mittlerweile haben Forscher mit Hilfe des Delta-G-Rabies-Systems zahlreiche neuronale Netzwerke im Gehirn von Versuchstieren kartiert. Die Ergebnisse helfen etwa zu verstehen, wie Nervenzellen die Wahrnehmung und das Verhalten der Tiere steuern. Ein Beispiel ist das visuelle System. Wenn Licht ins Auge fällt, senden Neurone auf der Rückseite der Netzhaut, die retinalen Ganglienzellen, Signale ans Gehirn.



#### **NUKLEUS IM HIRNSTAMM EINER MAUS**

**Das Bild zeigt den lateralen vestibulären Nukleus im Hirnstamm einer Maus. Die grün leuchtenden Neurone sind mit einem gentechnisch veränderten Tollwutvirus infiziert.**



Neurowissenschaftler nahmen lange Zeit an, dass diese Signale über Zwischenstationen zur Hirnrinde gelangen. Ein Team um Botond Roska vom Friedrich Miescher Institut für biomedizinische Forschung in Basel verfolgte daher den Weg der Impulse von den retinalen Ganglienzellen bis zum Corpus geniculatum laterale (CGL), einer Hirnregion, die bisher als eine solche Zwischenstation galt.

Die Forscher fanden heraus, dass das CGL drei verschiedene Typen von Neuronen enthält, die visuelle Informationen offenbar unterschiedlich verarbeiten. Weniger als ein Drittel der dort befindlichen Nervenzellen dienen tatsächlich als reine Zwischenstation: Sie leiten die eintreffenden Signale direkt an die Hirnrinde weiter. Rund ein weiteres Drittel empfängt jedoch Kombinationen verschiedener Signale von einem Auge, die restlichen registrieren Impulse aus beiden Augen. Obwohl das CGL also eine frühe Verarbeitungsstufe im visuellen System darstellt, verrechnen die meisten seiner Neurone bereits Informationen aus unterschiedlichen Quellen. Dieses Erkenntnis erlaubt ganz neue Schlüsse darauf, wie das Gehirn Seheindrücke von der Netzhaut interpretiert.

An der Columbia University haben meine Kollegen und ich Neurone des Nucleus vestibularis lateralis (NVL) untersucht, einer Hirnregion, die für das Gleichgewichtsempfinden bedeutsam ist. Stellen Sie sich vor, Sie stehen in einer fahrenden U-Bahn, die unerwartet stoppt. Noch bevor Sie die Situation gedanklich erfasst haben, machen Sie einen schnellen Schritt in Fahrtrichtung, spannen Ihre Beinmuskeln an und greifen reflexhaft nach der nächsten Haltestange. Wie gelingt es dem Gehirn, dermaßen schnell genau die richtigen Muskelgruppen zu aktivieren?

Wir bemerkten, dass der NVL von Mäusen zwei Neuronentypen aufweist, die beide stromabwärts mit verschiedenen Regionen des Nervensystems verbunden sind. Der eine Typ reagiert sehr rasch, wenn das Gehirn einen drohenden Sturz registriert; er veranlasst die Beine, in eine Spreizstellung zu gehen. Etwas später werden die anderen Neurone aktiv und bewirken, dass sich die Muskeln rund um die Beingelenke versteifen. Bei Mäusen konnten wir Zellen beider Gruppen aktivieren, indem wir sie mit veränderten Tollwutviren infizierten und dann über ein Glasfaserkabel blaues Licht in den NVL einstrahlten. So gingen

die Mäuse, sobald wir das Licht einschalteten, beispielsweise sofort in einen Spreizschritt, als wollten sie einen Sturz verhindern – obwohl sie stabil standen.

## **Neue Erkenntnisse zum Belohnungssystem**

Ein Team um Naoshige Uchida von der Harvard University nutzte die Tollwutreger, um eine andere wichtige Frage der Hirnforschung zu beantworten: Welche Funktion haben die zahlreichen Zellen, die den Neurotransmitter Dopamin ausschütten? Solche dopaminergen Neurone in zwei Hirnregionen, der Substantia nigra pars compacta (SNc) und der Area tegmentalis ventralis (ATV), helfen beim Verarbeiten von Belohnungsreizen. Sie spielen zum Beispiel bei Suchtverhalten eine entscheidende Rolle und werden unter anderem aktiv, wenn ein Versuchstier eine Leckerei bekommt oder wenn ein sensorischer Reiz anzeigt, dass es gleich eines bekommen wird. Das entspräche beim Menschen etwa dem Verzehr eines Schokoriegels beziehungsweise dem Knistern der Verpackung, wenn man den Riegel auswickelt. Um herauszufinden, welche Art von Information diese Neurone empfan-



gen, ermittelten die Wissenschaftler, wie jene Zellen mit anderen Hirnregionen vernetzt sind. Mit Hilfe des Delta-G-Rabies-Systems stellten sie fest: Dopaminerge Neurone in der SNc erhalten Informationen über die Bedeutung eines Reizes – also etwa darüber, ob das Knistern der Verpackung einen Schokoriegel ankündigt. Die Nervenzellen in der ATV hingegen bekommen Informationen über die Qualität einer Belohnung, beispielsweise darüber, wie gut der Schokoriegel schmeckt.

Bei Parkinsonpatienten gehen dopaminerge Neurone in der SNc zu Grunde. Interessanterweise haben Uchida und seine Kollegen entdeckt, dass wichtige Eingangssignale dieser Zellen aus dem Nucleus subthalamicus stammen, einer kleinen linsenförmigen Hirnregion, die an der Steuerung von Körperbewegungen mitwirkt. Bei der so genannten Tiefenhirnstimulation reizt man den Nucleus subthalamicus mit Elektroden, was die Symptome der Parkinsonkrankheit abmildern kann. Außerdem gibt es noch andere Hirnbereiche, die Signale in die SNc senden, wie die Gruppe um Uchida gezeigt hat; möglicherweise verschafft auch deren elektrische Stimulation manchem Parkinsonpatienten Linderung.

Obwohl Forscher mit dem Delta-G-Rabies-System bereits beeindruckende Erkenntnisse gewinnen konnten, lässt sich das Werkzeug natürlich noch weiter verbessern. So erscheint es denkbar, ein Virus zu konstruieren, das stromabwärts wandert. Auf die Weise könnten wir herausfinden, in welche Zielneurone ein Nervenimpuls aus dem Gehirn wandert. Oder eines, das nur aktive Verbindungen zwischen Nervenzellen aufspürt und selektiv jene Netzwerke markiert, die an ganz bestimmten Verhaltensweisen mitwirken. Jedenfalls ist es schon jetzt gelungen, einen Krankheitserreger, der die Menschheit über Jahrtausende in Angst und Schrecken versetzt hat, in etwas Nützliches zu verwandeln. ↩

(Gehirn&Geist, 4/2019)

Ghanem, A., Conzelmann, K. K.: G Gene-Deficient Single-Round Rabies Viruses for Neuronal Circuit Analysis. In: Virus Research 216, S. 41–54, 2016

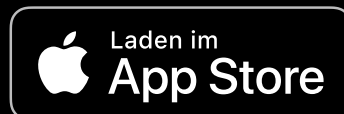
Watabe-Uchida, M. et al.: Whole-Brain Mapping of Direct Inputs to Midbrain Dopamine Neurons. In: Neuron 74, S. 858–873, 2012

Wickersham, I. R. et al.: Monosynaptic Restriction of Trans-synaptic Tracing from Single, Genetically Targeted Neurons. In: Neuron 53, S. 639–647, 2007

# SPEKTRUM KOMPAKT APP



Lesen Sie Spektrum KOMPAKT optimiert für Smartphone und Tablet in unserer neuen App! Die ausgewählten Ausgaben erwerben Sie direkt im App Store oder Play Store.







Im Abo nur  
**0,92 €**  
pro Ausgabe

Jetzt bestellen!  
**Das wöchentliche  
Wissenschaftsmagazin**  
als Kombipaket im Abo:  
Als App und PDF

**HIER ABONNIEREN!**

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 €.