

# Ein Virus mit geografischen Vorlieben: FSME-Virus

**Beim Spaziergang über eine Wiese, beim Zelten auf freiem Feld oder beim Wandern im Wald – in der freien Natur lauern sie oft: Zecken. Einmal zugebissen, ernähren sie sich vom Blut ihres Wirtes. Aber das ist noch nicht alles... Manche Zecken tragen etwas in sich, das ihnen selbst keinen Schaden zufügt, für ihre Wirte jedoch umso gefährlicher ist: Viren.**

## Woher kommt die Bezeichnung des Krankheitserregers?

Das FSME-Virus ist nach der Krankheit benannt, die es bei einem Teil der Infizierten auslöst: **Frühsommer-Meningoenzephalitis** (von griech. *Meningitis* = Hirnhautentzündung, *Encephalon* = Gehirn). Es handelt sich also um eine Hirnhautentzündung, die ins Gehirn übertreten kann. Die Vorsilbe Frühsommer ist von der russischen Taigazecke abgeleitet, die – im Gegensatz zu den einheimischen Zecken – nur im Frühjahr und Frühsommer aktiv ist. **Zecken** sind die Überträger des Virus. Im Englischen heißt die Krankheit entsprechend *tick-borne encephalitis* (*tick* = Zecke).

## Was weiß man über den Krankheitserreger?

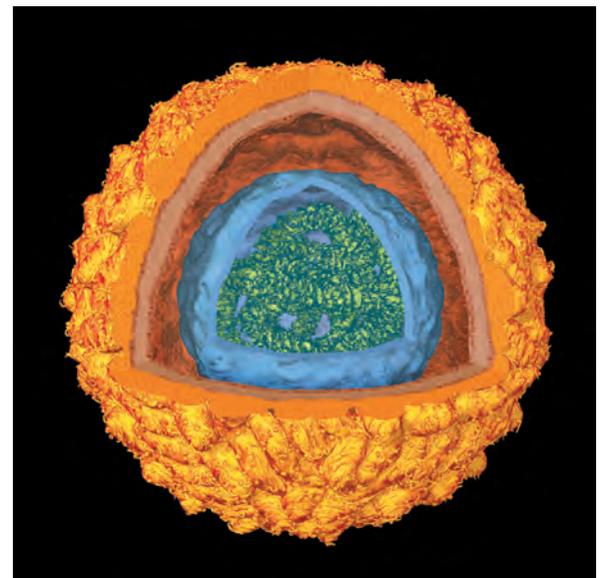
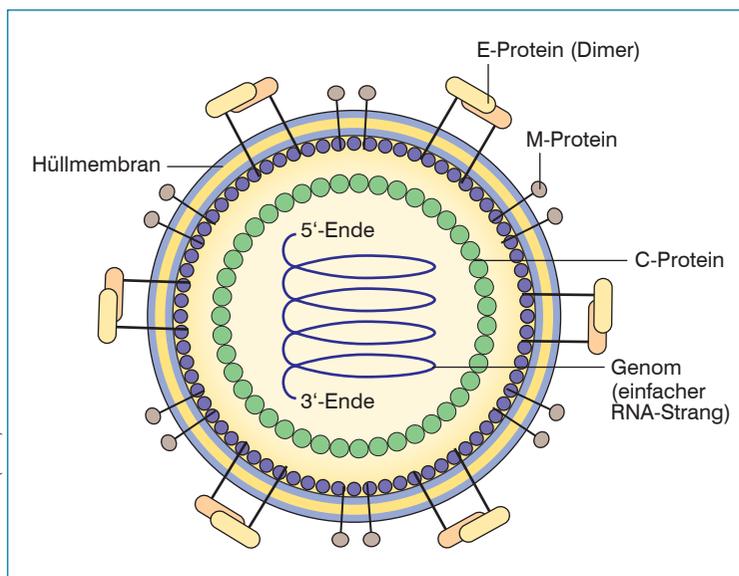
Das Virus hat einen Durchmesser von 40–60 nm. Sein Genom besteht aus einer einzelsträngigen RNA mit positiver Polarität (Baltimore-Gruppe IV), d. h., sie kann unmittelbar als mRNA für die Proteinbiosynthese fungieren. Die RNA codiert für drei Strukturgene: das Kapsidprotein C, das

Membranprotein M und das große Hüllprotein E (von engl. *envelope* = umhüllen) (Abb. 1 und Abb. 2). Die Hüllmembran stammt von der Wirtszelle.

Das Virus bindet mithilfe des Hüllproteins E an Rezeptoren in der Zellmembran der Wirtszelle und wird durch rezeptorvermittelte Endozytose ins Zytoplasma geschleust. Durch einen niedrigen pH-Wert im Endosom verändert sich das Hüllprotein E und initiiert die Fusion von Endosom und Hüllmembran des Virus. Dadurch wird das virale Nukleokapsid ins Zytoplasma entlassen und die RNA aus dem Nukleokapsid freigesetzt.

Außer den drei Virus-Proteinen werden neue Kopien der Virus-RNA hergestellt. Dazu wird von der Virus-RNA eine Kopie mit negativer Polarität erzeugt, die als Vorlage für die Herstellung neuer RNAs mit positiver Polarität dient. Die drei Virus-Proteine werden zunächst an einem Stück, als sog. **Polyprotein**, synthetisiert und erst im Laufe der Virusreifung durch zelluläre Proteasen voneinander getrennt. Dabei nehmen die Proteine unterschiedliche Wege: Das Kapsidprotein C verpackt neue Virus-RNAs an der zytoplasmatischen Seite des Endoplasmatischen Retikulums (ER). Membranprotein M und Hüllprotein E werden mithilfe eines Signalpeptids in die Membran des ERs integriert. Die beiden Proteine sammeln sich an ER-Stellen mit Nukleokapsiden, die sie durch Knospung ins Innere des ERs schleusen. Diese neuen Virenpartikel sind aber noch nicht infektiös, da Membranprotein M und Hüllprotein E noch nicht getrennt wurden. Das erfolgt durch eine Protease im Golgi-Apparat, welche die nun infektiösen Partikel zur Zellmembran transportiert und durch Exozytose entlässt.

1: (a) Schema eines Querschnitts durch das FSME-Virus, (b) räumliches Modell des Virus



### Was sind die Krankheitssymptome?

Bei den meisten Menschen verläuft die Infektion ohne Symptome, nur 10–30% der Infizierten erkranken. Bei diesen Personen werden zwei Phasen beobachtet:

- Bei 90% treten nach einer Inkubationszeit von 1–3 Wochen grippeähnliche Symptome mit Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen auf, die sich meist nach einigen Tagen wieder zurückbilden.
- Bei 10% der Erkrankten folgt nach 2–20 Tagen eine zweite Phase, in der Symptome einer Hirnhaut- oder Gehirnentzündung (Meningitis zu 60%, Enzephalitis 40%) auftreten: Kopfschmerzen, Erbrechen, Lähmungen und Bewusstseinsstörungen. Bei Kindern und Jugendlichen verläuft die Infektion entweder ohne Symptome oder leichter als bei Erwachsenen.

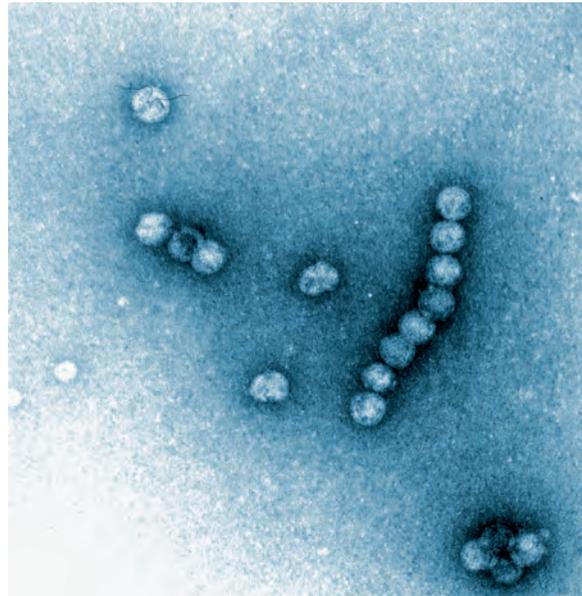


Foto: © Muhsin Ozcel/RKI

2: Elektronenmikroskopische Aufnahme von FSME-Viren

### Wie wird der Krankheitserreger übertragen?

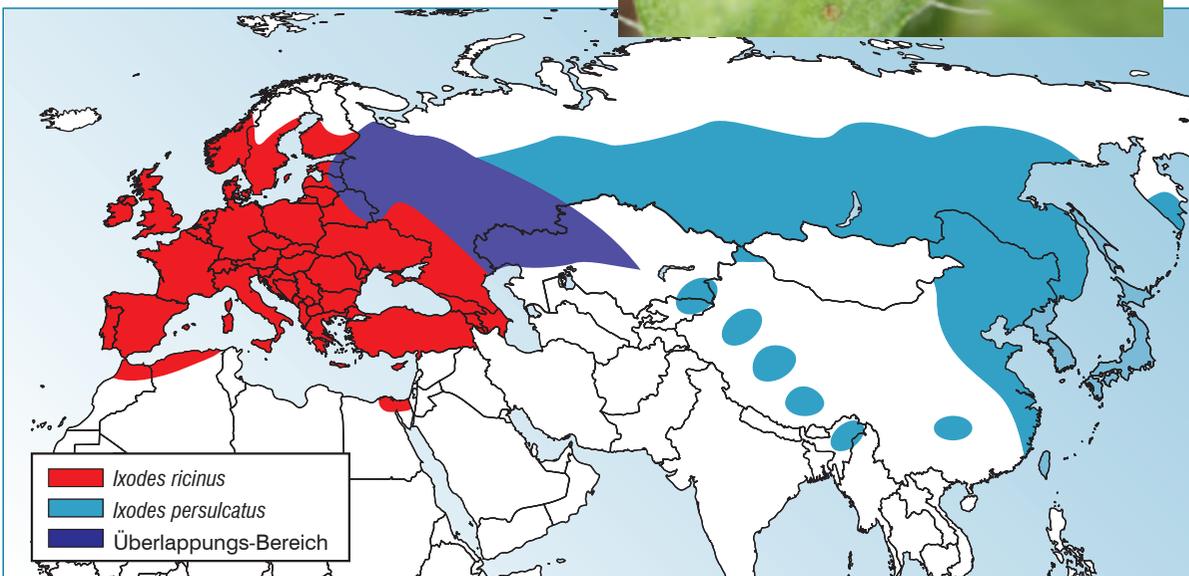
Das Virus wird hauptsächlich durch Zecken der Gattung *Ixodes* von Wildtieren auf den Menschen übertragen. Dabei geben die Zecken das Virus beim Blutsaugen mit dem Speichel weiter. Die Virus-Übertragung erfolgt innerhalb der ersten ein bis zwei Stunden nach dem Einstich. Es gibt drei Subtypen von FSME-Viren: den **europäischen**, den **sibirischen** und den **fernöstlichen Subtyp**. Der europäische Subtyp wird ausschließlich durch den Gemeinen Holzbock (*Ixodes ricinus*) übertragen (Abb. 3), der sibirische und der fernöstliche Subtyp durch die Taigazecke (*Ixodes persulcatus*).

Zecken durchlaufen drei Entwicklungsstadien (Larve, Nymphe und adultes Tier), in denen jeweils eine Blutmahlzeit benötigt wird. Menschen werden sowohl von adulten Tieren, als auch von Nymphen befallen, die deutlich häufiger vorkommen. Selten kommt es zur Übertragung der Viren durch virusinfizierte Milchprodukte der Rohmilch von Ziegen, Schafen und Rindern. Durch das Pasteurisieren der Milch wird das Virus inaktiviert. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist nicht möglich.

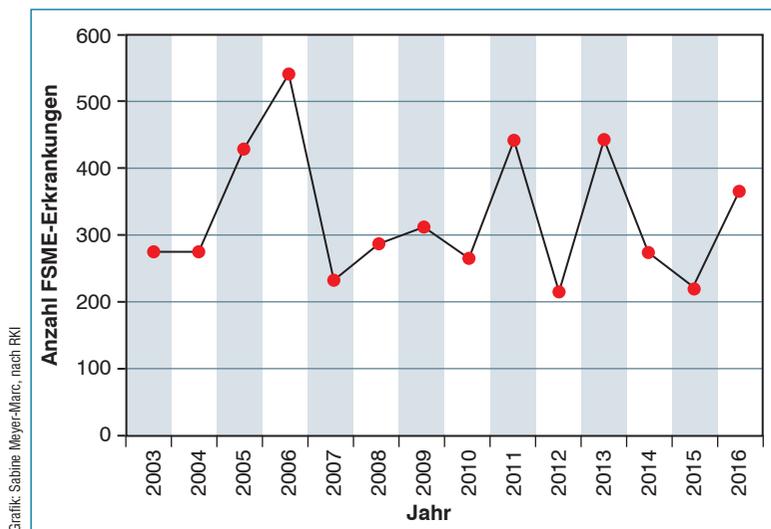


Foto: © Holger Krisp/Wikimedia Commons, CC BY 3.0

3: (a) Adultes Tier von *Ixodes ricinus*  
(b) Verbreitungsgebiete von *Ixodes ricinus* und *Ixodes persulcatus*



Grafik: Sabine Meyer-Marc, nach Lindquist/Vapalahti 2008



Grafik: Sabine Meyer-Marc, nach RKI

4: Erkrankungsfälle an FSME 2003–2016

### Wie häufig kommt die Krankheit vor?

In Deutschland erkrankten zwischen 2003 und 2016 jährlich etwa 250–450 Menschen, mit einem deutlichen Gipfel im Sommer 2006 (über 500 Fälle) (Abb. 4). Allerdings ist das Risiko für eine Erkrankung geografisch ungleich verteilt: Im Süden Deutschlands ist das Risiko deutlich höher als im Norden. 2017 sind laut Robert-Koch-Institut 43 Kreise in Baden-Württemberg, 83 Kreise in Bayern, neun Kreise in Hessen, acht Kreise in Thüringen, ein Kreis in Rheinland-Pfalz, ein Kreis im Saarland und ein Kreis in Sachsen als FSME-Risikogebiete ausgewiesen (RKI 2017).

### Wie wird die Krankheit behandelt?

Es gibt keine kausale Behandlung. Spezifische, antivirale Medikamente sind nicht vorhanden. Wenn die Krankheit ausgebrochen ist, können nur die Symptome gelindert werden – durch Schmerzmittel und Bettruhe. In schweren Fällen kann eine Behandlung auf der Intensivstation eines Krankenhauses erforderlich sein.

### Gibt es eine Impfung?

Für eine vorbeugende, aktive Immunisierung werden inaktivierte, nicht mehr vermehrfähige FSME-Viren intramuskulär gespritzt. Nach der Grundimmunisierung hält die Wirksamkeit nur für zwei bis drei Jahre an, sodass die Impfung alle drei Jahre wiederholt werden muss. Impfen lassen sollten sich alle Risikopersonen, d. h., Menschen, die in Risikogebieten im Wald und in der Natur arbeiten (z. B. Förster, Jäger, Waldarbeiter, Gärtner) oder im Wald ihre Freizeit verbringen (z. B. Wanderer).

### Was kann man sonst vorbeugend tun?

Oft wird die Impfung gegen FSME als „Zeckenimpfung“ bezeichnet. Das ist irreführend, da die FSME-Impfung nur vor FSME schützt, aber nicht vor anderen, durch Zecken übertragene Krankheiten – vor allem Borreliose, gegen die es keine Impfung gibt. Daher sind auch nach einer Imp-

fung und ohne eine Impfung unbedingt präventive Maßnahmen zu ergreifen, wenn man sich in Risikogebieten in der freien Natur aufhält. Empfohlen wird das Tragen von heller, möglichst geschlossener Kleidung, die Anwendung von Repellents (z. B. Autan®), das Meiden von unwegsamem Gelände und Unterholz, sowie das zeitnahe Absuchen des Körpers nach Zecken und deren Entfernung.

### Was ist das biologisch-medizinisch Besondere an diesem Krankheitserreger?

Wie lassen sich die unterschiedlichen, geografischen „Vorlieben“ des FSME-Virus erklären? Sie hängen mit der geografischen Verbreitung und der Populationsdichte ihrer Zwischenwirte zusammen: den Zecken. Die virusverseuchten Gebiete werden als Naturherde bezeichnet. Diese sind z. T. sehr klein, was dazu führt, dass in Baden-Württemberg nur 4,2%, in Bayern sogar nur 0,9% der Zecken von FSME-Viren befallen sind.

Die FSME-Naturherde sind stark von den Lebenszyklen der natürlichen Wirte abhängig. Die Häufigkeit des Virus wird von der Populationsdichte von Zecken, kleinen Nagetieren, aber auch größeren Tieren (z. B. Rehwild) beeinflusst. Klimatische Faktoren spielen ebenfalls eine Rolle: Längere und wärmere Sommer verlängern die aktive Zeit der Zecken. Die generelle Erwärmung des Klimas in Deutschland und in Europa hat dazu geführt, dass sich Zecken weiter nach Norden ausgebreitet haben. Auch eine weniger intensiv betriebene Landwirtschaft, mit dem Verzicht auf Pflanzenschutzmittel, verbessert die Lebensbedingungen von Zecken.

### Aufgaben

1. Begründen Sie, weshalb allein die virale RNA zur Virusvermehrung führt, wenn man sie in geeignete Zellen einführt.
2. Informieren Sie sich über die FSME-Erkrankungsfälle im Sommer 2006 und erklären Sie, weshalb sich die Zahl der FSME-Erkrankten fast verdoppelte (Abb. 4).
3. Stellen Sie eine Hypothese auf, weshalb die meisten Menschen nach einer Infektion mit dem FSME-Virus symptomfrei bleiben.
4. Erklären Sie, weshalb im Gegensatz zu einer Grippeinfektion nach einer überstandenen Infektion mit FSME-Viren eine lebenslange Immunität besteht.

### Literatur

Bröker, M./Gniel, D. (2003). Neue FSME-Naturherde von Nord- bis Südeuropa. *ImpfDialog*, 2, S. 71–74

Falke, D. (2012). *Virus der Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)*. In: Suerbaum, S. u. a. (Hrsg.). *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*, S. 466–467. Berlin/Heidelberg

Lindquist, L./Vapalahti, O. (2008). Tick-borne encephalitis. In: *Lancet*, 371, S. 1861–1871

Mansfield, K. L. u. a. (2009). Tick-borne encephalitis virus – a review of an emerging zoonosis. In: *Journal of General Virology*, 90, S. 1781–1794

RKI (2017). *Epidemiologisches Bulletin*, 17, S. 156–157. Verfügbar unter: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2017/Ausgaben/17\\_17.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2017/Ausgaben/17_17.pdf?__blob=publicationFile)

RKI: Infektionsepidemiologisches Jahrbuch. Verfügbar unter: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/jahrbuch\\_inhalt.html](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/jahrbuch_inhalt.html)

# Karriereknick von Leistungssportlern: Epstein-Barr-Virus

Die Saison 2015/2016 fand ohne sie statt. Die Weißrussin Darja Domratschewa, dreifache Olympia-Siegerin im Biathlon, litt unter Pfeifferschem Drüsenfieber, das durch das Epstein-Barr-Virus hervorgerufen wird. Sie hatte alle Wettkämpfe im Winter abgesagt. „Ich habe nicht genug auf meinen Körper gehört“, sagte sie. „Ich bin überzeugt, dass es mir nutzt, wieder Kraft zu gewinnen und mich für das folgende Jahr zu motivieren.“ Das Wichtigste sei eine Phase „ohne emotionale und physische Überbelastungen“. Auf Anraten der Ärzte wolle sie sich schonen und komplett auskurieren.

## Woher kommt die Bezeichnung des Krankheitserregers?

Das Virus (abgekürzt **EBV**) ist nach seinen Entdeckern Michael Epstein und Yvonne Barr benannt. Sie fanden das Virus 1964 in elektronenmikroskopischen Aufnahmen von B-Lymphozyten, in denen es sich vermehrt (**Abb. 2**). Die Krankheit, die das Virus hervorruft – **Pfeiffersches Drüsenfieber** – wurde bereits 1889 durch den deutschen Kinderarzt Emil Pfeiffer beschrieben. Sie wird auch als **Infektiöse Mononukleose (IM)** bezeichnet, da sich während einer Infektion ungewöhnlich große Lymphozyten im Blut nachweisen lassen.

## Was weiß man über den Krankheitserreger?

Das EBV gehört zur Familie der **Herpesviren** und besitzt deren typische Merkmale: Das Genom besteht aus einer über 170 000 Basenpaare langen, doppelsträngigen DNA (Baltimore-Gruppe I), die für etwa 100 verschiedene Proteine kodiert. Mit deren Hilfe dringt das Virus in B-Lymphozyten ein und vermehrt sich in ihnen.

Der Lebenszyklus von EBV ist zweiphasig. In der ersten Phase, die bei allen Infizierten gleich verläuft, befallen die Viren den Mund-Rachenraum und dringen im Bereich der Mandeln (Tonsillen) durch die Epithelzellen in das Lymphsystem ein. Dort befallen sie sog. „naive“ B-Zellen, die noch keinen Kontakt mit einem Antigen hatten. Da diese Zellen nur eine kurze Lebensdauer von einigen Tagen haben, sind sie für ein langfristiges Überleben der Viren nicht geeignet. Nun kommen virale Gene und die von ihnen exprimierten Proteine ins Spiel, welche die infizierten B-Zellen zur Vermehrung und Umwandlung (Proliferation) in „reife“ B-Zellen veranlassen. Diese Zellen wandern in die Keimzentren von Lymphfollikeln ein (**Abb. 3**). Dort befinden sie sich in einer Umgebung, in der sich B-Zellen natürlicherweise vermehren und umwandeln, wenn sie mit einem Antigen in Kontakt kommen. Anstelle des Antigens lösen nun virale Proteine diese Vorgänge aus. Da ab diesem Zeitpunkt das normale, physiologische

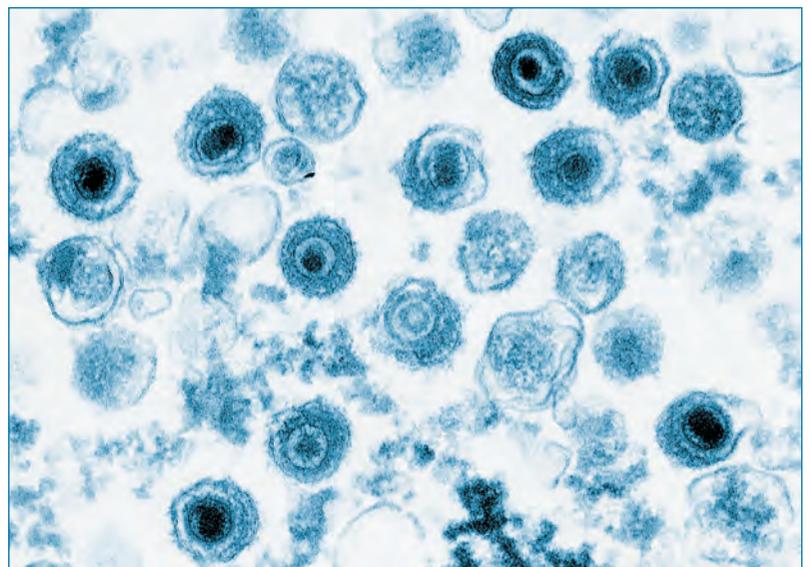
Foto: © Deutsches Krebsforschungszentrum

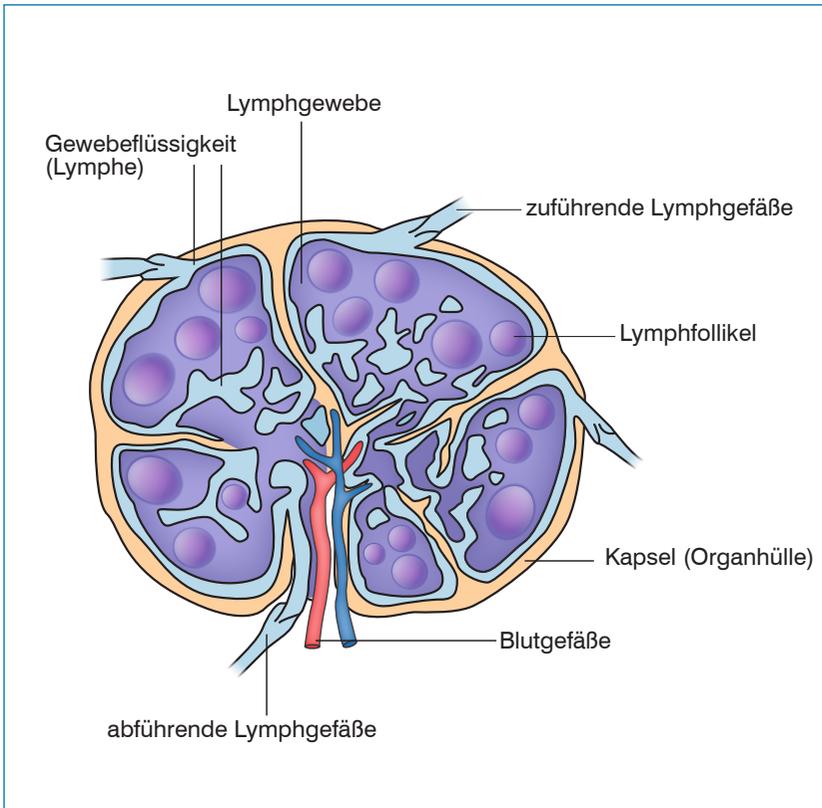


Foto: © ImagoCamera4

1: Darja Domratschewa musste pausieren

2: Elektronenmikroskopische Aufnahme von Epstein-Barr-Viren





Grafik: Sabine Meyer-Marc, nach eesom.com

3: Querschnitt durch einen Lymphknoten

Reifungsprogramm der aktivierten B-Zellen zu Plasmazellen und Gedächtniszellen abläuft, werden die meisten viralen Gene wieder abgeschaltet. Die Viren überdauern nun in den langlebigen B-Gedächtniszellen (Latenz).

In der zweiten Phase, die bei jedem Infizierten anders verläuft, kommt es zu einer Reaktivierung der Virenvermehrung. Das passiert immer dann, wenn infizierte B-Gedächtniszellen durch Antigenkontakt aktiviert werden, sich daraufhin vermehren und in Plasmazellen umgewandelt werden. Die neuen Viren werden aus den Plasmazellen freigesetzt und befallen wieder naive B-Zellen. Da diese Plasmazellen auch in die Schleimhäute des Mund-Rachenraums einwandern, werden dort Viren in den Speichel freigesetzt.

### Was sind die Krankheitssymptome?

Die Krankheitssymptome werden weitgehend von den Reaktionen des Immunsystems bestimmt. Daher verläuft eine Erstinfektion mit EBV im Kindesalter meist völlig symptomfrei. Bei Jugendlichen und Erwachsenen kommen drei Varianten der Erkrankung vor:

- **Akute Erstinfektion:** Deren typische Symptome treten am häufigsten bei jungen Menschen zwischen 15 und 30 Jahren auf. Die Inkubationszeit beträgt 5–7 Wochen. In dieser Zeit bilden sich Antikörper gegen verschiedene Virus-Proteine, die im Blut nachweisbar sind. Zudem werden EBV-spezifische, zytotoxische T-Lymphozyten (T-Killerzellen) aktiviert. Durch die T-Zellen wird die Vermehrung der virusinfizierten B-Zellen etwas eingedämmt. Typische Begleitsymptome dieser Abwehrmaßnahmen sind: Fieber, eine Entzündung der Gaumenmandeln und eine Schwellung der Lymphknoten, zunächst im Halsbe-

reich, danach auch in den Achseln und in der Leisten-egend. Die gefährlichste Folge ist eine Vergrößerung der Milz, die schließlich zu einem Milzriss führen kann.

- **Chronische, aktive EBV-Infektion:** Aus noch nicht geklärten Gründen bekommt das Immunsystem bei einigen Menschen die Infektion nicht unter Kontrolle, sodass sie oft monatelang besteht. Die Symptome sind ähnlich einer Erstinfektion, treten aber immer wieder auf. Es kommt vor allem schwere Müdigkeit hinzu, was lange Zeit zur Vermutung geführt hat, EBV sei der Verursacher des Chronischen Müdigkeitssyndroms. Inzwischen geht man allerdings davon aus, dass es sich um zwei völlig verschieden verursachte Krankheiten handelt – nur mit ähnlicher Symptomatik. Bei einer chronisch aktiven EBV-Infektion sind, außer den B-Zellen, auch T-Zellen und NK-Zellen (Natürliche Killerzellen) mit Viren infiziert. Im Gegensatz zu B-Zellen, die viele virale Proteine an ihrer Zelloberfläche präsentieren und dadurch eine Immunreaktion auslösen, exprimieren T- und NK-Zellen nur wenige virale Proteine mit geringerer Antigenität. Das könnte erklären, wie EBV-Viren den Abwehrmaßnahmen entgehen und zu einer chronischen Infektion führen.
- **Krebs:** EBV gehört zu den sechs Virenarten, die bei Menschen Tumore erzeugen können. EBV spielt bei fünf verschiedenen, menschlichen Tumoren eine ursächliche Rolle.

### Wie wird der Krankheitserreger übertragen?

Die aus den USA stammenden Bezeichnungen *kissing disease* oder *college disease* machen deutlich, wie die Übertragung der Viren erfolgt: oral, durch virushaltigen Speichel, meistens im Rahmen enger Körperkontakte wie beim Küssen. Die Übertragung beginnt bereits im Kindesalter. Die Erstinfektion erfolgt umso früher, je schlechter die sozioökonomischen Lebensbedingungen sind.

### Wie häufig kommt die Krankheit vor?

EBV ist eines der „erfolgreichsten“ Viren. Die Durchseuchung beträgt bei jungen Erwachsenen bereits 90%. In den USA erkranken jedes Jahr 1–3% der College-Studenten an Pfeifferschem Drüsenfieber. Besonders gefährdet sind Leistungssportler.



## Wie wird die Krankheit behandelt?

Es gibt keine spezifische Behandlung. Bei EBV-Infektionen zeigen die bei Infektionen mit anderen Viren der Herpes-Familie verfügbaren Virustatika (z. B. Acyclovir) keine Wirkung. Die wichtigsten Maßnahmen sind körperliche Ruhe (keine Bettruhe), für eine bestimmte Zeit keinen Sport und gesteigerte Achtsamkeit („auf den Körper hören“).

## Gibt es eine Impfung?

Es gibt derzeit keinen Impfstoff, aber es wird daran geforscht.

## Was kann man sonst vorbeugend tun?

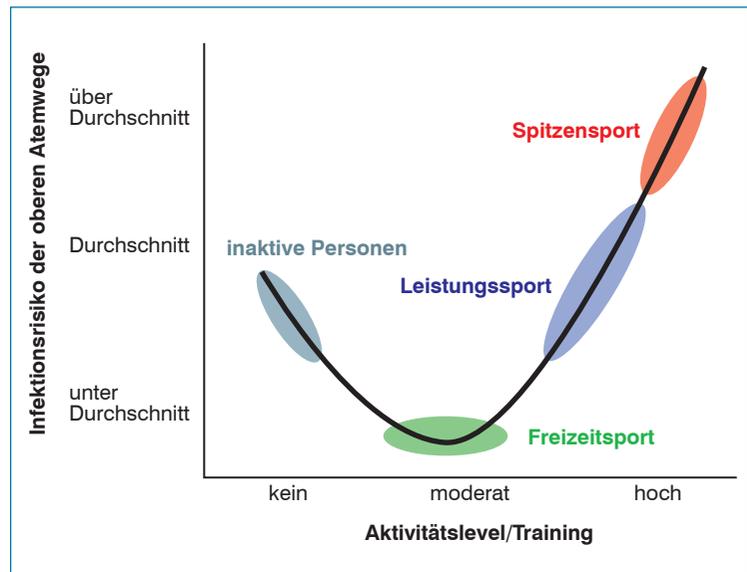
Nichts – außer das Küssen zu lassen. (Aber wer will das schon?)

## Was ist das biologisch-medizinisch Besondere an diesem Krankheitserreger?

Offensichtlich sind vor allem Leistungssportler von chronisch aktiven EBV-Infektionen betroffen. Außer Darja Domratschewa (Abb. 1), waren neben Tennisprofi Roger Federer, der 2008 infiziert war, bereits viele Spitzensportler in allen möglichen Sportarten betroffen.

Warum kommt es gerade bei Leistungssportlern zu solch langwierigen Verläufen? Eine fundierte Erklärung gibt es noch nicht. Jeder infizierte Mensch benötigt eine starke Immunantwort, um die Virusvermehrung zu begrenzen. Immunkompetente Menschen, also Personen mit einem funktionierendem Immunsystem, haben damit in der Regel keine Probleme, bei manchen dauert es allerdings etwas länger, die Viren in Schach zu halten. Das erklärt vermutlich, warum sich ausgerechnet vermeintlich fitte Spitzensportler mit dieser Erkrankung so quälen. Der Zusammenhang zwischen körperlichen Belastungsintensität und dem Risiko einer Infektion der oberen Atemwege wird durch eine J-Kurve beschrieben (Abb. 4).

Im Vergleich zu inaktiven Personen („Couch-Potatoes“) verringert moderates Training, wie es im Freizeitsport betrieben wird, das Infektionsrisiko, da das Immunsystem durch dieses Training „gestärkt“ wird. Mit steigender Trainingsintensität kehrt sich der Effekt allerdings ins Gegenteil um. Aufgrund der ständigen körperlichen Höchstleistungen von Spitzensportlern ist ihr Immunsystem stark strapaziert („gestresst“). Somit sind sie anfälliger für Infektionen. Intensives Training, in Kombination mit mangelhafter Regeneration, schwächt das Immunsystem. Dadurch entsteht das, was in der Sportmedizin als *Open Window* bezeichnet wird. Es handelt sich um eine zeitlich begrenzte Infektanfälligkeit, unmittelbar nach hohen, körperlichen Belastungen. Während der Organismus damit beschäftigt ist, belastungsbedingte Schäden zu reparieren, können sich die Viren vermehren. Leistungssportlern bleibt daher nichts anderes übrig, als das Training für mehrere Wochen oder Monate zu unterbrechen. Fachleute warnen davor, die Infektion auf die leichte Schulter zu nehmen.



Grafik: Sabine Meyer-Marc, nach Nieman 1994

## Aufgaben

1. Erläutern Sie, weshalb die durch EBV hervorgerufenen Krankheitssymptome als Pfeiffersches Drüsenfieber bezeichnet werden.
2. Erörtern Sie, weshalb die meisten Menschen nach der Erstinfektion mit EBV eine lebenslange Immunität gegen EBV besitzen.
3. Begründen Sie, weshalb die bei Infektionen mit anderen Viren der Herpes-Familie verfügbaren Virustatika (z. B. Acyclovir) bei EBV-Infektionen keine Wirkung zeigen.
4. Begründen Sie, weshalb eine Trainingspause von mehreren Wochen oder Monaten die einzig richtige Maßnahme bei Leistungssportlern mit Pfeifferschem Drüsenfieber ist.

4: Grafischer Zusammenhang zwischen Trainingsintensität und Infektionsrisiko der oberen Atemwege (J-Kurve)

## Literatur

- Auwaerter, P.G. (2002). Infectious mononucleosis in active patients: definitive answers to common questions. *The Physician and Sportsmedicine*, 30 (11), S. 43–50
- Cohen, J.I. (2000). Epstein-Barr virus infection. *New England Journal of Medicine*, 343 (7), S. 481–492
- Kimura, H. (2006). Pathogenesis of chronic active Epstein-Barr virus infection: is this an infectious disease, lymphoproliferative disorder, or immunodeficiency? *Reviews in Medical Virology*, 16 (4), S. 251–261
- Nieman, D.C. (1994). Exercise, upper respiratory tract infection, and the immune system. *Med Sci Sports Exerc*, 26 (2), S. 128–139
- Nieman, D.C. (2000). Exercise effects on systemic immunity. *Immunology and Cell Biology*, 78 (5), S. 496–501
- Philipp, R. (2010). *Über Monate müde*. Verfügbar unter: <http://derstandard.at/1281829355692/Pfeiffersches-Druesenfieber-Ueber-Monate-muede>
- Sodeik, B. u. a. (2012). *Epstein-Barr-Virus (EBV)*. In: Suerbaum, S. u. a. (Hrsg.). *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. Berlin/Heidelberg, S. 554–559
- [http://www.eesom.com/atemwege/hals/lymphknotenvergroesse-rung/?no\\_cache=1&sword\\_list%5B%5D=Lymphknotenhyperplasie](http://www.eesom.com/atemwege/hals/lymphknotenvergroesse-rung/?no_cache=1&sword_list%5B%5D=Lymphknotenhyperplasie)

# Viren, die zweimal „zuschlagen“: Herpes simplex-Virus und Varizella-Zoster-Virus

Während der Regierungszeit des römischen Kaisers Tiberius brach in der Oberschicht eine Hautkrankheit aus, die epidemisch zu werden drohte. Sie war weder schmerzhaft, noch führte sie zum Tod, aber die Gesichter wurden entstellt. Sie wurde als „Kinnkrankheit“ bezeichnet, weil sie dort typischerweise als erstes auftrat. Die weitere Ausbreitung scheint ein Erlass des Kaisers verhindert zu haben. Man hatte erkannt, dass der in der Oberschicht weit verbreitete Begrüßungskuss die Hauptansteckungsquelle war. Tiberius ließ daraufhin diesen Kuss verbieten. Ob die Maßnahme erfolgreich war, ist nicht bekannt, denn die Quellen berichten nichts mehr von dieser Hautkrankheit.

## Woher kommen die Bezeichnungen der Krankheitserreger?

Der Begriff **Herpes** kommt von gr. *herpein* = kriechen. Gemeint ist die langsame Ausbreitung von **Hautschädigungen** bei einer Herpes-Infektion. Die Art-Bezeichnung *simplex* stammt aus dem Lateinischen und bedeutet „einfach“. Der Name **Varizella-Zoster** ist abgeleitet von lat. *varus* = Gesichtsausschlag und gr. *zoster* = Gürtel, Streifen. Gemeint sind die beiden Erscheinungsformen einer Infektion mit diesen Viren: **Windpocken** und **Gürtelrose**.

## Was weiß man über die Krankheitserreger?

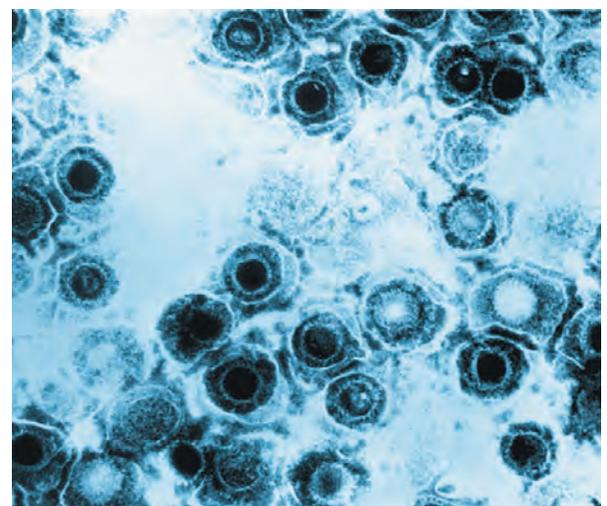
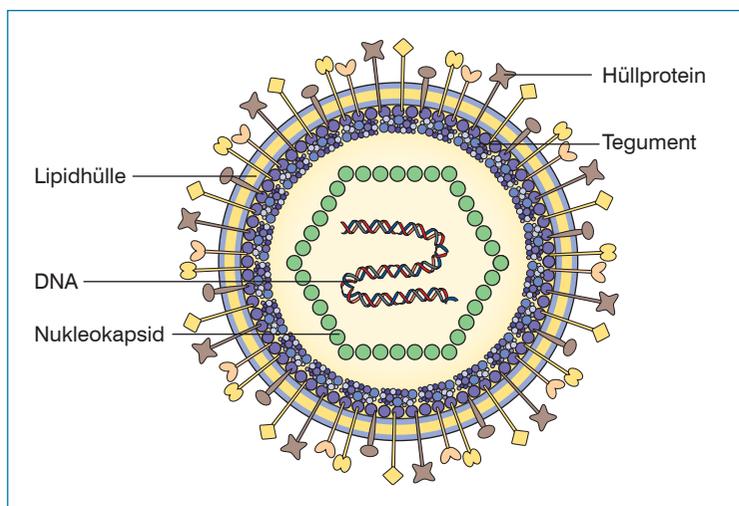
Alle Herpes-Viren sind sehr ähnlich aufgebaut und vermehren sich auf die gleiche Art und Weise. Mit 100–200 nm

Durchmesser gehören sie zu den größeren Viren (**Abb. 1**). Das Genom aus linearer, doppelsträngiger DNA (Baltimore-Gruppe I), das für mehr als 80 Proteine kodiert, ist von einem Kapsid aus Virusproteinen und einer Hüllmembran umgeben, in die viruspezifische Proteine integriert sind. Zwischen Kapsid und Virushülle befindet sich eine Schicht weiterer Virusproteine, die etwas irreführend als Tegument bezeichnet wird (von lat. *tegumentum* = Bedeckung, Hülle, Schutz). Tatsächlich sind diese Proteine an der Regulation der Genexpression in der Wirtszelle und am Übergang des Virus in den Latenzzustand beteiligt.

Vom Varizella-Zoster-Virus (VZV) gibt es nur eine Variante, vom Herpes-simplex-Virus zwei (HSV-1 und HSV-2). Bei der Erstinfektion dringen die Viren in Schleimhautzellen des Mund-Rachenraums (vorwiegend HSV-1 und VZV) oder der Geschlechtsorgane (vorwiegend HSV-2) ein und vermehren sich dort. Der Eintritt in die Zellen erfolgt durch Fusion der Hüllmembran mit der Zellmembran, sodass die Kapside mit der viralen DNA direkt ins Zytoplasma gelangen (**Abb. 2A**). Bei der Virusvermehrung werden neu gebildete Kapside von einer Doppelmembran umschlossen. Davon wird die innere Membran zur neuen Virushülle, während die äußere mit der Zellmembran fusioniert, wodurch die Viren aus der Zelle ausgestoßen werden. Die Wirtszellen werden dabei zerstört (lytischer Zyklus) und die neuen Viren befallen weitere Schleimhautzellen. Außerdem kommt es zu Fusionen zwischen benachbarten Zellen, wobei die unbehüllten Kapside weitergegeben werden.

Ein Teil der neuen Viren gelangt zu den Nervenenden sensorischer Neurone, die von zentralen Ganglien zu den entsprechenden Schleimhautarealen ziehen. Die Viren

1: Aufbau des Herpes simplex-Virus: (a) Modell des Virus im Querschnitt, (b) TEM-Aufnahme



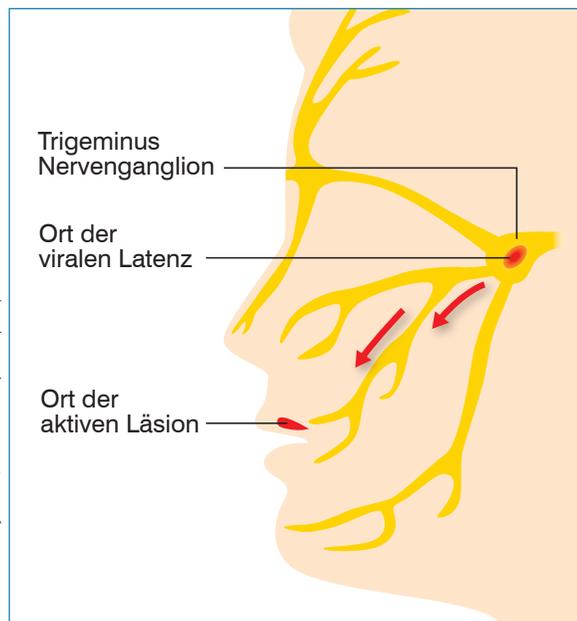
Grafik: Sabine Meyer-Marc, nach Moonoon/shutterstock.com

Foto: CDC/Dr. Erskine Palmer/Wikimedia Commons, public domain

dringen in die Nervenzellen ein und wandern entlang der Axone retrograd zu den Zellkörpern (**Abb. 2B**). HSV-1 wandert entlang von Axonen eines Gehirnnervs (Trigeminus, **Abb. 3**) in deren Ganglien ein, während HSV-2 über entsprechende Nervenfasern in Ganglien, am Übergang zwischen Lendenwirbelsäule und Kreuzbein, einwandert. VZV besiedelt ebenfalls Ganglien von Gehirnnerven und sensorische Ganglien entlang der Wirbelsäule.

Im Zellkörper angekommen, wird die Virus-DNA aus dem Kapsid entlassen, als extrachromosomale, zirkuläre DNA im Zellkern deponiert und weitgehend stillgelegt (**Latenz**). An der Stilllegung sind nicht nur zelluläre Proteine der Nervenzellen und Zellen des Immunsystems, sondern auch einige virale Proteine beteiligt. Die Viren scheinen also selbst ihren Ruhezustand zu erzeugen. Bei einer **Reaktivierung** bilden einige Nervenzellen in großen Mengen neue Viren. Die neu gebildeten Viren wandern nun umgekehrt, entlang der Axone der sensorischen Nerven, entweder in die Schleimhautareale zurück, aus denen sie gekommen waren, oder zu anderen Organen (**Abb. 2C**).

Grafik: Sabine Meyer-Marc, nach WhatIsHerpes.net (2012)

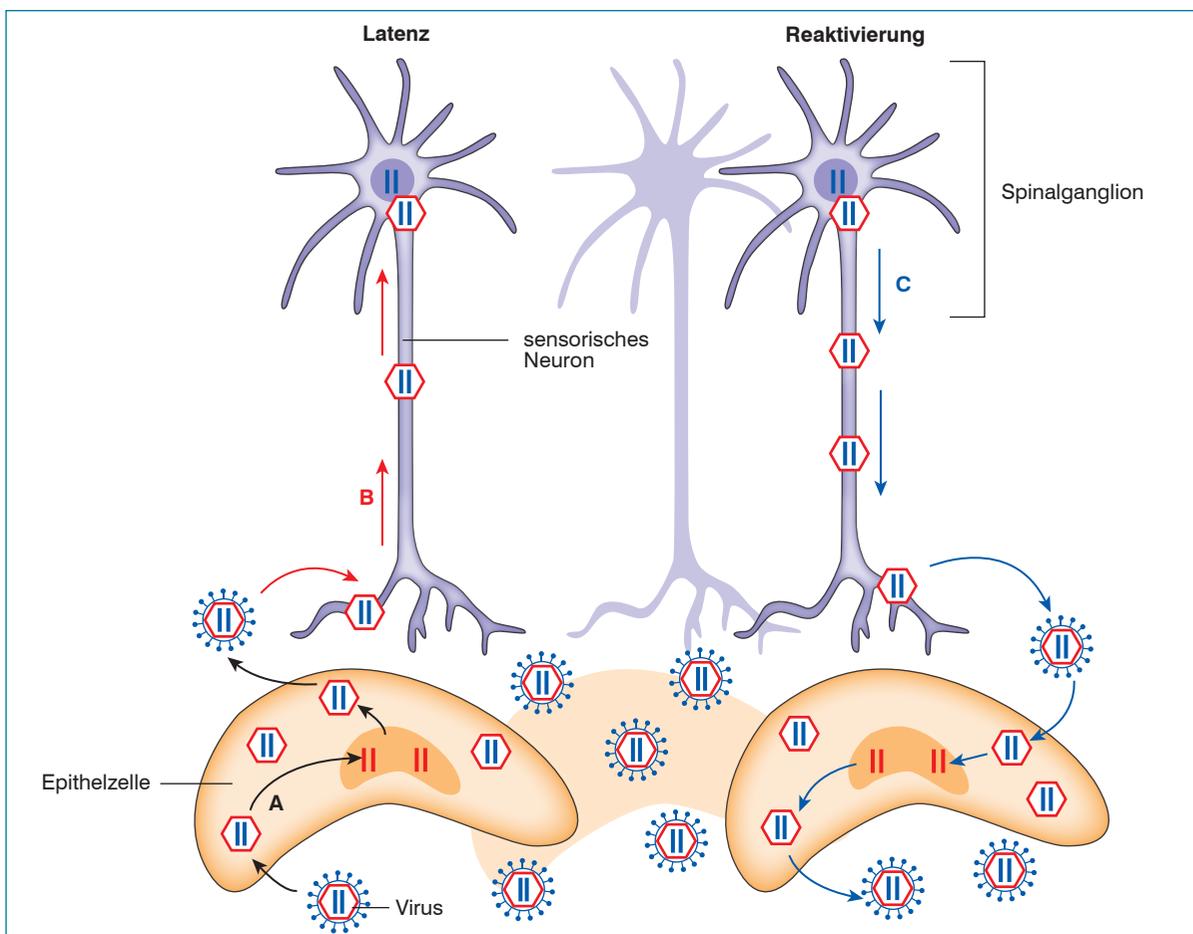


3: Nervenfasern, die vom Ganglion des Trigeminus ausgehen

### Was sind die Krankheitssymptome?

Die Erstinfektion mit HSV verläuft in den meisten Fällen ohne Symptome. Das häufigste Krankheitssymptom bei der Reaktivierung einer HSV-1-Infektion ist der Lippenherpes (*Herpes labialis*, **Abb. 4a**). Die Bläschen können sich im gesamten Mund-Nasen-Rachen-Raum bilden, eitrig werden und verkrusten. Bei einer HSV-2-Infektion treten die

Bläschen hauptsächlich an den Geschlechtsorganen auf (*Herpes genitalis*). Eine Erstinfektion mit VZV äußert sich in Windpocken (**Abb. 4b**): kleinen Papeln auf der Haut und der Zunge, die sich in Schüben zu streichholzkopfgroßen Bläschen entwickeln. Sie jucken, werden daher oft zerkratzt und können von Bakterien infiziert werden und eitern. Bei Kindern verläuft die Infektion immer manifest, aber ohne weitere



2: Latenz und Reaktivierung von HSV

Grafik: Sabine Meyer-Marc, nach Cambridge University Press



4: (a) typische Fieberbläschen bei Lippenherpes, (b) Windpocken



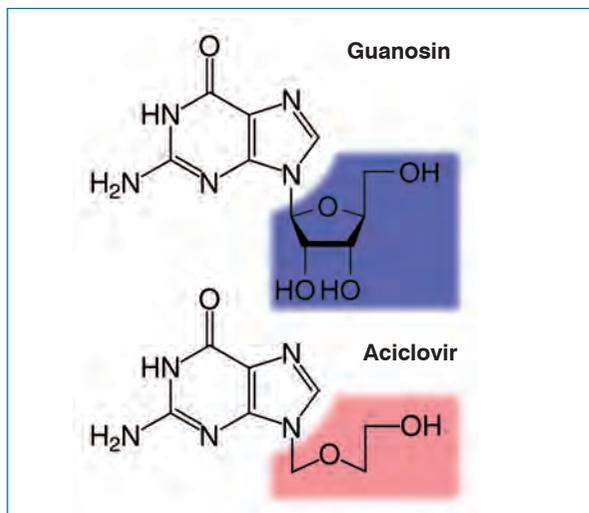
Foto: Meiju12/Wikimedia Commons, public domain (Lippenherpes); © rehtse, c/stock.adobe.com (Windpocken)

5: Typisches Symptom einer Gürtelrose



Foto: © Fix/Wikimedia Commons, CC BY-SA 3.0

6: Vergleich der Struktur von Guanosin und Aciclovir



Grafik: seif/Wikimedia Commons, CC BY 3.0

Begleitsymptome (z. B. ohne Fieber). Bei Erwachsenen, die als Kind keine Windpocken hatten, sind die Verläufe schwerer und können u. a. zu einer Lungenentzündung führen.

Reaktivierte Herpes-Viren-Infektionen werden als **Rezidive** bezeichnet. Rezidive von HSV werden durch viele verschiedene Faktoren ausgelöst: Sonnenbrand, Fieber, Menstruation, Röntgenbestrahlung, weitere Infektionen, Medikamente zur Therapie von entzündlichen und allergischen Erkrankungen, vor allem aber Stress. Neben der Bläschenbildung auf Haut und Schleimhäuten kann es auch zu schweren Erkrankungen der Augen (Hornhauttrübung) oder des Gehirns (Gehirn- oder Hirnhautentzündung) kommen – je nachdem, wohin die neu gebildeten Viren wandern (**Abb. 2**).

Rezidive von VZV entwickeln sich in der Regel ohne erkennbare Ursache. Diesmal ist nicht die gesamte Haut betroffen, sondern lokal begrenzte Areale, in Abhängigkeit von den sensorischen Nervenfasern, in denen die Viren reaktiviert werden. In mehr als der Hälfte der Fälle erfolgt dies im Bereich der Rippen und führt zur sog. Gürtelrose (*Herpes zoster*, **Abb. 5**). Je nach Nerv, können aber auch Gesicht, Ohr, Auge und Geschlechtsorgane betroffen sein. Bei geschwächtem Immunsystem kann sich ein generalisierter *Herpes zoster* mit Lungenentzündung entwickeln. Diese Form ist lebensgefährlich!

### Wie werden die Krankheitserreger übertragen?

HSV-1 wird vorwiegend durch Speichel, über engen Haut- und Schleimhautkontakt, von Mund zu Mund übertragen, also vor allem durch Küssen, aber auch über Finger, gemeinsam benutztes Geschirr, beim Geschlechtsverkehr oder bei der Geburt. Bei HSV-2 spielt die Übertragung durch Geschlechtsverkehr und bei der Geburt eine größere Rolle. VZV wird über die Luft durch Tröpfcheninfektion übertragen („Wind“-Pocken). Jeder Infizierte kann bereits Tage vor Ausbruch der Symptome andere Personen anstecken. Während der Erkrankung werden solange neue Viren in hoher Konzentration ausgeschieden, bis die Bläschen verkrusten und abfallen.

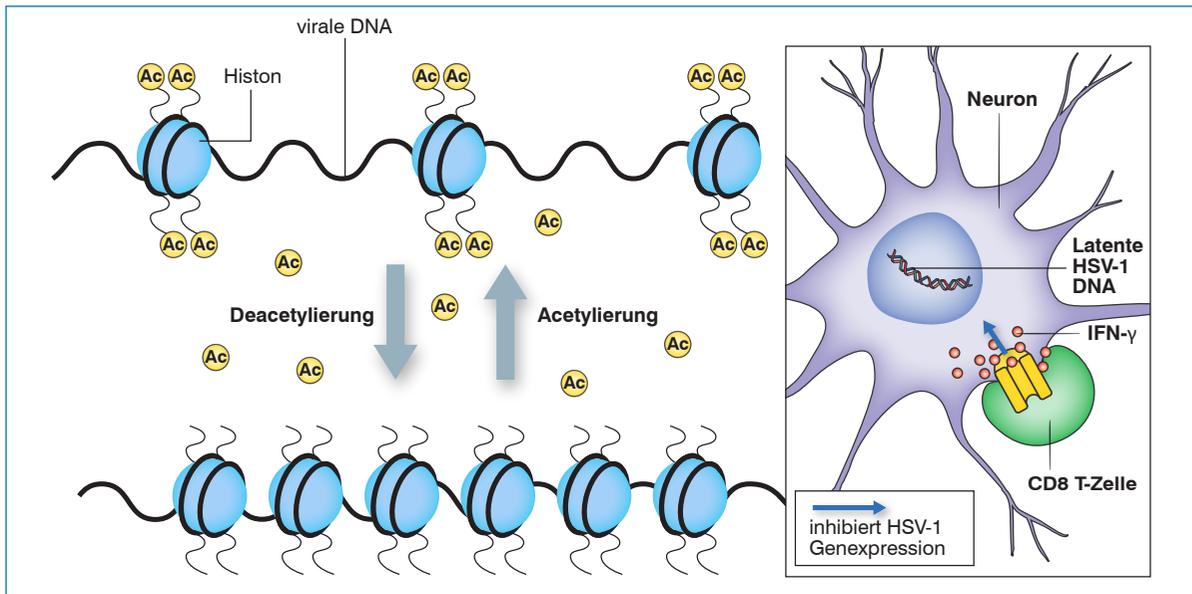
### Wie häufig kommen die Krankheiten vor?

Alle drei Viren kommen weltweit nur beim Menschen vor. Die Durchseuchung mit HSV-1 beginnt im Kindesalter, sodass mehr als 90% der Erwachsenen latent infiziert sind. Die Häufigkeit von HSV-2 ist niedriger (20% in der Allgemeinbevölkerung, 60% in Risikogruppen) und vor allem abhängig von den sexuellen Gewohnheiten. Die Windpocken sind eine klassische Kinderkrankheit: fast alle Kinder bis zum 15. Lebensjahr machen sie einmal durch. Das Ansteckungsmaximum liegt bei 2–6 Jahren. Eine Gürtelrose entsteht bei etwa jedem 100. Infizierten pro Jahr.

### Wie werden die Krankheiten behandelt?

Als Medikament steht ein hochspezifisches Virustatikum zur Verfügung. Der Wirkstoff (Aciclovir, **Abb. 6**) hemmt in seiner aktiven Form die Replikation der Viren-DNA in infizierten Zellen. Haut- und Schleimhautinfektionen werden entweder lokal, mit wirkstoffhaltigen Cremes und Salben, oder Tabletten behandelt, schwere Infektionen durch Injektion des

Grafik: Sabine Meyer-Marc, verändert nach Eslamnejad u.a. 2013 (a) und Leger/Hendricks 2011 (b)



7: (a) Verdichtung und Lockerung des Verpackungszustandes der DNA durch Histon-Deacetylierung/Acetylierung, (b) Kontrolle der HSV-Latenz durch T-Zellen des Immunsystems

Wirkstoffs. Zur Beherrschung der Gürtelrose muss der Wirkstoff in zehnfach höherer Konzentration verabreicht werden als bei HSV.

### Gibt es eine Impfung?

Alle bisher entwickelten Impfstoffe gegen HSV zeigen keine ausreichende Wirksamkeit. Gegen VZV gibt es einen Lebendimpfstoff mit abgeschwächten Viren. Die Impfung wird von der Ständigen Impfkommission als Standardimpfung, für alle Säuglinge im Alter von 11–14 Monaten empfohlen.

### Was kann man sonst vorbeugend tun?

Sich Herpes-Viren völlig vom Leib zu halten, ist nicht möglich. Regelmäßiges Händewaschen und auf Händeschütteln oder Begrüßungsküsschen verzichten, bringt nicht viel, da die meisten Menschen die Viren ohnehin bereits selbst in sich tragen. Rezidive lassen sich nur bei HSV-1 vermeiden. Wer regelmäßig davon betroffen ist, sollte vor allem Stress, Erschöpfungszustände und starke Sonnenbestrahlung vermeiden. Bei HSV-2 kann der Gebrauch von Kondomen das Risiko mindern.

### Was ist das biologisch-medizinisch Besondere an diesen Krankheitserregern?

Das hervorstechendste Merkmal ist, dass die Viren nach der Erstinfektion in ein lebenslanges Stadium der latenten Infektion übergehen, aus der sie immer wieder reaktiviert werden können. Die Art und Weise der Stilllegung ist noch immer ziemlich rätselhaft, scheint aber vor allem über die Bindung von Histonen aus dem Zellkern der Nervenzellen zu erfolgen, die die virale DNA von einem aufgelockerten (euchromatischen) in einen verpackten (heterochromatischen) Zustand überführen. Die Bindung der Histone wird über deren Deacetylierung bewirkt (Abb. 7a). Die Deacetylierung wiederum wird vermutlich einerseits von den Viren selbst in Gang gesetzt, andererseits sind auch Zellen des Immunsystems

an der Stilllegung beteiligt. T-Zellen lagern sich unter Ausbildung einer Synapse an infizierte Nervenzellen an und setzen Gamma-Interferon (IFN- $\gamma$ ) in die Nervenzellen frei, das die Histon-Bindung stabilisiert (Abb. 7b).

Bei der Reaktivierung des Virus werden die Histone durch deren Acetylierung wieder entfernt und die DNA kann wieder transkribiert werden. Der wichtigste Auslöser für eine solche Reaktivierung ist Stress. Bei Stress werden im Körper Glukokortikoide (z. B. Cortisol) freigesetzt, die eine hemmende Wirkung auf das Immunsystem haben. Durch den Rückgang der T-Zellen, die an der Kontrolle des HSV-Genoms beteiligt sind, werden die Signale abgeschwächt, die die Histon-Bindung stabilisieren.

### Aufgaben

1. Erläutern Sie den Unterschied zwischen *Herpes labialis* und *Herpes genitalis*.
2. Begründen Sie, weshalb Herpes-Viren bei ihrer Reaktivierung ganz unterschiedliche Hautregionen und Organe befallen können.
3. Vergleichen Sie die molekulare Struktur von Aciclovir mit der von Guanosin (Abb. 6) und entwickeln Sie eine Hypothese, wie der Wirkstoff die Replikation der viralen DNA unterbindet.
4. Erörtern Sie, ob ein Kussverbot ein wirksamer Schutz vor Infektionen mit HSV-1 sein könnte.

### Literatur

Bloom, D. C. u. a. (2010). Epigenetic regulation of latent HSV-1 gene expression. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1799 (3–4), S. 246–256  
 Gross, G. (2004). Herpes-simplex-Virusinfektionen. *Der Hautarzt*, 55 (9), S. 818–830  
 Eslamnejad, M. B./Fani, N./Shahhoseini, M. (2013). Epigenetic regulation of osteogenic and chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells in culture. *Cell J.*, 15 (1), S. 1–10  
 Held, K./Derfuss, T. (2011). Control of HSV-1 latency in human trigeminal ganglia – current overview. *Journal of Neurovirology*, 17 (6), S. 518–527  
 Leger, A. J. S./Hendricks, R. L. (2011). CD8+ T cells patrol HSV-1-infected trigeminal ganglia and prevent viral reactivation. *Journal of Neurovirology*, 17 (6), S. 528–534  
 Lillie, H. M./Wassiliou, S. W. (2004). Varizella-zoster-Virusinfektion. *Der Hautarzt*, 55 (9), S. 831–840  
 Sodeik, B. u. a. (2012). *Herpesviren*. In: Suerbaum, S. u. a. (Hrsg.). *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*, S. 540–561, Berlin/Heidelberg  
 WhatisHerpes.net (2012). *Herpes Simplex Virus Type 1*. Verfügbar unter: <https://whatisherpes.net/herpes-simplex-virus-type-1/>

# Die Abwehr zwischen Skylla und Charybdis: Hepatitis-Viren



In der griechischen Mythologie sind Skylla und Charybdis zwei Meeresungeheuer, die in der Straße von Messina lebten und jeweils eine Seite der Meerenge besetzten. Skylla hatte sechs Köpfe mit einer dreifachen Reihe Zähnen in jedem Maul. Sie fraß jeden, der in ihre Nähe kam. Charybdis sog dreimal am Tag das Meereswasser ein, um es danach brüllend wieder auszustoßen. Schiffe, die in den Sog gerieten, waren verloren. Wollten Seefahrer Skylla meiden, kamen sie Charybdis zu nahe und umgekehrt. Heute meint diese Redewendung, dass man nur die Wahl zwischen zwei Übeln habe. In diesem Dilemma befindet sich das Immunsystem, wenn eine Infektion mit Hepatitis-Viren erfolgt.

## Woher kommt die Bezeichnung der Krankheitserreger?

Die Viren haben ihren Namen von der Krankheit, die sie hervorrufen können: **Hepatitis**, eine Entzündung der Leber (von gr. *hepar* = Leber und gr. *-itis* = Entzündung). Sie wird häufig auch als Gelbsucht bezeichnet. Allerdings ist das irreführend, da die Gelbfärbung nur eines von mehreren Krankheitssymptomen ist, nicht bei jeder Hepatitis auftritt und auch bei ganz anderen Krankheiten als Begleitsymptom vorkommt.

## Was weiß man über die Krankheitserreger?

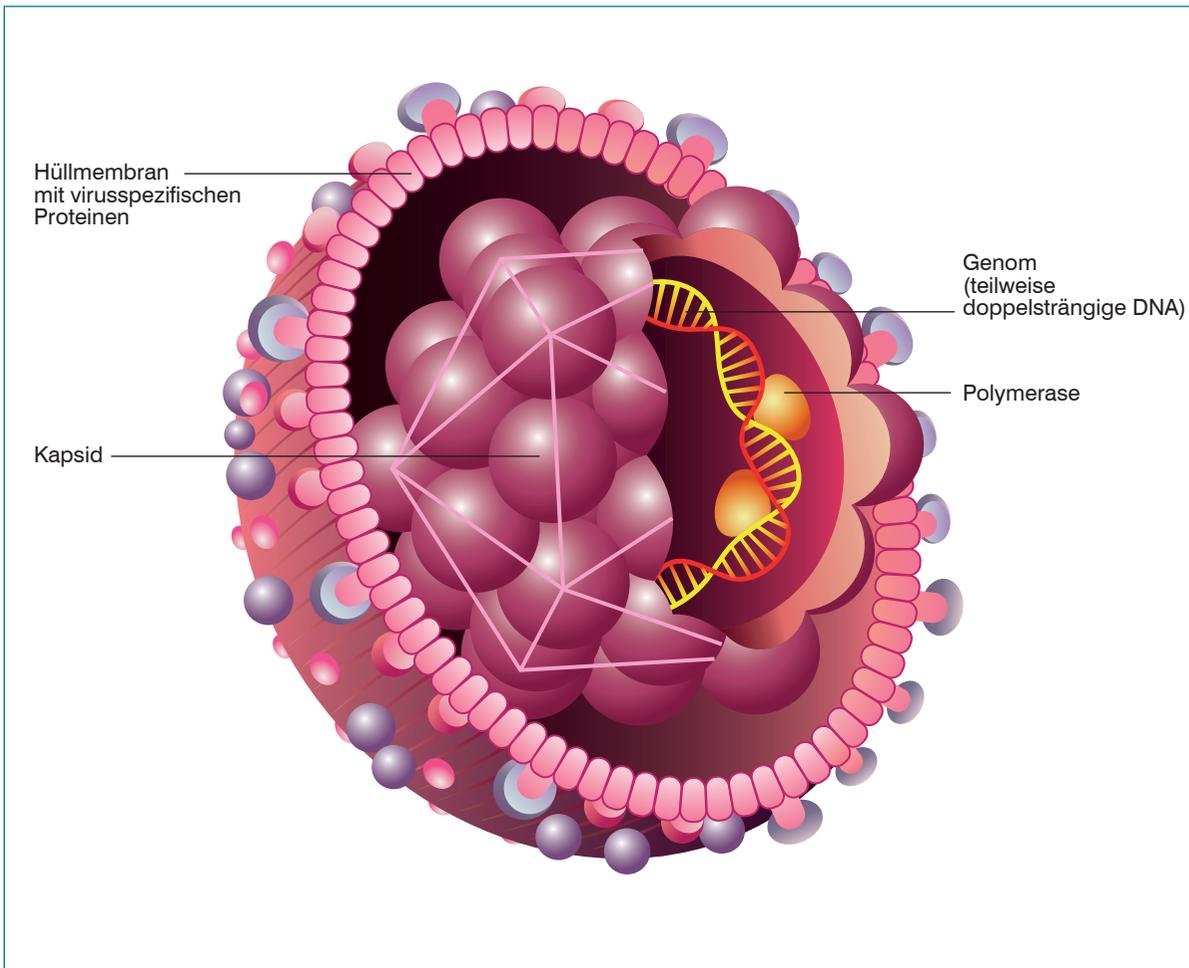
Es gibt fünf verschiedene Hepatitis-Viren, die mit den ersten Buchstaben des Alphabets auseinandergelassen werden: A bis E (abgekürzt **HAV**, **HBV**, **HCV**, **HDV** und **HEV**). Eine Hepatitis kann aber auch durch Viren ganz anderer Gruppen als Begleiterkrankung entstehen. Dazu gehören Infektionen mit dem Epstein-Barr-Virus, dem Zytomegalievirus und in seltenen Fällen dem Herpes-Virus.

Das Ziel aller Hepatitis-Viren sind **Leberzellen**. Die Viren dringen in die Zellen ein, vermehren sich darin, werden freigesetzt und befallen weitere Leberzellen. Dieser Prozess kann sich über Jahre und Jahrzehnte hinziehen, ohne dass Krankheitssymptome auftreten.

Unterschiede gibt es beim Aufbau und der Art und Weise der Vermehrung in den Leberzellen. Alle Hepatitis-Viren sind nicht größer als 25–65 nm im Durchmesser. Bei den etwas größeren Viren (HBV und HCV) ist das Genom, zusammen mit einer Proteinhülle (Kapsid), zusätzlich von einer Membran umgeben, in der virusspezifische Proteine integriert sind (**Abb. 1**). HAV und HEV sind dagegen nackt, also ohne Membran. Die Genome der Hepatitis-Viren sind unterschiedlich (**Tabelle 1**), d. h., die Viren gehören verschiedenen Baltimore-Gruppen an (IV, V und VII). Bei keinem der fünf Hepatitis-Viren führt die Vermehrung zu einer ernsthaften Schädigung der Leberzellen.

Virus	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
<b>Genom</b>	einzelsträngige RNA mit positiver Polarität	teilweise doppelsträngige DNA	einzelsträngige RNA mit positiver Polarität	einzelsträngige RNA mit negativer Polarität	einzelsträngige RNA mit positiver Polarität
<b>Replikation</b>	virale RNA-Polymerase	Reverse Transkriptase	virale RNA-Polymerase	zelluläre RNA-Polymerase	virale RNA-Polymerase

Tabelle 1: Genome der Hepatitis-Viren und deren Replikation



1: Hepatitis B-Virus im Querschnitt

### Was sind die Krankheitssymptome?

Die Symptome einer akuten Infektion sind bei allen Hepatitis-Viren ähnlich: Nach einer mehrere Wochen bis mehrere Monate andauernden Inkubationszeit, in der sich die Viren in der Leber vermehren und verbreiten, kommt es zu ersten unspezifischen Symptomen wie Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Müdigkeit, Fieber, Gelenk-, Muskel- und Kopfschmerzen. Diese Symptome werden aber nicht durch die Vireninfektion selbst, sondern durch die inzwischen eingeleitete Immunreaktion hervorgerufen. Durch die verstärkte Einwanderung von Lymphozyten in die infizierte Leber entwickeln sich nun spezifische Symptome:

- Gelbfärbung von Haut, Schleimhäuten und Bindehaut des Auges durch eine erhöhte Konzentration von Bilirubin, einem Abbauprodukt von Hämoglobin (im Volksmund als Gelbsucht bekannt, **Abb. 2**);
- dunkler Urin, da das Bilirubin über die Nieren ausgeschieden wird;
- lehmartige Färbung der Stuhls durch das Fehlen von Gallenfarbstoffen;
- Vergrößerung der Leber, die auf Druck schmerzhaft reagiert.

Die meisten Infizierten dürften mit diesen Symptomen einen Arzt aufgesucht haben, sodass es nur in Ausnahmefällen zu einer weiteren Verschlimmerung der Symptome bis zu einer sog. fulminanten Hepatitis kommt, die im Koma enden kann.



2: Gelbe Augen als Symptom einer Gelbsucht

### Wie werden die Krankheitserreger übertragen?

HAV und HEV werden von Mensch zu Mensch „fäkal-oral“ übertragen, d. h., vor allem durch kontaminiertes Trinkwasser, bei HAV auch durch verunreinigte Lebensmittel – Muscheln gelten als häufige Infektionsquelle. Auch eine

direkte Übertragung von Mensch zu Mensch ist möglich, aber selten. Nach ihrer Vermehrung in der Leber gelangen die Viren über die Gallenwege in den Stuhl und werden mit ihm ausgeschieden. Aufgrund der ständigen Ausscheidung rufen HAV und HEV keine chronische Infektion hervor. Das größte Risiko, sich mit HAV und HEV zu infizieren, besteht bei Auslandsreisen in Länder, in denen mit kontaminiertem Trinkwasser und verunreinigten Lebensmitteln zu rechnen ist.

HBV, HCV und HDV werden von Mensch zu Mensch parenteral übertragen. Wörtlich bedeutet dies „am Darm vorbei“ und ist keine besonders präzise Beschreibung. Gemeint ist die Übertragung durch kontaminiertes Blut, Sperma, Vaginalsekret und Speichel. Vor allem Blut kann auch in kleinsten Mengen durch nicht ausreichend gereinigte, medizinische Instrumente, Nadelstiche (v. a. bei Drogenkonsumenten) und Blutspritzer übertragen werden.

### Wie häufig kommt die Krankheit vor?

HAV und HEV kommen weltweit vor. Das Infektionsrisiko hängt ausschließlich mit den hygienischen Verhältnissen zusammen. Entsprechend ist die Durchseuchung in den Entwicklungsländern sehr hoch. In Deutschland ist hingegen nur einer von etwa 100 000 Menschen betroffen. Auch HBV, HCV und HDV kommen weltweit vor. Etwa 350 Millionen Menschen sind mit HBV und HDV chronisch infiziert, bei HCV sind es etwa 150 Millionen.

### Wie wird die Krankheit behandelt?

Bei Hepatitis A und E gibt es keine spezifische Therapie, da sie wegen der Virenausscheidung nicht chronisch werden. Eine akute HBV-Infektion wird ebenfalls nicht behandelt, da die Spontanheilungsrate sehr hoch ist. Bei chronischer Hepatitis B wird versucht, die Viruslast zu senken. Das geschieht mit Medikamenten, die hemmend in die Virusvermehrung eingreifen. Dazu gehören sog. Nukleosid- und Nukleotidanaloga, die von den Polymerasen nicht eingebaut werden können, sowie Interferon alpha (IFN- $\alpha$ ), das die Synthese der Virusproteine in infizierten Zellen hemmt und den Abbau von viraler RNA bewirkt. Solche Wirkstoffe werden auch bei Hepatitis C eingesetzt, Hepatitis D wird nur mit IFN- $\alpha$  therapiert.

### Gibt es eine Impfung?

Impfstoffe gibt es nur gegen HAV, HBV und HDV. Der HAV-Impfstoff enthält abgetötete Viren, der HBV-Impfstoff dagegen rekombinantes HBV-Antigen (HBsAG). Der HBV-Impfstoff wird auch gegen HDV eingesetzt. Gegen HCV und HEV sind keine Impfstoffe vorhanden. In Ausnahmefällen wird gegen HAV, HBV und HDV eine passive Immunisierung mit spezifischen Immunglobulinen durchgeführt.

### Was kann man sonst vorbeugend tun?

Die Übertragungswege bestimmen die Wahl der Strategie: Bei HAV und HEV senkt eine gute, private und öffentliche Hygiene das Infektionsrisiko. Bei HBV, HCV und HDV muss

die Devise lauten: Vorsicht beim Umgang mit Blut, penible Sauberkeit bei medizinischen Instrumenten, keine gemeinsamen Spritzen beim Drogenkonsum und das Kondom beim Sex nicht vergessen.

### Was ist das biologisch-medizinisch Besondere an diesen Krankheitserregern?

Genau betrachtet, scheinen Hepatitis-Viren ziemlich harmlose Zellparasiten zu sein, die sich zufälligerweise in Leberzellen vermehren (biologisch korrekt: die so evolviert sind) – und das, ohne Schaden anzurichten. Wäre da nicht das Immunsystem ...

Das Immunsystem folgt dem Motto: Dringt etwas Fremdes in den Körper ein, wird es bekämpft. Und Hepatitis-Viren werden aufgrund ihrer Oberflächenmoleküle als fremd angesehen und von antigen-präsentierenden Makrophagen und B-Lymphozyten phagozytiert. Anschließend kommt die spezifische Immunreaktion gegen die Viren und – wie bei Virusinfektionen üblich – auch gegen die virusinfizierten Zellen in Gang. Genau ab hier beginnt das Dilemma von Skylla und Charybis für das Immunsystem. Schnelle und effektive Abwehrmaßnahmen würden die Viren zwar in kurzer Zeit beseitigen, allerdings mit erheblichen Gewebeschäden in der Leber. Werden die Viren nur mäßig bekämpft, hält sich der Leberschaden zunächst in Grenzen. Die Viren bleiben dann aber länger in der Leber und verursachen eine chronische Infektion, die ständig das Immunsystem stimuliert und zu einer fortschreitenden Leberentzündung führt, die letztlich ebenfalls die Leber schädigt.

### Aufgaben

1. Erläutern Sie, warum eine Hepatitis keine Gelbsucht ist.
2. Begründen Sie, weshalb bei HBV die Synthese neuer Genome mithilfe einer Reversen Transkriptase erfolgt.
3. Erörtern Sie, inwieweit die nicht-infektiösen Membranfragmente von HBV mit den eingebauten Virenproteinen eine wichtige Funktion für das Überleben der Viren haben könnten.
4. Beurteilen Sie die Empfehlung der Ständigen Impfkommission vom August 2013, eine Grundimmunisierung gegen HBV bei allen Säuglingen und Kleinkindern, sowie eine Auffrischungsimpfung bei erwachsenen Risikopersonen (Immungeschwächte, Personen mit beruflichem und nichtberuflichem Expositionsrisiko, Reisende je nach Risiko) durchzuführen.

### Literatur

- Hadem, J. u. a. (2004). Hepatitis als Reisekrankheit. *Internist*, 45 (6), S. 655–668
- Spengler, U. u. a. (2013). Between Scylla and Charybdis: the role of the human immune system in the pathogenesis of hepatitis C. *World Journal of Gastroenterology*, 19 (44), S. 7852–7866
- Wölk, B. (2012). *Virushepatitis*. In: Suerbaum, S. u. a. (Hrsg.): Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie, S. 562–579, Berlin/Heidelberg

# Kein Ende in Sicht: HIV

Foto: © romanjuve27/stock.adobe.com



## Woher kommt die Bezeichnung des Krankheitserregers?

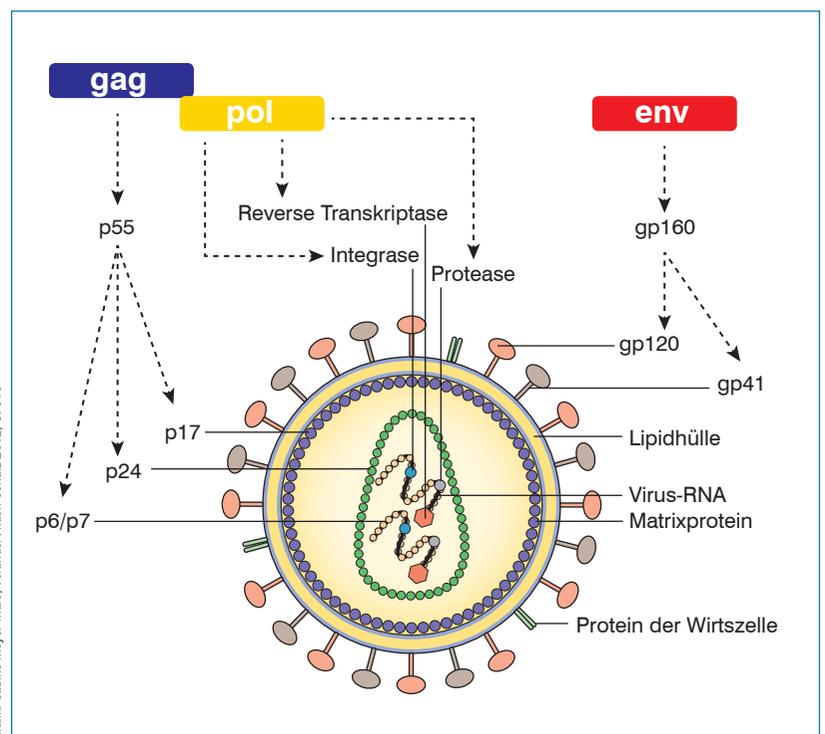
HIV ist die Abkürzung für **H**umanes **I**mmundefizienz-**V**irus, da die Viren eine Schwächung des Immunsystems hervorrufen, die im Endstadium als **AIDS** bezeichnet wird (von engl. *Acquired Immune Deficiency Syndrome* = erworbenes Immundefektsyndrom).

## Was weiß man über den Krankheitserreger?

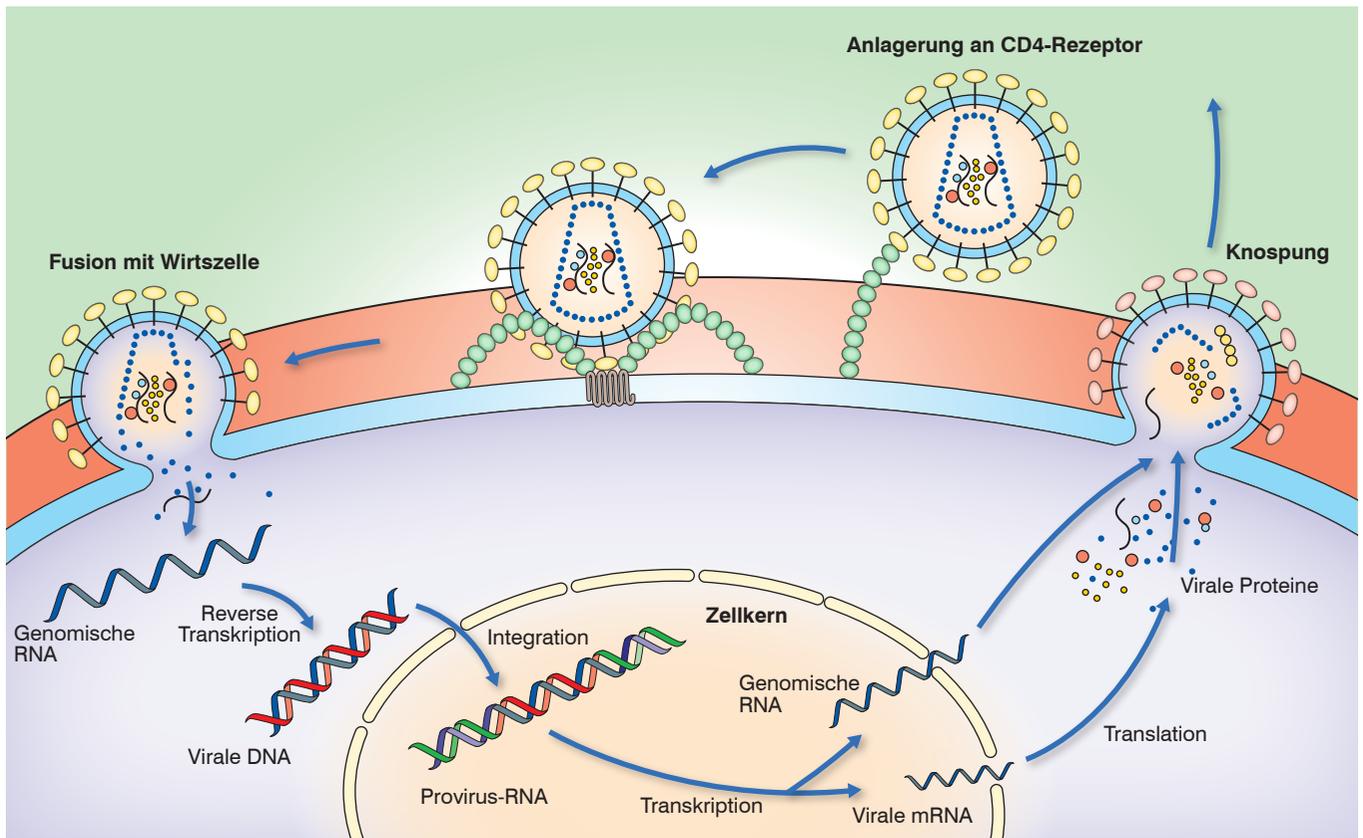
Das Viruspartikel ist mit 100–120nm Durchmesser überdurchschnittlich groß. Das HIV gehört zu den **Retroviren** (Baltimore-Gruppe VI). Sein Genom besteht aus einer einzelsträngigen RNA, die kurz nach der Infektion der Wirtszelle in doppelsträngige DNA umgeschrieben wird. Das Genom ist komplexer als in **Abb. 1** dargestellt. Außer den drei Hauptgenen gag, pol und env gibt es sechs weitere, kurze RNA-Sequenzen, die regulatorische Aufgaben im Lebenszyklus von HIV übernehmen.

Das Virus ist von einer Lipidhülle umgeben, die von der Wirtszelle stammt, in der sich das Virus vermehrt hat. In dieser Lipidhülle befinden sich, neben Proteinen der Wirtszelle, zwei virale Glykoproteine, die als gp120 und gp41 bezeichnet werden. Die Zahlen geben die jeweilige Molekülmasse in Kilodalton (kDa) an. Die beiden Proteine entstehen durch Spaltung des größeren Vorläuferproteins gp160, das vom Gen env (von engl. *envelop* = Hülle) kodiert wird. Die Spaltung wird durch eine virale Protease katalysiert. Mit diesen beiden Glykoproteinen beginnt der Lebenszyklus von HIV (**Abb. 2**). Gp120 interagiert mit einem spezifischen Rezeptor der Wirtszelle, während gp41 die Fusion der Virushülle mit der Zellmembran der Wirtszelle ermöglicht. Als Wirtszellen kommen nur diejenigen in Frage, die den CD4-Rezeptor auf ihrer Zelloberfläche tragen. Das sind ausschließlich Zellen des Immunsystems, vor allem dendritische Zellen und T-Helferzellen, aber auch Makrophagen und B-Zellen.

Am 1. Dezember 2015 war es soweit. Der neue TV-Spot der Deutschen AIDS-Stiftung wurde zum Welt-AIDS-Tag veröffentlicht. Zu dramatischer Musik aus Mozarts Totenmesse (lat. *dies irae* = Tag des Zorns) fällt in Zeitlupe ein Smartphone mehrfach zu Boden. Eine Horrovision. Aber es ist durch eine Gummihülle geschützt. „Schützt Du dein Handy besser als Dich selbst?“ taucht als Schriftzug auf. Dann folgt die Aussage „Gummi schützt“. Und danach „SAFE ist SEXY“. Die Zuschauer werden zum Nachdenken animiert. Schützen sie ihr Handy tatsächlich besser als sich selbst vor einer HIV-Infektion? Ob mit solchen Spots und vielen ähnlichen Aktionen tatsächlich die Verbreitung von HIV eingedämmt werden kann?



1: Vereinfachte Darstellung des Genoms von HIV und dessen Beziehung zum Aufbau des Virus



Grafik: Sabine Meyer-Marc, verändert nach Maartens u. a. 2014, Schulz 2012, Spach 2017

2: Schematische Darstellung der Phasen des Lebenszyklus von HIV

An der Innenseite der Lipidhülle befindet sich das Matrixprotein p17, das der Lipidhülle wie eine Tapete aufliegt und vermutlich eine ähnliche Funktion wie die Kernlamina von Zellkernen erfüllt. Nach der Fusion mit der Wirtszelle löst sich diese Matrix auf und das Nukleokapsid wird in das Zytoplasma entlassen. Die geschossähnliche Kapsidhülle, die aus dem Protein p24 gebildet wird, enthält das Genom des Virus, das aus zwei identischen RNA-Molekülen besteht. Außerdem ist als weiteres Strukturprotein p6 vorhanden, das am Ende des Lebenszyklus eine wichtige Rolle spielt. Alle drei Strukturproteine von Matrix und Kapsid entstehen durch Spaltung eines großen Vorläuferproteins gp55, das vom Gen gag (von engl. *group specific antigen*) kodiert wird.

Des Weiteren enthält das Kapsid die Enzyme, die für die Umschreibung der viralen RNA in DNA, deren Integration in die Wirtszellen-DNA und die Spaltung der Vorläuferproteine nötig sind. Die Reverse Transkriptase (RT) katalysiert das Umschreiben der beiden viralen RNAs mit positiver Polarität in doppelsträngige DNA. Während dieses Vorgangs wandert der gesamte Komplex in den Zellkern der Wirtszelle, wo die HIV-DNA als **Provirus** mithilfe des Enzyms Integrase in die zelluläre DNA eingebaut wird. Diese Integration ist die Voraussetzung für den langfristigen Verbleib von HIV in infizierten Personen. Alle drei Enzyme werden vom Gen pol exprimiert.

Neue Viruspartikel entstehen, wenn das integrierte HIV-Genom wie ein zelluläres Gen von der DNA-Polymerase II transkribiert wird. Das passiert, wenn eine infizierte Zelle durch Antigenkontakt aktiviert wird. Anstatt sich aber an der Abwehr des Krankheitserregers zu beteiligen, der die Aktivierung ausgelöst hat, produziert diese Zelle neue Viren, die dann wieder andere Zellen infizieren usw. Das Ergebnis der Transkription der Provirus-DNA sind gespleißte und

gespleißte virale RNAs, die aus dem Zellkern transportiert und entweder als neue Virus-RNA in entstehende Viruspartikel eingebaut oder an Ribosomen der Wirtszelle in virale Proteine translatiert werden.

Die Synthese des Vorläuferproteins der Matrix und des Kapsids erfolgt an freien Ribosomen im Zytoplasma. Das Vorläuferprotein von gp120 und gp41 wird dagegen am rauen Endoplasmatischen Retikulum synthetisiert und im Golgi-Apparat glykosyliert. Auf diese Weise gelangen diese Proteine – ähnlich wie Membran-Glykoproteine der Zelle – zu bestimmten Arealen der Zellmembran. An diesen Arealen entstehen, zusammen mit den neuen Virus-RNAs und den Kapsid- und Matrixproteinen, neue Viruspartikel, die durch Knospung die Zelle verlassen.

Wenn HI-Viren in den Körper eingedrungen sind, werden in der Regel zuerst dendritische Zellen der Schleimhaut infiziert. Die normale, physiologische Funktion dieser Zellen ist es, Fremdartigene zu phagozytieren, zu prozessieren und in Lymphknoten zu transportieren, um sie dort anderen Immunzellen zu präsentieren. Über infizierte, dendritische Zellen wird es für HIV möglich, andere Immunzellen zu infizieren, vor allem T-Helferzellen. In diesen Zellen findet eine massive Virusvermehrung statt, die mit der Zerstörung der Zellen endet. Dagegen überleben infizierte dendritische Zellen und Makrophagen länger und stellen ein Reservoir für HIV im Körper dar.

Da all diese Zellen den CD4-Rezeptor besitzen, erfolgt die „Auswahl“ (Tropismus) durch die Viren über zwei verschiedene Corezeptoren in der Zellmembran. Dendritische Zellen und Makrophagen besitzen einen Corezeptor mit der Bezeichnung CCR5, während in der Membran von T-Helferzellen vor allem der Corezeptor CXCR4 vorkommt. Die Virus-Stämme, die mit ihnen interagieren, werden dementsprechend als R5 und X4 bezeichnet. Während einer HIV-

Infektion dominieren zunächst die R5-Viren. Je länger die Infektion andauert, desto mehr X4-Varianten entstehen, die dann vor allem T-Helferzellen befallen.

Die Bedeutung der Corezeptoren wird auch daran deutlich, dass sich in der europäischen Bevölkerung etwa 1% der Menschen nicht mit HIV infizieren können, weil sie eine Mutation im CCR5-Rezeptor-Gen besitzen. Bei dieser Mutation mit der Bezeichnung CCR5Δ32 handelt es sich um eine Deletion von 32 Basenpaaren, die zu einem Rasterschub mit einem vorzeitigen Stoppcodon führt. Das daraus resultierende Protein ist verkürzt und wird deshalb nicht zur Zellmembran transportiert. Sind beide Kopien des CCR5-Gens mutiert (die Träger sind homozygot), hat dies eine Resistenz gegenüber den meisten HIV-Stämmen zur Folge.

### Was sind die Krankheitssymptome?

Die Krankheitssymptome, die HIV hervorruft, hängen von der Menge der aufgenommenen Viren (Viruslast), der Virusvermehrung, der Immunreaktion gegen HIV und HIV-infizierte Zellen und dem Ausmaß der Zerstörung von T-Helferzellen ab. Da vor allem die T-Helferzellen eine Schlüsselrolle bei der Aktivierung, sowohl von B-, als auch von T-Zellen spielen, führt die zunehmende Zerstörung dieser Zellen zu einer immer geringer ausfallenden Immunreaktion, selbst auf normalerweise harmlos verlaufende Infektionen.

Es wurde geschätzt, dass im Verlauf einer akuten HIV-Infektion (Abb. 3) pro Tag  $10^9$ – $10^{11}$  neue Viruspartikel entstehen und  $10^8$ – $10^9$  T-Helferzellen neu infiziert werden. Allerdings kann der Verlust über viele Jahre hinweg, durch die Nachreifung von T-Helferzellen aus dem Knochenmark, weitgehend kompensiert werden. Erst wenn dieses Regenerationsprogramm erschöpft ist, kommt es zu einem zunehmenden Verlust von T-Helferzellen im Blut und entsprechenden Krankheitssymptomen. Aufgrund dieser Zusammenhänge werden die Krankheitssymptome einer HIV-Infektion in drei Phasen eingeteilt (Abb. 3):

- (1) Während der **akuten Infektionsphase** treten bei 50–90% der Infizierten etwa 10–30 Tage nach der Erstinfektion Symptome wie Fieber, Abgeschlagenheit, Kopf-, Hals- und Muskelschmerzen, Hautausschläge, Pilzbefall im Mund (Soor) und Lymphknotenschwellungen auf. Sie dauern meist nicht mehr als zwei Wochen an und werden leicht mit einem grippalen Infekt verwechselt. In diesem Stadium findet eine rasante Virusvermehrung statt, die die Zahl der T-Helferzellen zunächst drastisch reduziert, bis das Regenerationsprogramm den Verlust zu kompensieren beginnt.
- (2) Während der **Latenzphase**, die im Durchschnitt 9–11 Jahre dauert, aber individuell höchst unterschiedlich schnell verläuft, vermehrt sich das Virus aufgrund der einsetzenden Immunreaktion sehr viel langsamer. Sie verläuft in der Regel ohne Symptome.
- (3) Ist das Regenerationsprogramm erschöpft, führt der zunehmende Verlust an T-Helferzellen zu einer massiven Schwächung des Immunsystems. Erst in dieser Endphase einer HIV-Infektion werden die Krankheitssymptome als **AIDS** bezeichnet. Es kommt zu sog. opportunistischen Infektionen, die von immunkompetenten Menschen normalerweise problemlos abgewehrt werden, und seltenen Krebserkrankungen wie dem Kaposi-Sarkom. Welche Infektionen auftreten, hängt von der geografischen Region ab.

### Wie wird die Krankheit übertragen?

Für eine Übertragung ausreichende Mengen an Viruspartikeln gibt es im Sperma, im Vaginalsekret, im Blut (Plasma und Serum) und in der Muttermilch. Daher existieren vier Übertragungswege für HIV: ungeschützter Geschlechtsverkehr, Transfusionen mit kontaminiertem Blut oder Blutprodukten, durch Nadeln oder Kanülen und von der Mutter auf das Kind.

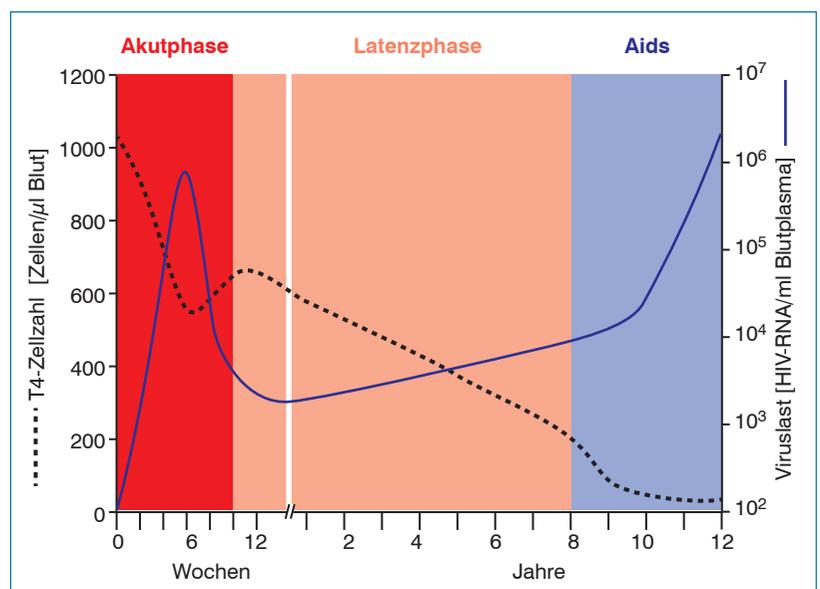
### Wie häufig kommt die Krankheit vor?

AIDS kommt weltweit vor, allerdings geografisch unterschiedlich häufig. 2016 waren nach Schätzungen der WHO 36,7 Millionen Menschen mit HIV infiziert und etwa eine Millionen verstarben in diesem Jahr an den Folgen. Seit Ausbruch der Seuche, Anfang der 1980er-Jahre, sollen sich nach Angaben der WHO fast 80 Millionen Menschen mit HIV infiziert haben und fast 40 Millionen Menschen an AIDS verstorben sein. Die Zahl der Neuinfektionen lag 2016 bei 1,8 Millionen. Jeden Tag kommt es zu etwa 6000 Neuinfektionen! In Deutschland sind nach Schätzungen des Robert-Koch-Instituts etwa 80000 Menschen mit HIV infiziert. Seit Beginn der Epidemie sind etwa 28000 Menschen an den Folgen von AIDS verstorben. Die Zahl der Neuinfektionen wurde 2015 auf 3200 geschätzt, Tendenz steigend.

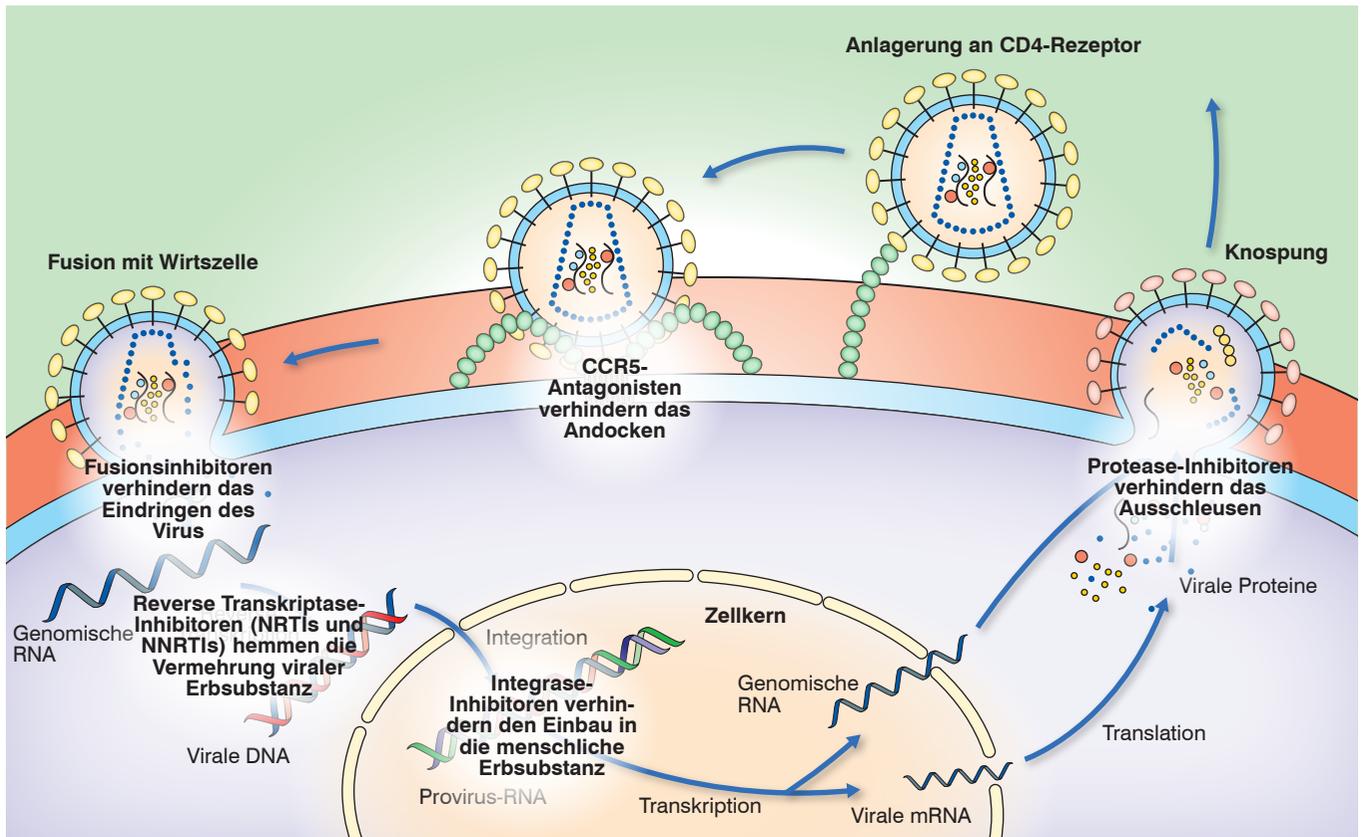
### Wie wird die Krankheit behandelt?

Es gibt inzwischen mehr als 20 verschiedene Medikamente, die an unterschiedlichen Stellen in den Lebenszyklus von HIV eingreifen (Abb. 4). Bei der heutzutage praktizierten **Kombinationstherapie** (bis vor kurzem HAART: Hochaktive antiretrovirale Therapie) werden drei Substanzen aus zwei verschiedene Wirkstoffklassen zusammen eingenommen: zwei Reverse-Transkriptase-Inhibitoren auf Nukleosid-Basis mit einem nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (Integrase-Inhibitor oder Proteasehemmer). Die Wirkstoffkombination hemmt die Virusvermehrung so weit, dass HIV mit den üblichen diagnostischen Methoden nicht mehr nachzuweisen ist. Das bedeutet allerdings nicht, dass

3: Viruslast und Anzahl der T-Helferzellen im Verlauf einer HIV-Infektion



Grafik: Sabine Meyer-Marc, verändert nach Thomas Spielstößer/Wikimedia Commons, CC0 1.0



Grafik: Sabine Meyer-Marc, verändert nach Maartens u. a. 2014, Schulz 2012, Spach 2017

4: Angriffspunkte und -mechanismen von Medikamenten im Lebenszyklus von HIV

das Virus aus dem Körper eliminiert wurde. Durch die Verringerung der Viruslast bilden sich HIV-bedingte Symptome zurück und es kommt langfristig zu einer Wiederherstellung des Immunsystems, wodurch sich vor allem das Risiko für die Entwicklung von AIDS verringert. Die Lebenserwartung von Patienten mit einer Kombinationstherapie gleicht sich nach und nach der normalen Lebenserwartung an.

Ausschlaggebend für den Therapieerfolg ist die regelmäßige Einnahme der Medikamente (*Compliance*). Eine unregelmäßige Einnahme hat schwankende Wirkstoffkonzentrationen zur Folge und begünstigt – ähnlich wie bei Antibiotika – die Entwicklung resistenter HIV-Varianten.

Gibt es eine Impfung?

Es gibt noch immer keinen zugelassenen Impfstoff gegen HIV. Zur Zeit wird weltweit an etwa 30 Impfstoffen geforscht, aber bisher hat es nur ein einziger geschafft, an einer größeren Gruppe von Menschen getestet zu werden – mit mäßigem Erfolg. Was macht die Impfstoffentwicklung gegen HIV so schwierig? Das hängt mit der gewaltigen genetischen Vielfalt von HIV zusammen.

Was kann man sonst vorbeugend tun?

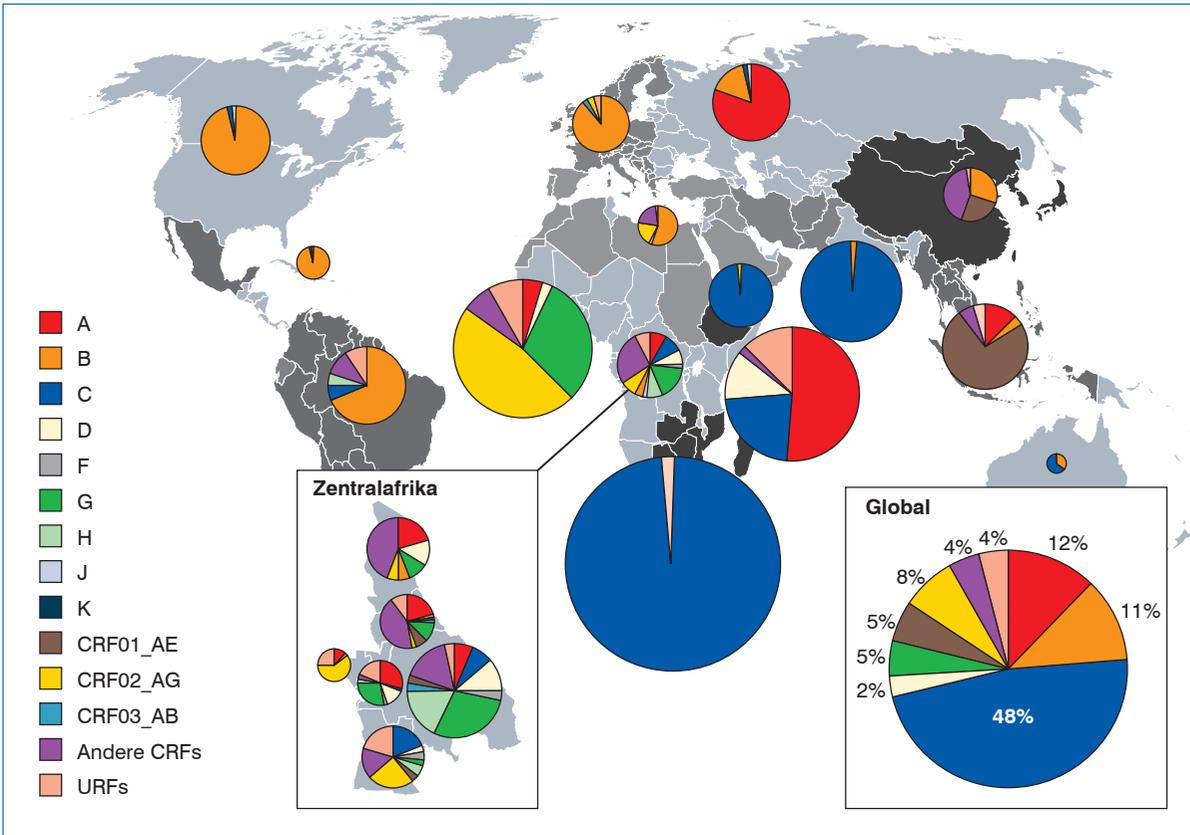
Die wichtigste, vorbeugende Maßnahme ist **Safer Sex**. Das Prinzip besteht darin, den Austausch von möglicherweise ansteckenden Körperflüssigkeiten zu vermeiden. Solche Körperflüssigkeiten sind Sperma, Vaginalsekret, Darmsekret im After und Blut (auch Menstruationsblut). Den einzigen Schutz vor Schleimhautkontakten bieten, neben dem Verzicht auf eindringenden Sex, nur Kondome – und auch nur dann, wenn sie sachgerecht angewendet werden.

Was ist das biologisch-medizinisch Besondere an diesem Krankheitserreger?

Die Schwierigkeiten, die HIV-Epidemie in den Griff zu bekommen, resultieren aus der immensen genetischen Vielfalt (Variabilität) der Viren. Zum Vergleich: Die Variabilität, die HIV in einem einzigen Individuum sechs Jahre nach der Infektion besitzt, ist etwa so groß wie die globale Variation eines Grippevirus-Stamms in einer Saison. Für diese gewaltige Variabilität gibt es mehrere Ursachen: Es gibt nicht den einen HI-Virus, sondern mehrere Typen, Gruppen und Untergruppen. Außer HIV-1, das für die weltweite Pandemie verantwortlich ist, gibt es noch HIV-2, das nur regional vorkommt. Von HIV-1 gibt es zurzeit vier Gruppen: M (von engl. *major* = Haupt-), N, O und P. Die Viren aus der Gruppe M sind die Hauptverursacher der weltweiten Pandemie. Die anderen Gruppen kommen, lokal begrenzt, nur in Afrika vor. Gruppe M wird in neun weitere Subtypen (A–D, F–H, J–K) unterteilt, von denen die meisten nur regionale Bedeutung haben. Nur Subtyp B hat sich weltweit verbreitet (Abb. 5). Woher kommen diese vielen Varianten?

HIV stammt von ähnlichen Viren bei Affen ab (SIV, *Simian Immunodeficiency Virus*). Der Sprung auf den Menschen erfolgte mindestens viermal unabhängig voneinander in Zentral- und Westafrika – entweder durch das Jagen und Verzehren von Affen (*bushmeat*) oder das Halten als Haustiere. Mehr als 40 verschiedene Affen-Arten sind mit jeweils spezifischen SIV infiziert, ohne den Tieren Schaden zuzufügen. Während die HIV-1-Gruppen M und N von einem SIV aus Schimpansen im Kongo-Gebiet abstammen, lassen sich die Gruppen O und P auf einen SIV von Gorillas aus Kamerun zurückführen. Durch den Vergleich der DNA-Sequenzen von HIV und SIV konnte eine molekulare Uhr erstellt werden, die es wahrscheinlich macht, dass die älteste HIV-Gruppe M um 1930 entstanden ist. Alle anderen

Grafik: Sabine Meyer-Marc, nach Hemelaar 2012



5: Globale Verbreitung von HIV-1-Subtypen und Rekombinanten (CRF, URF) der Gruppe M. Die Tortenstücke zeigen den relativen Anteil in den verschiedenen Regionen, die Tortengröße repräsentiert die relative Anzahl der HIV-Infizierten.

Gruppen entstanden danach. Es wird nicht ausgeschlossen, dass in Zukunft weitere HIV-Gruppen entdeckt werden, da noch nicht alle Varianten im Menschen identifiziert wurden und ständig neue Varianten durch Rekombination zwischen den bestehenden entstehen.

Die permanente Erzeugung neuer HIV-Varianten in einem Infizierten beruht in erster Linie auf den Replikationsfehlern, die die Reverse Transkriptase (RT) verursacht. Das ist für eine Polymerase (RT ist eine RNA-abhängige DNA-Polymerase) nichts ungewöhnliches – auch zelluläre Polymerasen machen „Kopierfehler“, verfügen aber im Gegensatz zur RT über ein Korrekturleseprogramm, das diese Fehler in der Regel nachträglich eliminiert. Deshalb ist die Mutationsrate bei HIV sehr viel höher als bei anderen Viren. Und das hat Konsequenzen für die Immunabwehr dieser Viren. Die einmal gebildeten Gedächtniszellen sind nicht brauchbar, denn die Zellen des Immunsystems müssen ständig auf neue Virusvarianten reagieren. Das gleiche gilt für die produzierten Antikörper.

Des Weiteren kommt es zwischen verschiedenen HIV-Varianten zu Rekombinationen des genetischen Materials. Meist handelt es sich um Rekombinationen zwischen Subtypen der Gruppe M. Sie werden als **CRFs** (von engl. *circulating recombinant form*) bezeichnet, wenn sie sich „im Umlauf“ befinden und in drei oder mehr Menschen zu finden sind, die keinen Kontakt miteinander hatten, oder als **URFs** (von engl. *unique recombinant form*), wenn sie in nur einem Menschen vorkommen (einzigartig).

Die vielen, vor allem neu entstehenden, HIV-Varianten haben verschiedene Auswirkungen:

- Einige Varianten führen zu einem schnelleren Krankheitsverlauf und damit zum Tod.
- Neue Varianten werden durch Standardtests nicht erfasst, insbesondere in Afrika, wodurch Infizierte oft nicht erkannt werden.

- Neue Varianten entwickeln schneller Resistenzen gegen antivirale Medikamente.
- Neue Varianten ermöglichen es HIV, den spezifischen humoralen und zellulären Immunreaktionen zu entkommen. Daher ist es so gut wie unmöglich, einen Impfstoff zu entwickeln, der alle HIV-Varianten erfasst. Außerdem wäre er nach kürzester Zeit veraltet, da inzwischen neue Varianten entstanden sind. Diese „Schlacht“ kann nur einer gewinnen: HIV!

### Aufgaben

1. Klären Sie das Missverständnis auf, das in folgender Aussage enthalten ist: „Der hat sich mit AIDS angesteckt!“
2. Erläutern Sie, auf welche Weise HIV über Jahrzehnte in einem Infizierten überdauert und immer wieder neue Viruspartikel produziert.
3. Begründen Sie, weshalb die Latenzphase einer HIV-Infektion im Durchschnitt zehn Jahre dauert und weshalb sie weitgehend symptomfrei verläuft.
4. Stellen Sie eine Vermutung an, weshalb seit Einführung der Kombinationstherapie die Zahl der Neuinfektionen nicht zurückgeht, sondern sogar noch zunimmt.

### Literatur

Barouch, D.H. (2008). Challenges in the Development of an HIV-1 Vaccine. *Nature*, 455, S. 613–619

Hemelaar, J. (2012). The origin and diversity of the HIV-1 pandemic. *Trends in Molecular Medicine*, 18 (3), S. 182–192

Maartens, G. u.a. (2014). HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *Lancet*, 384 (9939), S. 258–271

Naif, H.M. (2013). Pathogenesis of HIV Infection. *Infectious Disease Reports*, 5 (Suppl 1), S. 26–30

Schulz, T.F. (2012). *Humane Immundefizienzviren (HIV-1, HIV-2)*. In: Suerbaum, S. u.a. (Hrsg.): *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*, S. 508–521, Berlin/Heidelberg

Spach, D.H. (2017). Antiretroviral Medications and Initial Therapy. Section 3, Antiretroviral Therapie (Topic 1). *National HIV Curriculum*. Verfügbar unter: <https://www.hiv.uw.edu/go/antiretroviral-therapy/general-information/core-concept/all>

# Ein Virus, das Krebs auslösen kann: Humanes Papillomvirus

Am 6. Oktober 2008 wurde der Nobelpreis für Physiologie oder Medizin an einen deutschen Wissenschaftler verliehen. Das Nobelpreis-Komitee würdigte ihn ausdrücklich deshalb, weil er sich gegen die vorherrschende Lehrmeinung durchgesetzt hatte: Harald zur Hausen. 1976 hatte zur Hausen eine Theorie aufgestellt, die ihn zum wissenschaftlichen Außenseiter machte: Nicht Herpes-Viren sollen Gebärmutterhalskrebs verursachen, sondern humane Papillomviren. Aber Beweise für seine Theorie waren schwer zu erbringen. Die Viren waren nie vollständig, sondern immer nur in Fragmenten in den menschlichen Zellen vorhanden. Das brachte ihm viel Spott aus dem Kollegen-Kreis ein. Aber zur Hausen ließ sich nicht beirren und verfolgte beharrlich seine Theorie. Der Durchbruch kam 1983, als er den Typ HPV 16 nicht nur in Tumorzellen von Frauen mit Gebärmutterhalskrebs nachweisen, sondern auch klonieren konnte. Damit war der Weg für einen Impfstoff frei, der Frauen zukünftig schützen sollte.

## Woher kommt die Bezeichnung des Krankheitserregers?

Human leitet sich von lat. *humanus* ab und bedeutet menschlich. Papillom ist zusammengesetzt aus lat. *Papilla* = Warze und der gr. Endung *-om*, mit der Bedeutung Geschwulst. Gemeint sind also Viren, die beim Menschen **Warzen** hervorrufen, die sich zu einer Geschwulst entwickeln können.

1: Harald zur Hausen bei der Verleihung des Nobelpreises am 6.10.2008



Foto: © epa-Bildfunk

## Was weiß man über den Krankheitserreger?

Es gibt nicht „das eine“ humane Papillomvirus. Inzwischen kennt man über 150 verschiedene Typen. Allen gemeinsam ist, dass sie die Haut oder die Schleimhäute befallen und sich entweder in deren Zellen vermehren oder ein tumorartiges Wachstum hervorrufen. Die meisten dieser Tumore sind gutartig, aber einige Virus-Typen können auch bösartiges Zellwachstum hervorrufen. Das gilt insbesondere für den **Gebärmutterhalskrebs** (Zervixkarzinom) bei Frauen. Hinsichtlich des Krebsrisikos lassen sich vor allem die genitalen Virus-Typen in zwei Risiko-Gruppen einteilen:

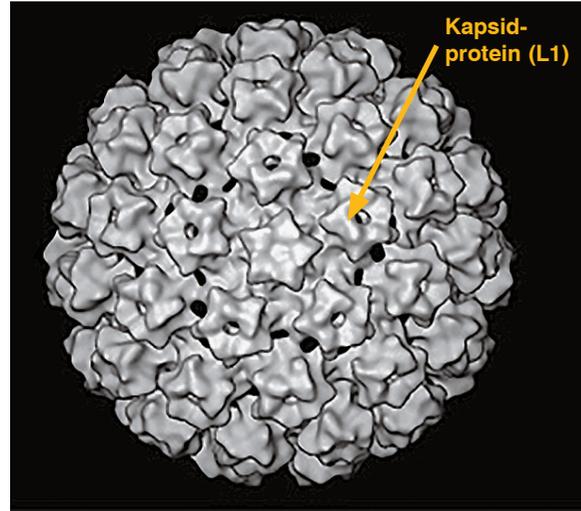
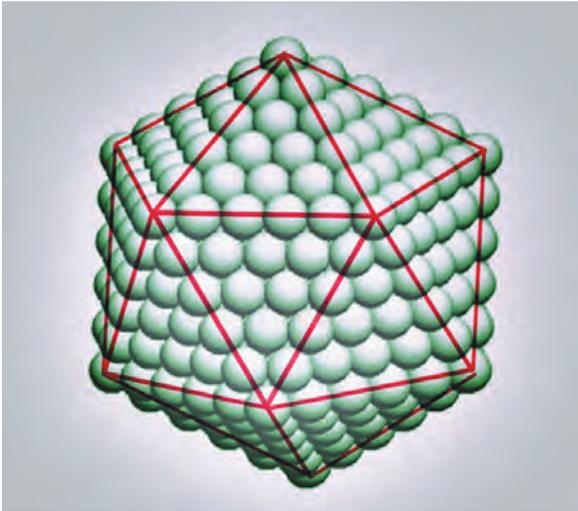
- Die **Hochrisiko-Typen** sind nahezu an jeder Entstehung von Gebärmutterhalskrebs beteiligt. Es handelt sich vor allem um die **Typen 16 und 18**. Sie sind allein für 70% der Fälle verantwortlich.
- Die **Niedrigrisiko-Typen** sind praktisch nie an der Entstehung von Gebärmutterhalskrebs beteiligt. Sie verursachen ungefährliche Genitalwarzen. Zu dieser Gruppe gehören die **Typen 6 und 11**.

Trotz der großen Vielfalt der humanen Papillomviren sind sie einheitlich im Aufbau. Jedes Virus besteht aus einem Kapsid von etwa 50nm Durchmesser, das die Form eines Ikosaeders hat (von altgr. *eikosáedron* = Zwanzigflach). Das ist eine geometrische Figur mit 20 gleichseitigen Dreiecken als Flächen (**Abb. 2a**). Aus dieser Grundstruktur ragen große Teile des Kapsidproteins L1 nach außen (**Abb. 2b**), die dem Virus in elektronenmikroskopischen Bildern ein nahezu kugeliges Aussehen verleihen.

Das Kapsid enthält ein einzelnes, doppelsträngiges DNA-Molekül (Baltimore-Gruppe I), das etwa 8000 Basenpaare lang und zu einem Ring geschlossen ist. Von den beiden Strängen der DNA fungiert nur einer als Vorlage für die Genexpression. Die Gene und deren Proteine werden in frühe (*early*, E) und späte (*late*, L) (**Abb. 3**) unterteilt. Diese Unterteilung hat mit dem Lebenszyklus von humanen Papillomviren zu tun – insbesondere bei den Virus-Typen, die Gebärmutterhalskrebs verursachen.

Die Viren gelangen durch Mikroverletzungen der Haut oder an Grenzen, an denen verschiedene Gewebetypen aneinanderstoßen (z. B. Platten-/Drüsengewebe), zum Basalgewebe, der untersten Schicht der Schleimhaut. In den Zellen des Basalgewebes, den Basalzellen, erfolgt zunächst die Expression der frühen Gene (E), die die Basalzellen zur Zellteilung anregen. Die neu entstandenen Basalzellen entwickeln sich weiter zu den hornbildenden Keratinozyten und wandern zur Schleimhautaußenseite. Erst in diesem Stadium werden auch die späten Gene (L) angeschaltet und es kommt zur Bildung und Freisetzung neuer Viren.

Grafik: © Gleiberg/commons.wikimedia.org, CC BY-SA 2.0 DE (Icosaeder); Tius BL, Roden RB, Greenstone HL, Vihel M, Schiller JT, Booy FP/Wikimedia Commons, public domain (L1)



2: (a) Icosaeder-Struktur des Kapsids (links), (b) Oberflächenprotein L1 des Virus (rechts)

### Was sind die Krankheitssymptome?

Ein Großteil der sexuell aktiven Frauen und Männer ist von humanen Papillomviren infiziert. Die Infektion bleibt jedoch in den allermeisten Fällen unbemerkt, da die Erreger durch das Immunsystem beseitigt werden. Bei etwa 20% bleibt die Infektion jedoch bestehen, macht aber zunächst keine Beschwerden, da die Viren inaktiv sind. Nach einiger Zeit kommt es dann zu ersten Veränderungen der Haut oder der Schleimhäute.

Die meisten HPV-Typen verursachen harmlose Erkrankungen, wie Warzen auf der Haut. Unter den Viren, die beim Geschlechtsverkehr übertragen werden, sind die Niedrigrisiko-Typen für Genitalwarzen verantwortlich, während die Hochrisiko-Typen Krebs an den Geschlechtsorganen (z. B. Gebärmutterhalskrebs) und am After hervorrufen können.

### Wie wird der Krankheitserreger übertragen?

Die Viren werden hauptsächlich durch direkten Hautkontakt oder indirekt über kontaminierte und gemeinsam benutzte Gegenstände (z. B. Zahnbürsten, Trinkgläser, Handtücher) übertragen. Bei den genitalen HPV-Typen spielt die sexuelle Übertragung durch ungeschützten Geschlechtsverkehr die größte Rolle. Außerdem können die Viren von der Mutter an das Neugeborene weitergegeben werden.

### Wie häufig kommt die Krankheit vor?

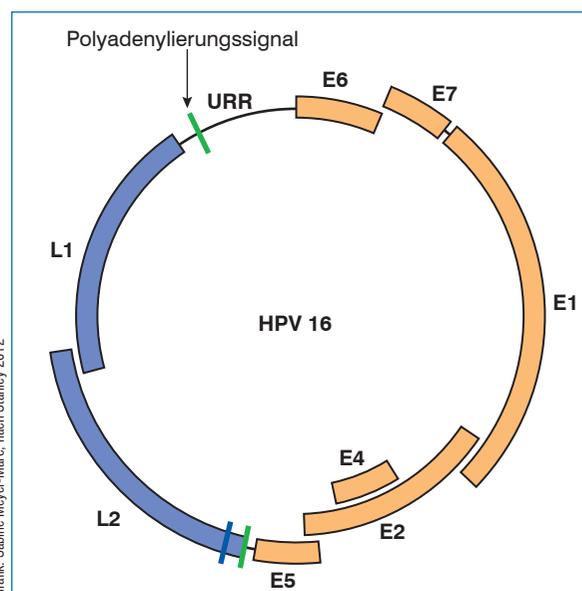
Mit weltweit 500 000 Erkrankungen und 250 000 Todesfällen jährlich ist Gebärmutterhalskrebs die zweithäufigste Krebsart nach Brustkrebs, insbesondere in den Entwicklungsländern. In Deutschland treten jährlich etwa 4600 Neuerkrankungen auf und etwa 1600 Frauen versterben daran. Die Krankheitshäufigkeit hängt vom Lebensalter ab. Frauen zwischen 35 und 55 Jahren sind besonders oft betroffen. Nach dem 60. Lebensjahr zeigt sich ein zweiter Häufigkeitsanstieg. Die Durchseuchung beginnt je nach HPV-Typ bereits bei Schulkindern, bei denen man harmlose Hautwarzen findet. Bei den sexuell übertragenen Typen hängt sie mit dem Beginn der sexuellen Aktivität zusammen.

### Wie wird die Krankheit behandelt?

Wird eine Vorstufe von Gebärmutterhalskrebs festgestellt, ist die wichtigste Behandlungsmaßnahme die Entfernung des betroffenen Gewebes. Das Verfahren wird als Konisation bezeichnet. Dabei wird Gewebe im Bereich des äußeren Muttermundes, in Form eines Kegels (Konus), entfernt. Wie tief und breit der Konus ist, hängt vom Lebensalter der Frau und dem Befund ab, der vor der Operation erhoben wurde.

### Gibt es eine Impfung?

Seit 2006 gibt es zwei Tot-Impfstoffe zur aktiven Immunisierung gegen HPV-Typen, die Gebärmutterhalskrebs hervorrufen können. In beiden Fällen handelt es sich um gentechnisch hergestellte L1-Proteine, die sich spontan zu leeren Kapsiden zusammenlagern. Die Gebilde, die mit den „echten“ Viren strukturell absolut identisch sind, werden als *virus-like particles* (VLP) bezeichnet. Sie provozieren eine effektive Immunreaktion gegen HPV, sind aber selbst nicht infektiös. Einer der beiden Impfstoffe (Handelsname Cervarix®) wird als bivalent bezeichnet, denn er besteht „nur“



3: Genomstruktur von HPV 16: Frühe Gene (E1–E7) codieren v.a. für Replikation und Transkription; Späte Gene (L1, L2) codieren für virale Struktur-Proteine; URR (Upstream regulatory region) enthält Promotor und Enhancer-Elemente sowie den Start der viralen Replikation.

Grafik: Sabine Meyer-Marc, nach Stanley 2012

aus VLP der HPV-Typen 16 und 18. Der andere Impfstoff (Handelsname Gardasil®) wird als tetravalent bezeichnet, denn er besteht zusätzlich zu den VLP der HPV-Typen 16 und 18 auch noch aus VLP der HPV-Typen 6 und 11. Damit schützt dieser Impfstoff auch noch vor Genitalwarzen.

Im Jahr 2014 hat die Ständige Impfkommission ein Herabsetzen des Impfalters für die Impfung gegen HPV empfohlen. Seitdem sollen Mädchen im Alter von 9–14 Jahren (statt bisher 12–17 Jahren) die HPV-Impfung bekommen. So sollen mehr Mädchen als bisher vor einer Infektion geschützt werden, bevor sie sexuell aktiv werden. Außerdem scheint es im jüngeren Alter zu einer stärkeren Immunreaktion zu kommen, sodass nur noch zwei statt bisher drei Impftermine erforderlich sind. Die bisherigen Impfstoffe hatten den Nachteil, dass sie nur gegen etwa 70 % der Fälle von Gebärmutterhalskrebs immunisieren, da die restlichen 30 % durch andere HPV-Typen verursacht werden. Dem soll ein neuer, nonovalenter Impfstoff abhelfen, der 2016 zugelassen wurde (Handelsname Gardasil 9®). Er enthält zusätzlich zu seinem Vorläufer VLP der HPV-Typen 31, 33, 45, 52 und 58. Damit sollen 90 % der Fälle von Gebärmutterhalskrebs verhindert werden.

### Was kann man sonst vorbeugend tun?

Die wichtigste, vorbeugende Maßnahme für Frauen ab dem 20. Lebensjahr ist der Pap-Test. Die Bezeichnung geht auf den amerikanisch-griechischen Arzt George Papanicolaou zurück, der den Test bereits in den 30er-Jahren des letzten Jahrhunderts entwickelt hatte. Zuerst werden Zellen von der Oberfläche des Gebärmuttermundes und vom Gebärmutterhalskanal mit einem Wattestäbchen abgenommen. Die so gewonnenen Zellen werden auf einem Objektträger ausgestrichen und mit dem Mikroskop betrachtet. Zellveränderungen werden nach einer fünfstufigen Skala eingeteilt. Als gefährlich eingestufte Veränderungen werden chirurgisch entfernt. Die Häufigkeit von Gebärmutterhalskrebs wurde durch der Einführung des Pap-Tests erheblich verringert. Die Sterblichkeit ging um zwei Drittel zurück.

### Was ist das biologisch-medizinisch Besondere an diesem Krankheitserreger?

Die Tatsache, dass Viren Krebs hervorrufen können, ist zwar schon seit über 100 Jahren bekannt, die Mehrzahl der Krebsviren wurde allerdings erst in der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts entdeckt. Inzwischen wird geschätzt, dass weltweit bis zu 15 % aller Krebserkrankungen durch Viren hervorgerufen werden.

Der Prozess der Krebsentstehung setzt voraus, dass sich die befallenen Zellen der Gebärmutterhalschleimhaut unbegrenzt vermehren. Dazu greifen die humanen Papillomviren mithilfe ihrer Gene E6 und E7, die verstärkt exprimiert werden, in verschiedene zelluläre Prozesse ein. Diese Gene werden als **virale Onkogene** bezeichnet. Das Genprodukt des Onkogens E6, das Protein E6, führt zum einen zu einer ungehemmten Zellteilung der Gebärmutterhalschleimhaut und zum anderen zu einer verminderten Fähigkeit der Zellen zum programmierten Zelltod (Apoptose). Dazu bindet das Protein E6 an das zelleigene Protein p53 und sorgt für dessen vorzeitigen Abbau. Das Protein p53 ist ein sog. Tumorsuppressor. Es verhindert die ungehemmte Zellteilung und startet

bei irreparabler Schädigung einer Zelle deren programmierten Zelltod. Kommt es durch die Bindung an E6 zu einem Mangel an p53, vermehren sich die Zellen der Gebärmutterhalschleimhaut unbegrenzt. Außerdem reichern sich Zellen mit DNA-Schäden an. Es kommt zu einer Wucherung von Zellen mit immer mehr genomischen Schäden.

Ein weiterer Wirkmechanismus von E6 besteht in der **Aktivierung der Telomerase** – ein Enzym, das die Telomere an den Enden der Chromosomen aufrecht erhält. Diese besonderen DNA-Sequenzen sorgen für eine längere Lebensdauer der Chromosomen. Normalerweise verkürzen sich die Telomere bei jeder Zellteilung, sodass die Zellen altern und irgendwann absterben. Durch die Aktivierung der Telomerase wird dieser Prozess unterbunden und die Zellen können sich unendlich vermehren.

Das Genprodukt des Onkogens E7, das Protein E7, bindet ebenfalls an einen Tumorsuppressor mit der Bezeichnung pRB. Dieses Protein hat die Funktion, den Durchlauf des Zellzyklus abzubremsen und dadurch das Zellwachstum zu verlangsamen. Das Molekül greift dazu am Übergang von der G1-Phase zur S-Phase in den Zellzyklus ein. Durch Bindung an das Protein E7 wird pRB inaktiviert und als Folge die DNA-Synthese vorzeitig eingeleitet.

Beide Proteine greifen zusätzlich am Übergang von der G2- zur M-Phase in den Zellzyklus ein. Sie stören den Aufbau des Spindelapparats für die Mitose. Folglich kommt es während der M-Phase zu vielfältigen strukturellen und numerischen chromosomalen Aberrationen. Beim Versuch, die gebrochenen Chromosomen zu reparieren, wird das gesamte HPV-Genom, oder Teile davon, in die zelluläre DNA integriert. Besonders häufig werden die beiden Onkogene E6 und E7 eingebaut – und zwar immer im Tandem. Anschließend werden sie, zusammen mit zellulären Genen, transkribiert – die Umwandlung der Gebärmutterhalszellen in Krebszellen verläuft noch schneller.

### Aufgaben

1. Erläutern Sie, weshalb nicht jede Infektion mit Humanen Papillomviren zu Krebs führt.
2. Begründen Sie, weshalb die Impfstoffe gegen HPV als Tot-Impfstoffe bezeichnet werden.
3. Erläutern Sie, weshalb einige HPV-Gene als Onkogene bezeichnet werden.

### Literatur

- Doorbar, J. u. a. (2016). Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Reviews in medical virology*, 25 (Suppl 1), S. 2–23
- Genzenmüller, T./Iftner, T. (2012). *Papillomviren des Menschen*. In: Suerbaum, S. u. a. (Hrsg.). *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*, S. 528–533. Berlin/Heidelberg
- Hillemann, P. (2016). Doppelter Paradigmenwechsel. *Deutsches Ärzteblatt*, 113 (7), S. A282–A285
- Le Ker, H. (2008). *Nobelpreis für den beharrlichen Zweifler*. Verfügbar unter: <http://www.spiegel.de/wissenschaft/mensch/krebsviren-forscher-zur-hausen-nobelpreis-fuer-den-beharrlichen-zweifler-a-582473.html>
- NN (2008). *Der Mann, der ein Medizin-Dogma zerstörte*. Verfügbar unter: <https://www.welt.de/wissenschaft/article2537376/Der-Mann-der-ein-Medizin-Dogma-zerstoerte.html>
- Ostersehl, D./Rippe, V. (2007). Drei Spritzen gegen Krebs. *UB*, 300, S. 37–44
- Stanley, M. A. (2012). Epithelial Cell Responses to Infection with Human Papillomavirus. *Clin. Microbiol. Rev.*, Vol. 25, Nr. 2, S. 215–222, doi: 10.1128/CMR.05028-11
- Trunk, M. J. u. a. (2005). Molekulare Pathogenese des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen. *Pathologe*, 26 (4), S. 283–290
- Zur Hausen, H. (2002). Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nature Reviews Cancer*, 2 (5), S. 342–350

# Ein Virus, das Party macht: Masernvirus

## Woher kommt die Bezeichnung des Krankheitserregers?

Die Bezeichnung des Virus leitet sich von den Masern, dem Namen der Krankheit, ab, das es hervorruft. Der Name wurde im 16. Jahrhundert aus dem Niederdeutschen übernommen (von *masel* bzw. *masala* = Geschwulst) und bezieht sich auf den typischen **Hautausschlag**, den alle an Masern-Erkrankten bekommen.

## Was weiß man über den Krankheitserreger?

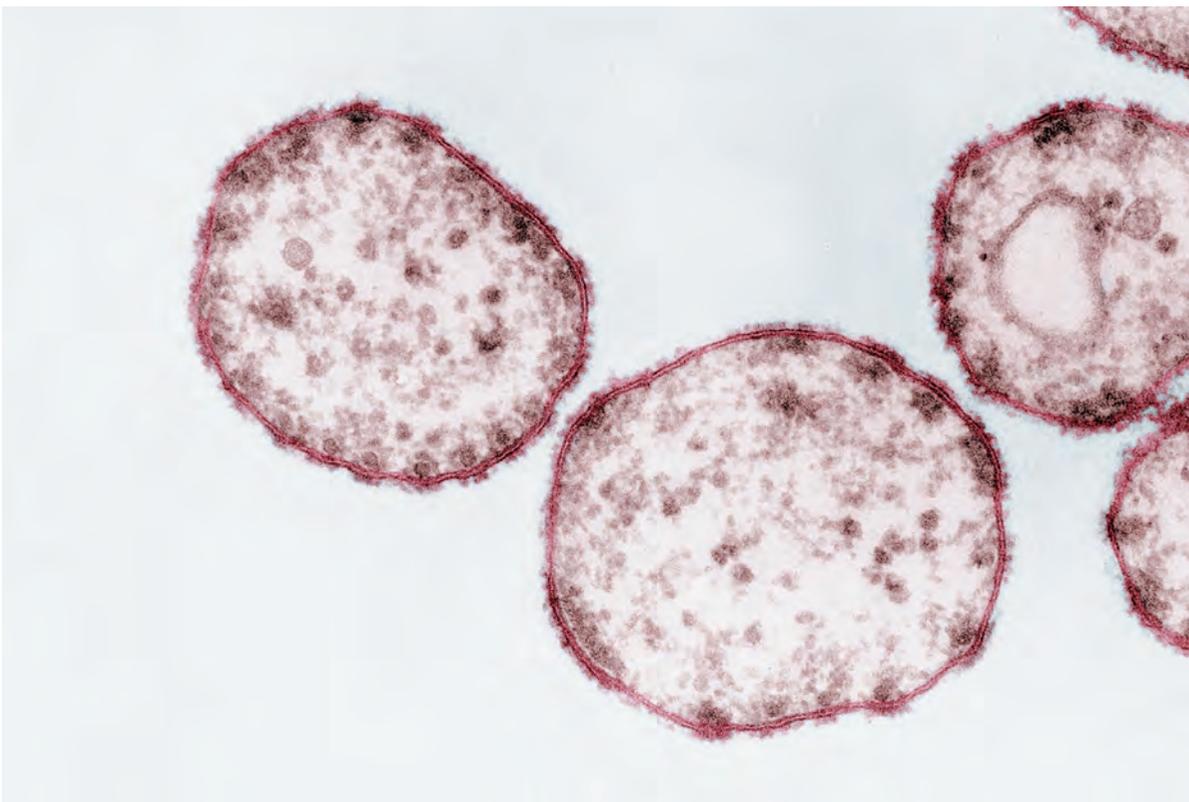
Das Masernvirus (**Abb. 1**) gehört zu den mittelgroßen Viren, mit einem Durchmesser von 100–250 nm. Im Inneren des Virus befindet sich eine einzelsträngige RNA negativer Polarität (Baltimore-Gruppe V), die über die gesamte Länge in ein Nukleokapsid verpackt ist (**Abb. 2**). Die Hülle des Virus bildet eine Membran, die von der Wirtszelle stammt. An diese Membran ist innen eine Matrix aus M-Proteinen angelagert. In die Membran sind das Fusions-Protein und das Hämagglutinin eingelagert, die beide die Verschmelzung mit der Wirtszelle ermöglichen.

**In Berlin häuften sich plötzlich die Masern: Von Anfang Oktober bis Ende Februar 2014 wurden 643 Fälle gemeldet – mehr als für das Jahr 2014 aus ganz Deutschland zusammen. Über die Hälfte der Infizierten waren Erwachsene. Das Robert-Koch-Institut (RKI) bezeichnete den Ausbruch als einen der größten seit Geltung des Infektionsschutzgesetzes aus dem Jahr 2001. Zwar begann der Ausbruch zunächst unter Asylbewerbern aus Bosnien-Herzegowina und Serbien, aber bereits nach wenigen Wochen hatte die Epidemie auf die Berliner Bevölkerung übergegriffen. Als Grund nannte das RKI fehlenden Impfschutz, der trotz vielfältiger Angebote nicht angenommen wurde. Von 335 befragten Patienten gaben fast 90 % an, nicht geimpft zu sein.**

Das Virus dringt über die Atemwege in den Körper ein und vermehrt sich in den lokalen Lymphknoten. Von dort aus erfolgt die weitere Ausbreitung in die äußeren Zellschichten der Atemwege und der Haut.

## Was sind die Krankheitssymptome?

Die Krankheit verläuft in zwei Phasen: Nach einer Inkubationszeit von 10–14 Tagen kommt es zunächst zu einem



1: Transmissionselektronenmikroskopische Aufnahme von Masernviren

etwa viertägigen Vorstadium der Masern, das als Prodromalstadium bezeichnet wird (von gr. *pródromos* = Vorläufer). Es kommt zu unspezifischen Symptomen wie Schnupfen, Husten, Fieber und Bindehautentzündung. Das einzige Masern-typische Symptom sind kalkspritzerartige, weißliche Flecken an der Mundschleimhaut, die als Koplik-Flecken bezeichnet werden. Am dritten bis siebten Tag nach Auftreten dieser Symptome beginnt die zweite Phase der Krankheit mit dem für Masern so typischen Ausschlag, dem Masernexanthem (Abb. 3). Der Ausschlag aus roten Hautflecken beginnt hinter den Ohren und breitet sich in ein bis zwei Tagen über den ganzen Körper aus. Nach weiteren ein bis zwei Tagen gehen Schnupfen und Fieber zurück. Der Ausschlag bleibt aber bis zu zehn Tage bestehen. In der Regel bilden sich alle Symptome von selbst zurück.

In seltenen Fällen kann es allerdings zu Komplikationen kommen, da eine Masern-Infektion eine vorübergehende Immunschwäche von etwa sechs Wochen zur Folge hat. Dadurch kann es zu sog. bakteriellen Superinfektionen kommen, die Mittelohrentzündung, Bronchitis, Lungenentzündung oder Durchfall hervorrufen.

Besonders gefürchtet ist die postinfektiöse Enzephalitis, eine Gehirnentzündung, die sich kurz nach dem Auftreten des Ausschlags bei etwa 0,1 % der Infizierten entwickelt. Die Symptome reichen von Kopfschmerzen und Fieber, über Bewusstseinsstörungen, bis hin zum Koma. Bei 20–30% der Betroffenen kommt es zu Langzeitschä-

den im Gehirn, bei 10–20% endet die Krankheit tödlich. Eine sehr seltene Spätkomplikation ist die subakute, sklerosierende Panenzephalitis (SSPE). Sie tritt erst nach 5–10 Jahren nach den Masern auf und endet – da es keine ursächliche Behandlung gibt – immer tödlich.

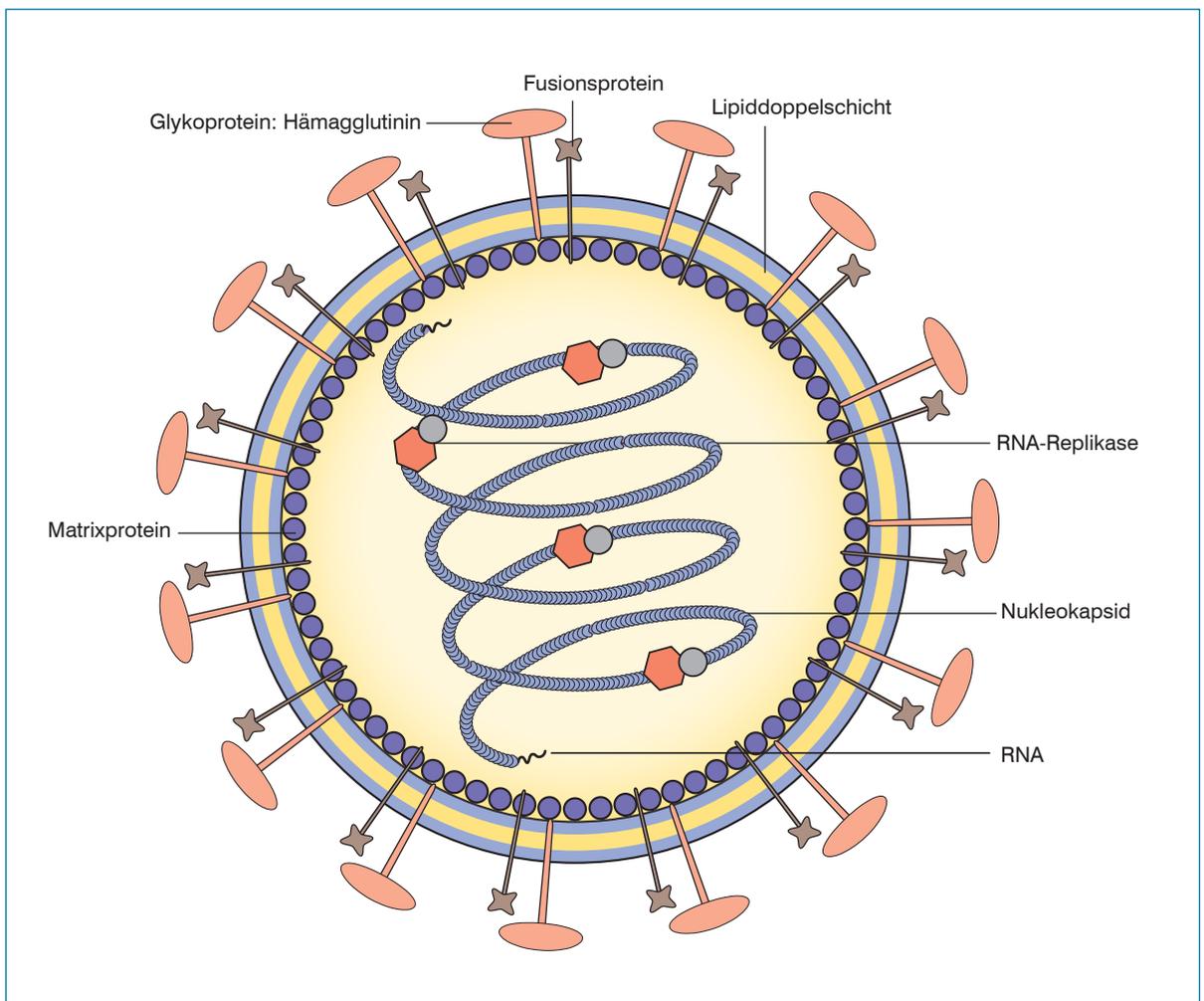
### Wie wird der Krankheitserreger übertragen?

Das Virus ist hochansteckend. Die Übertragung erfolgt durch direkten Kontakt oder durch Tröpfcheninfektion. Nicht immune Personen werden zu 100% angesteckt und entwickeln die Krankheit. Die Ausscheidung des Virus beginnt etwa fünf Tage vor dem Ausbruch des Ausschlags und hält bis vier Tage danach an.

### Wie häufig kommt die Krankheit vor?

Das Virus ist weltweit verbreitet. Obwohl sich die WHO bis zum Jahr 2020 die Ausrottung der Masern zum Ziel gesetzt hat, kommt es jährlich zu über drei Millionen Infektionen mit über 700 000 Todesfällen, vor allem in Afrika. Durch die Einführung der Masernimpfung ist in den westlichen Ländern die Zahl der Masernerkrankungen, sowie deren Komplikationen, drastisch zurückgegangen. Allerdings führt Impfmüdigkeit immer wieder zu Ausbrüchen.

2: Aufbau des Masernvirus im Querschnitt



Grafik: Sabine Meyer-Marc, nach Moss/Giffin 2012

## Wie wird die Krankheit behandelt?

Die einzige Behandlungsmaßnahme ist Bettruhe. Eine antivirale Therapie gibt es nicht. Sollte es zu bakteriellen Superinfektionen kommen, kann eine Behandlung mit Antibiotika angeraten werden.

## Gibt es eine Impfung?

Gegen Masern steht ein Lebendimpfstoff aus abgeschwächten Masernviren zur Verfügung. Die Ständige Impfkommission empfiehlt die Erstimpfung im Alter von 11 bis 14 Monaten und eine Zweitimpfung im Alter von 15 bis 23 Monaten, wobei zwischen den beiden Impfungen vier bis sechs Wochen liegen sollten. Es gibt einen Monoimpfstoff, der ausschließlich Masernviren enthält, sowie einen Kombinationsimpfstoff, der zusätzlich Mumps- und Rötelnviren enthält. Solche Kombinationsimpfstoffe wurden entwickelt, um die Zahl der Impfungen bei Kindern gering zu halten. Sie sollen ebenso verträglich sein wie die Monoimpfstoffe. Die durch die Impfung hervorgerufene Immunität gilt als sehr dauerhaft.

## Was kann man sonst vorbeugend tun?

Die einzige vorbeugende Maßnahme für Menschen, die nicht gegen Masern geimpft sind oder die keine Masernerkrankung durchgemacht haben, besteht darin, die Ansteckung zu vermeiden. Sie sollten daher jeglichen Kontakt mit akut Erkrankten meiden. Umgekehrt gilt, dass akut Erkrankte den Kontakt mit Menschen, die nicht gegen Masern geimpft sind oder die keine Masernerkrankung durchgemacht haben, nicht nur meiden sollten, sondern per Gesetz müssen (z. B. Besuchsverbot in Kindertagesstätten oder Schulen).

Ist jemand nicht geimpft, hat keine Masernerkrankung durchgemacht und steckt sich an, gibt es die Möglichkeit der postexpositionellen Immunisierung innerhalb von drei Tagen nach der Ansteckung. Für Abwehrgeschwächte und chronisch kranke Kinder steht außerdem eine passive Immunisierung innerhalb von zwei bis drei Tagen nach der Ansteckung zur Verfügung.

## Was ist das biologisch-medizinisch Besondere an diesem Krankheitserreger?

Die Masern könnten weltweit eliminiert werden. Und genau das hat sich die WHO bis zum Jahr 2020 zum Ziel gesetzt. Auch die Voraussetzungen dafür sind klar: über 95 % aller Kinder und Erwachsenen müssten zweifach geimpft sein. Aber diese Quote wird in Deutschland nicht erreicht. Laut Daten der Kassenärztlichen Vereinigungen aus dem Jahr 2014 sind nur rund 87 % der 15 Monate alten Kinder einmal und rund 71 % der Zweijährigen zweimal gegen Masern geimpft worden.

Als einer der Gründe für die zu geringen Impfquoten wird Impfmüdigkeit angegeben. Ursache sei häufig ein mangelndes Bewusstsein für die Gefährlichkeit von Infektionskrankheiten. Es ist normal geworden, dass diese Krankheiten beherrscht werden können. Dadurch wird den seltenen Impfkomplicationen ein weitaus höherer Stellen-

Foto: Mike Byth/Wikimedia Commons, public domain



wert beigemessen als dem Schutz. Das führt zu einer mangelnden Akzeptanz von Impfungen.

Manchen Menschen halten Impfungen für ebenso gefährlich wie eine Virusinfektion, obwohl Zahlen das Gegenteil besagen. Während laut WHO jedes Jahr immer noch etwa 1,5 Millionen Kinder an Krankheiten sterben, gegen die eigentlich Impfungen existieren, gibt es für Todesfälle, die durch Impfungen ausgelöst wurden, keine fundierten Belege. Trotz der Tatsache, dass Impfstoffe weitgehend sicher sind, äußerten 2014 25 % der Teilnehmer einer Befragung der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BzgA) Vorbehalte gegen Impfungen. Eher ablehnend äußerten sich 6 %.

Anstatt einer Impfung wird von einigen Eltern der Besuch einer Masernparty vorgezogen. Hier treffen sich Eltern mit ihren noch gesunden und ungeimpften Kindern mit denjenigen, die an Masern erkrankt sind. Die ungeimpften Kinder sollen sich bei den Erkrankten anstecken und auf diese Weise eine natürliche Immunität erwerben. Die durchgemachte Maserninfektion soll einen längerfristigen Schutz vor Masern gewährleisten und die vermuteten Schäden durch eine Masernimpfung vermeiden.

## Aufgaben

1. Begründen Sie, weshalb das Virus eine RNA-abhängige RNA-Polymerase enthält.
2. Erläutern Sie, weshalb die Impfung mit abgeschwächten Masernviren als aktive Immunisierung bezeichnet wird und was sie von einer passiven Immunisierung unterscheidet.

## Literatur

- Heinemann, P. (2016). Das unlösbare Problem mit den Märchen der Impfgegner. *Die Welt*, 21.03.2016
- Henke-Gendo, C. (2012). *Masernvirus*. In: Suerbaum, S. u. a. (Hrsg.): *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*, S. 482–485. Berlin/Heidelberg
- Moss, W. J./Griffin, D. E. (2012). Measles. *Lancet*, Vol. 379, Nr. 9811, S. 153–164
- Robert-Koch-Institut (Hrsg.) (2014). *Masern*. RKI-Ratgeber für Ärzte. o. O. (Berlin). Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_Masern.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Masern.html)
- Robert-Koch-Institut (Hrsg.) (2015). Überblick über die Epidemiologie der Masern in 2014 und aktuelle Situation in 2015 in Deutschland. *Epidemiologisches Bulletin*, Heft 10, S. 69–74  
<https://www.psiram.com/ge/index.php/Masernparty>  
<http://www.experto.de/gesundheit/kinder-jugend-gesundheits/masern-nehmen-zu-sind-masernpartys-sinnvoll.html>

3: Das Masernexanthem

# Einige bleiben verschont: Norovirus

**06. Februar 2012 – Auf drei Kreuzfahrtschiffen vor der Küste der USA sind Passagiere am Norovirus erkrankt. Am Samstag habe die „Voyager of the Seas“ den Hafen von New Orleans wegen der Krankheitsfälle einige Stunden später als geplant verlassen, sagte ein Sprecher der zuständigen Behörde. Rund 200 der knapp 3000 Passagiere hätten sich mit dem Erbrechen und Durchfall verursachenden Erreger angesteckt. Zuvor war das Norovirus bereits auf den Kreuzfahrtschiffen „Ruby Princess“ und „Crown Princess“ vor der Küste von Florida aufgetreten. Die Weiterfahrt der Schiffe verzögerte sich, da beide einer Spezial-Reinigung unterzogen wurden.**

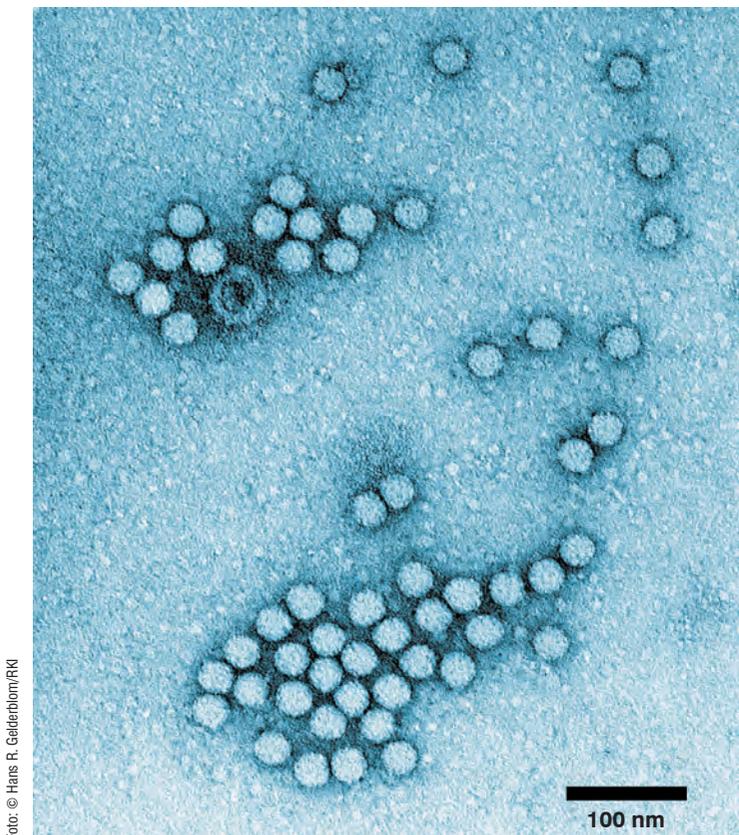


Foto: © Hans R. Gelderblom/RKI

1: Noroviren in einer Transmissionselektrenmikroskopischen Aufnahme

## Woher kommt die Bezeichnung des Krankheitserregers?

Die Bezeichnung Norovirus gibt es erst seit 2002. Die frühere Bezeichnung Norwalk-Virus geht auf den Ausbruch einer akuten „Darmgrippe“ (Gastroenteritis) in einer Grundschule in Norwalk, Ohio (USA), im Jahr 1968 zurück. 1972 wurde das neue Virus erstmals elektronenmikroskopisch in Stuhlproben identifiziert.

## Was weiß man über den Krankheitserreger?

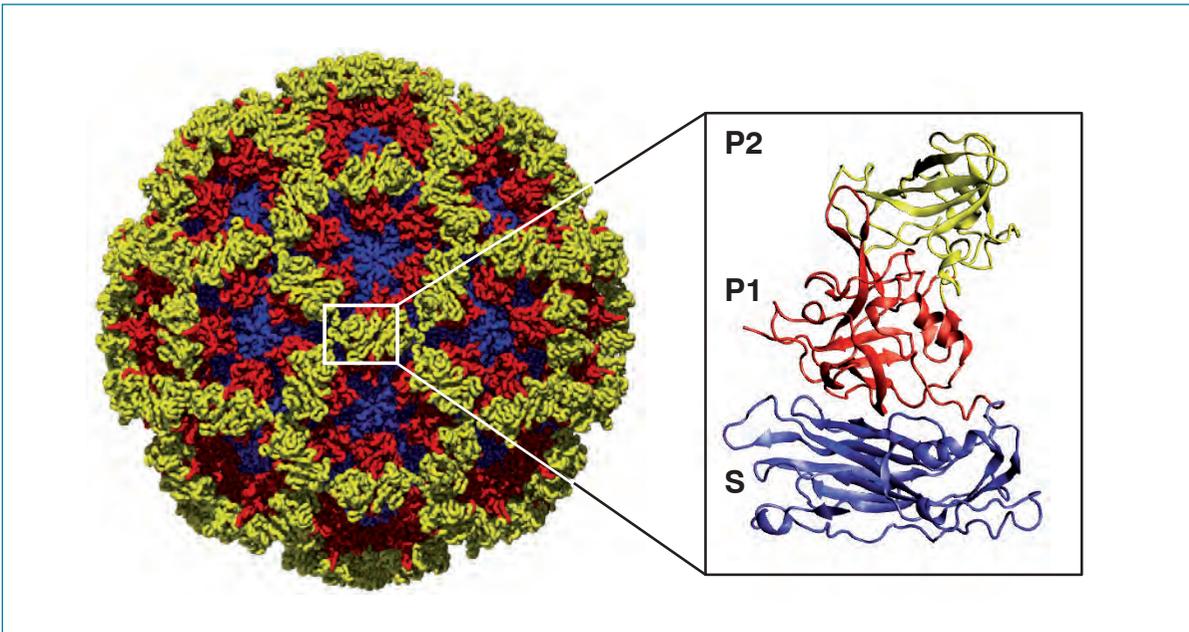
Mit etwa 30 nm Durchmesser gehört der Erreger zu den kleinsten Viren (**Abb. 1**). Er besteht aus einer kurzen, einzelsträngigen RNA mit positiver Polarität (Baltimore-Gruppe IV), die lediglich von einem Kapsid umgeben ist. Das Kapsid besteht aus 180 Molekülen des Kapsidproteins. Es verleiht dem Virus nicht nur eine charakteristische Oberfläche, sondern ist vor allem für dessen Zellspezifität verantwortlich. Das Protein ist aus drei Domänen aufgebaut (**Abb. 2**). Mit einem Teil der äußeren Domäne (P2) bindet das Virus an Rezeptoren der Zielzellen.

Die Viren befallen bevorzugt **Schleimhautzellen des Dünndarms**, die sich an der Spitze von Darmzotten befinden. Diese Zellen exprimieren an ihrer Zelloberfläche Blutgruppenantigene. Es handelt sich um Glykoproteine und Glykolipide, die in die Zellmembran integriert sind und an ihrer Außenseite Seitenketten aus Kohlenhydraten tragen, an die die Viren mit einem Teil der P2-Domäne ihres Kapsidproteins binden.

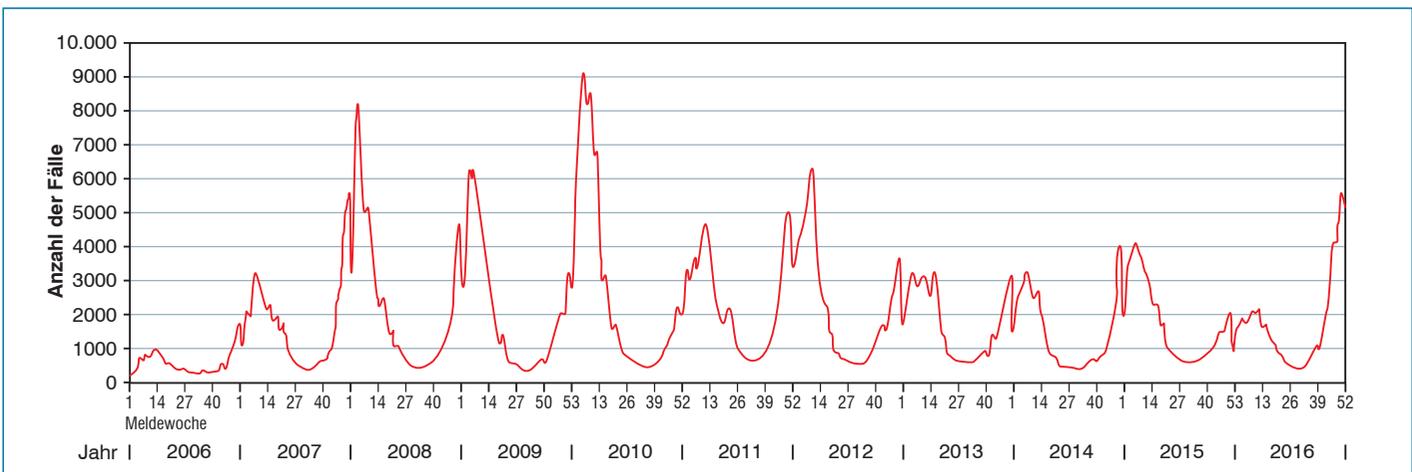
Die Viren vermehren sich im Zytoplasma der Schleimhautzellen mit großer Geschwindigkeit, da von der Viren-RNA nicht nur komplette Kopien (genomische RNAs), sondern auch Teilkopien (subgenomische RNAs) erzeugt werden. Sie enthalten nur das Gen für das Kapsid und ein weiteres Gen, das für die Virusvermehrung essenziell ist.

Noroviren zeichnen sich durch eine große genetische Variabilität aus. Anhand von Sequenzunterschieden der RNA unterteilt man fünf Genogruppen und weitere Subgruppen. Die Variabilität hat zwei Ursachen: Mutationen, die sich bei der Replikation der RNA ereignen, werden nicht repariert, da die RNA-abhängige RNA-Polymerase (im Gegensatz zu DNA-Polymerasen) über diese Funktion nicht verfügt. Dieses Phänomen wird als **Antigen-drift** bezeichnet. Wird eine Zelle von Viren verschiedener Geno- und Subgruppen gleichzeitig befallen, können durch Rekombination Gene zwischen ihren RNAs ausgetauscht werden. Dieses Phänomen wird als **Antigen-shift** bezeichnet. Folglich ist permanent mit neuen Virusvarianten zu rechnen – ähnlich wie bei Grippeviren.

Die Variabilität ist vor allem im Kapsidprotein ungleichmäßig verteilt: Während die S-Domäne hochkonserviert ist, zeigt sich die P2-Domäne als hypervariabel. Die unterschiedlichen Evolutionsgeschwindigkeiten sind vermutlich ein Ergebnis des Selektionsdrucks, den das Immunsystem auf die Viren ausübt. Die während einer Infektion hergestellten Antikörper würden beim nächsten Mal verhindern, dass die Viren in die Schleimhautzellen eindringen. Da es aber auch eine große Vielfalt von Blutgruppenantigenen gibt, finden mutierte Viren immer wieder neue Bindungsstellen, über die sie in die Zellen gelangen.



2: Modell des Kapsids (links) und eines Kapsid-Proteins (rechts) des Norovirus



3: Laborbestätigte Norovirus-Gastroenteritiden (2006–2016)

### Was sind die Krankheitssymptome?

Noroviren verursachen eine Magen-Darmentzündung (Gastroenteritis). Nach einer sehr kurzen Inkubationszeit von wenigen Stunden kommt es zunächst zu Übelkeit und Darmkrämpfen, gefolgt von schwallartigem Erbrechen und starken, nicht blutenden Durchfällen. Der damit verbundene Flüssigkeits- und Mineralstoffverlust kann zu weiteren Komplikationen führen, wie z. B. Herzrhythmusstörungen. Außerdem treten die typischen Symptome einer Vireninfektion, wie Kopf-, Muskelschmerzen und Fieber auf. Manchmal äußert sich die Infektion auch nur in Erbrechen oder Durchfällen. Aufgrund der schnellen Vermehrung der Viren und deren Ausscheidung mit dem Stuhl ist nach zwei bis drei Tagen alles überstanden.

entstehen, übertragen. Auch eine Übertragung von Mensch zu Mensch tritt auf. Die Viruskonzentrationen in Erbrochenem und im Stuhl sind hoch. Nach einer abgeklungenen Darmgrippe können die Viren noch ein bis zwei weitere Wochen ausgeschieden werden. Gleichzeitig reicht eine sehr niedrige, minimale Dosis von 10–100 Viruspartikeln aus, um sich zu infizieren.

### Wie wird der Krankheitserreger übertragen?

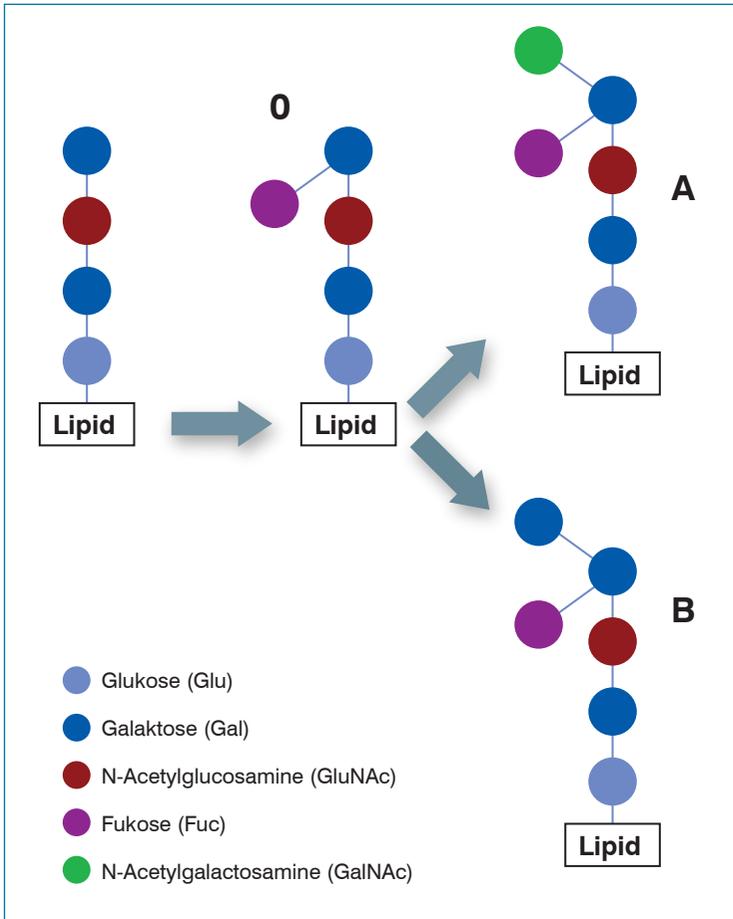
Noroviren werden entweder über kontaminierte Nahrungsmittel, Trinkwasser und Gegenstände (fäkal-oral) oder über virushaltige Tröpfchen, die beim Erbrechen

### Wie häufig kommt die Krankheit vor?

Noroviren sind weltweit verbreitet und die wichtigste Ursache von lokalen Epidemien. Die Infektionen kommen in allen Altersstufen und über das gesamte Jahr vor, mit einer deutlichen Häufung in den Wintermonaten (Abb. 3).

### Wie wird die Krankheit behandelt?

Die Krankheit kann nur symptomatisch behandelt werden. Am wichtigsten ist es, die Flüssigkeits- und Mineralstoffverluste auszugleichen.



Grafik: Sabine Meyer-Marc, nach „Biochemistry of ABO-Groups“, Dr. Avinash Deo (WordPress 2012)

4: Biosynthese der ABO-Blutgruppenantigene

**Gibt es eine Impfung?**

Es ist kein Impfstoff verfügbar.

**Was kann man sonst vorbeugend tun?**

Noroviren sind hochinfektiös und extrem umweltstabil. Gegenüber herkömmlichen Reinigungs- und Desinfektionsmitteln sind sie ziemlich unempfindlich. Die einzige Maßnahme, die nachweislich das Risiko einer Infektion mindert, ist regelmäßiges und gründliches Händewaschen.

**Was ist das biologisch-medizinisch Besondere an diesem Krankheitserreger?**

Bei Noroviren gibt es ein Phänomen, das so bei keinem anderen Krankheitserreger vorkommt: etwa 20 % der Menschheit sind vor Norovirus-Infektionen natürlicherweise geschützt! Die Viren können bei diesen Menschen

nicht in die Schleimhautzellen des Dünndarms eindringen, da es kein Rezeptormolekül gibt. Rezeptormoleküle für Noroviren sind Blutgruppenantigene des ABO-Systems. Es handelt sich um Kohlenhydrate, die enzymatisch in zwei Schritten an Glykoproteine und Glykolipide in der Zellmembran angefügt werden (Abb. 4):

- (1) Im ersten Schritt wird an ein Vorläufermolekül Fucose angefügt. Diese Reaktion wird durch das Enzym Fucosyltransferase 2 katalysiert. Menschen mit dieser Kohlenhydratkette haben die Blutgruppe 0.
- (2) Im zweiten Schritt wird entweder N-Acetylgalactosamin oder Galactose angefügt. Menschen mit diesen Kohlenhydratketten haben die Blutgruppe A und B.

Bei Menschen, die vor Norovirus-Infektionen geschützt sind, produzieren die Schleimhautzellen keine Blutgruppenantigene. Ursache sind verschiedene Mutationen im Gen für das Enzym Fucosyltransferase 2. Am häufigsten ist die Nonsense-Mutation G428A, die im Gen ein Stoppcodon erzeugt. Menschen mit dieser Mutation werden überhaupt nicht infiziert. In Asien kommt eine Missense-Mutation (A385T) vor, die zu einer reduzierten Enzymaktivität führt. Menschen mit dieser Mutation werden seltener infiziert.

**Aufgaben**

- 1. Begründen Sie, weshalb das Fehlen einer Hüllmembran aus Lipiden Noroviren ziemlich unempfindlich gegenüber herkömmlichen Reinigungs- und Desinfektionsmitteln macht.
- 2. Erörtern Sie, weshalb es schwierig ist, einen Impfstoff gegen Noroviren zu entwickeln.
- 3. Leiten Sie aus dem Lebenszyklus des Virus ab, wie seine Vermehrung gehemmt werden könnte.

**Literatur**

Berndt, C. (2012). Wie man sich Noroviren am besten vom Leib hält. *Süddeutsche Zeitung*, 21.02.2012

Glass, R.I. u.a. (2009). Norovirus gastroenteritis. *NEJM*, 361, S. 1776–1785

Henke-Gendo, C. (2012). *Virale Gastroenteritiserreger*. In: Suerbaum, S. u.a. (Hrsg.). *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*, S. 503–507. Berlin/Heidelberg

Koch, J. u.a. (2006). Norovirusinfektionen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz*, 49 (3), S. 296–309

Lopman, B. u.a. (2008). The evolution of norovirus, the „gastic flu“. *PLoS Medicine*, 5 (2), e42

RKI (2011). *Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2011*. Verfügbar unter: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch\\_2011.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2011.pdf?__blob=publicationFile)

RKI (2016). *Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2016*. Verfügbar unter: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch\\_2016.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2016.pdf?__blob=publicationFile)

Rydell, G.E. u.a. (2011). Susceptibility to winter vomiting disease: a sweet matter. *Reviews in medical virology*, 21 (6), S. 370–382

Thorne, L.G./Goodfellow, I.G. (2014). Norovirus gene expression and replication. *Journal of General Virology*, 95 (2), S. 278–291

# Wie ein Virus das Verhalten ändert: Tollwutvirus

Von Reisenden wird die Gefahr meist unterschätzt: der Kontakt zu einem mit Tollwut infizierten, streunenden Hund im Urlaubsland. Für eine Infektion muss man nicht gebissen oder gewickelt werden, es reicht schon, wenn der Hund die Hände ableckt und das Virus danach mit den Fingern in den Mund gelangt.

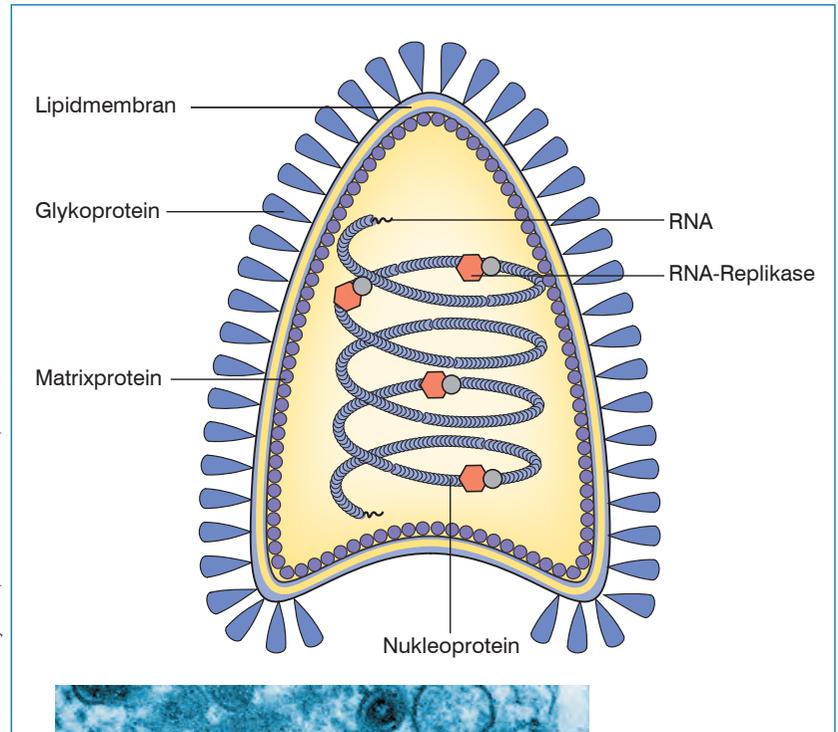
## Woher kommt die Bezeichnung des Krankheitserregers?

Die Bezeichnung Tollwutvirus, auch Rabiesvirus genannt, ist von der Krankheit abgeleitet, die das Virus hervorruft: die Tollwut – eine akute, lebensbedrohliche **Gehirnentzündung**, die immer tödlich verläuft. Sie wird fast ausschließlich von infizierten Tieren übertragen, vor allem von Hunden. Bis ins 19. Jahrhundert wurde die Krankheit daher als „Hundswut“ bezeichnet.

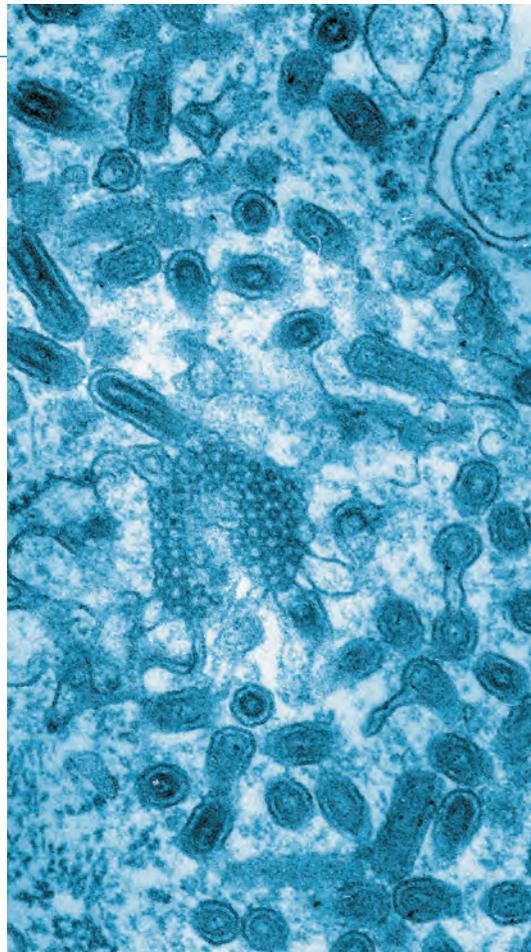
## Was weiß man über den Krankheitserreger?

Das Tollwutvirus gehört zu den RNA-Viren. Es besitzt eine einzelsträngige RNA mit negativer Polarität (Baltimore-Gruppe V). Für die Virenvermehrung, ausgehend von der Virus-RNA, muss also zunächst ein Strang mit positiver Polarität transkribiert werden. Die gesamte RNA bildet, zusammen mit einem Nukleoprotein, einen Komplex (**Abb. 1**). Die Virus-RNA besteht aus nur fünf Genen, die für die folgenden Proteine kodieren: das Nukleoprotein (N), das L-Protein (L = *large protein*) und P-Protein (P = Phosphoprotein, als Cofaktor), die zusammen die virale RNA-abhängige RNA-Polymerase (RNA-Replikase) bilden, ein Matrixprotein (M) für das Kapsid und ein Glykoprotein (G), das beim Verlassen der Wirtszelle in die Zellmembran eingebaut wird. Das gesamte, geschossähnliche Gebilde hat eine Länge von etwa 180 nm und einen Durchmesser von etwa 75 nm.

Tollwutviren befallen zwar das Gehirn, dringen aber hauptsächlich über Bisswunden von infizierten Hunden in den Körper ein. Der Biss muss bis ins Muskelgewebe erfolgen, damit die Viren über die motorischen Endplatten an den Muskelfasern in die Motoneurone eindringen können. Dort binden sie an Rezeptoren in der Nervenzellmembran und werden durch rezeptorvermittelte Endozytose aufgenommen. Über die Axone der Motoneuronen wandern sie bis zum Soma der Nervenzellen, wo die Virusvermehrung stattfindet (**Abb. 2**). Dabei verbleiben die Viren innerhalb der gebildeten Endosomen, die nach ihrem Entdecker als **Negri-Körperchen** bezeichnet werden. Die Vermehrung findet innerhalb dieser Einschlüsse statt. Die neuen Viren dringen in weitere Nervenzellen ein und

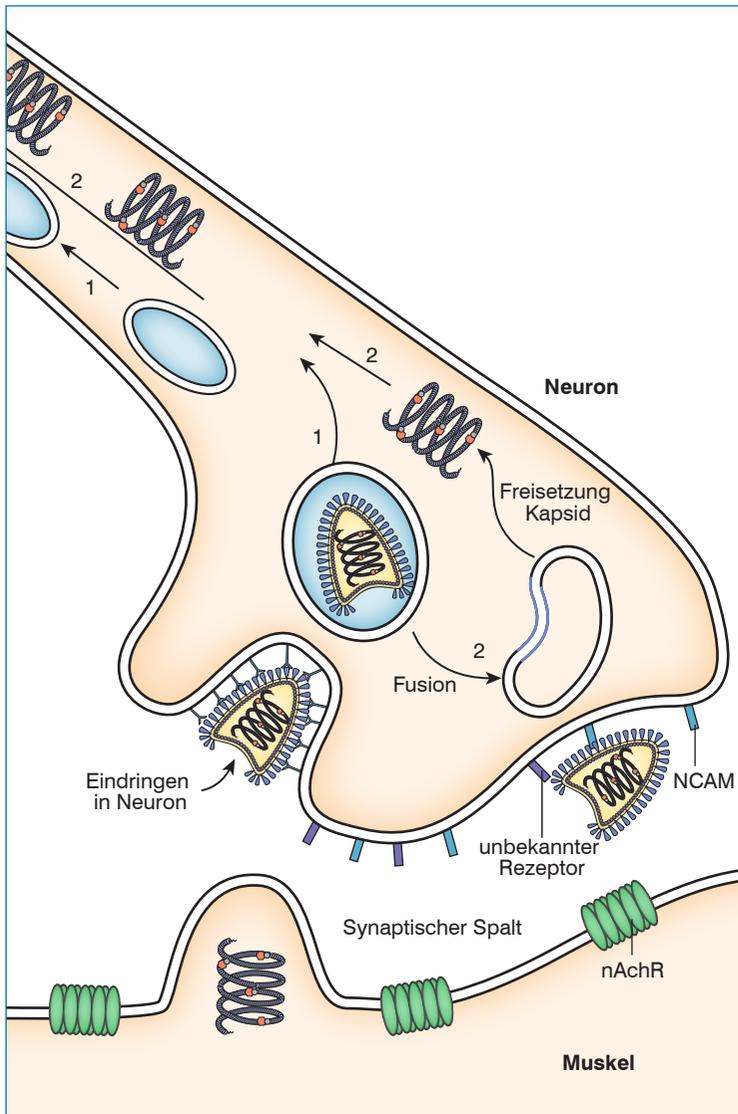


Grafik: Sabine Meyer-Marc, verändert nach Moomoon/shutterstock.com



1: (a) Aufbau und (b) Elektronenmikroskopische Aufnahme des Tollwutvirus

Foto: © Hans R. Gelderblom/RKI



Grafik: Sabine Meyer-Marc, nach Schnell u. a. 2010

2: Eindringen von Tollwutviren in eine Nervenzelle und Transport über das Axon

gelangen auf diese Weise bis ins Gehirn. Vom Gehirn aus wandern sie über sensorische oder vegetative Nervenfasern in andere Organe, u. a. in die Mundspeicheldrüsen.

### Was sind die Krankheitssymptome?

Die Krankheit tritt in zwei verschiedenen Varianten auf: der **klassischen** („wütenden“) Form und der **paralytischen** („stummen“) Form. Die ersten Anzeichen einer Infektion können sehr unspezifisch sein, wie Fieber, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Hinzu kommen Unruhe oder Ängstlichkeit. Die ersten, für eine Tollwut typischen Symptome sind Juckreiz, Schmerzen und Empfindungsstörungen in der Umgebung des Bisses.

Zu etwa 80 % tritt die Krankheit in Form der sog. „wilden Wut“ auf. Es kommt zu einer Gehirnentzündung (Enzephalitis) mit Symptomen wie Verwirrtheit, Halluzinationen, Kampflust und Krampfanfällen, die sich mit unauffälligen Phasen abwechseln. Häufig zeigen sich Fehlfunktionen des sympathischen Nervensystems: übermäßige Speichel-

produktion, Gänsehaut und Herzrhythmusstörungen. Im weiteren Verlauf kommt es zu fehlgesteuerten Schutzreflexen der Atemwege (Hustenreflex, Würgereflex). Trinken führt dann zu unwillkürlichen und schmerzhaften Kontraktionen des Zwerchfells, sowie der Atem- und Schluckmuskulatur. Die Patienten entwickeln eine krankhafte Wasserangst (Hydrophobie). Wenn gleichzeitig übermäßig viel Speichel gebildet wird, der nicht verschluckt werden kann, bildet sich Schaum vor dem Mund. Die Krankheit schreitet schnell voran und führt innerhalb von wenigen Tagen zu Koma und Tod.

Zu etwa 20 % tritt die Krankheit in der paralytischen Form auf. An dem Körperteil, an dem der Biss erfolgte, setzt eine Muskelschwäche ein, gefolgt von einer schlaffen Lähmung, die schnell fortschreitet und schließlich zu einer kompletten Lähmung aller vier Extremitäten und der Gesichtsmuskeln führt. Die Schließmuskeln von Mastdarm und Blase sind ebenfalls betroffen. Die Krankheit verläuft einige Tage länger als bei der klassischen Form, führt aber zu Organversagen und letztlich zum Tod.

### Wie wird der Krankheitserreger übertragen?

Weltweit werden die Viren vor allem durch Hunde übertragen, nur in den USA sind es vorwiegend Fledermäuse. Die Viren sind im Speichel tollwütiger Tiere vorhanden und werden durch einen Biss oder eine Kratzwunde weitergegeben.

### Wie häufig kommt die Krankheit vor?

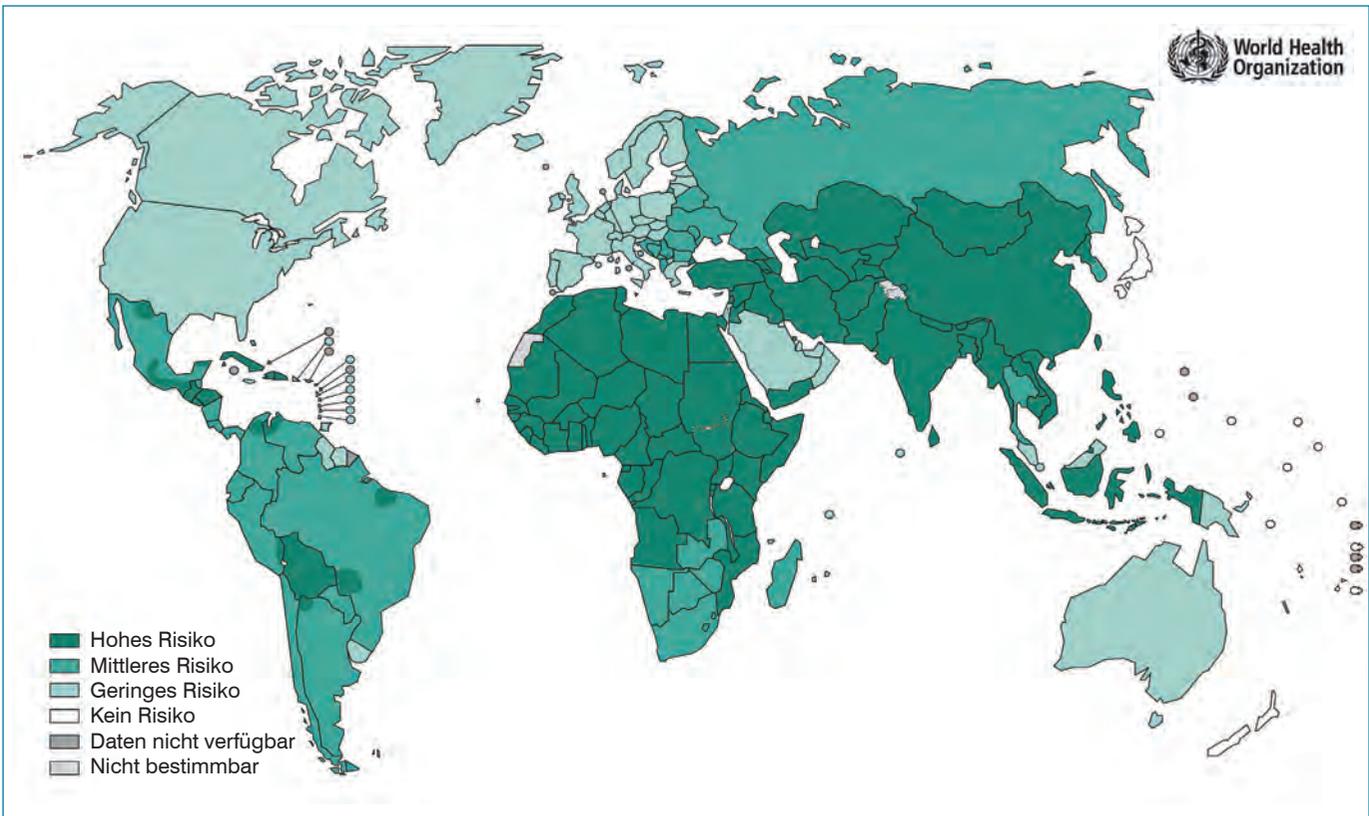
Die WHO schätzt, dass mehr als 2,5 Milliarden Menschen in über 100 Ländern einem Tollwutrisiko ausgesetzt sind, allerdings in unterschiedlichem Ausmaß (Abb. 3). Die Zahl der jährlichen Todesfälle beträgt weltweit 60 000, 40 % davon sind Kinder. Die meisten Tollwutfälle sind aus Indien bekannt, die durch Bisse freilaufender Hunde verursacht werden. Etwa 20 000 Menschen jährlich sind davon betroffen. Nach dem Zweiten Weltkrieg hatte sich in Mitteleuropa die Tollwut unter Füchsen ausgebreitet. Durch die flächendeckende Ausbringung vom Impfködern konnte die Wildtollwut in Deutschland und anderen europäischen Ländern erfolgreich bekämpft werden. Seit 2008 gilt Deutschland als tollwutfrei.

### Wie wird die Krankheit behandelt?

Es gibt keine Behandlungsmöglichkeiten. Experimente mit antiviralen Medikamenten verliefen erfolglos.

### Gibt es eine Impfung?

Der Impfstoff besteht aus inaktivierten Tollwutviren, die keine Krankheit, aber eine spezifische Immunreaktion gegen die Viren auslösen. Die Grundimmunisierung erfolgt mit drei Einzeldosen im Abstand von zuerst einer Woche und



Gratik: Distribution of risk levels for humans contacting rabies, worldwide, 2013, © World Health Organization (WHO)

anschließend drei bis vier Wochen. Nach Abschluss der Grundimmunisierung sollte gemessen werden, ob sich ausreichend Antikörper gebildet haben. Ist der Spiegel zu niedrig, muss eine weitere Viren-Dosis injiziert werden. Wenn der Impfschutz über mehrere Jahre aufrechterhalten werden soll, sind Auffrischungsimpfungen ein Jahr nach der ersten Impfung und dann jeweils nach fünf Jahren erforderlich. Da die Krankheit – im Gegensatz zum kurzen Krankheitsverlauf – eine sehr lange Inkubationszeit von ein bis drei Monaten hat, ist es möglich, auch noch nach einem Biss eine aktive Immunisierung mit inaktivierten Viren durchzuführen (Postexpositionsprophylaxe). Zusätzlich erfolgt eine passive Immunisierung mit Anti-Tollwut-Hyperimmunglobulin. Die Ausrottung der Wildtollwut in Deutschland erfolgte mit einem Lebendimpfstoff, mit dem Köder infiziert wurden. Hunde und Katzen werden vom Tierarzt geimpft.

### Was kann man sonst vorbeugend tun?

Die einzige, vorbeugende Maßnahme besteht darin, potenziell tollwütigen Tieren aus dem Weg zu gehen und jeglichen Kontakt zu vermeiden.

### Was ist das biologisch-medizinisch Besondere an diesem Krankheitserreger?

Viren, die sich im Nervensystem vermehren, gibt es viele, aber kein anderes beeinflusst das Verhalten seiner Wirte. Tollwütige Wildtiere verlieren häufig zu Beginn der Erkrank-

ung ihre Scheu vor den Menschen. Tollwütige Hunde sind aggressiver und beißen häufiger. Durch diese Verhaltensänderungen erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, dass die Viren auf einen neuen Wirt übertragen werden.

### Aufgaben

1. Erläutern Sie, weshalb das Tollwutvirus ein Gen für eine RNA-Polymerase besitzt.
2. Begründen Sie, weshalb die langjährige Annahme, die Viren würden an Acetylcholin-Rezeptoren binden, unwahrscheinlich ist.
3. Erklären Sie, weshalb Kinder so häufig von der Erkrankung betroffen sind.
4. Begründen Sie, weshalb die Übertragung auf den Menschen für Viren eine „Fehlinvestition“ ist.

### Literatur

- Falke, D. (2012). *Tollwutvirus*. In: Suerbaum, S. u. a. (Hrsg.). *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*, S. 491–493. Berlin/Heidelberg Freuling, C. u. a. (2008). Deutschland ist tollwutfrei!. *ForschungsReport*, 1, S. 34–38
- Hemachudha, T. u. a. (2013). Human rabies: neuropathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet Neurology*, 12 (5), S. 498–513
- Schnell, M. J. u. a. (2010). The cell biology of rabies virus: using stealth to reach the brain. *Nature Reviews Microbiology*, 8 (1), S. 51–61 <http://www.who.int/rabies/en/>

3: Weltweite Verteilung des Tollwut-Infektionsrisikos (2013)

# Durch Klimawandel nach Deutschland: West-Nil-Virus



Foto: James Gathany, CDC/Wikimedia Commons, public domain

1: Asiatische Buschmücke (*Aedes japonicus*)

Im Herbst 2012 wurde eine neue Mückenart in Deutschland entdeckt: die Asiatische Buschmücke (*Aedes japonicus*). Wie der Artname deutlich macht, stammt sie ursprünglich aus dem asiatischen Raum (Japan, Korea und Südchina). Dort ist sie auch in etwas kühleren Gebieten beheimatet, was ihre Anpassung an den neuen Lebensraum erleichtert hat. Wesentlicher waren allerdings die örtlichen Veränderungen durch den Klimawandel. Wo das Klima feuchter und wärmer wird, fühlen sich die fremden Mücken wohl und vermehren sich. Was das für die Ökosysteme bedeutet, ist noch unklar. Für die Menschen stellen die Mücken eine potenziell neue Gefahr dar: Sie übertragen u. a. das West-Nil-Virus. Bisher wurde in Deutschland allerdings noch keine Infektion mit diesem Virus nachgewiesen, da sich die Mücken an einem infizierten Menschen anstecken müssen.

## Woher kommt die Bezeichnung des Krankheitserregers?

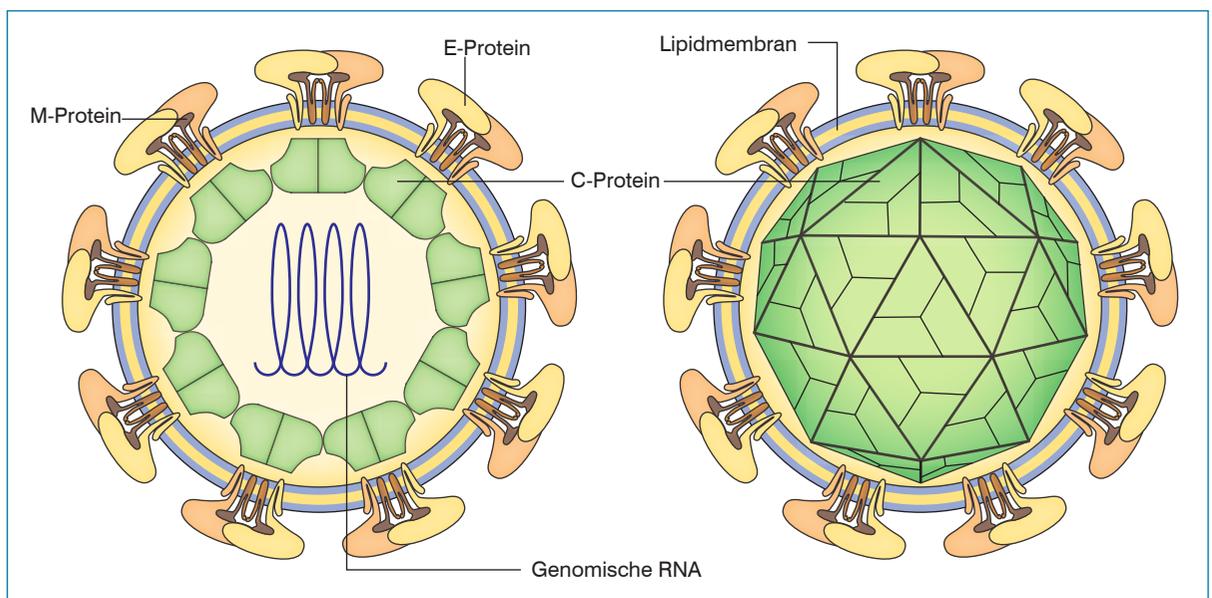
Das Virus wurde 1937 erstmals aus dem Blut einer Patientin mit Fieber isoliert, die im West-Nil-Distrikt von Uganda in Afrika lebte.

## Was weiß man über den Krankheitserreger?

Das Virus hat einen Durchmesser von etwa 50 nm. Das im Inneren befindliche Nukleokapsid, das die genetische Information enthält, ist von einer Membran umgeben, die von der Wirtszelle stammt. In dieser Membran befinden sich zwei virale Proteine: das Membranprotein M und das Hüllprotein E (von engl. *envelope*). Mithilfe des E-Proteins dringt das Virus durch Endozytose in eine Zelle ein, um sich darin zu vermehren. Zudem spielt das Protein beim Zusammenbau neuer Viren am Ende des Vermehrungszyklus eine wesentliche Rolle. Die neuen Viren verlassen durch Exozytose die Wirtszelle (Abb. 2).

Das Nukleokapsid wird vom C-Protein gebildet. Im Inneren befindet sich eine einzelsträngige RNA positiver Polarität, mit einer Länge von etwa 11 000 Nukleotiden (Baltimore-Gruppe IV). Diese RNA wird nach der Infektion einer Zelle an deren Ribosomen direkt in ein großes Polypeptid übersetzt. Anschließend wird das Polypeptid durch virale und zelluläre Enzyme in zehn verschiedene Proteine zerlegt: die drei Proteine der Virus-Struktur (C, M und E) und sieben nicht-strukturelle Proteine, die an der Regulation der Virusvermehrung beteiligt sind.

2: Schema eines Querschnitts durch das West-Nil-Virus und äußere Form des C-Proteins



Grafik: Sabine Meyer-Marc, nach ViraZone 2016

Nach Injektion der Viren durch den Stich einer Mücke werden zuerst dendritische Zellen der Haut befallen. Diese Zellen transportieren die Viren zu Lymphknoten, von denen aus sie in den Blutkreislauf und zu weiteren Organen gelangen. Nach etwa einer Woche befallen die Viren das Zentralnervensystem. Dabei müssen sie die Blut-Hirnschranke überwinden.

### Was sind die Krankheitssymptome?

Erstaunlicherweise bleibt eine Infektion mit West-Nil-Viren in etwa 80% aller Fälle unbemerkt, es treten keine Symptome auf. Die verbleibenden 20% entwickeln nach einer Inkubationszeit von zwei bis vierzehn Tagen das sog. **West-Nil-Fieber**. Die Betroffenen leiden an grippeartigen Beschwerden, wie Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen, Erbrechen und Durchfall. Nach dem ersten Fieberschub kommt es meist zu einer Besserung, auf die aber in der Regel ein erneuter Fieberschub folgt. Dauer und Schwere der Erkrankung variieren zwischen wenigen Tagen mit leichten Symptomen und einigen Monaten mit schweren gesundheitlichen Beeinträchtigungen.

In weniger als ein Prozent der Fälle kommt es zu Entzündungen des Gehirns (Enzephalitis) und der Gehirnhäute (Meningitis), sowie zu Lähmungserscheinungen, die sich entweder nur teilweise oder gar nicht zurückbilden. Diese schwerwiegenden Krankheitsbilder können in etwa zehn Prozent der Fälle mit dem Tod enden. Betroffen sind vor allem Kinder und ältere Menschen, sowie Menschen mit einer Immunschwäche.

### Wie wird der Krankheitserreger übertragen?

Der natürliche Übertragungszyklus des Virus findet zwischen Vögeln und an diese angepassten Stechmücken statt. Die Stechmücken infizieren sich bei einer Blutmahlzeit an den infizierten Vögeln und können bei einer weiteren Blutmahlzeit die Viren auf andere Vögel übertragen. Gelegentlich erfolgt eine Zufallsübertragung auf Säugetiere und Menschen

(Abb. 3). Allerdings handelt es sich dabei um Fehlwirte, denn Säugetiere und Menschen sind als Virusquelle unbedeutend. Im Vergleich zu anderen Viren, die durch Mücken übertragen werden, verfügt das West-Nil-Virus über ein breites Spektrum an Wirten und Überträgern (**Vektoren**). Weltweit wurden mehr als 300 Vogelarten als Wirte und mehr als 60 verschiedene Mückenarten als Vektoren identifiziert, darunter die auch in Deutschland weit verbreitete Gemeine Stechmücke (*Culex pipiens*). Für die Übertragung von Mensch zu Mensch sind weitere Wege entweder bereits bekannt oder werden nicht ausgeschlossen: durch Bluttransfusion oder Organtransplantation von einem Infizierten und Übertragung von der Mutter durch die Plazenta oder durch die Muttermilch.

### Wie häufig kommt die Krankheit vor?

Das West-Nil-Virus ist derzeit das geografisch am weitesten verbreitete, durch Mücken übertragene Virus. Infektionen mit dem West-Nil-Virus wurden auf allen fünf Kontinenten der Erde beobachtet.

### Wie wird die Krankheit behandelt?

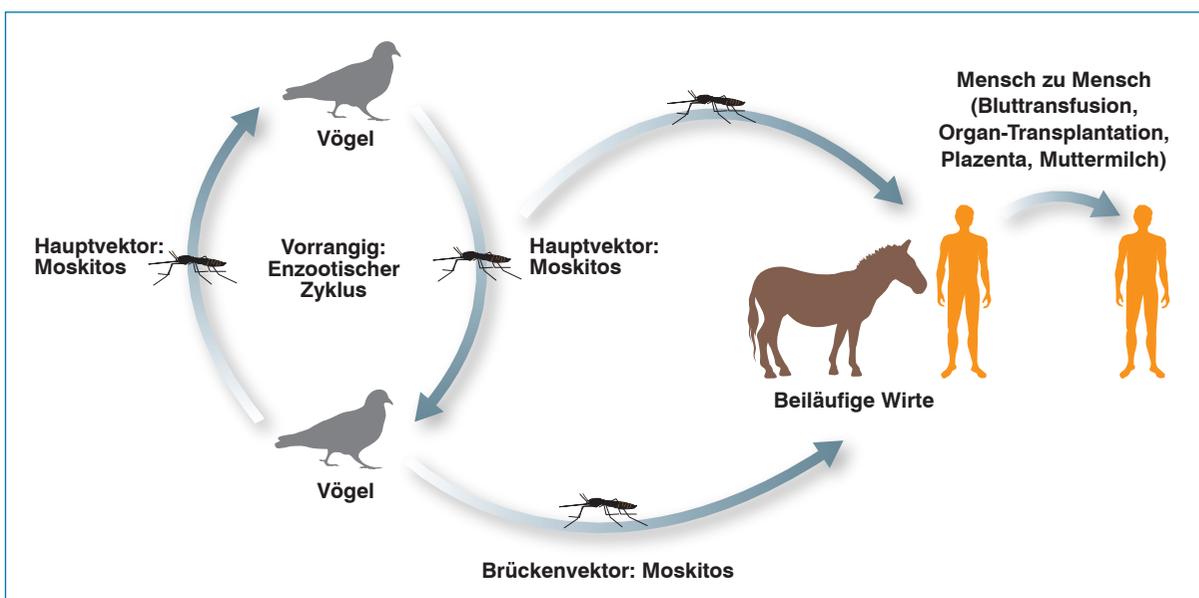
Das West-Nil-Fieber kann nur rein symptomatisch behandelt werden, da es kein Medikament gegen das Virus gibt. Die schwere, neurogene Form erfordert die Behandlung in einem Krankenhaus.

### Gibt es eine Impfung?

Derzeit gibt keinen Impfschutz gegen das West-Nil-Virus, es wird aber daran geforscht.

### Was kann man sonst vorbeugend tun?

Die wichtigste, vorbeugende Maßnahme ist der Schutz vor Mückenstichen durch das Tragen von Kleidung, die den



3: Übertragungswege des West-Nil-Virus

Körper bedeckt, und das Einsprühen mit Mückensprays, vor allem in den Morgen- und Abendstunden.

## Was ist das biologisch-medizinisch Besondere an diesem Krankheitserreger?

Nach seiner Entdeckung vor 80 Jahren galt das Virus zunächst als vergleichsweise harmlos. Zwischen 1950 und 1980 kam es zu unregelmäßigen Ausbrüchen in Afrika, Zentral- und Westasien, dem Mittleren Osten und dem Mittelmeerraum, die aber immer entweder symptomlos oder nur mit leichten Fiebersymptomen verbunden waren. Die ersten Fälle mit Beteiligung des Zentralnervensystems wurden 1957 aus Israel berichtet. Dort waren allerdings ausschließlich ältere Menschen betroffen. Mitte der 1990er-Jahre steigerten sich Häufigkeit, Schwere und geografische Verbreitung der Ausbrüche. Die Zahl der Infektionen mit schweren, neurologischen Symptomen, wie Meningitis und Enzephalitis, nahm zu.

Im Sommer 1999 überquerte das Virus den Atlantik. Das Ereignis traf die USA völlig unvorbereitet. Zunächst starben im Zoo des New Yorker Stadtteils Bronx etliche Vögel. Als Todesursache wurde das West-Nil-Virus identifiziert, das bis dahin in den USA unbekannt war. Bald darauf erkrankten auch Menschen im Stadtgebiet von New York an Symptomen, die eine Infektion mit dem West-Nil-Virus vermuten lies. Eine Untersuchung bestätigte den Verdacht. Wie hatte es das Virus in die USA geschafft? Sequenzvergleiche legten die Vermutung nahe, dass das Virus aus Israel stammte. Und tatsächlich gab es zu diesem Zeitpunkt einen Virus-Ausbruch in Tel Aviv. Daher war es am wahrscheinlichsten, dass das Virus mit einer infizierten Person aus Israel in die USA gelangt war. Innerhalb von drei Jahren verbreitete sich das Virus über die gesamten USA, sowie dessen Nachbarländer Kanada und Mexiko. Allein in den USA haben sich etwa drei Millionen Menschen infiziert. Inzwischen sind auch die Karibik und Südamerika betroffen. Die weltweite Verbreitung hat das West-Nil-Virus zum inzwischen häufigsten Auslöser von viral verursachten Gehirnentzündungen werden lassen.

## Aufgaben

1. Erläutern Sie, weshalb eine Infektion mit West-Nil-Viren in etwa 80% aller Fälle unbemerkt bleibt und keine Symptome auftreten.
2. Begründen Sie, weshalb Stechmücken, die ihre Blutmahlzeit sowohl von Vögeln wie von Menschen einnehmen, als Brückenvektoren bezeichnet werden.
3. Begründen Sie, weshalb Reise-Rückkehrer aus Ländern mit West-Nil-Virus-Epidemien vier Wochen kein Blut spenden dürfen.
4. Stellen Sie eine Vermutung an, über welche anderen Wege das Virus hätte in die USA importiert werden können.

## Literatur

- Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit (2012). West-Nil-Virus. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz*, 55 (8), S. 1024–1043
- Chancey, C. u. a. (2015). *The global ecology and epidemiology of West Nile Virus*. Bio-Med Research International 2015, 376230. Verfügbar unter: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/376230>
- Huhn, G. D. u. a. (2003). West Nile Virus in the United States: An Update on an Emerging Infectious Disease. *American Family Physician*, 15, 68(4), S. 653–661. Verfügbar unter: <http://www.aafp.org/afp/2003/0815/p653.html>
- Rathke, M. (2012). Asiatische Buschmücke macht sich in Deutschland breit. *Die Zeit*, 20.11.2012. Verfügbar unter: <http://www.zeit.de/wissen/umwelt/2012-11/asiatische-buschmuecke-deutschland>
- Sejvar, J. J. (2003). West Nile Virus: An Historical Overview. *Ochsner Journal*, 5 (3), S. 6–9
- Ulbert, S. (2011). West Nile Virus: The complex biology of an emerging pathogen. *Intervirology*, 54 (4), S. 171–184
- ViralZone (2016). *Flavivirus*. Swiss Institute of Bioinformatics. Verfügbar unter: [https://viralzone.expasy.org/24?outline=all\\_by\\_species](https://viralzone.expasy.org/24?outline=all_by_species)