

Die Ruhe nach dem Sturm

Neue Forschungsergebnisse zu SARS

Seit der Eindämmung der weltweiten SARS-Epidemie im Juli 2003 ist es still geworden um diese erste neue Seuche des 21. Jahrhunderts. Die betroffenen Länder hatten Zeit, die wirtschaftlichen Schäden, die die Epidemie angerichtet hatte, zu bewältigen, und die Gesundheitssysteme konnten sich mit der Erarbeitung eines Notfallkatalogs für einen möglichen zukünftigen Ausbruch beschäftigen. Niemand weiß derzeit, ob SARS von seinem nach wie vor nicht definitiv bekannten Reservoir in der Natur erneut auf den Menschen überspringen wird. Erheblich ist auch das

zukünftige Fälle auch so glimpflich ablaufen werden. Daher gehen die Forschungsarbeiten zu SARS unvermindert intensiv weiter, um die diagnostischen Möglichkeiten zu verbessern und Mittel zur Vorbeugung und Behandlung der Krankheit zu finden; auch am Universitätsklinikum Frankfurt laufen solche Forschungsvorhaben ^{1/}.

Virologische Testmethoden

So ist zum Beispiel die zuverlässige virologische Labordiagnose von SARS nach wie vor nicht befriedigend gelöst. Ein vom Robert Koch-Institut in Berlin koordinier-

SARS leidenden Patienten auch tatsächlich nachweisen; dies bedeutet, ein negatives Testresultat schließt eine Infektion nicht mit Sicherheit aus. Deshalb prüften Wissenschaftler unter Federführung des Bernhard Nocht-Instituts in Hamburg die beiden kommerziell erhältlichen SARS-Tests der zweiten Generation sowie einen selbst entwickelten mit einer anderen Zielsequenz im Virusgenom auf ihre Nachweisempfindlichkeit. Obwohl sich alle Verfahren als technisch ausgereift und optimal sensitiv erwiesen, konnten auch sie die Diagnoserate in Patientenproben aus den oberen Atemwegen nicht deutlich steigern ^{3/}. Deshalb sollten in Zukunft vorzugsweise Proben aus dem unteren Atemtrakt – sie weisen eine höhere Viruskonzentration auf – für den Nachweistest herangezogen werden. Dies ist jedoch technisch nicht einfach und vor allem mit einer erheblichen Ansteckungsgefahr für das Krankenhauspersonal verbunden.

Testung von Spenderblut

Träte SARS wieder auf, dann wäre die Frage einer Übertragung durch Blutspenden von großer Relevanz, wie die jüngsten Erfahrungen mit dem West-Nil-Virus in den USA gezeigt haben. Eine Studie des Frankfurter Blutspendediensts bestätigte, dass frisch infizierte SARS-Patienten tatsächlich eine, wenn auch nur relativ geringe und kurzanhaltende, Virämie (Virus im Blut) zeigen. Es wurde ein auf der »real-time«-PCR basierendes Testverfahren entwickelt, das bei einem Wiederaufflackern der SARS-Epidemie als Routine-Screeningverfahren für gespendetes Blut angewendet werden könnte, um betroffene Blutkonserven schnell und eindeutig zu identifizieren ^{4/}.

Pathogenese

Neue Forschungsergebnisse verdeutlichen, dass der SARS-Erreger nicht nur die Lunge, sondern auch den Darm befällt: Viele SARS-Patienten wiesen gastrointestinale Symptome auf und hatten große Mengen Virus im Stuhl. Zwei Typen von menschlichen Darmzellen, Ca-



Prof. Dr. Jindrich Cinatl (Zweiter von rechts), Dr. Wolfgang Preiser (Dritter von rechts) und Prof. Dr. Holger F. Rabenau (Zweiter von links) vom Institut für Medizinische Virologie (Direktor: Prof. Dr. Hans Wilhelm Doerr) der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main wurden mit dem Wissenschaftspreis »Klinische Virologie 2004« der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e.V. (DVV) und der Gesellschaft für Virologie e.V. (GfV) ausgezeichnet. Die Forscher erhielten den mit 3000 Euro dotierten Preis für ihre Verdienste um die Entdeckung, Therapie, Inaktivierung und epidemiologische Überwachung des SARS-assoziierten Coronavirus.

Gefahrenpotenzial, das von Laborinfektionen in Forschungseinrichtungen ausgehen kann. Nach Fällen in Singapur und Taiwan infizierten sich im Frühjahr 2004 – bedingt durch offenbar eklatante Verstöße gegen einschlägige Sicherheitsvorkehrungen – mehrere Mitarbeiter eines Pekinger Forschungslabors sowie einige ihrer Kontaktpersonen außerhalb. Erschreckenderweise blieb dies zunächst unbemerkt. Zum Glück jedoch konnte dieser Ausbruch relativ schnell eingedämmt werden. Doch niemand weiß, ob

ter internationaler »Ringversuch«, bei dem verschiedene Labors dasselbe Material erhalten und unabhängig voneinander und ohne Kenntnis des »Soll«-Ergebnisses testen und an dem 58 Laboratorien in 38 Ländern teilnahmen, zeigte zwar erfreuliche Ergebnisse: Die meisten der teilnehmenden Labors beherrschten die Diagnostik des SARS-Coronavirus mit Hilfe von molekularbiologischen Methoden gut ^{2/}. Allerdings, und hierin liegt das Problem, lässt sich das SARS-Virus nur bei etwa 70 Prozent der an

co-2 und CL-14, zeigten sich für das SARS-Virus empfänglich, wie Zellkulturversuche im Institut für Medizinische Virologie der Frankfurter Universitätsklinik ergaben. Diese Zellen verfügen über einen mittlerweile identifizierten Rezeptor, das Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2), an den das Virus bindet, um in die Zelle einzudringen. Normalerweise lösen virusbefallene Zellen ihren eigenen Untergang durch ein körpereigenes Selbstzerstörungsprogramm aus, die so genannte Apoptose. Molekularbiologische Untersuchungen haben jetzt ergeben, dass in SARS-infizierten Darmzellen Gene, die an der Auslösung des zelleigenen Selbstmordprogramms beteiligt sind, herunterreguliert und solche, die der Apoptose entgegenwirken, aktiviert werden. Auf diese Weise schützt sich das Virus offensichtlich gegen die automatische Zerstörung seiner Wirtszelle, ohne die es sich nicht vermehren kann ^{15/}.

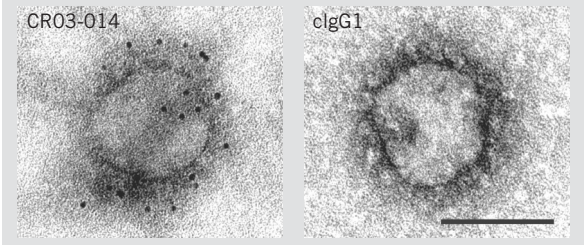
Verbeugung und Behandlung – Prophylaxe und Therapie

Wie können wir uns vor einer erneuten SARS-Epidemie schützen? Impfstoffe, darunter solche mit abgetöteten SARS-Viren, sind zwar in Arbeit, haben jedoch den Nachteil, dass es meist Wochen dauert, bis der Geimpfte eine belastbare Immunität aufgebaut hat. Eine passive Immunisierung mit gegen das Virus gerichteten Antikörpern bietet dagegen die Chance, bei einem Ausbruch gezielt und umgehend als »Sofortschutz« diejenigen Personen

prophylaktisch zu behandeln und zu schützen, die mit Infizierten in Kontakt kamen und sich dabei angesteckt haben könnten; eventuell ließe sich auch der Krankheitsverlauf bei bereits Erkrankten damit abschwächen. In Zusammenarbeit mit Virologen der Universitäten Frankfurt, Leiden und Rotterdam gelang es der holländischen Biotechnologie-Firma Crucell in Leiden kürzlich, einen neutralisierenden Antikörper herzustellen. Dieser künstliche humane Antikörper bewies im Tierversuch seine Wirksamkeit ^{16/}. Fänden sich Geldgeber, um eine ausreichende Menge dieses Präparats zu produzieren und vorrätig zu halten, könnte man für den Fall einer erneuten SARS-Epidemie vorsorgen.

Natürlich hat SARS, verglichen mit Krankheiten wie AIDS, eine vergleichsweise geringe Bedeutung, denn allein an AIDS sterben in Afrika Tag für Tag genauso viele Menschen wie insgesamt an SARS erkrankten (8096, von denen knapp 774 starben). Doch im Frühjahr 2003, als die SARS-Epidemie auf ihren Höhepunkt zusteuerte, gab es Wochen, die an die Anfänge der AIDS-Pandemie in den frühen 1980er Jahren erinnerten: wenige Betroffene, aber eine geradezu explosive Ausbreitungstendenz. SARS von Anfang an mit aller Macht zu bekämpfen und den »Anfängen zu wehren«, bevor es zu spät gewesen wäre, war aus diesem Grund die einzig richtige und sinnvolle Strategie ^{17/}. SARS stellt darüber hinaus ein Beispiel für eine so genannte

Charakterisierung des humanen monoklonalen Antikörpers CR03-014 *in vitro*



Die Bindung von CR03-014 (links) an die äußere Peplomer-Region des SARS-Coronavirus wurde durch indirekte Immungold-Färbung elektronenmikroskopisch sichtbar gemacht, während der nicht gegen SARS-CoV gerichtete Kontrollantikörper IgG1 (rechts) nicht bindet. Der Balken entspricht 100 nm.

»emerging infectious disease« dar, die die Menschen und Gesundheitssysteme in aller Welt auch in Zukunft beschäftigen werden – man denke nur an die asiatische Vogelgrippe ^{18/}. Daher ist SARS auch eine Modellkrankheit für die Herausforderungen, mit denen sich die Gesundheitssysteme in Zukunft im Zusammenhang mit global auftretenden Krankheiten auseinandersetzen müssen. ◆

Der Autor

Dr. Wolfgang Preiser ist Oberarzt am Institut für Medizinische Virologie der Johann Wolfgang Goethe-Universität. Neben der Entwicklung neuer virusdiagnostischer Methoden gehört sein wissenschaftliches Hauptinteresse epidemiologischen sowie tropenvirologischen Fragestellungen.

Literatur:

- ^{1/1} A. Berger, C. Drosten, H. W. Doerr, W. Preiser (2004): Das SARS-assoziierte Coronavirus – Die erste Pandemie des 21. Jahrhunderts. *Laboratoriumsmedizin (J. Lab. Med.)* 2004; 28(1), Seiten 42–55.
- ^{1/2} C. Drosten, H. W. Doerr, W. Lim, K. Stöhr, M. Niedrig (2004a): SARS molecular detection external quality assurance. *Emerg. Infect. Dis.* 10 (12), Seiten 2200–2203.
- ^{1/3} C. Drosten, L. L. Chiu, M. Panning, H. N. Leong, W. Preiser, J. S. Tam, S. Günther, S. Kramme, P. Emmerich, W. L. Ng, H. Schmitz, E. S. Koay (2004b): Evaluation of advanced reverse transcription – PCR assays and an alternative PCR target region for detection of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus. *J. Clin. Microbiol.* 2004 May; 42(5), Seiten 2043–7.
- ^{1/4} M. Schmidt, V. Brixner, B. Ruster, M. K. Hourfar, C. Drosten, W. Preiser, E. Seifried, W. K. Roth (2004): NAT screening of blood donors for severe acute respiratory syndrome coronavirus can potentially prevent transfusion associated transmissions. *Transfusion.* 2004 Apr; 44(4), Seiten 470–5.
- ^{1/5} J. Cinatl jr., G. Hoever, B. Morgenstern, W. Preiser, J.-U. Vogel, W.-K. Hofmann, G. Bauer, M. Michaelis, H. F. Rabenau, H. W. Doerr (2004): Infection of cultured intestinal epithelial cells with severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Cellular and Molecular Life Sciences* 61 (16), Seiten 2100–12.
- ^{1/6} J. ter Meulen, A. B. H. Bakker, E. N. van den Brink, G. J. Weverling, B. E. E. Martina, B. L. Haagmans, T. Kuiken, J. de Kruif, W. Preiser, W. Spaan, H. R. Gelderblom, J. Goudsmit, A. D. M. E. Osterhaus (2004): Human monoclonal antibody as prophylaxis for SARS coronavirus infection in ferrets. *Lancet* 363 (9427), Seiten 2139–41.
- ^{1/7} W. Preiser (2004): Alles nur Panikmache? Gastkommentar in: *Arzt & Wirtschaft* Edition MED 1/2004, Seite 4.
- ^{1/8} R. Gottschalk, W. Preiser (2004): Bioterrorism – is it a real threat? *Medical Microbiology and Immunology*, 2 Sep 2004 [epub ahead of print].