

7 Viren von Tier und Mensch in ihrer und unserer Umwelt

7.1 Virusvermehrung im Wechselspiel zwischen den Viren und ihrer zellulären und organismischen Umwelt

Die Vorgänge, die zur Vermehrung tierpathogener Viren führen, gleichen in ihren Grundzügen den Umsetzungen, die bei der Vermehrung von Bakterienviren ablaufen. *Die Verhältnisse sind jedoch viel komplizierter als bei Bakterienviren und ihren Wirten.* Das ist unter anderem darauf zurückzuführen, daß die tierische Zelle im Gegensatz zur Bakterienzelle in Kompartimente unterteilt ist. So ist der Zellkern, in dem sich die DNS als genetisches Material befindet, durch eine Kernmembran vom Cytoplasma abgetrennt. Das Cytoplasma wiederum ist durch ein Endomembransystem, das endoplasmatische Retikulum, das auch mit dem Zellkern in Verbindung steht, weiter kompartimentiert. Zusätzlich finden sich neben den bei Bakterien auftretenden Zellorganellen u. a. Mitochondrien, Golgi-Apparate, Lysosomen und Mikrotubuli. Auch diese Organellen können bei der Virusvermehrung eine Rolle spielen. Von besonderer Bedeutung ist weiterhin, daß die vielzelligen Tierwirte in der Regel in Organe unterteilt sind, die Viren unterschiedlich gut vermehren können. Durch zunehmende Größe der Wirte wird ferner der Transport der Viren innerhalb des Wirtes immer bedeutender. Zusätzlich werden die Verhältnisse dadurch kompliziert, daß Tier und Mensch Abwehrmechanismen, u. a. Immunmechanismen, ausgebildet haben, die die Virusvermehrung einschränken und in vielen Fällen vollständig eliminieren können.

Wenn nachfolgend die Virusvermehrung im Wechselspiel zwischen Virus und Wirt verfolgt wird, so soll zunächst die zelluläre Umwelt des Virus im Vordergrund stehen. Dabei werden die Grundzüge der Vermehrung der tierpathogenen Viren nicht so eingehend wie die der Bakterienviren erörtert, insofern sie ähnlich wie bei Bakterienviren ablaufen. Dafür werden spezifische Unterschiede hervorgehoben. Besonders wird auf Eingriffe der Viren in biologische Regelmechanismen eingegangen, die zur Bildung von Tumoren oder zu Immunschwäche führen.

7.1.1 Vermehrung der Adenoviren als Beispiel für nackte Doppelstrang-DNS-Viren

Die Adenoviren, deren Partikeln bereits im Abschnitt 2 beschrieben worden sind (vgl. auch Abb. 2.2), kommen in allen Erdteilen vor. Ihr Name nimmt darauf Bezug, daß die ersten hierher gehörigen Arten aus adenoidem (= drüsenähnlichem) Gewebe und aus Tonsillen-(= Mandel)material des Menschen isoliert worden sind.

Adenoviren der Gattung *Mastadenovirus* treten beim Menschen und bei Säugetieren auf. 34 verschiedene Adenoviren infizieren den Menschen und rufen vor allem Erkrankungen der Atemwege hervor. Sie können zu Abgeschlagenheit, Fieber, Rachenkatarrh, Kehlkopfentzündung, Bindehautentzündung, Halslymphknotenschwellung und evtl. Schnupfen, seltener auch zu Magen- und Darmbeschwerden bis hin zu heftigen Durchfällen führen.

Auch bei vielen Tierarten rufen Adenoviren Erkrankungen der Atemwege sowie des Magen-Darmkanals hervor. Hieran sind beim Rind 9, beim Schwein 4 und beim Schaf 5 verschiedene Adenovirusarten beteiligt. Beim Pferd, bei der Ziege und bei der Maus wurde je ein Adenovirus festgestellt. Beim Hund und anderen Caniden, beispielsweise Füchsen, bewirkt das Mastadenovirus *can* 1 die Hepatitis contagiosa canis, eine weltweit verbreitete, akute, mit schweren Krankheitserscheinungen einhergehende Allgemeininfektion („Blutvergiftung“). 25 bis 40% der Infektionen mit dem vorwiegend in den Epithelien der Gefäße sowie in der Leber auftretenden Virus verlaufen tödlich. In Fuchsfarmen entstehen oft schwere Verluste.

Viren der Gattung *Aviadenovirus*, deren Partikeln etwas größer sind als die der Gattung *Mastadenovirus*, befallen u. a. Hühner, Truthühner, Gänse, Fasanen und Enten. Einschlußkörperhepatitis und respiratorische Erkrankungen des Huhns, die hämorrhagische Putenenteritis und die Marmormilzkrankheit des Fasans sind einige der durch diese ausgelösten Erkrankungen. Das Eggdrop-Syndrom 76 äußert sich beim Haushuhn in gestörter Legeleistung, die oft mit ordnungswidriger Schalenbildung verbunden ist.

Die einzelnen Schritte der Vermehrung der Adenoviren sind in Abb. 7.1 schematisch dargestellt. In der Eindringphase (1 in Abb. 7.1) heften sich die infizierenden Viruspartikeln mit ihren faserförmigen Anhängen, die als Antennen bezeichnet werden (Abb. 2.2), an Rezeptoren der Zelloberfläche von Wirtszellen an. Die Zelloberflächen der Epithelien der Atemwege enthalten je Wirtszelle bis zu 40 000 Rezeptoren unterschiedlicher Ausbildungsformen und sind daher für die Inkorporation des Virus besonders geeignet. Mehrere Wirtszellrezeptoren, darunter ein Polypeptid mit einem Molekulargewicht von 78 000 und ein kleineres mit einem Molekulargewicht von 42 000, bilden mit dem infizierenden Virion

einen Rezeptor-Virus-Komplex. Im Bereich dieses Komplexes stülpt sich die Zellmembran mitsamt dem Virion nach innen. Diese Einstülpung wird abge-
schnürt, und das Virion befindet sich im Inneren der abgeschnürten Vesikel.

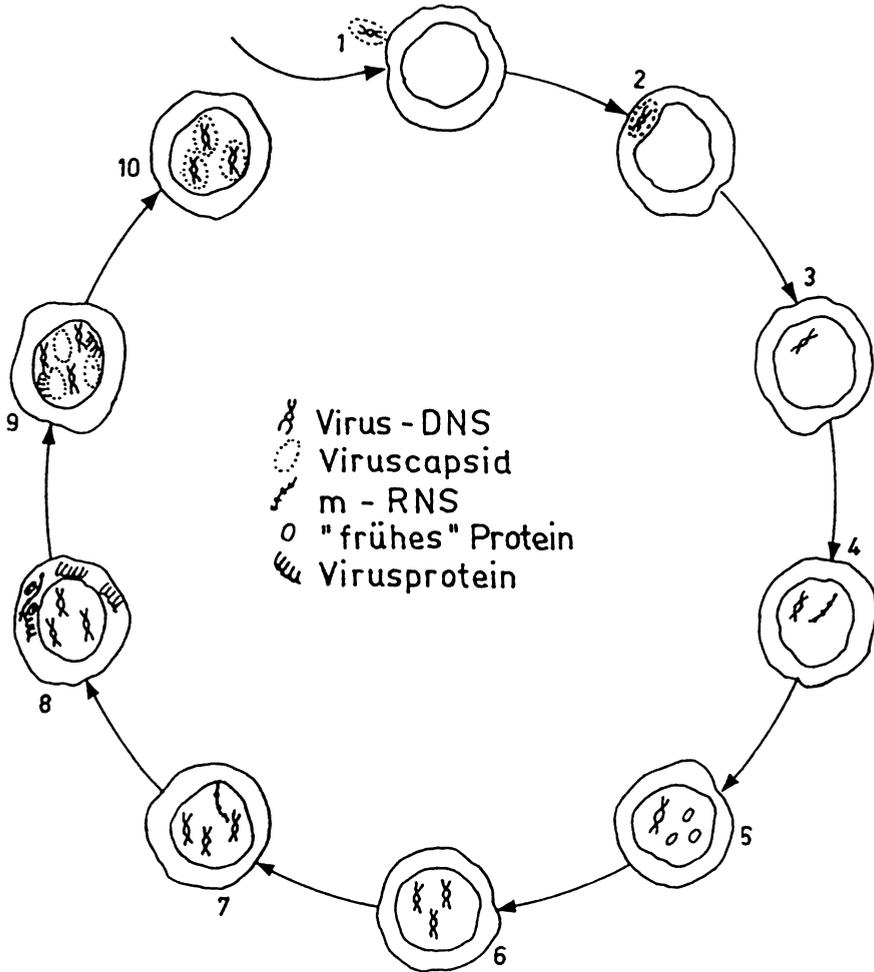


Abb. 7.1: Die Schritte der Replikation des Adenovirus. Erklärungen im Text (F. Rapp aus L. V. Crawford u. M. G. Stoker, The Molecular Biology of Viruses, Cambridge University Press 1968, 277, verändert)

Durch partiellen oder vollständigen Abbau der Vesikelmembran gelangt das Virion anschließend in das Innere der Wirtszelle (2 in Abb. 7.1). Nun wird die Nucleokapsel innerhalb kurzer Zeit, etwa in 10 min, unter Mitwirkung röhrenförmiger Organellen der Wirtszellen, die als Mikrotubuli bezeichnet werden, zum Zellkern transportiert. An dessen Peripherie vollzieht sich die *Freisetzung der Virusnucleinsäure*. Die Nucleokapsel bleibt dort leer zurück. Die aus dieser freigesetzte lineare Doppelstrang-DNS, die u. a. durch Assoziierung mit Proteinmolekülen eine Sekundärstruktur angenommen hat, wird in den Zellkern entleert (3).

Im Zellkern beginnt 2 bis 6 h p. i. (= Stunden nach der Infektion) die *Phase der Bildung früher Enzyme* mit der Bildung früher Boten-RNS (= mRNS = messenger-RNS). Diese erfolgt unter Mitwirkung von Wirtsenzymen. Zunächst werden an 5 Regionen des Virusgenoms, in dem sich frühe Gene befinden, längere RNS-Moleküle transkribiert. Dabei entstehen verhältnismäßig lange RNS-Stränge, die als Prä(kursor)-mRNS-Stränge bezeichnet werden. Diese enthalten Abschnitte, die Proteine codieren und *Exonen* genannt werden. Dazwischen sind Abschnitte vorhanden, die keine Proteine und auch keine Aminosäuren codieren. Diese werden als *Intronen* bezeichnet.

Die Intronen werden dann in der Regel aus den Prä(kursor)-mRNS-Strängen herausgeschnitten. Das erfolgt offensichtlich vor allem durch in den Intronen vorhandene Enzymaktivitäten, die an vorgegebenen Stellen RNS-Stränge zerschneiden können. RNS-Abschnitte mit derartigen Enzymaktivitäten werden auch *Ribozyme* genannt. Die durch das Herausschneiden der Intronen frei gewordenen codierenden Abschnitte der Prä(kursor)-mRNS werden durch bestimmte Enzyme miteinander verbunden. Hierdurch entsteht schließlich die eigentliche Virus-mRNS (4). Die mRNS-Stränge sind in der Regel mit Polypeptiden assoziiert. 4 von ihnen kommen auch in nicht infizierten Wirtszellen vor. Das 5. Polypeptid ist dagegen offenbar virusspezifisch.

Die Virus-mRNS Stränge gelangen aus dem Zellkern in das Cytoplasma und heften sich an Ribosomen an. Hier erfolgt deren Translation, die zur Bildung von *frühen Proteinen* führt. Diese üben vor allem regulatorische Funktionen aus. So bewirken sie u. a. die Verminderung oder auch völlige Einstellung der Synthese zelleigener Proteine. Bestimmte Frühproteine wandern in den Zellkern und beeinflussen dort den Nucleinsäurehaushalt des Wirts. Vor allem führen sie zur Verminderung und Einstellung zelleigener DNS- und RNS-Synthesen (5).



Abb. 7.2: Partikeln des Adenovirus (Typ 3) nach Degeneration des Zellkerns, teils noch in kristalliner Anordnung, teils bereits im Plasma einer HeLa-Zelle dispergiert. Membransysteme umsäumen viruspartikelhaltige Bereiche (S. Peters in G. Schuster, Virus u. Viruskrankheiten, A.Ziemsen Verlag, Wittenberg Lutherstadt 1988, 87)

Die *Replikation der Virus-DNS* beginnt 6–8 h p. i. im Zellkern mit Hilfe zelleigener DNS-Polymerasen (6). Sie erreicht das Maximum etwa 13 h p. i. Etwa zu dieser Zeit setzt mit der Bildung später mRNA die *Phase der Bildung später Proteine* ein. Wiederum entstehen zunächst längere Prä(kursor)-mRNA-Stränge, aus denen schließlich durch Abspaltung von Exonen die eigentliche mRNA gebildet wird (7). Diese verläßt den Zellkern und verdrängt die mRNA der Wirtszelle fast vollständig aus der Bindung mit Ribosomen, so daß schließlich nur noch Virus-mRNA an den Ribosomen gebunden ist. Als wichtigste Spätproteine werden die 10 Polypeptide gebildet, die am Aufbau der Nucleokapsel des Virus beteiligt sind (8). Diese wandern aus dem Cytoplasma zurück in den Zellkern (9). Hier erfolgt nun in der *Reifephase* die Vereinigung der Virus-DNS und der Kapsidproteine zum Virion (10). Dieser Prozeß läuft nur in Gegenwart der Aminosäure Arginin ab. Je Zelle entstehen etwa 10 000 Viruspartikeln. Ein großer Teil von ihnen tritt zu Virusaggregaten zusammen, die ein regelmäßiges Kristallgitter bilden (Abb. 7.2). Da die Strukturproteine im Überschuß entstanden sind, werden nur 5 bis 10% in die Nucleokapsel eingebaut. Es treten daher neben Aggregaten aus Viruspartikeln kristalline und parakristalline Strukturen aus viralen Komponenten, sternförmige Strukturen aus Pentonen, leere Nucleokapseln und Nucleokapseln mit reduziertem DNS-Anteil auf.

Etwa zu dieser Zeit schwillt die Kernmembran an und weist Defekte auf. Schließlich degeneriert der Zellkern. Die Virusaggregate treten in das Cytoplasma über und werden dort allmählich aufgelöst, so daß zuletzt viele Viruspartikeln frei im Cytoplasma dispergiert sind. Gleichzeitig werden Membransysteme aufgebaut, durch die die Viruspartikeln bereichsweise vom übrigen Cytoplasma isoliert werden (Abb. 7.2). Die Viruspartikeln der Adenoviren werden ähnlich wie Bakteriophagen frei, wenn die Wirtszellen nach dem Tod zerfallen. Insofern Epithelzellen der Atemwege befallen waren, gelangen die Viren durch Husten oder mit abgesondertem Nasenschleim wieder in unsere Umwelt.

7.1.2 Vermehrung der Picornaviren als Beispiel für nackte Einzelstrang-(+)RNS-Viren

Die *Picornaviridae* bilden kleine, nackte, isodiametrische Partikeln aus, deren Durchmesser 22 bis 30 nm beträgt (Abb. 7.3). Die Nucleokapseln umschließen jeweils einen Einzel-(+)RNS-Strang. Der Familie *Picornaviridae* gehören die Gattungen *Enterovirus*, *Cardiovirus*, *Rhinovirus* und *Aphthovirus* an.

Prototyp der Gattung *Enterovirus* ist das *Poliovirus des Menschen*, das die

Spinale Kinderlähmung hervorruft. Das Virus befällt zunächst die oberen Luftwege sowie den Magen–Darm–Trakt und bewirkt u. a. Erbrechen, Appetitlosigkeit und Durchfall. Wenn es nicht in diesem Stadium durch Abwehrmaßnahmen des befallenen Organismus (vgl. Abschnitte 7.2.1 und 7.2.2) eliminiert wird, kann das Poliovirus in das Zentralnervensystem eindringen und u. a. zu Hirnhautentzündung und wenige Tage später zur Lähmung mehrerer Muskelgruppen führen. Auch andere Enteroviren können das Nervensystem befallen. Sie verursachen u.a. beim Menschen Poliomyelitiserkrankungen, bei Schweinen die ansteckende Schweinelähmung, die auch als Teschener Krankheit bezeichnet wird, und bei Vögeln die aviäre Poliomyelitis. Auch der Erreger der Hepatitis A des Menschen ist ein Enterovirus.

Die Gattung *Cardiovirus* ist nach ihrem Prototyp, dem Encephalomyocarditis–Virus, benannt. Dieses Virus kommt in verschiedenen Varianten vor, die vor allem bei Nagetieren auftreten. Manche Stämme rufen z. B. bei Mäusen Herzmuskelentzündung, Bauchspeicheldrüsenentzündung oder eine Entzündung des Inselorgans der Bauchspeicheldrüse mit nachfolgendem Diabetes mellitus hervor. Andere Stämme verursachen tödliche Infektionen des Zentralnervensystems. In seltenen Fällen geht das Virus von Nagern auf den Menschen über und führt bei diesem zu Hirnhaut– und Gehirnentzündungen.

Die Gattung *Rhinovirus* befällt mit mehr als 110 verschiedenen Typen den Menschen. Weitere Typen treten beim Rind und Pferd auf. Alle Rhinoviren verursachen ausschließlich Atemwegsinfektionen. Das typische Krankheitsbild ist der Schnupfen.

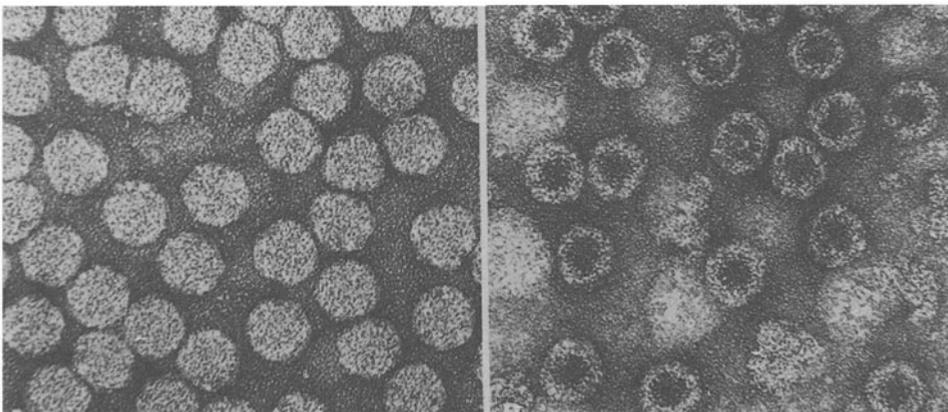


Abb. 7.3: Partikeln des Rhinovirus–(Schnupfenvirus–)Stammes HRV–2; links: komplette Partikeln; rechts: RNS–freie Partikeln (C. Korant et al., *Virology* 48 (1972) 75)

In der Gattung *Aphthovirus* sind die verschiedenen Maul- und Klauenseuche-Virustypen von besonderer Bedeutung, denn die Maul- und Klauenseuche stellt eine volkswirtschaftlich außerordentlich bedeutsame akute Tierseuche dar, die in nahezu allen Ländern der Erde gefürchtet ist.

Die Virionen aller 4 Gattungen der Picornaviren weisen im Gegensatz zu den Adenoviren keine Oberflächenprojektionen (Antennen) auf (Abb. 7.3). Offenbar beginnt bei diesen die *Eindringphase*, indem die Kapsomeren der Nucleokapsel, die jeweils 4 verschiedene Proteine enthalten, unmittelbar an Rezeptoren der Wirtszelle gebunden werden. Fehlen die Rezeptoren, ist der entsprechende Organismus bzw. die entsprechende Zelle nicht als Viruswirt geeignet. Deshalb können die meisten Formen der Picorna-Viren nur eine oder wenige Wirtsarten und in diesen nur wenige Gewebe, und zwar bevorzugt Schleimhäute, infizieren.

Nach der Bindung von Picornaviren an ihre Rezeptoren stülpen sich die Zellmembranen ein, und das Virus wird in die Zelle inkorporiert. Unmittelbar danach erfolgt im Cytoplasma das *Uncoating*. Der hierbei freigesetzte Nucleinsäurestrang, der etwa 7500 Nucleotide umfaßt, kann *direkt als mRNA* wirken. Derartige Nucleinsäurestränge werden als *Plus-RNS-Stränge* bezeichnet. Im Gegensatz hierzu steht die *Minus-Strang-RNS*, die nicht unmittelbar als Translationsmuster dienen kann, sondern erst in den komplementären (+)-RNS-Strang umkopiert werden muß (vgl. Abschnitt 7.1.3). Der (+)-RNS-Strang heftet sich sehr bald nach seiner Freisetzung aus dem Kapsid an Ribosomen an. Er wird in seiner Gesamtheit in ein großes Polyprotein mit einem Molekulargewicht von 250 000 übersetzt. Dieses besitzt eine proteolytische Enzymaktivität, die das Protein an spezifischen Stellen in einer Weise spaltet, daß 4 Frühproteine entstehen. 2 von ihnen führen sehr rasch zu einer Hemmung der RNS- und Proteinsynthese der Wirtszelle und verursachen das sogenannte *Ausschalt-Phänomen*. Dabei greift der Inhibitor der Zell-RNS-Synthese direkt im Zellkern am Chromatin an. Der Inhibitor der Proteinsynthese bewirkt, daß sich die wirtseigene RNS von den Ribosomen ablöst, so daß diese nunmehr für die Synthese viraler Proteine zur Verfügung stehen. 2 weitere Frühproteine (Replikasen), die RNS-abhängigen RNS-Polymerasen I und II, sind für die Replikation des Virusgenoms erforderlich.

Wenn genügend Frühproteine gebildet worden sind, löst sich der (+)RNS-Strang von den Ribosomen ab, wird an cytoplasmatischen Membranen der Wirtszellen gebunden und dort unter Mitwirkung der RNS-Polymerasen I und II repliziert. Es treten 2 Komplexe von replikativen (Doppelstrang-) Intemediaten auf, von denen der eine (+)-Strang-RNS und der andere (-)-Strang-RNS als Replikativmuster enthält. Besonders gefördert ist die Bildung von (+)-Strang-RNS. Die neu gebildeten (+)-RNS-Stränge binden an Ribosomen. An diesen entsteht nunmehr ein großes Polyprotein, das mehrere Spätproteine

umfaßt. Zunächst werden aus dem Polyprotein die Kapsidproteine VP3 und VP4 sowie ein großes Protein VPO abgespalten. Aus letzterem entstehen die Kapsidproteine VP2 und VP4.

Da Kapsomeren im Überschuß gebildet werden, entstehen in der *Reifephase* beim Zusammenbau der Viruspartikeln auch RNS-freie, leere Kapside (Abb.7.3 rechts). Die *Viruspartikeln werden freigesetzt*, wenn die Wirtszellen, deren zell-eigene Nucleinsäuren- und Proteinsynthesen unterbunden worden sind, schließlich zerfallen. Durch Husten, mit Nasenschleim oder Kot treten die Picornaviren aus ihrer zellulären Umwelt wieder in unsere Umwelt über.

7.1.3 Vermehrung von Orthomyxoviren als Beispiel für umhüllte Viren mit Einzelstrang-(-)RNS und geteiltem Genom

Die wichtigste Gattung der *Orthomyxoviridae* stellt die Gattung *Influenzavirus* dar. Zu dieser werden mit Sicherheit die in einer Vielzahl von Subtypen auftretenden Typen A und B gestellt, die beim Menschen die epidemische (A) bzw. sporadische (B) Grippe hervorrufen. Die Virusgrippe oder Influenza verläuft unter besonderer Beteiligung der Atemwege. Sie beginnt beim Menschen etwa 2 bis 3 Tage nach der Infektion plötzlich, keulenschlagartig. Sie äußert sich in trockenem Husten, Rachenkatarrh, bronchitischen Erscheinungen, oft auch in hohem Fieber, Abgeschlagenheit sowie Kopf-, Glieder- und Kreuzschmerzen. Häufig stellt sich ferner Kreislaufschwäche ein, die nicht selten in einem Mißverhältnis zu den lokalen Veränderungen steht und vielfach den überraschend ungünstigen Verlauf der Erkrankung erklärt.

Verschiedene Subtypen des Typs A infizieren auch andere Primaten, ferner Hunde, Rinder, Bären, Seelöwen und Vögel, unter diesen besonders Hühner, Enten, Wildenten, Möwen, Schwalben und neben diesen viele weitere Zugvögel. Letztere können das Virus über Hunderte bis Tausende von Kilometern, auch von einem Erdteil zum anderen, transportieren und schließlich nicht nur auf Geflügel, sondern auch auf Schweine, Pferde und andere Säuger übertragen, von denen letztendlich auch wieder der Mensch angesteckt werden kann. Auf diese Weise konnten sich auch vor Entwicklung der Luftfahrt Seuchenzüge der Grippe sehr rasch weltweit ausbreiten. Es gibt Vermutungen, nach denen Wasservögel, besonders Wildenten, das Hauptreservoir der Grippeerreger darstellen.

Die *Schweineinfluenza*, die hauptsächlich in den Wintermonaten auftritt, stellt eine akut verlaufende, sehr ansteckende Erkrankung des Respirationstrakts der Schweine dar, die mit Fieber, Mattigkeit und Husten einhergeht. Sie führt häufig zu Wachstumsdepressionen und damit zu wirtschaftlichen Schäden. Die *Pferdeinfluenza* ist auch als Seuchenhafter Husten oder Hoppegartener Hu-

sten bekannt. Durch häufiges Husten der erkrankten Pferde wird infektiöses Sekret in kleine, als Aerosol bezeichnete Speicheltröpfchen überführt, die sich lange in der Schwebe halten. Hierdurch werden in weitem Umkreis die noch gesunden Tiere angesteckt, und es kommt nicht selten zu explosionsartigen Ausbrüchen der Pferdeinfluenza. Bei Hühnern bewirkt ein Influenza-Virus des Typs A (4) die *Klassische Geflügelpest*, die eine schwere, septikämisch verlaufende, sehr gefürchtete Allgemeinerkrankung darstellt.

An den Orthomyxoviren, besonders an den Influenzaviren, wurden wesentliche Erkenntnisse sowohl über die Funktion der Hülle als auch über die Replikation von Einzelstrang(-)RNS-Viren und die Replikation von Viren mit geteiltem Genom gewonnen.

Die kugelförmig oder filamentös gestalteten Partikeln der Influenza-Viren sind von einer zweischichtigen, lipidhaltigen Hülle begrenzt, die 8 helikale Nucleokapseln umschließt (Abb. 7.4 oben und 2.6). Aus der Hülle ragen Oberflächenprojektionen (= Peplomeren) heraus, die aus den glycosylierten Proteinen Neuraminidase und Hämagglutinin bestehen. In der *Eindringphase* lagert sich das Hämagglutinin an Rezeptoren der Wirtszelle an, die durch einen hohen Gehalt an Sialinsäure gekennzeichnet sind. Da Wirtszellen oft sehr viele derartige Rezeptoren enthalten, können sie auch eine größere Anzahl von Influenzaviruspartikeln binden. Abb. 7.4 (unten) zeigt ein rotes Blutkörperchen, das mit vielen Influenza-A-Virus-Partikeln besetzt ist. Da auch diese mehrere, aus sterischen Gründen allerdings meist nur 2 rote Blutkörperchen an sich binden können, kommt es bei Befall mit Influenzaviren oft zu einem Verklumpen der roten Blutkörperchen, die als *Hämagglutination* bezeichnet wird.

An der Stelle, an der die infizierenden Virusteilchen an der Wirtszelle gebunden sind, bildet die Zellmembran eine sich ständig vertiefende Einbuchtung, in die die Teilchen immer tiefer hineingeraten (Abb. 7.5 oben). Schließlich wird die Einbuchtung abgeschnürt, und die infizierenden Virusteilchen sind in intrazellulären Vesikeln eingeschlossen (Abb. 7.5 innerhalb der Zelle). Nunmehr werden die Vesikelwandungen an den Stellen, an denen sie sich in enger Berührung mit den Viren befinden, immer stärker aufgelockert und schließlich zerstört. Dabei spielt die Neuraminidase, ein Enzym, das in der Lage ist, die Mucoproteide in den Zellwänden der Wirte unter Freisetzung von Neuraminsäure zu spalten, eine wesentliche Rolle. Ihre Tätigkeit bewirkt, daß nunmehr auch weitere die Zellmembran abbauende Enzyme angreifen können. Gleichzeitig werden die Viruspartikeln aus ihrer Bindung an die Rezeptoren in der Zellmembran gelöst. Diese Reaktion ist auch nach Vollendung des Replikationszyklus für die Ablösung neu gebildeter Teilchen von der Zellwand der Wirtszelle und damit für die Freisetzung des replizierten Virus von Bedeutung.

Etwa gleichzeitig mit dem Abbau der Membranvesikeln wird auch die Hülle

der Viruspartikeln aufgelöst. Die Partikeln bersten und entlassen die 8 Nucleokapseln in das Cytoplasma. Wirtsproteasen bauen nunmehr die Kapsidproteine ab. Damit ist die *Freisetzung der Nucleinsäure* aus den Kapsiden abgeschlossen. Der Gesamtvorgang von der Bindung der Viruspartikeln bis zur Freisetzung der Nucleinsäuren aus den Kapsiden ist in etwa 20 min abgelaufen.

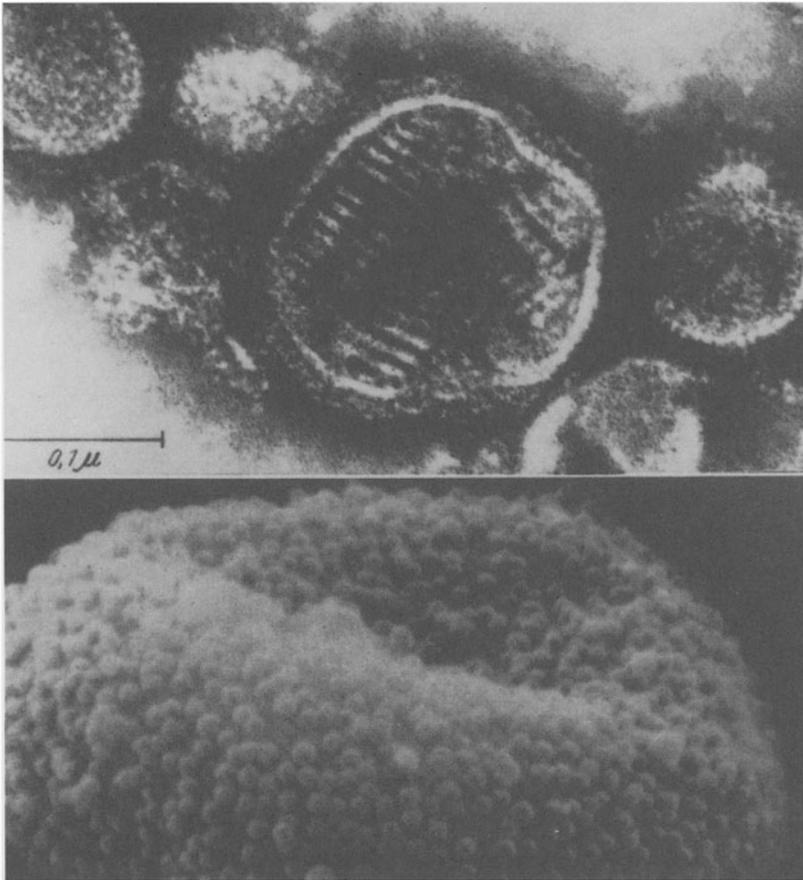


Abb. 7.4: Influenza-A-Virus; oben: Virion im elektronenmikroskopischen Bild, die Neuraminidase und Hämagglutinin enthaltenden Oberflächenprojektionen (Peplomeren) sind gut zu erkennen; innerhalb der Hülle sind einige der 8 Nucleokapseln sichtbar, auf die das Genom verteilt ist; unten: rotes Blutkörperchen, das stark mit Influenza-A-Virus-Partikeln besetzt ist (J. Almeida u. A. P. Waterson, J. Gen. Microbiol. und P. Luther, Wiss. u. Fortschr. 36 (1986) 126)

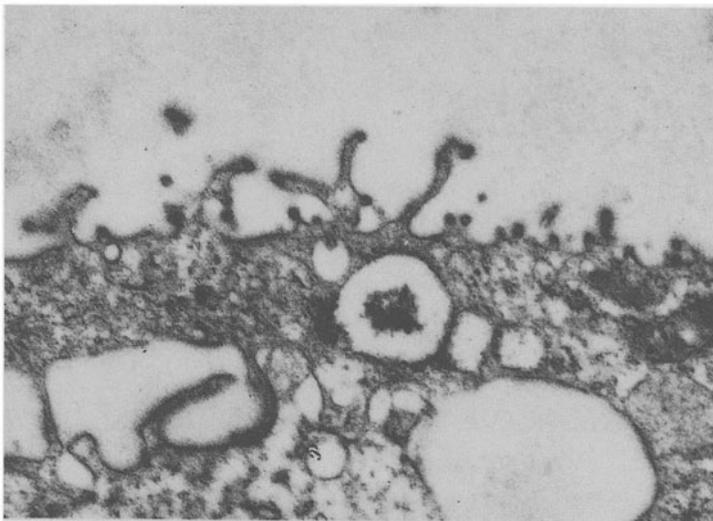
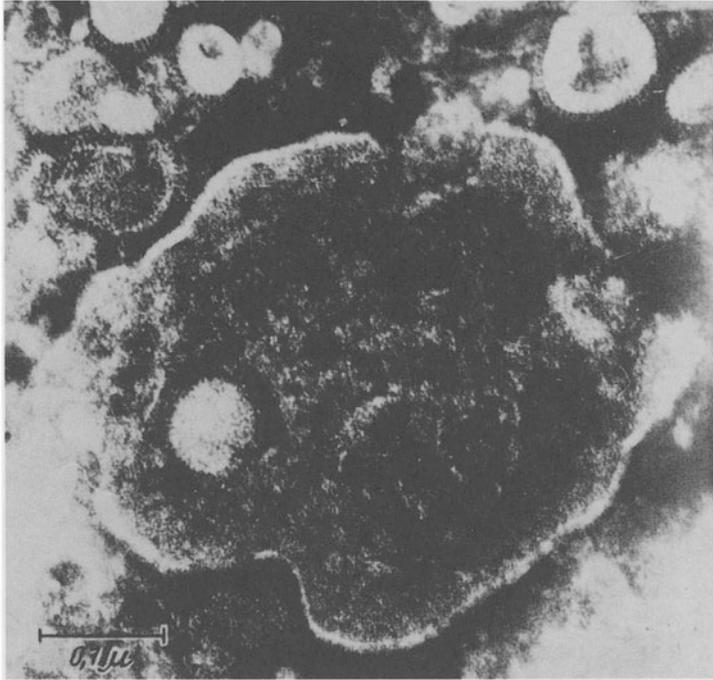


Abb. 7.5: Inkorporation (oben) und Ausschleusung (unten) des Influenza-Virus; Erklärungen im Text (L. Hoyle, *The Influenza Viruses*, Springer-Verlag, Wien u. New York (1968) 123 und G. Hotz u. W. Schäfer, *Virology* 4 (1957) 328)

Die (-)-Strang-RNS der Orthomyxoviren kann nicht als Matrize zur Bildung von Proteinen dienen. *An den (-)-Strängen müssen vielmehr erst (+)- Stränge gebildet werden.* Das erfordert die Aktivität von 3 im Virusgenom codierten Polymerasen, die als P1, P2 und P3 bezeichnet werden und als Frühproteine vor der Replikation der infizierenden RNS-Stränge zur Verfügung stehen müssen. Damit das gewährleistet ist, werden bei allen (-)- Strang-RNS-Viren die für das Anlaufen der RNS-Replikation erforderlichen Replikasen in das infizierende Virion eingebaut und sind daher bereits zum Zeitpunkt der Infektion neuer Wirtszellen funktionsfähig vorhanden. Die mit ihrer Hilfe nach dem Muster der (-)-RNS-Stränge gebildeten (+)-RNS-Stränge sind jedoch bei Orthomyxoviren nicht ohne weiteres zur Translation befähigt. Sie benötigen vielmehr noch Funktionen des Zellkerns ihrer Wirte und unterscheiden sich diesbezüglich von allen anderen (-)-Strang- RNS-Viren mit Ausnahme der Retroviren. Von Wirts-mRNS-Strängen müssen durch viruscodierte Enzyme, die ebenfalls bereits im infizierenden Virion enthalten sind, die am 5'-Ende befindlichen Kappenstrukturen (vgl. Abschnitt 3.2) abgeschnitten und an das 5'-Ende der Virusnucleinsäurestränge angeheftet werden. Diese von mRNS der Wirtszelle stammende Kappenstruktur ermöglicht oder erleichtert die Anheftung der RNS-Stränge an die Wirtsribosomen und damit die Translation der Virusproteine. Darüber hinaus wird die Kappenstruktur als Startort für die mRNS-Synthese benötigt.

In der Regel codiert jeder RNS-Strang der 8 Nucleokapseln ein Protein. Nur 2 mRNS-Stränge codieren mehr als ein Protein und werden nach der Bildung eines längeren Proteinstranges weiter modifiziert. Die Replikationsstrategie der Orthomyxoviren unterscheidet sich also nicht zuletzt dadurch von derjenigen der Picornaviren, daß nicht zunächst ein einziges großes Polyprotein gebildet wird.

Die angeführten Vorgänge finden ebenso wie die *Bildung neuer (-)-RNS-Tochterstränge* im Kern statt. Auch die *viralen Proteine* akkumulieren nach ihrer Bildung im Zellkern. Die Proteine der Nucleokapsel und z. T. auch bereits die Proteine der Hülle sind dort etwa drei Stunden nach der Infektion nachweisbar. Etwas später können dann auch Proteine der Oberflächenprojektionen, d. h. der aus der Oberfläche der Hülle herausragenden Strukturen, nachgewiesen werden. Später sind sie im gesamten Cytoplasma verteilt, jedoch in unmittelbarer Nähe des Kerns in besonderem Maße angereichert. Sie assoziieren mit endoplasmatischen Membranen, an denen sie glykosyliert werden.

Mit Beginn der *Reifephase* vereinigen sich die replizierten (-)RNS- Stränge mit den Strukturproteinen der Nucleokapsel zu neuen Nucleokapseln. Diese treten aus dem Zellkern aus. Sie reichern sich ebenso wie die verschiedenen Proteine der Hülle einschließlich Neuraminidase und Hämagglutinin in der Nähe

der Zellmembran an. Nunmehr werden neue Viruspartikeln gebildet, wobei die meisten Lipide der Virushülle vom Wirt zur Verfügung gestellt werden. Die neu gebildeten Nucleokapseln werden in die Hülle eingeschlossen. Wenn Partikeln mehrerer unterschiedlicher Virusstämme die gleiche Zelle infiziert haben, werden die 8 Nucleokapseln und damit die 8 Genome der verschiedenen Virusstämme zufällig auf die verschiedenen Viruspartikeln verteilt. Hierdurch kommt es zur *Bildung neuer genetischer Kombinationen*, die in ihren Eigenschaften oft von den infizierenden Viren abweichen. Dieser auch als *Reassortment* bezeichnete Vorgang führt zu *neuen Virustypen*, die nicht selten stärker pathogen als ihre Ausgangsformen sind, andere immunologische Eigenschaften besitzen und *neue Seuchenzüge des Grippevirus* bewirken können.

Die neu gebildeten Viruspartikeln rufen an den Wirtszellmembranen Ausstülpungen (Protrusionen) hervor, insofern die Zellen an innere Hohlräume angrenzen. Zunächst entsteht ein *dünnere Saum von winzigen Bläschen*, die auch als *Mikrovilli* bezeichnet werden (Abb. 7.5 unten rechts). Diese werden bald wie Zotten aus der Zelloberfläche herausgestülpt (Abb. 7.5 unten Mitte). Mit Hilfe der Neuraminidasen und weiterer Rezeptoren sowie Zellmembranstrukturen zerstörender Enzyme der Hülle der Viruspartikeln befreien sich diese vom Wandmaterial der Zotten. Dann sind sie in der Lage, weitere Zellen des Wirtsorganismus zu infizieren. Insofern Influenzaviren aus Epithelzellen des Respirationstraktes freigesetzt worden sind, gelangen sie vor allem beim Husten aus ihrer zellulären Umwelt in unsere Umwelt zurück. Zuvor haben sie bei ihrer Replikation in mannigfacher Weise die Struktur ihrer Wirtszellen beeinflusst und u. a. durch Inaktivierung von mRNS des Wirts und, oft damit verbunden, durch Umsteuerung des Wirtsstoffwechsels zur Toxinbildung und damit zu Krankheitserscheinungen geführt.

7.1.4 Vermehrung der Retroviren; Umkehrtranskription

Überblick und Besonderheiten

Der Informationsfluß verläuft bei Organismen und DNS-Viren im allgemeinen von der DNS, die als Informationsspeicher dient, zur RNS. Diese nimmt bei ihrer Bildung am DNS-Strang, die als Transkription bezeichnet wird, einen Teil der in der DNS gespeicherten Erbinformation in sich auf und transportiert sie als Bote zu den Ribosomen, den Stätten der Proteinsynthese. Bei den Viren aus der Familie der *Retroviridae* verläuft dieser Informationsfluß demgegenüber umgekehrt von der RNS zur DNS. Dieser Vorgang wird als Umkehrtranskription bezeichnet, das Enzym, das dieses bewirkt, als *Umkehrtranskriptase*.

Neben der Umkehrtranskription verdienen die Retroviren deshalb besondere Aufmerksamkeit, weil sie viele Tumoren bildende Viren umfassen. Darüber

hinaus ist HIV, der Erreger von AIDS, ein Retrovirus.

Die Familie der *Retroviridae* wird in 3 Subfamilien unterteilt, und zwar in die *Oncovirinae*, die *Lentivirinae* und die *Spumavirinae*. Diese 3 Subfamilien unterscheiden sich z.T. in ihrer Replikationsstrategie, besonders aber in ihrer Auswirkung auf die infizierten Wirte.

Oncovirinae

Bereits die Bezeichnung *Oncovirinae* (onkos, gr.: Tumor) läßt erkennen, daß viele Virusarten dieser Subfamilie an der Entstehung bösartiger Tumoren beteiligt sind, u. a. an der Bildung von Leukämien, Sarkomen, Brustdrüsen-, Leber- und Nierenkarzinomen bei Säugern, Vögeln, Reptilien und Fischen. Andere Onkoviren können mit nicht tumorösen Erkrankungen, wie Anämien oder Autoimmunoerkrankungen, d. h. der Bildung immunologischer Abwehrreaktionen gegen körpereigene Strukturen, assoziiert sein. Daneben gibt es einige Onkoviren, bei denen bisher keine pathogene Wirkungen vorgefunden worden sind.

Im Hinblick auf die Bedeutung der *Onkovirinae* und die große Anzahl vorliegender einschlägiger Ergebnisse soll die Replikation der Retroviren vor allem am Beispiel der Onkoviren dargestellt werden. Abweichungen vom Replikationsmuster, die bei den anderen Subfamilien der Retroviren von Bedeutung sind, werden im entsprechenden Zusammenhang nachgetragen.

Als erstes Tumovirus ist bereits im Jahr 1910 das *Rous-Sarkom-Virus* entdeckt worden. Diesem Virus kommt ein besonders hohes onkogenes Potential zu. Es vermag nicht nur bei Geflügel, sondern auch bei Säugern Sarkome, d. h. von mesodermalem Gewebe abgeleitete bösartige Geschwülste, zu induzieren. Daher ist die virusinduzierte Tumorbildung am Rous-Sarkom-Virus modellhaft studiert worden (vgl. Abschnitt 7.1.5).

Als ein weiteres bedeutsames Onkovirus ist das *Katzenleukämie-Virus* anzuführen, das sich unter Katzen bisweilen epidemieartig ausbreitet. Das in mindestens 6 verschiedenen Stämmen auftretende Virus wird vorwiegend mit dem Speichel von Tier zu Tier übertragen. Es kann nicht nur Leukämie und schwere chronische Schäden im Immunsystem hervorrufen, sondern führt auch zur Bildung von Lymphosarkomen im Thymus, im Magen- und Darmtrakt sowie in der Haut oder in den Augen, die einige Ähnlichkeit mit menschlichen Tumoren aufweisen. Dem Virus kommt insofern besondere Bedeutung zu, als an ihm die Übertragung von bösartigen Geschwülsten von Organismus zu Organismus durch Viren modellhaft studiert werden kann. Infektionen mit dem Katzenleukämievirus führen jedoch nicht nur zur Bildung von Tumoren. Sie rufen vielmehr auch eine große Anzahl nichtneoplastischer Erkrankungen hervor,

z. B. regenerative und nichtregenerative Anämie, Thymusatrophie, Störungen der Reproduktion und verschiedene Immunkrankheiten. Zur Bildung von Tumoren führen bei Katzen ferner sechs verschiedene Stämme von Katzensarkom-Viren. In erster Linie werden Fibrosarkome, daneben auch Melanome induziert. Oft treten Katzenleukämie- und Katzensarkom-Viren auch in Komplexen auf, die dann durch ein ungewöhnlich breites pathogenes Potential charakterisiert sind. Zahlreiche weitere Onkoviren wurden bei Ratte, Hamster und Schwein, ferner bei verschiedenen Reptilien, z. B. bei Vipern, und bei Fischen, z. B. beim Hecht, vorgefunden. *Aviäre Leukämieviren*, die B-Zell-Lymphome und andere Neoplasien induzieren, wurden aus Truthahn, Huhn und anderen Vögeln isoliert.

Das erste aus einem Menschen isolierte Onkovirus ist das HTLV I (= humanes T-Zell-Leukämie-(Lymphom-)Virus I. Es wurde aus kultivierten T-Lymphozyten gewonnen, die dem Lymphom eines amerikanischen Patienten entnommen worden waren. Die Viren der HTLV-Gruppe bewirken nach langer Latenzzeit vor allem Leukämien. Daneben können sie zu schweren Beeinträchtigungen des Nervensystems führen. Unter anderem rufen sie die Tropische Spastische Paraparese hervor, die durch unvollständige motorische Lähmungen gekennzeichnet ist.

Die Viren der HTLV-Gruppe wie auch die anderen bisher angeführten Onkoviren werden nach einer Infektion von „außen“ durch Viruspartikeln in das Wirtsgenom eingebaut. Sie werden daher als *exogene Onkoviren* bezeichnet. Im Gegensatz hierzu werden die *endogenen Onkoviren* im Wirtsgenom von den Eltern auf die Nachkommen übertragen. In genetischen Versuchen verhalten sie sich wie mendelnde Gene. Durch Basen- und Aminosäureanaloga, Inhibitoren der DNS- und RNS-Synthese, Demethylierungen und immunologische Reaktionen kann jedoch eine Aktivierung erfolgen, die mit der Bildung von Viruspartikeln einhergeht. In partikulärer Form sind endogene Onkoviren allerdings in der Regel nicht pathogen. Einige von ihnen können aber, wenn sie wieder in das Wirtsgenom eingebaut werden, Mutationen hervorrufen. Zu den am besten charakterisierten endogenen Onkoviren gehören diejenigen von Geflügel sowie Mäusen und Katzen.

Die Replikation der Retroviren wird nachfolgend vor allem an den besonders gut untersuchten *Typ-C-Onkoviren* dargelegt. Der *Infektionsprozeß* beginnt bei diesen damit, daß aus der Lipidschicht der Hülle herausragende Glycoproteine (Abb. 7.6) mit spezifischen Rezeptoren auf der Oberfläche der Wirtszelle reagieren. Nach der Anheftung gelangt das Virus in das Zellinnere, indem sich die Zellmembran im Gebiet der Anheftungsstelle einstülpt. Schließlich wird sie abgeschnürt und aufgelöst. Auch durch direkte Fusion des Virions mit der Zellmembran können bestimmte Onkoviren ins Innere der Zelle überführt werden.

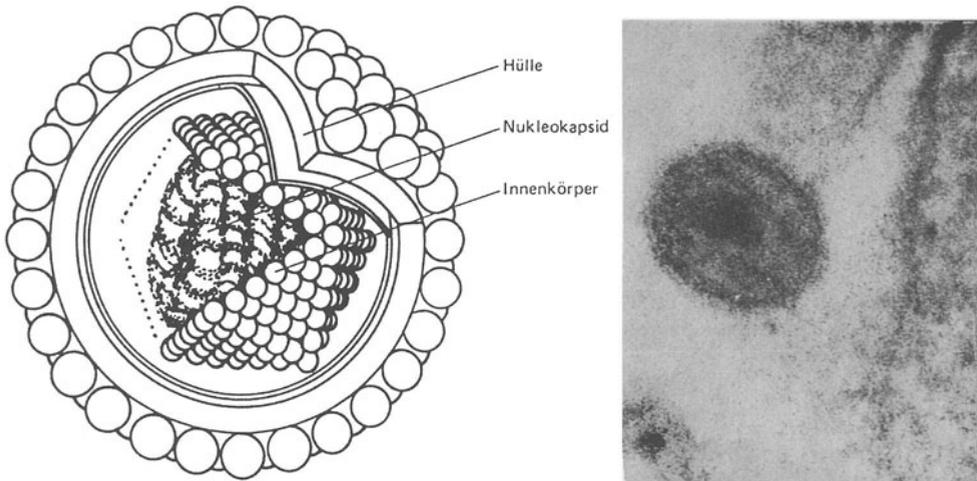


Abb. 7.6: Retroviren; links: Modell eines Virions; rechts: freie Partikeln eines Onkovirus (M. Rudolph, BI-Lexikon Virologie, Leipzig 1986)

Nach Beendigung der Eindringphase erfolgt die Freisetzung der Virusnucleinsäure. Offensichtlich an Lysosomen (= Zellorganellen der intrazellulären Verdauung) werden die ikosaedrische Nucleokapsel und der Innenkörper abgebaut und das (+)-Strang-RNS-Genom der Retroviren frei gesetzt. Es besteht aus zwei identischen, spiegelbildlich zueinander stehenden Untereinheiten, die an den 5'-Enden miteinander verknüpft sind. Es ist also diploid. Abb. 7.7 zeigt das Genom einer dieser Untereinheiten in schematischer Darstellung. Dabei ist die bei Retroviren allgemein vorkommende Rasterverschiebung (vgl. Abschnitt 3.4) nicht dargestellt. Am 3'-Ende jeder Untereinheit befinden sich viele miteinander verknüpfte Adenylsäuremoleküle. Das 5'-Ende ist in Form einer Kappenstruktur ausgebildet (vgl. Abschnitt 3.2). Diesen Strukturen folgt an beiden Enden nach innen eine vielfach wiederholte (repetitive) Sequenz von Nucleotiden, die in Abb. 7.7 als R bezeichnet worden ist, die aber auch LTR (long terminal repeat) genannt wird. Diese Sequenz variiert bei den verschiedenen Retroviren, ist aber für jede Virusart spezifisch. Den repetitiven Sequenzen schließen sich am 3'-Ende die unikale Sequenz U3 und am 5'-Ende die unikale Sequenz U5 an. Zwischen diesen beiden Sequenzen ist die genetische Information zur Bildung infektiöser Nachkommen der Retroviren verschlüsselt. Die *gag*-Region (Abb. 7.7) codiert für die Strukturproteine des Kapsids, die *pol*-Region für die Umkehrtranskriptase und die *env*-Region für die Hüllproteine. Besonders bedeutsam ist die *src*-Region, denn diese umfaßt u. a. *Onkogene*,

in denen die genetische Information für die *tumorbildenden Eigenschaften* der Onkoviren enthalten ist. Die Onkogene und die Tumorbildung werden in Abschnitt 7.1.5 ausführlich behandelt.

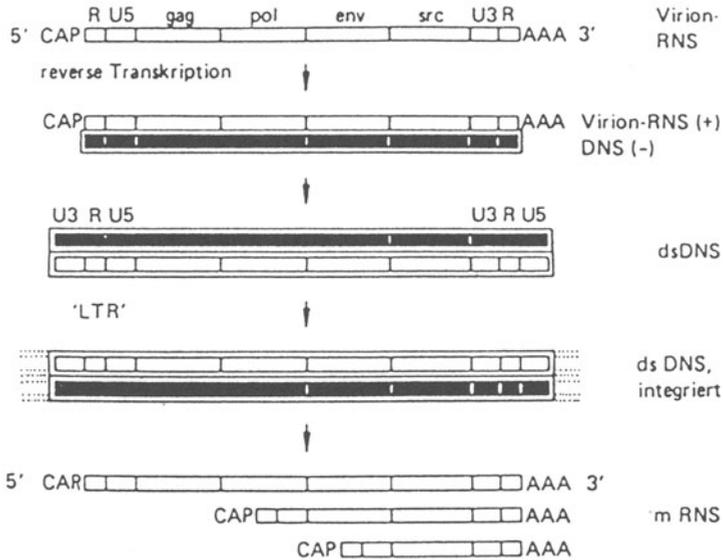


Abb. 7.7: Replikation des Rous-Sarkom-Virus (*Retroviridae*, U.Fam. *Oncovirinae*). Erklärungen im Text (M. C. Horzinek, Kompendium der allgemeinen Virologie, Paul Parey, Berlin u. Hamburg, 1985, 90)

Die *Replikation der Nucleinsäure* beginnt im Cytoplasma und nimmt einen ungewöhnlichen Weg, den wir bereits als *Umkehrtranskription* kennen gelernt haben. Es bilden sich an den RNS-Strängen nicht neue RNS-Tochterstränge, wie z. B. bei Picornaviren oder Orthomyxoviren. *Nach dem Muster des Virus-RNS-Stranges entsteht vielmehr ein komplementärer DNS-Strang.* Die Erbinformation wird also nicht wie üblich von der DNS auf RNS übertragen, sondern nimmt den umgekehrten Weg. Daher spricht man von *Umkehrtranskription*. Das Enzym, das diese bewirkt, wird als *Umkehrtranskriptase*, reverse Transkriptase, Revertase oder RNS-abhängige DNS-Polymerase bezeichnet. Es kann nicht nur vom RNS-Genom der Retroviren DNS-Kopien anfertigen, sondern auch von beliebiger Boten-RNS der verschiedenen Organismen. Da auch an komplizierten Genomen gebildete Boten-RNS verhältnismäßig leicht isoliert werden kann, ist es möglich, mit Hilfe der Umkehrtranskriptase nach dem Muster der isolierten Boten-RNS das entsprechende Gen zu synthetisieren. Die Umkehrtranskriptase ist daher zu einem wichtigen Werkzeug des Gentechnologen geworden (vgl. Abschnitt 6.1.5).

Die Umkehrtranskriptase wird als spätes Protein relativ spät im Replikationszyklus der Onkoviren gebildet, aber bereits vor Beginn der Nucleinsäurereplikation benötigt. Daher baut das Virus bei der Partikelreife Umkehrtranskriptase in den Innenkörper der Nucleokapsel ein und sichert hierdurch, daß das Enzym trotz seiner späten Bildung zur Zeit des Bedarfs zur Verfügung steht. Jedes Virion enthält 40 bis 100 Moleküle des Enzyms.

Durch die Tätigkeit der Umkehrtranskriptase entsteht in einem ersten Schritt aus dem infizierenden RNS-Strang zunächst ein *RNS-DNS-Hybridmolekül* (Abb. 7.7). Der RNS-Strang dieses Hybridmoleküls wird jedoch rasch durch eine Ribonucleaseaktivität der Umkehrtranskriptase abgebaut. Nunmehr wird nach dem Muster des verbliebenen DNS-Stranges ein komplementärer DNS-Strang gebildet. *Dieser DNS-Doppelstrang (dsDNS, Abb. 7.7) tritt aus dem Cytoplasma in den Zellkern über.* Gleichzeitig wird er zu einem *ringförmigen DNS-Molekül* umgebildet. Das geschieht etwa in der gleichen Weise, wie dies bezüglich der Zirkularisierung des temperierten Phagen λ beschrieben worden ist (vgl. Abschnitt 6.2.4).

Das entstandene ringförmige DNS-Genom des Retrovirus ähnelt der Struktur von *Transposons*, d. h. von beweglichen DNS-Elementen, die bei Eukaryoten in verschiedenen Stellen ihres DNS-Genoms eingebaut und später wieder ausgestoßen werden können und dabei Gene von einer Position des Genoms an eine andere transportieren. *Ähnlich wie ein Transposon kann auch das ringförmige Genom des infizierenden Retrovirus an verschiedenen Stellen in das Genom der Wirtszelle integriert werden.* Diese Integration verläuft etwa so, wie das im Abschnitt 6.2.4 bezüglich der Integration der temperierten Phagen in ein Bakteriengenom beschrieben worden ist. Analog zum Prophagen entsteht hierdurch ein *Provirus*. Dessen Genom gleicht demjenigen des nicht integrierten Virus. Vom Wirtsgenom ist es auf beiden Seiten durch long terminal repeats (s. o.) und bestimmte Sequenzen von Wirts-DNS abgegrenzt. *Immer wenn sich die DNS des Wirts repliziert, wird nunmehr auch das in diese eingebaute Virusgenom repliziert und gleichfalls auf die Tochterzeilen verteilt.* Auf diese Weise kann ein infiziertes Individuum lebenslänglich Träger des Provirus werden. Wenn Zellen, die ein Provirus im Genom enthalten, in die Keimbahn gelangen, wird dieses auch auf die Nachkommen weitergegeben.

Nachdem die dsDNS-Kopie des Retrovirus in die DNS eines Wirtsgenoms eingebaut worden ist, kann sie auch exprimiert (transkribiert) werden. An der Provirus-DNS wird dabei unter Mitwirkung wirtseigener RNS-Polymerase-II Boten-RNS gebildet, die das gesamte Genom umfaßt (Abb. 7.7 unten). Der Zeitpunkt der Transkription ist nicht genau festgelegt. Sie kann sehr bald nach der Bildung des Provirus oder aber auch erst nach Wochen, Monaten oder Jahren erfolgen. Bestimmend hierfür sind eine Anzahl von zellulären und viralen

Faktoren, die über Signale wirken, die für die das Virusgenom begrenzenden long terminal repeats (LTR) bestimmt sind und dort wirksam werden.

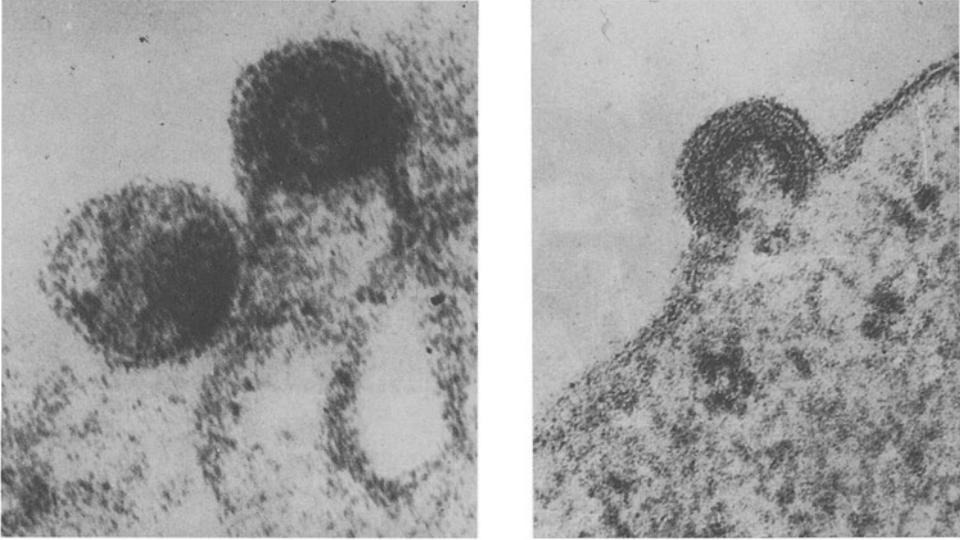


Abb. 7.8: Abschnürung je eines Partikels eines Typ-B-Retrovirus (links) und eines Typ-C-Retrovirus (rechts); im linken Bild ist zusätzlich das extrazelluläre Virion eines Typ-B-Retrovirus sichtbar (Ch. Kemmer, BI-Lexikon- Virologie, Leipzig 1986)

In den LTR befindet sich auch die Bindungsstelle für RNS-Polymerase-II. Daher wird das Genom von den LTR aus transkribiert, und zwar mehrmals und in seiner gesamten Länge. Etwa die Hälfte der hierbei entstandenen RNS-Moleküle wird in das Cytoplasma transportiert und dort später in die in Bildung begriffenen neuen Viruspartikeln verpackt. Die hierfür erforderlichen Strukturproteine entstehen aus den im Kern verbliebenen transkribierten RNS-Molekülen. Die großen, das gesamte Virusgenom umfassenden Transkripte werden in einem ersten Schritt zunächst in verschiedene Boten-RNS-Formen gespalten. Dabei entsteht u. a. ein verhältnismäßig langes RNS-Molekül, das die *gag*- und *pol*-Region (vgl. Abb. 7.7) umfaßt. Die in der *pol*-Region codierten Proteine werden an den Ribosomen in einem besonderen Leseraster abgelesen. Zunächst wird dabei ein einziges großes Protein gebildet. Eine ebenfalls in der *pol*-Region codierte Protease zerschneidet dann dieses große Vorläuferprotein in verschiedene Untereinheiten. Hierdurch und durch zusätzliche posttranslationelle Modifikationen entstehen u. a. die *Umkehrtranskriptase* und eine *Endonuclease*. Ebenso werden die in der *gag*-Region codierten Proteine der

Nucleokapsel zunächst in ein großes Protein übersetzt, das dann durch eine virale Protease in verschiedene Strukturproteine zerlegt wird. Eine kleinere, die Basenfolge der *env*-Region enthaltende mRNS wird in Vorläuferproteine der Hülleweiße übersetzt. Aus diesen entstehen durch proteolytische Spaltung und posttranslationelle Modifikationen, insbesondere durch Glycosylierung, die *Proteine der Virushülle*. Aus den entstandenen Proteinen werden nunmehr an der Zellmembran Viruspartikeln gebildet, in die der vollständige Virus-(+)RNS-Strang eingebaut wird. An der Zellmembran findet dann auch die Reifung der Partikeln statt. Die reifen Viruspartikeln werden schließlich von der Zelloberfläche nach außen abgeschnürt (Abb. 7.8). Dabei ist bemerkenswert, daß die Virushülle hinsichtlich ihrer Lipidbestandteile der Zellmembran sehr ähnelt.

Lentivirinae

Die *Lentivirinae* (lat. lente: langsam) haben ihren Namen durch die Befähigung erhalten, *lange in ihren Wirten zu persistieren und chronische Krankheiten auszulösen*. So ruft beispielsweise das *Visna-Virus*, das als Prototyp der *Lentivirinae* gilt, bei Schafen und Ziegen eine chronische Lungenentzündung hervor, die als Maedi-Erkrankung bezeichnet wird (maedi, isländisch: Atemstörung). Darüber hinaus verursacht das Virus oft auch Erkrankungen des Zentralnervensystems, die zu Paralysen führen. Dieses Krankheitsbild wird Visna genannt (visna, isländisch: Schrumpfung oder Verfall, das Hauptkrankheitssymptom der gelähmten Schafe und Ziegen). Beide Krankheitsformen des Visna-Virus verlaufen tödlich. Die Übertragung des Virus erfolgt durch direkten Kontakt unter den Tieren.

Sehr viele Lentiviren befallen Zellen des Monocyten/Makrophagensystems, das Infektionserreger, z. B. Viren und Bakterien, aber auch anderweitige zellfremde Partikeln, Kolloide usw. oder auch körpereigene Zellen, die durch Zellwandveränderungen als fremd erkannt werden, z. B. Krebszellen, aufnehmen und beseitigen kann. Auch anderweitige Immunmechanismen werden durch Lentiviren geschädigt. Die Folge sind *Immundefizienzerkrankungen*, d. h. Erkrankungen des Immunsystems, die unter dem Bild einer erhöhten Infektanfälligkeit verlaufen und in schweren Fällen zum Tode führen. In diesem Zusammenhang sind u. a. das *Bovine (=Rinder-)Immundefizienz-Virus*, das aus Rindern mit persistenter Lymphocytose isoliert wurde, sowie das *Feline (=Katzen-)Immundefizienz-Virus* zu nennen. Letzteres tritt weltweit in Katzenpopulationen auf, wird durch Beißen und Kratzen übertragen und führt zu Erkrankungen des lymphatischen Systems, das für die zelluläre Immunität bedeutsam ist. Hierdurch verlaufen bei infizierten Katzen harmlose Infektionskrankheiten oft tödlich.

Das bedeutsamste, beim Menschen auftretende Lentivirus ist das *Humane* (= *Menschen-*)*Immundefizienz-Virus (HIV)*, das die unter der Bezeichnung *AIDS* bekannte Immunerkrankung des Menschen hervorruft, die weltweit in furchterregender Ausbreitung begriffen ist (vgl. Abschnitt 1.2).

Übertragung, Struktur und Replikationszyklus der Lentiviren sowie die Wechselwirkung dieser Viren mit ihrer zellulären und organismischen Umwelt sollen im Hinblick auf seine Bedeutung am HIV erörtert werden, auch wenn zwischen HIV und verschiedenen anderen Lentiviren einige Unterschiede auftreten.

Die Übertragung des HIV auf neue Wirte geht von Viruspartikeln aus, die sich in Blut und Lymphe infizierter Personen befinden (Abb. 7.9). In besonders hohen Konzentrationen tritt das Virus von dort in die Samenflüssigkeit des Mannes über. Daneben wird das Virus von Schleimhäuten, z. B. der weiblichen Genitalien oder auch der Mund- und Atemwege, ausgeschieden. Auch in Speichel und in Tränen erkrankter Personen sowie in der Milch infizierter Mütter wurden HIV-Partikeln nachgewiesen, allerdings nur in verhältnismäßig geringen Konzentrationen. Da die HIV-Partikeln außerhalb des Körpers sehr wenig beständig sind, büßen sie bald ihre Infektionsfähigkeit ein, wenn sie nicht rasch in einen neuen Wirt gelangen. In diesen können sie allein durch Wunden eindringen, allerdings auch durch kleinste Wunden und in geringster Partikelkonzentration. Daher sind Virusübertragung und Infektion mit dem AIDS-Erreger vor allem durch intime körperliche Kontakte oder durch Übertragung von Blut bzw. Blutbestandteilen möglich. Gar nicht so selten wird HIV aber auch von der infizierten Mutter auf neu geborene Kinder übertragen.

Am effektivsten ist infolge der dort erreichten Konzentration die Übertragung des HIV durch Sperma. Sie ist umso effektiver, je größer die Wahrscheinlichkeit ist, daß HIV-haltiges Sperma auf Wunden trifft. Diese ist bei Analverkehr besonders hoch, da in Anus und Rectum fast stets kleine Wunden vorhanden sind. Gleiches gilt für den Oralverkehr, denn in Mundepithelien werden durch den Gebrauch der Zahnbürste, durch Zerkleinerung der Nahrung usw. ständig kleine Wunden verursacht. Auch in den Epithelien der äußeren und inneren weiblichen Genitalien befinden sich oft zahlreiche kleine Wunden, die als Eintrittspforten für HIV dienen. Zusätzliche Wunden können bei aggressiven Verkehrspraktiken entstehen.

Nach Erhebungen in den USA wurden bei bei 70% der Ehefrauen mit HIV infizierter Männer Antikörper gegen HIV nachgewiesen. Umgekehrt können auch Männer vom infizierten weiblichen Geschlechtspartner während des Geschlechtsverkehrs durch virushaltige Scheidensekrete infiziert werden. Da am männlichen Genital im allgemeinen weniger kleine Wunden als am weiblichen auftreten, ist die Wahrscheinlichkeit für eine Infektion etwas geringer.

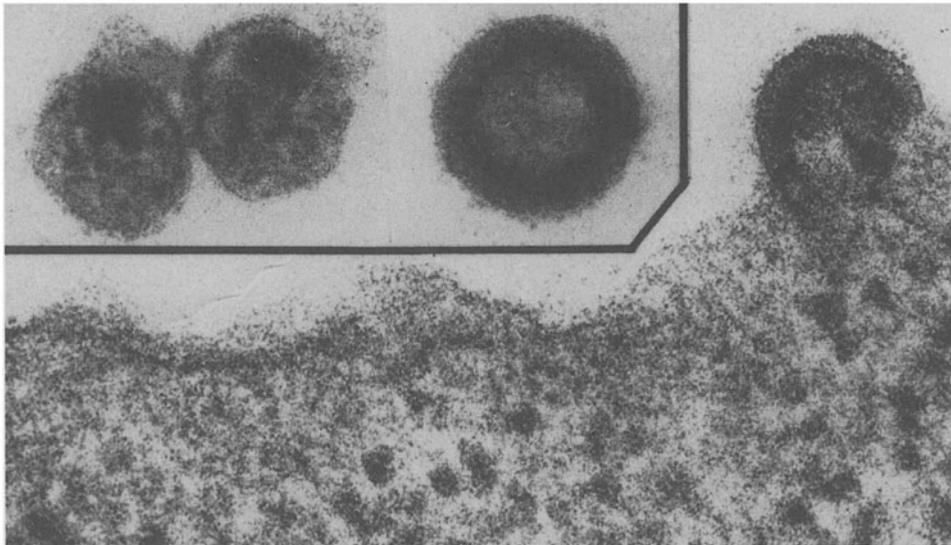


Abb. 7.9: Elektronenmikroskopische Aufnahmen von HIV1. Im Ausschnitt oben links sind die Oberflächenprojektionen deutlich sichtbar. Im Cytoplasma der Zelle sind Virusproteine und unreife Partikeln zu erkennen. Das vollständige Assembly und die Freisetzung der Partikeln aus der Zelle erfolgen an Membranen im Wege der Knospung (oben rechts) (Ch. Dautet, Pasteur-Institut Paris)

Ist das HIV in die Blutbahn des Menschen gelangt, kommt es vor allem in Kontakt mit Zellen, auf deren Membran sich ein Rezeptor befindet, der durch ein großes Proteid, das CD4-Molekül, gekennzeichnet ist. Dieser *Rezeptor* befindet sich *auf der Oberfläche von Zellen der Immunabwehr*, besonders von *T4-Lymphozyten* und auch von *Monozyten/Makrophagen* (Abb. 7.12), die dementsprechend die wesentlichen Wirtszellen für HIV darstellen (Abb. 7.10). Damit greift HIV sowohl das spezifische Immunsystem, die Lymphozyten, als auch das unspezifische Immunsystem, das Monozyten/Makrophagensystem (MPS) an. Im Gegensatz zu den meisten Erregern wird HIV nicht abgetötet, wenn es in Kontakt mit einem Makrophagen kommt. Es wird zwar über ein als gp120 bezeichnetes, aus der Virushülle herausragendes Glycoprotein (Abb. 7.9) an den Rezeptor gebunden und gelangt anschließend in das Innere des Monozyten oder Makrophagen, indem ein anderes, stäbchenförmiges Protein der Virushülle (gp41) eine Verschmelzung der Hülle mit der zellulären Membran bewirkt. Im Gegensatz zu den meisten anderen Viren und zu Mikroorganismen überlebt HIV jedoch die Aufnahme und ist nunmehr vor dem Zugriff des Immunsystems weit-

gehend geschützt. Im Zellinneren erfolgen Umkehrtranskription und Einbau in das Genom der Wirtszelle etwa in der Weise, wie das bei den Onkoviren bereits beschrieben worden ist. *Das in das Genom seiner Wirtszellen integrierte Virus wird nunmehr in dieser proviralen Form bei jeder Zellteilung auf die Tochterzellen weitergegeben.* In diesem latenten Zustand wird der infizierte Mensch nicht geschädigt. Es entstehen keine Krankheitssymptome. Es werden aber ständig verhältnismäßig geringe Mengen von Virusproteinen, u. a. regulatorischen Proteinen, gebildet. Diese können mit empfindlichen serologischen Tests nachgewiesen werden. Hierdurch ist es möglich, die HIV-Infektion bereits in diesem latenten Zustand zu erkennen.

Der latente Zustand wird bei einer HIV-Infektion nach unterschiedlich langer Zeit beendet. Im ersten Jahr nach der Infektion erkranken nur etwa 5% der mit HIV Infizierten an AIDS. Innerhalb von 5 Jahren entwickeln ungefähr 10% das Vollbild von AIDS. 10 Jahre nach der Infektion sind etwa 50% an Aids erkrankt. Heute muß man davon ausgehen, daß langfristig 60 bis 80% der Infizierten mit mehr oder weniger schweren Symptomen erkranken werden. Für den individuellen Fall gibt es jedoch keine Prognose.

Der Übergang von der Latenz im proviralen Zustand zur Aktivierung des HIV, die zur Produktion neuer Viruspartikeln führt, wird durch das Ineinandergreifen verschiedener Mechanismen geregelt, die somit über das Wohl und Wehe des infizierten Menschen entscheiden. Diese Regulation ist gleichzeitig ein interessantes Beispiel für die Vielfalt der Wechselwirkungen zwischen dem Virus und seiner zellulären und organismischen Umwelt. Wenn es gelänge, im Rahmen der noch längst nicht abgeschlossenen Erforschung dieser Zusammenhänge geeignete Maßnahmen zu erarbeiten, die es ermöglichen, die Latenzperiode optimal zu verlängern, wäre HIV-Infizierten beträchtlich geholfen (vgl. Abschnitt 7.3.3, Chemotherapie). Im Hinblick auf ihre Bedeutung soll die Regulation des Übergangs von der Latenz zur Virusproduktion etwas ausführlicher besprochen werden.

Die Regulation zwischen der Latenz im proviralen Zustand und der Aktivierung zur Virusproduktion erfolgt über Wechselwirkungen zwischen positiv und negativ regulierenden Faktoren, wie das ähnlich für den Übergang temperenter Phagen von der lysogenen zur lytischen Phase des Replikationszyklus bekannt ist (vgl. Abschnitt 6.2.4). An der Regulation sind eine Anzahl von Virusgenen und daneben Aktivitäten der Wirtszellen beteiligt. Das Genom des HIV (Abb. 7.11) umfaßt daher mehr Gene bzw. Genbezirke als das der Onkoviren (vgl. Abb. 7.7).

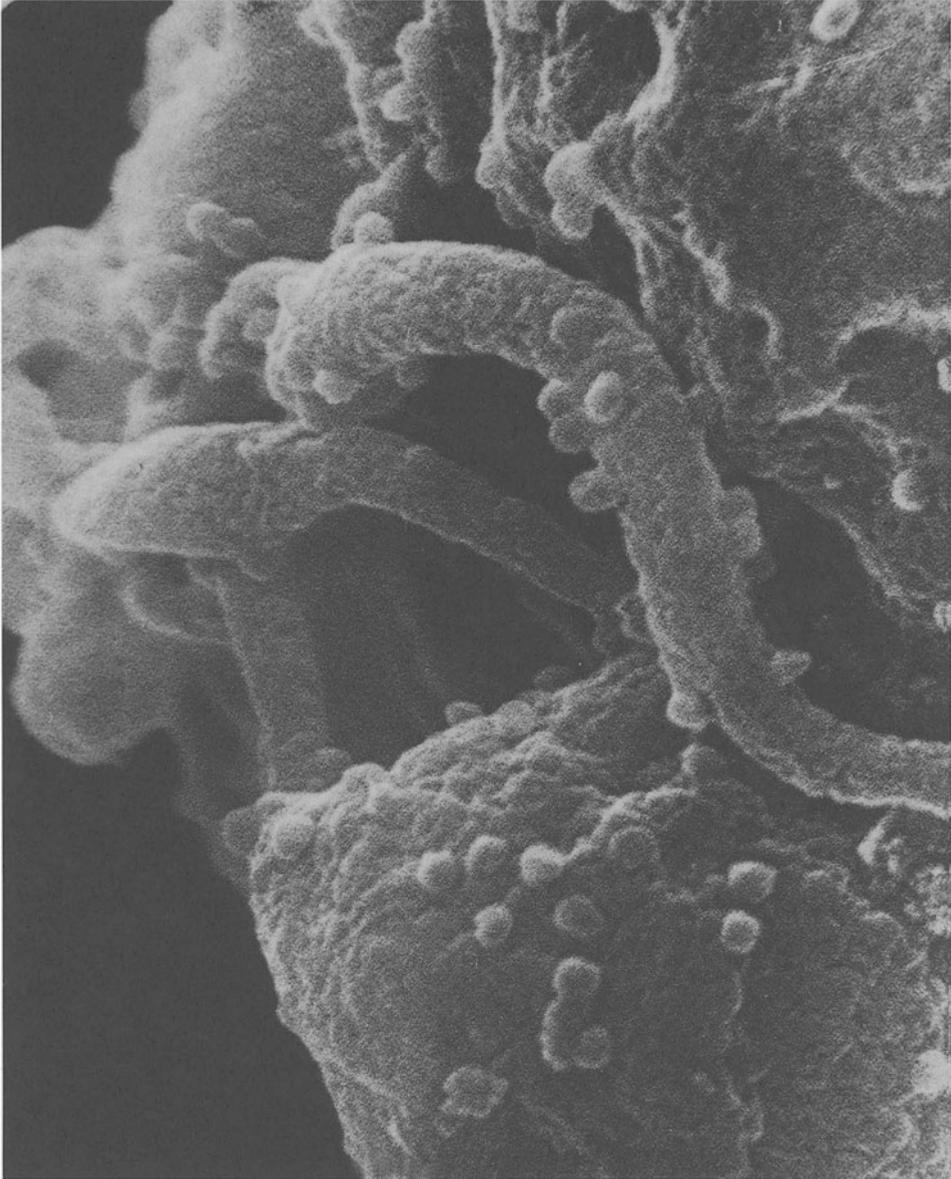


Abb. 7.10: T4-Lymphozyten, an die zahlreiche HIV-Partikeln gebunden sind, in Wechselwirkung mit einer großen Makrophagenzelle mit langen, schlanken, rankenförmigen Fortsätzen. Der Durchmesser der T4-Lymphozyten ist etwa 100mal größer als derjenige von HIV, Vergr. 65 000 (United States Centre for Disease Control, Atlanta, Georgia)

Wie bei Onkoviren finden wir die einander teilweise überlappenden Gene *gag* und *pol*, die Strukturproteine codieren, ferner das Proteine der Hülle codierende Gen *env*. Zusätzlich sind jedoch eine Anzahl regulatorischer Gene vorhanden, die als *nef*, *tat*, *rev*, *vpr*, *vif* und *vpu* bezeichnet werden (Abb. 7.11). Das *nef*-Gen hat Ähnlichkeit mit Onkogenen (*src* in Abb. 7.7) und ist auch im Genom des HIV etwa an gleicher Stelle wie das *src*-Gen im Genom der Onkoviren zu finden. Das vom *nef*-Gen codierte Protein trägt jedoch nicht zur Bildung von Neoplasien bei. Es weist vielmehr Charakteristika auf, die eine Kommunikation zwischen Plasmamembran und Zellkern über sogenannte sekundäre Messenger erlauben. Von diesen Signalen wird offensichtlich die Entscheidung zwischen Latenz und Virusproduktion mitbestimmt. Die *nef*-Region wird auch im latenten Zustand transkribiert, und das entsprechende Protein bindet an definierten Stellen im LTR (long terminal repeat). Ebenso binden die im Genom der Wirtszelle codierten Transkriptionsfaktoren Sp 1, TF II D und CTF sowie das leader binding protein (LBP) in einer nicht aktivierten Zelle an definierten Stellen des LTR. Hierdurch wird offensichtlich der latente Zustand aufrechterhalten. In jüngster Zeit wurden von R. Gallo und Mitarbeitern drei weitere Proteine beschrieben, die offenbar ebenfalls zur Aufrechterhaltung des latenten Zustandes beitragen. Diese als RANTES, MIP-1 alpha und MIP-1 beta bezeichneten mutmaßlichen Schutzfaktoren, über deren Angriffsort jedoch bisher kaum etwas bekannt ist, können auch bereits gentechnologisch produziert werden. R. Kurth beschrieb ein weiteres, als Interleukin 16 bezeichnetes Protein, das die HIV-Vermehrung in der Zelle hemmt.

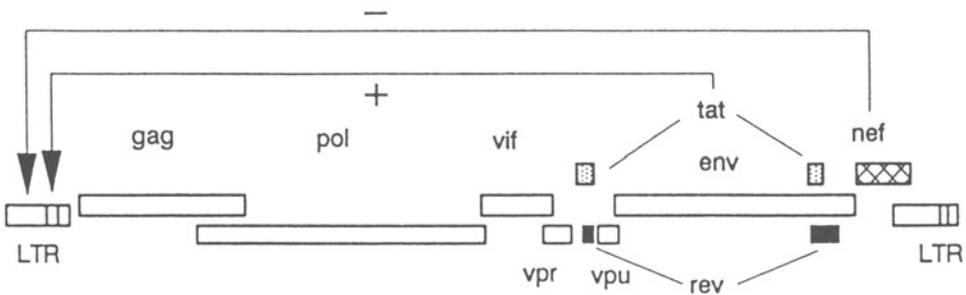


Abb. 7.11: Anordnung der Gene des HIV im viralen Genom; Erklärungen im Text

Werden die Wirtszellen aktiviert, z. B. durch Antigene, die eine Antikörperbildung herausfordern, oder durch andere Viren, z. B. durch das humane Herpes-Virus, das Epstein-Barr-Virus oder das Zytomegalie-Virus, so binden andere zelluläre Faktoren, z. B. NFκB (Nuclearfaktor kappa B), NFAT-1

(Nuclearfaktor 1 aktiver T-Zellen) oder TNF an Bindungsstellen des LTR. Hierdurch wird die Transkriptionsrate stark erhöht. Ebenso wird die Transkriptionsrate durch Bindung des HIV-Transaktivatorproteins Tat, das Transkript des *tat*-Gens, verstärkt. Das Rev-Protein wirkt positiv auf die Bildung von Strukturproteinen und negativ auf die Bildung regulatorischer Proteine. Es können nunmehr auch die entsprechenden Strukturproteine in solchen Mengen gebildet werden, wie sie für die Bildung von HIV-Partikeln erforderlich sind.

Es gibt neben den angeführten Mechanismen auch eine Anzahl wichtiger Regelmechanismen, die nicht über die LTR verlaufen. So bestimmt das *vpr*-Gen den Umfang der Virusproduktion und hierdurch den Krankheitsverlauf in beachtlichem Umfang. Je größer das *vpr*-Gen ist, desto stärker ist die Virusproduktion. Die Zellen enthalten dann mehr virale Proteine, und es kommt vermehrt zu cytopathischen Effekten und zur Zell-Lyse und damit zu einer empfindlichen Schädigung des Immunsystems. Die Größe des *vpr*-Gens kann sich von Virusisolat zu Virusisolat ändern. Entsprechende Mutationen im *vpr*-Gen können daher zu raschem Fortschritt und baldigem tödlichem Ausgang der HIV-Infektion führen. Auch das *vif*-Gen trägt zur Entscheidung über die Schwere der AIDS-Erkrankung nach HIV-Infektionen bei. Sein Genprodukt Vif (viral infectivity factor) erhöht die Infektiosität der Partikeln und verstärkt damit den Fortschritt der HIV-Infektion. Auch Mutationen im *vif*-Gen können daher die Erkrankung verstärken.

Das Produkt des *vpu*-Gens, das Vpu-Protein, assoziiert mit der Membran der infizierten Zellen und regelt den Virusexport aus der Zelle. Mutationen im *vpu*-Gen führen oft zur Anhäufung der Viruspartikeln in den infizierten Zellen. Vielfach bilden sich auch sogenannte Knospen an der Zelloberfläche oder in dem Innenraum der Zellvakuolen, ohne daß die Viruspartikeln abgeschnürt werden. Das kann für den an AIDS Erkrankten lebensverlängernd sein.

Nicht nur die zuletzt angeführten regulatorischen Gene, sondern auch zahlreiche weitere Gene mutieren häufig. *Das alles führt zu einer außerordentlich hohen Variabilität des HIV*. Daher unterscheiden sich oft die Isolate verschiedener Patienten und nicht selten auch die Viren, die aus ein und demselben Patienten zur gleichen Zeit isoliert werden, erheblich voneinander. Die hohen Mutationsraten und somit die große Variabilität werden wesentlich durch eine hohe Fehlerrate bei der Umkehrtranskription bestimmt. Daneben ist sie sicherlich auch durch die Selektion bedingt, die das Immunsystem des Menschen auf die verschiedenen HIV-Varianten ausübt.

Die große genetische Variabilität spiegelt sich häufig auch in Unterschieden in der Replikationsgeschwindigkeit und Zytotoxigenität wider. Mutationen in der die Proteine der Hülle codierenden *env*-Region des HIV führen vielfach zu Veränderungen der antigenen Eigenschaften der entsprechenden Glycopro-

teide und damit zur *Bildung immer neuer Serotypen*. Hierdurch verlieren die vom Wirt gebildeten Antikörper oft ihre Wirkung. Das hat zu Folge, daß das Virus der Immunabwehr des Wirtes entkommen kann. Der Wirt muß neue Antikörper entsprechend dem Muster des mutierten Antigens bilden, die oft durch erneute Mutation bald wieder wirkungslos werden. *Durch wiederholtes Erzwingen immer neuer Immunantworten bei gleichzeitig ständig anwachsenden Schäden im Immunsystem des Wirtes kommt es in ungünstigen Fällen bald zu einer Erschöpfung der Immunmechanismen.*

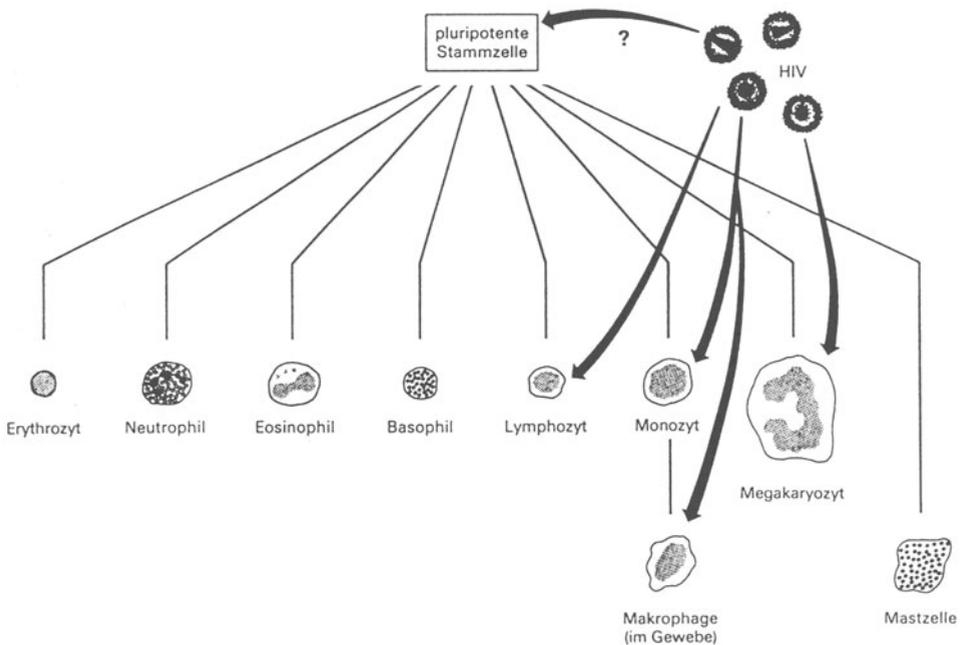


Abb. 7.12: Blutzellen einschließlich der Zellen der Immunabwehr und die Infektionswege des HIV; Erklärungen im Text (H. Rübsamen-Waigmann und H. Hampl, Klinischer Leitfaden HIV, Abbott, Wiesbaden 1992, 23)

Zusätzlich kann das Immunsystem dadurch zum Erliegen gebracht werden, daß auch die Stammzellen des Blutzellen bildenden Systems im Knochenmark durch HIV infiziert werden. Hierdurch kommt es in der Regel zu einer drastischen Verringerung des Nachschubs an Blutzellen. Davon sind auch die Zellen betroffen, die sich zu Zellen des Immunsystems umbilden (Abb. 7.12 und

Abschnitt 7.2.2). In den unreifen Zellen des Monozyten-Phagozytensystems (MPS) existiert HIV zunächst nur als reine Erbinformation, ohne daß die Zellen Virusnachkommen bilden. Auffällig ist bei derartig mit HIV infizierten MPS-Zellen, daß sie massiv miteinander verschmelzen und Plasmabrücken bilden (Abb. 7.13). Durch solche Brücken wird HIV vermutlich intrazellulär weitergegeben. Das stellt einen weiteren effizienten Mechanismus dar, durch den sich HIV der Immunabwehr entzieht.

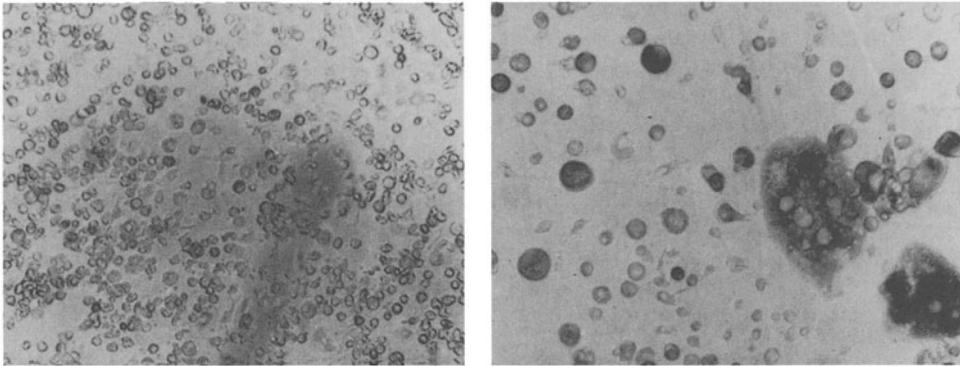


Abb. 7.13: Mit HIV infizierte periphere Monozyten (links) und gesunde Kontrollen (rechts). Die Aufnahmen erfolgten bei gleicher Vergrößerung. Die Unterschiede in der Zellmorphologie sind durch die HIV-Infektion bedingt (H. Rübsamen-Waigmann et al., HIV-Skriptum 7, 1988, 3, Abbott, GIT-Verlag, Darmstadt)

Die latent infizierten MPS-Zellen benutzt HIV vermutlich als Trojanische Pferde. Diese Zellen können aus dem Blut in Körperorgane, z. B. in Mikroglia des Gehirns, Langerhans-Zellen der Haut oder in das Knochenmark einwandern. Da in latent infizierten Zellen auch die Ausbildung von HIV-Antigenen unterbleibt, erkennt das Immunsystem diese infizierten Zellen nicht. Die Immunüberwachung wird unterlaufen. Hierdurch kann HIV auch besonders abgeschirmte Organe, z. B. das durch die Blut-Hirn-Schranke geschützte zentrale Nervensystem, erreichen. Dort können die latent infizierten Zellen auch weiterhin als stilles Virusreservoir dienen. Es können aber auch neue Viren gebildet werden, die pathologische Veränderungen hervorrufen. Veränderungen im Nervensystem führen bisweilen schon vor dem Auftreten von Immunschwäche zu neurologischen Symptomen, z. B. von Verwirrheitszuständen, Psychosen, massiven Lähmungen oder Demenz, d. h. Persönlichkeitsabbau infolge der Abnahme von höheren geistigen Funktionen. Häufiger treten neurologische Komplikationen jedoch erst nach Beginn der Immunschwäche auf. Sie können auch

nicht nur unmittelbar durch HIV, sondern ebenso mittelbar durch *opportunistische*, d. h. infolge der Schwächung des Immunsystems auftretende *Infektionen* hervorgerufen werden. In diesem Zusammenhang sind Infektionen mit dem Protozoon *Toxoplasma gondii* oder durch den Pilz *Cryptococcus neoformans* zu nennen, durch die Encephalitis bzw. Meningitis hervorgerufen werden. Durch die *Schwächung des MPS*, das in der Haut und Schleimhaut eine erste immunologische Verteidigungslinie beim Kontakt infektiöser Agentien mit dem Organismus und gleichzeitig ein mobiles, in allen Körperregionen abrufbares Abwehrsystem darstellt, kommt es oft zu *weiteren opportunistischen Infektionen mit Parasiten*, z. B. mit *Mycobacterium tuberculosis*, das unter diesen Umständen schwere atypische Tuberkulosen hervorruft, ferner mit verschiedenen Salmonellenarten, die zu Septikämie („Blutvergiftung“), Emphysemen und Abszessen führen, und besonders mit verschiedenen Protozoenarten, die u. a. Lungenentzündung und schwere Durchfälle verursachen können. Auch opportunistische Infektionen mit Pilzen führen nach HIV-Infektionen nicht selten zu schweren Schäden. So können z. B. *Aspergillus*-(Schimmelpilz-)Arten Lungenentzündungen hervorrufen und bei generalisierendem Befall auch andere innere Organe und das Zentralnervensystem schwer schädigen. Ebenso werden Infektionen mit dem Cytomegalie-Virus, dem Epstein-Barr-Virus, dem Herpes-simplex-Virus, dem Varizella-zoster-Virus sowie dem Papovavirus durch HIV verstärkt. So kann z. B. das Varizella-zoster-Virus, der Erreger der Windpocken und der Gürtelrose, bei AIDS-Kranken Ausschlag auf der gesamten Haut und zusätzlich Lungenentzündung sowie neurologische Folgeschäden hervorrufen.

Außerordentlich schwerwiegend ist ferner die *im Gefolge von AIDS auftretende Förderung bestimmter Krebserkrankungen*. Eine wesentliche Ursache hierfür dürfte ebenfalls die durch HIV bedingte Hemmung der immunologischen Überwachung sein, die die frühzeitige Entfernung transformierter Krebszellen durch Immunmechanismen (vgl. Abschnitte 7.1.5 und 7.2.2) verhindert. So tritt *in den USA bei etwa 20% aller AIDS-Opfer das Kaposi-Sarkom auf*, das in den meisten Teilen der Welt eine seltene Krebserkrankung darstellt und zumeist nur bei älteren Menschen vorkommt. Dieser maligne Tumor ist vorzugsweise in der Haut lokalisiert, kann sich jedoch auch auf Lymphknoten und Milz erstrecken. Als bedeutsamstes Symptom werden auf der Haut purpurfarbene Läsionen ausgebildet, die mit fortschreitender Erkrankung immer größer werden (Abb. 7.14). Oft endet die Erkrankung am Kaposi-Sarkom tödlich.

Als weitere schwere Krebserkrankung von AIDS-Patienten ist das B-Zell-Lymphom zu nennen. Dieses tritt besonders im Hirn und Zentralnervensystem auf und kann schließlich zum Tode des Patienten führen.

Eine andere bei AIDS-Patienten gehäuft vorkommende, vielfach tödlich verlaufende Tumorerkrankung ist die Hodgkinsche Krankheit, die auch als Lym-

phogranulomatose bezeichnet wird. Diese stellt die häufigste bösartige Erkrankung der Lymphknoten dar. Daneben kann es aber auch zu einem granulomatösen Befall von Milz, Knochenmark, Leber und Lunge kommen. Bisweilen werden ferner andere Organe und Gewebe in Mitleidenschaft gezogen. Schließlich können auch orale und anorektale Karzinome mit AIDS assoziiert sein.



Abb. 7.14: Kaposi-Sarkom am Rücken (H. Rübsamen-Waigmann und H. Hampl, Klinischer Leitfaden HIV, Abbott, Wiesbaden 1992, 19)

Durch Veränderungen am MPS führen HIV-Infektionen auch zu *Störungen im Stoffwechsel*, da das MPS an der Bildung von mehr als hundert verschiedenen biologisch aktiven Substanzen beteiligt ist, über die es z. B. in den Calciumstoffwechsel und damit in den Knochenumbau, in die Wundheilung und Geweberegenerierung, in den Fett- und Cholesterinstoffwechsel und hierdurch in die Alterung und Degeneration des Gefäßsystems und darüber hinaus wahrscheinlich auch in Ernährungs- und Regulationsfunktionen für Nervenzellen eingreift.

Die vorstehenden Ausführungen lassen in Umrissen erkennen, wie das Wohl und Wehe des HIV-Infizierten durch viele verschiedene Faktoren bestimmt wird, die die Wechselwirkungen des HIV mit seiner Umwelt, den Wirtszellen und darüber hinaus dem Wirtsorganismus, beeinflussen. Dabei ist den Einflüssen auf das Immunsystem, mit dem sich der Wirt nicht nur gegen HIV, sondern auch gegen zahlreiche weitere schädigende Organismen und Schadfaktoren wehrt,

zentrale Bedeutung zuzumessen. Es wird nicht nur, wie bereits ausführlich dargelegt, die Abwehrkraft des Erkrankten verringert. Es kommt vielmehr häufig auch zu *Autoimmunantworten*, d.h., das Immunsystem spricht infolge des HIV-Befalls auch auf bestimmte zelluläre Proteine an, die gewisse Ähnlichkeiten mit viralen Proteinen aufweisen. Hierdurch eliminiert das Immunsystem viele körpereigene Zellen und damit letztendlich den Organismus, der dieses zu seinem Schutz ausgebildet hat.

Über die Auswirkungen des HIV auf Umwelt und Gesellschaft, die in den afrikanischen Hauptbefallsgebieten nicht zuletzt durch einen tiefgreifenden Bevölkerungsrückgang gekennzeichnet ist, kann an dieser Stelle nicht eingegangen werden.

Spumavirinae

Die Bezeichnung der dritten Subfamilie der Retroviren, der *Spumavirinae*, rührt daher, daß infizierte Zellen in Gewebekulturen nach mehrwöchiger Kultivierung schaumartig vakuolisierte (spuma, lat.: Schaum), vielkernige Riesenzellen (Synzytien) bilden. Die Viruspartikeln sind durch lange Oberflächenprojektionen (Spikes) und ein elektronendurchlässiges Nucleoid gekennzeichnet.

Die *Spumavirinae* werden nur in sich teilenden Zellen vermehrt. Bereits wenige Stunden nach der Infektion treten virale Antigene im Zellkern auf. Das wird als eine charakteristische Eigenart der *Spumavirinae* angesehen. Der gesamte Replikationszyklus, dessen einzelne Schritte noch wenig bekannt sind, erfordert jedoch fünf bis sieben Tage. Die reifenden Partikel werden häufig in intrazytoplasmatische Vakuolen abgeschnürt.

Die Formen der *Spumavirinae* können sich in verschiedenen Zellarten zahlreicher Organismen vermehren. Sie erreichen in vielen Säugetierarten, zu denen Hamster, Kaninchen, Katzen, Rinder, Affen und auch Menschen zählen, z. T. sehr hohe Viruskonzentrationen. Trotzdem wurden bisher weder pathogene Wirkungen noch transformierende oder tumorbildende Eigenschaften beobachtet. Persistierende Infektionen und hohe Spiegel an zirkulierenden Antikörpern sind bei den Säugetieren, die natürliche Wirte der *Spumavirinae* sind, verbreitet. Vielfach erwiesen sich auch bereits deren Feten als infiziert. Wie bei anderen Retroviren finden wir also auch bei den *Spumavirinae* die genetische (germinative) Übertragung über die Keimbahn.

Im Vergleich zu anderen Retroviren wurden die *Spumavirinae* bisher nur wenig charakterisiert. Ein wesentlicher Grund hierfür dürfte sein, daß die Potentiale der Forschung insbesondere durch die tumorbildenden Retroviren gebunden sind.

7.1.5 Auslösung der Bildung von Tumoren

Grundlagen

Von den ungefähr 650 bisher bekannten Vertebratenviren sind etwa 180 *onkogen*, d. h., sie sind in der Lage, in Wildtieren, geeigneten Versuchstieren, Haustieren oder beim Menschen *Zellen in einen Zustand zu versetzen, der unkontrollierte Vermehrung und somit Tumorbildung erlaubt*. In Zellkulturen bewirken diese Viren in der Regel eine maligne Transformation von Zellen. Letztere kommt u. a. in einer Veränderung der Zell- und Koloniemorphologie zum Ausdruck.

Werden transformierte Zellen in geeignete Versuchstiere injiziert, kann es zur Tumorbildung kommen. Es ist jedoch auch möglich, daß die transformierten Zellen eliminiert werden, denn in der Zellwand transformierter Zellen bilden sich vielfach im Zusammenhang mit der Transformation sogenannte *tumorspezifische Transplantationsantigene*. Diese führen dazu, daß die entsprechenden Zellen von den Immunmechanismen eines Organismus (vgl. Abschnitt 7.2.2), dessen Immunsystem intakt ist, als „fremd“ erkannt und eliminiert werden. Zur Tumorbildung kommt es daher besonders oft dann, wenn das Immunsystem nicht voll funktionsfähig ist, beispielsweise in jungen Tieren oder nach Störungen im Immunsystem, wie sie z. B. durch HIV verursacht werden.

Onkogene Viren finden sich bei RNS-Viren insbesondere in der Familie der Retroviren und bei DNS-Viren in den Familien der Pocken-, Herpes-, Papova- und Adenoviren. Die meisten Kenntnisse bezüglich der Bildung virusinduzierter Tumoren sind bei den Onkoviren, d. h. bei den tumorbildenden Retroviren, gewonnen worden. Nicht zuletzt aus diesem Grund sollen diese an erster Stelle behandelt werden.

Tumorbildung durch Retroviren (RNS-Viren)

Erste grundlegende Vorstellungen bezüglich der Tumorbildung durch Viren wurden am *Rous-Sarkom-Virus* gewonnen. Dieses Virus ist bereits im Jahre 1910 bei der zellfreien Übertragung eines spontanen Hühnersarkoms entdeckt worden. Es wurde nach seinem Entdecker, der für seine Forschungsergebnisse über Tumoviren den Nobelpreis erhielt, benannt.

Für die Fähigkeit des Rous-Sarkom-Virus, Tumorbildung hervorzurufen und tierische Zellen in Gewebekulturen maligne zu transformieren, d. h. zu Krebswachstum zu veranlassen, ist ein Gen verantwortlich, das als src-Gen bezeichnet wird. Es ist im Genom des Virus der *env*-Region benachbart (vgl. Abb. 7.7), die Proteine der Hülle codiert. Bei einer Anzahl von Stämmen, z. B. bei den Bryon-Stämmen des Rous-Sarkom-Virus, ist das Onkogen jedoch nicht in einer besonderen Region vorhanden, sondern ersetzt Abschnitte

des Genoms, in denen Strukturgene oder regulatorische Gene codiert sind. Die entsprechenden Viren können sich daher nicht mehr selbständig replizieren, wie wir das in ähnlicher Weise bei den transduzierenden Phagen kennen gelernt haben, die ein Wirtsgen im Austausch gegen ein Phagengen aufgenommen haben. Ähnlich den transduzierenden Phagen benötigen die Bryonstämme des Rous-Sarkom-Virus für ihre Vermehrung ein intaktes Helfervirus (Hilfsvirus), das ihnen das durch den Genaustausch verloren gegangene Genprodukt zur Verfügung stellt. Im Fall der Bryon-Stämme fungiert das Rous-assoziierte Virus (RAV) als Helfervirus.

Im Verlauf der weiteren Forschungen zeigte es sich, daß alle RNS-Viren, die im Tierversuch nach relativ kurzer Zeit Tumoren hervorrufen und Zellen *in vitro*, d. h. in Gewebekulturen, transformieren können, derartige Onkogene enthalten. Diese werden oft unter dem Oberbegriff *onc*-Gene zusammengefaßt. Bisher sind 23 verschiedene *onc*-Gene aufgefunden worden. Gleiche *onc*-Gene können in unterschiedlichen Viren vorkommen. Einige Viren enthalten auch zwei verschiedene *onc*-Gene in ihrem Genom.

Die Genprodukte der retroviralen Onkogene sind in vielen Fällen bereits identifiziert worden. Es sind Proteine, die als *transformierende Proteine* bezeichnet werden. Viele von ihnen sind sogenannte *Zellvermehrungsfaktoren* oder *Rezeptoren für Zellvermehrungsfaktoren der Wirtszelle*. Über den Wirkungsmechanismus der meisten transformierenden Proteine ist jedoch noch wenig bekannt, obwohl auf diesem Gebiet intensiv gearbeitet wird.

Ebenso überraschend wie bedeutsam war der Befund, daß *auch in den Zellen der Wirte der Onkoviren Gene vorhanden sind, die den retroviralen Onkogenen entsprechen*. Alle retroviralen Onkogene finden ihre Entsprechung in Wirtsonkogenen, und zwar offenbar bei allen Eukaryonten, bei *Drosophila* beginnend und bei Maus, Katze oder beim Menschen endend. Bis auf die *ras*-Gene tritt jedes der 23 Onkogene im haploiden Genom eines eukaryonten Organismus nur ein- bis zweimal auf. Wenn verschiedene Onkogene im gleichen Organismus vorkommen, befinden sich diese häufig auf verschiedenen Chromosomen. Beim Menschen sind 22 verschiedene zelluläre Onkogene nachgewiesen worden, die viralen Onkogenen entsprechen. Sie sind auf 15 Chromosomen verteilt.

Die zellulären Onkogene werden als *c*-Onkogene (*c-onc*) bezeichnet, während den viralen Onkogenen zur Unterscheidung ein *v* vorangestellt wird (*v-onc*). In ihrem Bau unterscheiden sich die *c*-Onkogene von den *v*-Onkogenen dadurch, daß ihre codierenden Regionen durch *nicht codierende Genabschnitte*, die als *Intronen* bezeichnet werden, voneinander getrennt sind. Die Intronen werden bei der Transkription in der Regel durch Spleißen aus dem Gen entfernt.

Das dem *v-ras*-Gen homologe *c-ras*-Gen tritt in mehreren, einander äh-

lichen Varianten auf, und zwar in sehr vielen Tierarten. 5 verschiedene *c-ras*-Gene sind jeweils 5 verschiedenen Chromosomen zugeordnet. Das *c-N-ras*-Gen wurde jedoch nur in menschlichen Zellen, und zwar im Chromosom 1, vorgefunden. Dem *v-src*-Onkogen des Rous-Sarkom-Virus ist ein beim Menschen im Chromosom 20 lokalisiertes *c-src*-Onkogen homolog.

Die angeführten Befunde, die durch weitere ergänzt werden könnten, legen nahe, daß *die viralen Onkogene ursprünglich Gene der Wirtsorganismen waren, die im Verlauf der Evolution durch ein seltenes Ereignis, über das nur wenig bekannt ist, in Viren eingebaut worden sind. Mit diesen können sie nunmehr auch auf andere Organismen übertragen werden.*

Heute besteht kein Zweifel mehr daran, daß *zelluläre Onkogene auch ohne zusätzliche Infektion mit Tumoviren an der Bildung von Tumoren beteiligt sein können. Beispielsweise enthalten 15% der untersuchten bösartigen Tumoren des Menschen eines der zellulären ras-Gene in aktiver Form. Derartige Befunde lassen erkennen, daß die mehrzelligen Organismen einschließlich des Menschen den Keim des Verderbens, gewissermaßen einen Tod bringenden Sprengsatz, in sich tragen.* Hieraus erwachsen Fragen, und zwar einmal nach den Gründen für die Entstehung derartiger, die Individuen bedrohender Mechanismen im Verlauf der Evolution und zum anderen nach der Art und Weise, wie diese bedrohlichen „Sprengsätze“ gezündet werden.

Die erste Frage ist dahingehend zu beantworten, daß *die zellulären Onkogene im Verlauf der Ontogenese, d. h. der Entwicklung der Individuen von der Keimzelle bis zu ihrem Tod, bei Eukaryonten offensichtlich spezifische physiologische Funktionen ausüben. Insbesondere steuern sie häufig Differenzierungs- und Wachstumsvorgänge.* So deutet z. B. vieles darauf hin, daß das *c-fos*-Gen, dem das *v-fos*-Gen im Maus-Osteosarkom-Virus entspricht, an der *intrazellulären Signalübertragung* und damit an der Regulation der Aktivität anderer Gene beteiligt ist. Ferner liegen Hinweise darauf vor, daß die *c-fos*-Gene eine Funktion bei der *Kontrolle des Wachstums verschiedener Zellen*, z. B. von Fibroblasten, *der Zelldifferenzierung*, z. B. von F9-Zellen und offenbar auch von bestimmten Blutzellen sowie bei der funktionellen Differenzierung von Makrophagen haben. *Tumortransformation* wird durch das *c-fos*-Gen bewirkt, wenn dieses in einem ungeeigneten Zelltyp exprimiert wird, in dem es normalerweise nicht aktiv wird, und wenn hierdurch hohe Konzentrationen von *c-fos*-Protein entstehen. Da auch bezüglich anderer zellulärer Onkogene ähnliche Beobachtungen vorliegen, ist die Bildung von Tumoren offensichtlich nur *eine mögliche Funktion dieser Gene. Nach der Genprodukt-Dosis-Hypothese resultiert die Tumorinduktion aus einer erhöhten Expression oft veränderter (mutierter) Onkogene, die an einem falschen Ort, in einer falschen Zelle bzw. in einem ungeeigneten Stadium der Individualentwicklung erfolgt.*

Aus Vorstehendem erwächst die *Frage nach den Faktoren, die zur erhöhten Expression der zellulären Onkogene und damit zur Tumorbildung führen*. In diesem Zusammenhang ist von Bedeutung, daß häufig *spezifische Punktmutationen in codierenden Sequenzen zellulärer Onkogene eine erhöhte Genexpression bewirken*. So konnte beispielsweise nachgewiesen werden, daß das *c-ras*-Gen nach Austausch eines Nucleotids in einer der Basendreiergruppen (= Codonen), die die Aminosäuren Nr.12 oder 61 des im *c-ras*-Gen verschlüsselten Proteins codieren, zur Aktivierung eines sogenannten transformierenden Proteins führt, mit der u. a. eine veränderte Triphosphatbindung einhergeht. Derartig aktivierte *c-ras*-Gene wurden in zahlreichen Tumoren des Menschen, vor allem in Karzinomen, nachgewiesen.

Häufig werden Onkogene auch dadurch aktiviert, daß sie durch Translokation in Regionen des gleichen Chromosoms verlagert werden, die in besonders starkem Maße transkribiert werden.

Eine weitere Möglichkeit der Aktivierung von Onkogenen stellt die *Genamplifikation* dar. Hierunter wird die Vergrößerung der Anzahl gleicher Gene verstanden. Auch diese führt zu erhöhter Genexpression. Ebenso kann ein Onkogen aktiviert werden, indem dieses in ein *Transposon*, d. h. in einen beweglichen DNS-Abschnitt, der innerhalb eines Genoms eine größere Anzahl verschiedener Positionen besetzen kann, eingebaut wird. Gleiches gilt für die *Insertion von Promotorsequenzen*, d. h. von Nucleotidfolgen, die als Bindungs-ort der für die Bildung von Boten-RNS erforderlichen RNS-Polymerase dienen und damit die Transkription des benachbarten Onkogens ermöglichen.

Viele zelluläre Onkogene vermögen auch im aktivierten Zustand nur einen einzigen Schritt der Tumortransformation zu aktivieren. Offenbar müssen bei der Krebsentstehung jedoch verschiedene physiologische Funktionen aktiviert werden. Hierzu ist die Beteiligung von mindestens zwei, möglicherweise sogar drei Onkogenen erforderlich. *Durch den Einbau von Onkoviren, die v-onc-Gene in ihrem Genom enthalten und diese verhältnismäßig gut exprimieren, in das zelluläre Genom wird der Bestand an Onkogenen erhöht.* Damit vergrößert sich die Wahrscheinlichkeit beträchtlich, daß mehrere verschiedene Onkogene, die zur Krebsentstehung erforderlich sind, gleichzeitig aktiv werden und daß die Tumorgenese (Tumorbildung) einsetzen bzw. vollendet werden kann. *Onkoviren bewirken also selten allein die Bildung von Tumoren. Sie fördern jedoch die Tumorbildung in erheblichem Ausmaß.*

Auch Chemikalien können die unselige Allianz zur Tumorbildung beitragender Faktoren vergrößern. *Es ist nachgewiesen worden, daß eine Anzahl von Substanzen, die als kanzerogen (krebserregend) bekannt sind, zelluläre und auch virale Onkogene aktivieren, indem sie in diesen Punktmutationen hervorrufen (s.o.). Verschiedene Chemikalien entfalten die kanzerogene Wirkung auch da-*

durch, daß sie Repressoren von Onkogenen inaktivieren, die die Expression der Onkogene und damit die Bildung krebserrgender Genprodukte bisher verhindert haben.

Den die Tumorbildung fördernden Faktoren stehen andere Faktoren gegenüber, die die Tumorgenese verzögern oder gar vollständig unterbinden können. Besonders wenn Viren an der Bildung von Tumoren beteiligt sind, treten vielfach an der Zelloberfläche Proteine auf, die die Immunmechanismen (vgl. Abschnitt 7.2.2) als fremd einstufen. Hierdurch kommt es zur Bildung von Antikörpern, die schließlich zur Eliminierung der transformierten Zellen führen können. Je aktiver das Immunsystem eines Organismus ist, auch das des Menschen, desto größerer wird die Wahrscheinlichkeit, daß kanzerogene Entartungen eliminiert werden. Hierauf dürfte zurückzuführen sein, daß Menschen, deren Immunsystem durch häufige Erkältungskrankheiten oft aktiviert wird, und zwar nicht nur erregerspezifisch, sondern auch unspezifisch, offensichtlich eher von Krebserkrankungen verschont bleiben als kerngesunde Menschen. Diese werden nicht selten im besten Lebensalter plötzlich durch sich rasant entwickelnde Tumorerkrankungen dahingerafft, da vielfach ihr untrainiertes Immunsystem auf die Tumortransformation von Zellen zu träge reagiert.

In der Sicht der vorstehenden Ausführungen stellt sich die Manifestation von Tumoren als das Resultat des Zusammenwirkens oder Gegeneinanderwirkens einer Vielzahl von Faktoren dar, unter denen Onkoviren, die zusätzliche Onkogene in ein Wirtsgenom einführen, eine bedeutsame Rolle spielen.

Tumorbildung durch DNS-Viren

Tumoren bildende DNS-Viren sind vor allem unter den Pocken-, Herpes-, Papova- und Adenoviren bekannt. Onkogene sind jedoch bei diesen Virusfamilien in unterschiedlichem Maße charakterisiert worden, und zwar bei den Adeno- und Papovaviren relativ gut, bei Pocken- und Herpesviren in geringerem Maße. Eine Anzahl dieser Viren hat offensichtlich keine Onkogene. Die entsprechenden Viren bewirken die Bildung von Tumoren, indem sie zelluläre Onkogene aktivieren. Dabei spielen Wechselwirkungen zwischen zellulären Faktoren, organismischen Faktoren und Umweltfaktoren oft eine große Rolle. Viren, die in dieser Weise wirken, werden als transformierende Onkoviren bezeichnet.

Bei den DNS-Viren, die durch den Besitz von Onkogenen zur Tumorinduktion befähigt sind, müssen wie bei den tumorbildenden RNS-Viren die Onkogene in das Wirtsgenom eingebaut werden, indem virale DNS in das Wirtsgenom integriert wird. Die Integration erfolgt in ähnlicher Weise, wie wir das bei den temperenten Phagen kennen gelernt haben. Zunächst schließt sich die Virus-DNS zu einem Ring, und dann wird das gesamte DNS-Molekül des Virus in

einen Wirts-DNS-Strang eingebaut.

Bei den Adenoviren gehen beim Einbau einige Nucleotide von den Enden des Virusgenoms verloren. Etwas später werden mehr oder weniger große Genbezirke aus dem in ein Wirtschromosom integrierten Adenovirus-Genom eliminiert, und zwar insbesondere solche, die Spätproteine oder regulatorische Proteine enthalten, die für die Bildung neuer Viruspartikeln erforderlich sind. Hierdurch hat das Virus die Befähigung verloren, sich zu replizieren, wenn es aus dem Wirtsgenom ausgestoßen werden sollte. Damit ist der Fortbestand der transformierten Zellen gesichert, denn es wird verhindert, daß die mit Adenovirus infizierten Zellen absterben, wie das in der Regel nach Vollendung der Replikationszyklen der Fall ist (vgl. Abschnitt 7.1.1).

Von der Eliminierung von Teilen des Virusgenoms verschont bleiben die Genbezirke des Adenovirus, in denen die frühen Gene codiert sind. Diese sind bezüglich der Tumorbildung besonders bedeutsam, vor allem eine Region, die als E1-Region bezeichnet wird. Es wurden verschiedene strukturelle und funktionelle Beziehungen zwischen den in der E1-Region codierten Proteinen und viralen sowie zellulären Onkogenen, besonders vom *ras*- und *myc*-Typ, nachgewiesen. Auch stimulieren einige in dieser Region codierte Proteine die Transkription von anderen frühen viralen Genen und bestimmten Wirtszellgenen. Einem Protein dieser Region, dem sogenannten *176-R-Protein*, kommt offensichtlich eine wesentliche Rolle bei der Tumortransformation zu. Das Protein ist aber auch an der Zelloberfläche zu finden. Es ist mit großer Wahrscheinlichkeit mit dem tumorspezifischen Transplantationsantigen identisch, das spezifische Immunreaktionen auslöst, die die entsprechenden, zur Tumorbildung transformierten Zellen eliminieren. Durch Adenoviren induzierte Tumoren können sich daher nur in Organismen entwickeln, deren Immunsystem nicht oder noch nicht in Takt ist, z. B. in neu geborenen und sehr jungen Tieren. Auch in Kulturen von Säugetierzellen können Adenoviren, u. a. zahlreiche menschliche Adenoviren, onkogene Transformationen hervorrufen, denn in Zellkulturen treten in der Regel keine Antikörper auf, die die transformierten Zellen vernichten. Damit zeigt sich erneut die enge Verflechtung zwischen der Expression von viralen Tumorgenen und der zellulären und besonders auch der organismischen Umwelt der Viren, wie wir sie bereits bei den tumorbildenden RNS-Viren kennen gelernt haben. Der Mensch braucht dementsprechend nicht zu befürchten, daß er im Verlauf der zahlreichen Erkältungskrankheiten, die durch Adenoviren hervorgerufen werden, zur Tumorbildung transformiert wird.

In der Familie der *Papovaviridae* rufen die Viren der Gattung *Papillomavirus* Papillome, d. h. zumeist gutartige Geschwülste der Haut und Schleimhäute, hervor. Die Papillome entstehen, indem die befallenen Zellen durch das Virus zu erhöhter Vermehrung angeregt werden. Beim Menschen sind drei Typen in-

fektiöser Papillome beschrieben worden, und zwar die *Gewöhnlichen Warzen*, die durch mindestens 25 verschiedene menschliche Papillomaviren hervorgerufen werden können, die *Flachen Warzen* und die *Genitalwarzen*. Die Mehrzahl dieser Papillome kann unter Beteiligung von Immunfunktionen spontan zurückgebildet werden. In einigen Fällen, offensichtlich besonders bei latenten Schäden im Immunsystem, kann es jedoch auch zur *Konversion von Warzen zu malignen Tumoren* kommen. *So wurde in 85% der Zervixkarzinome DNS der menschlichen Papillomviren 16 oder 18 gefunden. Das spricht für eine entscheidende Rolle der menschlichen Papillomviren als Risikofaktoren der Induktion der am Gebärmutterhals auftretenden Karzinome.*

Auch natürliche Infektionen mit Viren der zweiten Gattung der Papovaviren, der Gattung *Polyomavirus* (= *Miopapovavirus*) sind in immunologisch kompetenten Wirten, d. h. in Wirten mit voll entwickeltem Immunsystem, in der Regel harmlos. Werden jedoch große Dosen des Virus in *neugeborene Mäuse, Hamster, Meerschweinchen, Kaninchen* oder andere Nagetiere injiziert, bei denen das immunologische Abwehrsystem noch nicht oder nur unvollständig ausgebildet ist, so vermehrt sich das Virus sehr stark, und es treten etwa 10 Tage nach der Infektion erste transformierte Zellen auf, die schließlich zu Tumoren heranwachsen. Innerhalb weniger Wochen entstehen an zahlreichen Stellen Tumoren (polyoma, lat.: viele Tumoren ausbildend), u. a. in den Speicheldrüsen, am Thymus, am Herzen, am Magen, an den Eingeweiden, den Nieren, an der Lunge, der Leber, den Zehen, den Bäckentaschen von Hamstern usw. (Abb. 7.15). Die Tumoren sind im allgemeinen frei von infektiösem Virus oder von Viruspartikeln. Die virale DNS ist in das Wirtsgenom integriert. Auch in erwachsenen Tieren mit kompetentem Immunsystem können Papovaviren jedoch Tumoren induzieren, wenn einige wenige Tumorzellen in diese implantiert werden. Die Tumortransformation ist also irreversibel und kann durch Transplantation von Tumorzellen von Tier zu Tier weitergegeben werden.

In der Familie der *Poxviridae* (Pockenviren) finden wir einige wenige Neoplasien bildende Viren in der *Myxomgruppe*. Unter diesen noch relativ wenig untersuchten Viren ruft das *Molluscum-contagiosum-Virus* beim Menschen auf der Haut stecknadel- bis erbsengroße Gewebewucherungen, sogenannte Noduli, hervor. Diese enthalten Riesenzellen, die mit 20 bis 30 nm großen „Molluscumkörperchen“ gefüllt sind und große Mengen an quaderförmigen Poxviruspartikeln beherbergen. Nach einigen Monaten bilden sich diese Noduli in der Regel wieder zurück. Die *Molluscum-contagiosum-Erkrankung* ist über die gesamte Welt verbreitet. Sie tritt entweder sporadisch oder epidemisch auf. Kinder werden häufiger als Erwachsene befallen. *Molluscum contagiosum* wird sowohl durch direkten als auch indirekten Kontakt, z. B. durch Gerätschaften von Friseuren, gemeinsame Benutzung von Handtüchern usw. übertragen.

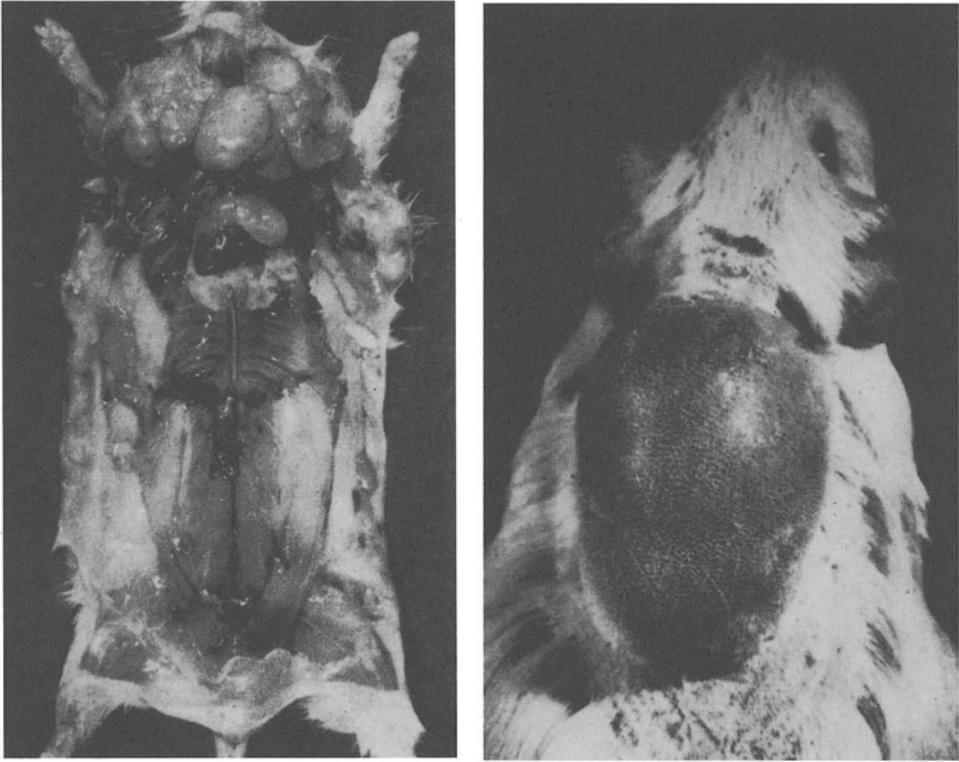


Abb. 7.15: Nach Injektion von Polyomavirus in neugeborene Tiere entstandene Tumoren. Links: Tumoren an Speicheldrüsen und Thymus einer Maus; rechts: bereits äußerlich deutlich sichtbarer Tumor in einem Meerschweinchen (B. E. Eddy, *Virology Monographs*, 7, 1969, 58 u. 67)

Auch eine Anzahl von *Herpesviren* sind onkogen. So ist das *Lucke-Herpes-Virus* bei Leopardfröschen an der Entstehung von Nierentumoren beteiligt. Das *Virus der Marekschen Krankheit der Hühner* ruft schnell wachsende Tumoren des lymphatischen Systems hervor. Das *Herpes-Virus saimiri* läßt bei Affen ein rasch wachsendes malignes Lymphom oder eine akute lymphatische Leukämie entstehen.

Das am besten untersuchte onkogene Herpesvirus ist das *Epstein-Barr-Virus (EBV)*. Die erhaltenen Untersuchungsergebnisse zeigen eindrucksvoll, wie ein und dasselbe Virus bei unterschiedlichen genetischen, ethnischen, geographischen bzw. ökologischen Bedingungen unterschiedliche Erkrankungen verursachen kann.

Das Epstein-Barr-Virus (EBV) hat einen stark eingegrenzten Wirts- und

Wirtszellbereich. Es wurde bisher nur in B-Lymphozyten des Menschen und anderer Primaten gefunden. Nach der Infektion mit EBV wird ein Teil der B-Lymphozyten transformiert. In den transformierten Zellen ist dem Zellgenom ringförmig geschlossene Virus-DNS assoziiert. Alle Zellen, die in dieser Weise gebundene EBV-DNS enthalten, produzieren mindestens ein virusspezifisches Antigen. Das Epstein-Barr-nuclear-Antigen (=EBNA), das offensichtlich für die kontinuierliche Vermehrung der Virus-DNS enthaltenden Zellen notwendig ist, wird im Kern aller EBV-DNS-haltigen Zellen vorgefunden. EBV-Antigene sind in über 80% der Weltbevölkerung vorhanden, und zwar auch bei Personen, bei denen nichts auf Befall mit EBV hindeutet. Erkrankungen können sich in unterschiedlicher Weise, und zwar nicht nur in der Ausbildung von Tumoren, manifestieren.

In *Mitteleuropa* und in *Nordamerika* verursacht EBV in erster Linie eine *fieberhafte Erkrankung*, die als *Infektiöse Mononucleose* oder *Pfeiffersches Drüsenfieber* bezeichnet wird. Die Erkrankung tritt meist im Jugendalter auf, ist von Lymphknoten-, Milz- und Leberschwellungen begleitet und heilt in der Regel nach wenigen Wochen folgenlos ab. Dabei kommt es zu hohen Antikörpertitern, die lebenslang erhalten bleiben.

In *Südostasien*, besonders *Südchina*, daneben auch relativ häufig in *Tunesien* und *Alaska* ist EBV an der Bildung des *Nasopharynx-Karzinoms* (NPC) beteiligt. In der Regel enthalten die entsprechenden Tumoren EBV-DNS und EBNA. Zwischen der Primärinfektion mit dem EBV und der Tumorausbildung, die meist im Pubertätsalter bemerkbar wird, liegt offenbar ein Zeitraum von mehreren Jahren. Bei der Entstehung des NPC spielen offensichtlich auch genetische Faktoren eine wichtige Rolle. So tritt bei Auswanderern aus einem Gebiet, in dem NPC gehäuft vorkommt, auch in dem neuen Land in etwa gleicher Häufigkeit dieses Karzinom auf.

In *Afrika* ist EBV wesentlich an der Bildung des *Burkitt-Lymphoms* beteiligt. Dieses stellt ein bösartiges Lymphosarkom dar, das bevorzugt bei Mädchen zwischen 6 und 8 Jahren in Form multipler Tumoren im Bereich der Kiefer, Nieren, Nebennieren, Ovarien und Leber in Erscheinung tritt. Bei allen am Burkitt-Lymphom Erkrankten werden bestimmte EBV-spezifische Antikörper vorgefunden. Der Antikörpertiter ist 8 bis 10mal höher als bei Kontrollpersonen.

An der Bildung des Burkitt-Lymphoms wirken offensichtlich viele verschiedene Faktoren mit. Das Unheil beginnt, indem im Kindesalter durch eine Infektion mit EBV B-Lymphocyten unbegrenzt teilungsfähig werden. Durch einen Kofaktor, offensichtlich durch den Malariaerreger *Plasmodium falciparum*, werden die virusinfizierten Zellen dann chronisch zur Teilung stimuliert. Darüber hinaus schädigt die Malariainfektion das Immunsystem. Dadurch werden die

mit EBV infizierten Zellen, obwohl sie ein virales Membranantigen ausbilden, nicht mehr mit gleicher Effektivität wie durch das intakte Immunsystem als fremd erkannt und eliminiert. Hierdurch wird die Vermehrung infizierter Zellen zusätzlich begünstigt.

In einer weiteren Etappe der Onkogenese werden über noch weitgehend unbekannte Mechanismen zelluläre *onc*-Gene aktiviert. Das betrifft in erster Linie das auf Chromosom 8 lokalisierte *c-myc*-Gen. In 90% der Fälle wird durch Austauschvorgänge zwischen den Chromosomen 8 und 14 und in 5% der Fälle durch Austauschvorgänge zwischen den Chromosomen 8 und 2 bzw. 22 jeweils ein *c-myc*-Gen an ein Immunoglobulin-Gen gekoppelt. Hierdurch wird das *c-myc*-Genprodukt offenbar der normalen Kontrolle entzogen. Darüber hinaus hat man in einer Anzahl von Burkitt-Lymphom-Zellen auch andere aktivierte *c-onc*-Gene gefunden. Ob die Aktivierung auch dieser *c-onc*-Gene für die Entstehung des Tumors notwendig ist, bleibt z. Z. noch offen.

Wenn auch in der Ereigniskette, die zwischen der Infektion mit dem tumorbildenden Virus und der Entstehung des Tumors abläuft, noch längst nicht alle Vorgänge sicher erkannt werden konnten, so zeigt doch dieses Beispiel in aller Deutlichkeit, welche *komplizierten Aufeinanderfolgen von Ereignissen* in der zellulären Umwelt des Virus, aber auch in unserer Umwelt schließlich zur *Tumorbildung* führen. Es ist ganz offensichtlich, daß das Virustumorproblem neben zellulären und organismischen Aspekten auch zahlreiche Umweltaspekte aufweist. Diese immer besser zu erkennen, würde wesentlich zur Lösung der schrecklichen Tumorproblematik beitragen.

7.1.6 Infektion einer Zelle mit zwei oder mehreren Virusarten

Wenn Zellen gleichzeitig von zwei oder mehreren Virusarten infiziert werden, kann das unterschiedliche Wirkungen nach sich ziehen. Oft werden die Vermehrung eines bestimmten Virus im Wirt sowie die Reaktionen des tierischen oder menschlichen Organismus auf den Befall mit diesem Virus durch die Gegenwart eines zweiten Virus in beachtlichem Umfang verändert. Erste diesbezügliche Beobachtungen wurden bereits vor längerer Zeit mit dem Gelbfieber-Virus getroffen. Wird dieses Virus Affen subkutan injiziert, so führt die Infektion zum sicheren Tod. Wenn das Virus jedoch gleichzeitig mit dem Rifttalfeber-Virus injiziert wird, kommt es nur zu einer leichten Erkrankung. Das Rifttalfeber-Virus schwächt also die Aggressivität und Pathogenität des Gelbfieber-Virus ab. Gelbfieber und Dengue, eine mit hohem hämorrhagischem Fieber einhergehende Erkrankung mit großer Sterblichkeit, deren Erreger wie das Gelbfieberevirus zur Familie der *Togaviridae* gestellt wird, treten in der Regel nicht

gleichzeitig auf, obwohl sie beide durch die Stechmücke *Aedes aegypti* übertragen werden. Offenbar verhindert das zuerst anwesende Virus die Replikation des zweiten Virus. Derartige oder ähnliche Einflüsse eines Virus auf ein anderes werden als *Virusinterferenzen* bezeichnet. Die Virusinterferenz kann einseitig sein, d. h., ein Virus ver- oder behindert die Infektion der gleichen Wirtszelle durch ein zweites Virus, das aber umgekehrt nicht in der Lage ist, das erste Virus zu beeinträchtigen. Es können sich aber auch beide Viren gegenseitig behindern. Virusinterferenzen treten sowohl zwischen miteinander verwandten als auch zwischen nicht verwandten Viren auf.

Als *Ursache für die Interferenzerscheinungen* wird diskutiert, daß das erste Virus Virusrezeptoren auf der Zellmembran prospektiver Wirtszellen inaktiviert und diese dadurch für das zweite Virus unzugänglich macht. Ferner wird erwogen, daß bestimmte Stoffwechselprodukte oder Enzyme, die für die Vermehrung des zweiten Virus erforderlich sind, vom ersten Virus mit Beschlag belegt werden oder daß das erste Virus deren Bildung behindert bzw. völlig unterbindet. Schließlich dürfte die Ausbildung von Interferonen (vgl. Abschnitt 7.2.1) an der Ausbildung von Interferenzerscheinungen beteiligt sein.

Wenn zwei Viren gleichzeitig die gleichen Zellen infizieren, ist es möglich, daß zwischen diesen *Teile ihrer Genome ausgetauscht* werden. Hierdurch können *Viren mit neuen Eigenschaften* entstehen.

Bei *Viren mit geteiltem Genom*, bei denen die genetische Information auf verschiedene Nucleinsäurestränge verteilt ist (vgl. Abschnitt 3.2), ist dieser Austausch besonders intensiv. Es kann zu einer Neukombination von Erbanlagen kommen, indem während der Replikation ganze Nucleinsäurestränge zwischen den verschiedenen Virusstämmen und ggf. auch -arten ausgetauscht werden. Hierdurch entstehen *Hybridviren*, die Erbanlagen beider Elternstämmen zeigen. Diese sind nicht selten in einer Weise kombiniert, daß das Hybridvirus sich besser als seine Elternstämmen durchsetzen kann. So ist beispielsweise der Erreger der 1968 weltweit grassierenden „Hongkong-Grippe“, das Influenza-A-Virus Hongkong/168, einer Hypothese zufolge dadurch entstanden, daß Wildenten gleichzeitig mit 2 Influenza-A-Typen infiziert worden waren, und zwar mit einem „Ententyp“ und daneben mit dem Subtyp A/Singapore/1/57, der 1957/58 den Seuchenzug der sogenannten Asiatischen Grippe ausgelöst hatte. Bei der gleichzeitigen Replikation dieser beiden Subtypen sind deren 8 Genomsegmente neu kombiniert, d. h. in neuer, unterschiedlicher Weise auf die Tochtervirionen verteilt worden. Hierdurch ist es zur Herausbildung eines neuen Subtyps mit neuen Oberflächenantigenen gekommen, gegen den in Menschen weder durch überstandene Grippeerkrankungen noch durch Impfungen induzierte Antikörper vorhanden waren. Auch waren offensichtlich Infektiosität und Pathogenität erhöht. Das gab dem neuen Subtyp eine so große Überlegenheit,

daß er sich in einer Pandemie über die ganze Welt verbreiten konnte.

Weniger gravierend sind die Veränderungen, wenn bei gleichzeitiger Infektion mit zwei verschiedenen Virusarten *Nachkommen* gebildet werden, bei denen das Genom der einen Virusart durch Hüllprotein der anderen Virusart enkapsidiert worden ist. Dieser Austausch wird als *phänotypisches Mischen* bezeichnet. Er führt zur Bildung von sogenannten *Pseudotypen*. Phänotypisches Mischen ist sogar zwischen RNS- und DNS-Viren möglich, beispielsweise zwischen dem Vesikulär-stomatitis-Virus, einem Rhabdovirus, das bei Rind, Schwein, Schaf und Pferd eine nicht sehr schwere exanthematische Erkrankung hervorruft, und dem Herpes-simplex-Virus, das zur Bildung von Bläschen auf der Haut bzw. auf Schleimhäuten führt. Besitzen derartige Pseudotypen das Genom des einen und ausschließlich die Hülle des anderen Virus, so spricht man von *Transkapsidierung* oder *Genommaskierung*. Diese wird z. B. nach Koinfektion von Affenzellen mit Adenovirus-SV40-Hybridviren und verschiedenen Adenovirus-Genotypen beobachtet. Sie hat oft den Forscher oder Arzt genarrt, da serologische Nachweismethoden auf Proteine der Kapsidoberfläche reagieren, die Erkrankung bzw. deren Verlauf aber wesentlich durch den Nucleinsäureanteil der Partikeln bestimmt werden.

Eine besondere Wechselwirkung zwischen zwei Virusformen, die in die gleiche Zelle gelangt sind, stellt die *Komplementation* dar. Hierunter wird die Wechselwirkung zwischen zwei Viren verstanden, die deren Replikation auch unter normalerweise restringierenden Bedingungen ermöglicht. Wenn beispielsweise bestimmte Stämme von Adenoviren, die in der Regel nur im Menschen vorkommen, in den Respirationstrakt von Affen gelangen, so werden sie zwar von den diesen auskleidenden Epithelzellen inkorporiert. Auch wird die DNS repliziert. Weitere Replikationsschritte können jedoch nicht stattfinden, und der Replikationszyklus wird nicht vollendet. Sind jedoch gleichzeitig in der Zelle das Affen-Papova-Virus SV 40 oder die in Affen vorkommenden Adenoviren SV 15 bzw. SA 7 vorhanden, so kann auch der Replikationszyklus des menschlichen Adenovirus vollendet werden. Die hierfür erforderlichen Enzyme oder sonstigen regulatorischen Proteine, die das menschliche Adenovirus normalerweise in der menschlichen Zelle vorfindet, die aber in der Affenzelle nicht vorhanden sind, stellen jetzt die angeführten Viren zur Verfügung, in deren Genom sie codiert sind. Das menschliche Adenovirus, das sich unter den geschilderten Bedingungen nur replizieren kann, wenn ihm ein an Affenzellen adaptiertes Virus dabei hilft, ist dementsprechend ein *abhängiges* oder *defektes* Virus. Das die Vollendung seines Replikationszyklus ermöglichende Virus wird *Helfervirus* oder *Hilfsvirus* genannt. Während die Replikation des menschlichen Adenovirus vom Affenvirus abhängig ist, kann sich das Affenvirus auch ohne das menschliche Adenovirus replizieren. Eine derartige Komplementation wird als *nicht*

reziproke Komplementation bezeichnet.

Nicht reziproke Komplementation finden wir auch bei den Onkoviren (Abschnitte 7.1.5 und 7.1.6), die ein Wirtsonkogen im Austausch gegen einen Abschnitt ihres eigenen Genoms in sich aufgenommen haben, hierdurch regulatorische Proteine oder andere wichtige Proteine usw. nicht mehr bilden können und somit ihren Replikationszyklus nicht selbst vollenden können. Als Helfer-viren, die die fehlende Genaktivität zur Verfügung stellen, fungieren in diesem Fall meist in der gleichen Wirtsart vorkommende Retroviren, z. B. das Rous-assoziierte Virus oder Leukämieviren.

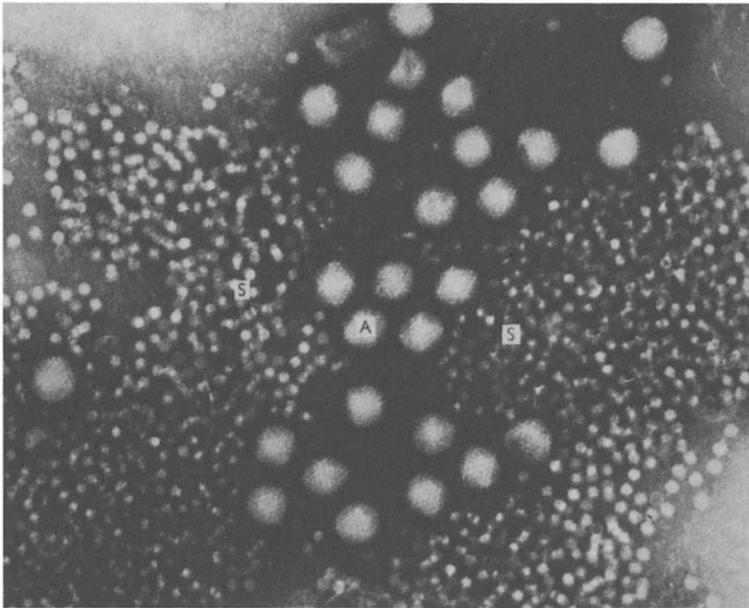


Abb. 7.16: SV 15-(Affen-) Adenovirus (A) und das adenoassoziierte Satelliten-virus Typ 4 (S). Vergr. etwa 135 000fach (W. P. Parks et al. aus G. Schuster, Virus und Viruskrankheiten, A. Ziemsen Verlag, Wittenberg-Lutherstadt 1988, 99)

Als weiteres interessantes Beispiel für nicht reziproke Komplementation sind die Beziehungen zwischen dem adenoassoziierten *Satellitenvirus* und Adenovi-ren anzuführen. Die Virionen der Gattung *Dependovirus*, zu der das adenoas-soziierte Satellitenvirus gehört, sind sehr klein. Der Durchmesser ihrer Nucleo-kapsel beträgt nur 20 nm. In dem von ihr umschlossenen Raum ist daher nur Platz für einen sehr kurzen DNS-Strang, auf dem bei weitem nicht alle für die Replikation erforderlichen Aktivitäten codiert sein können. Vor allem fehlt

die Information für regulatorische Proteine. Die Viren können daher ihre Replikation nur vollenden, wenn die entsprechenden regulatorischen Proteine von anderen Viren zur Verfügung gestellt werden. Aus diesem Grund finden wir die *Satellitenviren in der Zelle stets vergesellschaftet mit einem Helfervirus*. So wird beispielsweise das *adenoassoziierte Satellitenvirus Typ 4 stets zusammen mit dem SV 15-(Affen-) Adenovirus* vorgefunden (Abb. 7.16). Wenn das Satellitenvirus repliziert wird, ist gleichzeitig die Geschwindigkeit der Vermehrung des Helfervirus beträchtlich verringert. Das deutet darauf hin, daß das Satellitenvirus mit seinem Helfervirus um schrittmachende Enzyme konkurriert. Das abhängige Virus kann als ein Parasit aufgefaßt werden, der auf seinem Helfervirus schmarotzt. Wir haben es also gewissermaßen mit einem *doppelten Parasitismus* zu tun. Das adenoassoziierte Satellitenvirus schmarotzt auf einem anderen Schmarotzer auf genetischer Ebene.

Es kommt aber auch vor, daß sich *von zwei Viren jedes nur in Gegenwart des anderen vermehren kann*. Jedes der beiden Viren ist vom anderen abhängig. Wir sprechen in diesem Fall von *reziproker Komplementation*. *Diese kann als eine spezielle Form der Symbiose bei Viren aufgefaßt werden*. Ein Beispiel hierfür stellt das System Affen-Papova-Virus SV 40 — Adenovirus 1 bis 5 bzw. 7 dar. Es wurde an einem sich normalerweise in menschlichem Gewebe replizierenden Stamm des Adenovirus Typ 7 entdeckt, der für die Gewinnung von Antisera an das Wachstum in Gewebekulturen von Affen adaptiert worden war. Die Untersuchungen ergaben, daß die Vermehrung des (menschlichen) Adenovirus Typ 7 in dem Affengewebe durch das Affen-Papova-Virus in ähnlicher Weise ermöglicht wird, wie wir das bereits bei der Erörterung der nicht reziproken Komplementation kennen gelernt haben. Der vorliegende Typ des Affenpapova-Virus hat jedoch die Befähigung zur selbständigen Vermehrung eingebüßt. Er ist nicht mehr in der Lage, eine eigene Nucleokapsel auszubilden. Daher kann sich das Virus nur zusammen mit Adenoviren der Typen 7 bzw. 1 bis 5 vermehren. Dabei wird das SV-40-Genom schließlich in das Kapsid des Adenovirus eingeschlossen. Die reziproke Komplementation hat im vorliegenden Fall zur Bildung eines Hybridvirus geführt.

Mit der Erörterung der Wechselwirkungen zwischen den Viren und ihrer zellulären Umwelt sowie zwischen den verschiedenen Viren, die sich gleichzeitig in dieser Umwelt befinden, hat sich der Bogen gespannt zwischen Autökologie, Demökologie und Synökologie (Biozönotik). Dabei konnte die Erörterung molekularbiologischer Vorgänge nicht ausgespart werden, denn die Viren sind Parasiten auf molekularer Ebene. Die Erörterungen im Blickwinkel ökologischer Gegebenheiten stellen teilweise Neuland dar.

7.2 Der Wirt wehrt sich gegen den Virusbefall; Virus und Wirt im Kampf gegeneinander

Bei Bakterien führt der Befall mit Viren in der Regel zum Tod des infizierten Individuums, und zwar bei Befall mit lytischen Phagen bereits kurz nach der Infektion, bei Befall mit temperenten Phagen erst, wenn das Virus aus dem Genom des Wirts ausgestoßen wird, nachdem es dort über viele Generationen hinweg vermehrt worden ist. Abwehr durch Restriktion (Abschnitt 6.1.5) ist ein relativ seltenes Ereignis. Demgegenüber rüsten Wirbeltiere und Mensch nach der Virusinfektion zum Gegenangriff und wehren sich so erfolgreich gegen die Viren, daß der Tod der befallenen Individuen in sehr vielen Fällen verhindert wird.

Die Abwehr der Viren erfolgt bei warmblütigen Wirbeltieren und besonders beim Menschen in zwei Verteidigungslinien. Oft wird der Virusinfekt unmittelbar nach der Infektion, gewissermaßen *in einer ersten Verteidigungslinie*, durch *Interferone* (Abschnitt 7.2.1) eliminiert. Dabei sterben meist nur so wenige Zellen ab, daß keine Beeinträchtigung des Wirts erfolgt. Der Wirt bleibt gesund, wenn die Infektion zur Bildung von ausreichenden Mengen von Interferonen führt.

Nicht selten gelingt es dem Virus aber, die erste Verteidigungslinie zu durchbrechen, und zwar insbesondere dann, wenn die Virusinfektion zu einem Zeitpunkt erfolgt, in dem die Interferonbildung vermindert ist. In diesen Fällen kommt es zu einer *Allgemeinerkrankung des Wirts*. Diese würde in der Regel tödlich verlaufen, wenn der Wirt nicht eine zweite Verteidigungslinie errichten könnte. Letztere ist durch die *virusinduzierte Aktivierung von Immunmechanismen* (Abschnitt 7.2.2) gekennzeichnet. Durch diese Immunmechanismen werden die infizierenden Viren schließlich eliminiert. Je rascher die Immunmechanismen aktiv werden, desto leichter verläuft die Viruserkrankung. Oft bleiben die Polizisten der Abwehr, die mobilisiert worden sind, sehr lange, in vielen Fällen lebenslang, wachsam in Stellung. Das bedeutet, daß der Organismus, der die Virusinfektion überstanden hat, lebenslang gegen bestimmte Virusarten bzw. -stämme immun bleiben kann.

In nicht wenigen Fällen gelingt es aber Viren auch, die Immunabwehr zu unterlaufen, beispielsweise, indem es die zur Abwehr eingesetzten Polizisten verwundet oder tötet, d. h. die Immunmechanismen schädigt oder eliminiert. HIV bzw. AIDS sowie das Bovine und Feline Immundefizienzvirus sind bereits behandelte Beispiele hierfür (vgl. Abschnitt 7.1.4). Weitere Beispiele werden wir im Zusammenhang mit chronischen Virusinfektionen kennen lernen.

Anderen Viren, und zwar oft konventionellen Viren, z. B. dem Masern- und dem Windpocken-Virus, gelingt es in einer Anzahl von Fällen, sich in Nischen zurückzuziehen, in die die Immunabwehr nicht eindringen kann. Aus dieser geschützten Stellung heraus können die Viren erneut zum Angriff vorstoßen. Auch können sie, wenn sie in der Lage sind, sich in ihrem Refugium langsam zu vermehren, verhältnismäßig lange nach der Infektion den Tod des befallenen Individuums herbeiführen. Es gibt also einen ständigen Kampf zwischen den Viren und ihren Wirten, in dem sehr viele Faktoren entscheiden, wer wem unterliegt.

7.2.1 Interferone als erste Abwehrfront nach der Virusinfektion

Interferone sind im Genom warmblütiger Wirte codierte *Glycoproteine*. Die Interferon-Gene des Menschen sind größtenteils im Chromosom 9 lokalisiert. In der Regel unterliegen sie einer Repression, d. h., sie sind nicht aktiv. Diese Repression kann jedoch durch doppelsträngige DNS oder RNS aufgehoben werden, wie sie nach der Infektion der Zelle mit DNS- oder RNS-Doppelstrangviren bereits unmittelbar nach dem Uncoating zur Verfügung steht. Nach Befall mit Einzelstrangviren heben die bei der Replikation der Einzelstränge stets auftretenden Doppelstränge, die sogenannten replikativen Intermediate, die Repression auf. Auch sie wirken als *Interferoninduktoren*. Neben viralen DNS- und RNS-Doppelsträngen können auch beliebige Stränge von Polynucleotiden, aber auch anionische Polymere, z. B. Polycarboxylate, Polysulfate oder Polyphosphate, ferner bestimmte Antibiotika, z. B. Canamycin, einige Bakterien, u. a. *Corynebacterium parvum*, und einige bakterielle Produkte, z. B. Endotoxine, oder auch Protozoen als Interferoninduktoren dienen. Die Derepression der die *Interferonbildung* codierenden Gene und damit die Interferoninduktion erfolgen dementsprechend *unspezifisch*.

An den Interferon-Genen wird nach ihrer Aktivierung Boten-RNS gebildet. Diese verläßt den Zellkern. Im Cytoplasma werden dann die Interferone an den Wirtsribosomen entsprechend der in der Boten-RNS verschlüsselten Information in engem Kontakt mit dem endoplasmatischen Retikulum, einem komplexen System von Doppelmembranen, das das Cytoplasma der Zellen durchzieht, synthetisiert. Es entstehen Polypeptide, die 166 bzw. 167 Aminosäuren umfassen und an Kohlenhydrate gebunden sind, und zwar vorwiegend an Neuraminsäure und Galactose. Nach der Aminosäuresequenz und der Antigenität werden drei Typen von Interferonen (IFN) unterschieden, die wiederum in verschiedene Subtypen unterteilt werden können. Man unterscheidet vor allem zwischen IFN-alpha und IFN-beta, die früher als Leukozyten- bzw. Fibroblasten-

Interferon bezeichnet worden sind und einander ähneln, sowie IFN- γ , das frühere Immuninterferon. Die Interferone der einzelnen Wirbeltierarten unterscheiden sich untereinander, und zwar um so mehr, je weniger die Wirbeltierarten miteinander verwandt sind. Je stärker ein Interferon von den Interferonen einer bestimmten Wirbeltierart abweicht, desto geringer ist seine antivirale Wirkung, wenn es in diese Art injiziert wird.

Nachdem die Interferone an oder in den Membrandurchzügen des endoplasmatischen Retikulums gebildet worden sind, werden sie zur Zellwand der infizierten Zelle transportiert und aus dieser freigesetzt. *Sie dringen in die nicht von Viren infizierten Nachbarzellen ein.* Dort wirken sie offenbar als *Induktor für die Bildung bestimmter Proteine*, die ihrerseits die Translation von Proteinen hemmen und dementsprechend als TIP (translation inhibitory proteins) bezeichnet werden. Bei den TIP handelt es sich offensichtlich um Proteinkinasen, Oligoadenylylsynthetasen und andere Enzyme. Der Mechanismus der durch diese bewirkten Proteinhemmung ist im wesentlichen noch unbekannt. Sicher ist allerdings, daß *die Bildung von Proteinen der aus der infizierten Zelle nach der TIP-Bildung einwandernden Viren nicht spezifisch gehemmt* wird, sondern daß es sich um *eine allgemeine Hemmung der Proteinbildung handelt*. Hieraus ist die breite Wirkung der Interferone verständlich. Unter anderem wirken sie Zellteilungen entgegen und können auf diese Weise das Wachstum von Tumoren, das durch rasche, unkontrollierte Zellteilungen gekennzeichnet ist, beeinträchtigen und z. T. verhindern. Da aber auch die Teilung anderer, sich normalerweise rasch teilender Zellen, z. B. die Teilung von Haarfollikeln, verhindert wird, kommt es bei einer Therapie mit Interferonen zu vielen Nebenwirkungen, beispielsweise zu Haarausfall.

Aus den vorstehenden Ausführungen folgt, daß *Interferone keine direkte antivirale Wirkung entfalten*. *Sie versetzen vielmehr die Zellen in einen antiviralen Zustand* (antiviral stage) und eliminieren auf diese Weise den Infektionsherd, insofern sie in ausreichendem Umfang gebildet werden. Da die Bildung der Interferone über wirtseigene Proteinsynthesen erfolgt, sind Viren, die die Proteinsynthese des Wirts durch viruscodierte Frühproteine beeinträchtigen oder vollständig ausschalten, naturgemäß schlechte Interferoninduktoren. Oft kommt es in der infizierten Zelle zu einer Art Wettlauf zwischen der virusinduzierten Interferonbildung und der virusinduzierten Hemmung der Proteinsynthesen des Wirts. Sein Ausgang kann darüber entscheiden, ob der infizierte Organismus gesund bleibt oder erkrankt.

Ob es zu einer Erkrankung kommt oder nicht, ist darüber hinaus auch von anderen Faktoren abhängig. So ist der Umfang der virusinduzierten Interferonbildung in vielen Organismen, auch beim Menschen, bei optimalen Lebensbedingungen besonders hoch. Bei ungünstigen Bedingungen, z. B. bei *Unterkühlung*

oder bei körperlicher und offenbar auch geistiger *Überbeanspruchung*, wird die Interferonbildung jedoch rasch verringert. Dementsprechend ist die erste Abwehrlinie gegen ständig eindringende Viren und anderweitige Krankheitserreger unter derartigen Bedingungen oft wenig effektiv oder völlig unwirksam. Es kommt zu einer „Erkältung“.

Versuchspersonen, die ungenügend bekleidet waren und durchnäßte Strümpfe trugen, blieben in einem unterkühlten, aber sterilen Raum frei von Erkältungskrankheiten. Wurden sie aber in entsprechendem Zustand in einen kalten, überfüllten Unterrichtsraum gesetzt, in dem in der Regel zahlreiche Adenoviren sowie andere Viren und sonstige Pathogene vorhanden sind, so erkrankte ein hoher Prozentsatz. Bei einer gleich großen Anzahl von Versuchspersonen, die im gleichen Raum warme, trockene Kleidung trugen, war der Prozentsatz der Erkrankten dagegen wesentlich geringer, was darauf zurückzuführen ist, daß die Interferonbildung unter diesen Umständen nicht beeinträchtigt war.

Die *therapeutische Anwendung von Interferonen* ist noch im Versuchsstadium. Sie wird u. a. dadurch erschwert, daß Interferone optimal nur in der Vertebraten-Art wirken, in der sie induziert worden sind, oder bei nahe verwandten Arten. Die zur Therapie beim Menschen vorgesehenen Interferone werden dementsprechend in der Regel aus mit Sendai- oder Newcastle-Disease-Virus (Virus der atypischen Geflügelpest) infizierten menschlichen Leukozyten- oder Fibroblastenkulturen gewonnen. Daneben werden Interferone des Menschen in wachsendem Maße gentechnologisch mittels genetisch neu programmierter Bakterien oder einzelliger Hefen erhalten.

Häufig wird der *Erfolg einer therapeutischen Anwendung von Interferonen durch die zahlreichen Nebenwirkungen beeinträchtigt*. Bei der Behandlung von Virusinfektionen mit injizierten Interferonen wirkt sich besonders nachteilig aus, daß diese im Gegensatz zu den im Organismus gebildeten Interferonen ungezielt in sehr viele Zellen des zu schützenden Organismus gelangen, in denen sie die Nebenwirkungen entfalten, ohne therapeutisch wirksam zu werden.

7.2.2 Immunmechanismen als zweite Abwehrfront gegen Virusinfektionen

Wenn es dem Organismus nicht gelingt, die Virusinfektion durch Interferone in unmittelbarer Nachbarschaft der befallenen Zellen zu eliminieren, wird in der Regel durch das *Immunsystem eine zweite Abwehrfront* aufgebaut. Das Immunsystem hat sich im Verlauf der Evolution als *spezifisches Abwehrsystem* zur Ergänzung unspezifischer Abwehrmechanismen entwickelt, zu denen auch die Interferone zählen.

Das Immunsystem ist dadurch zur spezifischen Abwehr befähigt, daß es zwi-

schen „eigen“ und „fremd“ unterscheiden kann und hierdurch in der Lage ist, im Zusammenwirken mit anderen Mechanismen das *Fremde selektiv aus dem Organismus zu eliminieren*. Es ist ein *lernendes System*, das Erfahrungen akkumuliert und auf diese Weise hochspezifische, oft lange anhaltende Immunität aufbaut. Die Immunantwort kann sich gegen jede Struktur richten, die als fremd erkannt worden ist, z. B. gegen einzelne Virusarten, aber auch gegen Stämme und Typen unterhalb der Art, ferner gegen Bakterien oder auch gegen Zellen des eigenen Organismus, deren Oberflächenstruktur beispielsweise durch Transformation zu Tumorzellen verändert worden ist, sowie gegen fremde, unbelebte Moleküle. Für all diese Strukturen, die eine Immunantwort auslösen, wird der Begriff *Antigen* verwendet.

Als Produkte der Immunantwort entstehen *Lymphozyten* und *Antikörper*. Die Voraussetzungen hierfür werden im *lymphatischen System* geschaffen, wobei auch einige andere Zelltypen, besonders *Monozyten* und *Makrophagen*, einbezogen werden. Zunächst werden in den *primären Immunorganen* Stammzellen aus dem Knochenmark ohne Antigeneinfluß zu Lymphozyten mit organspezifischer Prägung umgebildet. Hierbei entwickeln die Zellen typische Oberflächenstrukturen, Zellmarker oder Membranantigene. Vor allem aber bilden sich *antigenspezifische Rezeptoren* aus. Verläuft diese Entwicklung im *Thymus*, entstehen thymusabhängige oder thymusgeprägte Lymphozyten, die allgemein als *T-Lymphozyten* bezeichnet werden. Diese sind der Träger der *zellvermittelten Immunität*, die bei der Abstoßung von Organtransplantaten oder bei der Vernichtung von Tumorzellen und virusinfizierten Zellen von entscheidender Bedeutung ist. Außerdem spielen die T-Lymphozyten bei der *Regulation der Immunantwort* eine wesentliche Rolle.

Aus Stammzellen, die bereits im *Knochenmark* zu Lymphozyten umgewandelt werden, entstehen die *B-Lymphozyten*, die die Produzenten der *Antikörper* darstellen. Letztere bilden u. a. *gegen Viren eine wirksame Abwehrfront*. Die mit der Antikörperbildung verknüpften Prozesse werden unter der Bezeichnung *humorale Immunantwort* zusammengefaßt. Lymphozyten und andere wesentliche Zellen der Immunabwehr sind in Abb. 7.12 dargestellt.

Neu entstandene T- oder B-Lymphozyten stellen gewissermaßen die *erste Generation immunkompetenter Zellen* dar. Sie sind als virgine oder virginile Lymphozyten verhältnismäßig kurzlebig. Sie sterben nach einigen Tagen oder Wochen ab, wenn sie nicht über antigene Rezeptoren Antigene, z. B. Viren, binden können. Ist das jedoch der Fall, erfolgen weitere Zellteilungen und Differenzierungsvorgänge, als deren Ergebnis die langlebigen reifen Zellen entstehen, die auch als *Gedächtniszellen* bezeichnet werden und zur *zweiten Generation immunkompetenter Zellen* gehören. So entstehen aus B-Lymphozyten, die mit Virusproteinen in Berührung gekommen sind, *Plasmazellen*, die Antikörper bil-

den. Letztere werden den *Globulinen* zugeordnet und daher auch als *Immunglobuline* bezeichnet. Die Immunglobuline, die in unterschiedlichen Klassen und Formen auftreten, binden die entsprechenden Antigene, z. B. Viren. Es bilden sich Antigen-Antikörper-Komplexe, die rasch eliminiert werden, indem sie von Phagozyten durch Phagozytose aufgenommen und im Inneren dieser Zellen abgebaut werden.

Wenn schließlich alle Partikeln des eingedrungenen Virus auf die angeführte Weise eliminiert worden sind, lassen sich auch Antikörper nachweisen, die kein Virus gebunden haben und als freie Antikörper bezeichnet werden. Mit wachsendem Abstand von der Infektion nimmt ihre Zahl jedoch ab. Antikörper gegen verschiedene Viren verschwinden schließlich nach mehr oder weniger langer Zeit wieder. Antikörper gegen Schnupfenviren sind bereits nach etwa zwei Wochen verschwunden, so daß sogar mit demselben Schnupfenvirus-Stamm eine erneute Infektion erfolgen kann. „Man wird den Schnupfen nicht los.“ Antikörper gegen Influenzaviren sind nach 6 bis 12 Monaten verschwunden. Antikörper gegen andere Viren, z. B. gegen das Masern- oder das Röteln-Virus oder gegen Erreger anderer sogenannter Kinderkrankheiten bleiben dagegen lange, z. T. lebenslanglich, erhalten.

Als zweiter wichtiger Mechanismus zur Abwehr von Virusinfektionen ist die Entstehung cytotoxischer T-Lymphozyten zu nennen. Sie entwickeln sich im Verlauf der Immunantwort nach Viruskontakt und sind dazu in der Lage, virusinfizierte Zellen zu zerstören und damit dem Virus die Grundlage zu seiner Vermehrung zu entziehen.

Der Verlauf einer Viruskrankheit wird wesentlich durch die *Latenzzeit* bestimmt. Hierunter wird die Zeit verstanden, die zwischen dem ersten Auftreten zirkulierender Viren und der Bildung größerer Mengen von Antikörpern oder der Entstehung spezifischer cytotoxischer T-Lymphozyten vergeht. Ist sie lang und die Virusvermehrung stark, kann es zum Tod des Organismus kommen. Ist sie kurz, ist die Erkrankung schwach.

Stark verkürzt ist die Latenzzeit, wenn der Organismus nach einiger Zeit erneut vom gleichen Virus befallen wird. Das ist darauf zurückzuführen, daß das *Immunsystem ein lernendes System* ist. Der erste Kontakt mit einem Virus führt nicht nur zu einer Immunantwort, sondern verändert auch die Reaktionsbereitschaft gegenüber diesem Antigen und induziert große Mengen von antigenspezifischen Gedächtniszellen. Bei einem zweiten Kontakt mit dem gleichen Virus kennt der Organismus dieses bereits und bildet auf Grund seines *immunologischen Gedächtnisses* schneller und in größerer Zahl Antikörper. Diese bleiben nunmehr auch über einen längeren Zeitraum erhalten und können nach weiteren Infektionen schließlich zu einer Immunität gegenüber dem Virus führen. Dem wird bei der Immunprophylaxe Rechnung getragen, indem Schutzimpfungen oft

mehrmals wiederholt werden (vgl. Abschnitt 7.3.2).

Das immunologische Gedächtnis ist für den Organismus von großer Bedeutung. Es lernt beispielsweise die Krankheitskeime der Umgebung eines Kleinkindes nach und nach kennen und vermittelt diesem schließlich eine stabile Immunität gegen zahlreiche Viren, die Erkältungen, Durchfälle oder anderweitige Erkrankungen verursachen, aber auch gegen andere Krankheitserreger. Gelangt das kleine Kind jedoch aus seiner bisherigen Umgebung in eine andere Umwelt, wie das z. B. der Fall ist, wenn es zunächst in der Obhut der Familie aufgewachsen ist und dann im Alter von 3 Jahren in den Kindergarten oder von 7 Jahren in die Schule kommt, so fehlt oft die Immunität gegen einige dort gehäuft auftretende Viren oder sonstige Keime. Das Kind erkrankt häufig und oft relativ schwer, bis sich schließlich allmählich eine Immunität gegenüber dem Keimspektrum der neuen Umgebung ausbildet.

Wenn Viren, z. B. die Masern, in Gebiete verschleppt werden, in denen sie lange nicht vorgekommen sind, so daß die dort lebenden Menschen keine Immunität ausgebildet haben, dann verursachen sie schwere, oft tödliche Erkrankungen. Ähnliches ist der Fall, wenn Viren, z. B. Influenzaviren, durch Mutationen ihre Antigene in einem Maße ändern, daß sie vom immunologischen Gedächtnis nicht mehr erkannt werden. Dann kommt es zu den bereits erwähnten schweren Seuchenzügen. Gleiches gilt für Tierviren, z. B. für die Erreger von Rinderpest und Schweinepest, wenn sie in Gebiete einbrechen, in denen sie lange nicht vorhanden waren oder in denen, aus welchem Grund auch immer, Schutzimpfungen unterblieben sind. Würde beispielsweise die Rinderpest, etwa infolge der immer größeren Schwierigkeiten für wirksame Kontrollen, die durch den ständig wachsenden, oft über Drittländer verlaufenden Vieh- und Fleischhandel entstehen, nach Europa gelangen, so würde sich diese wie ein Strohfeuer in den Rinderbeständen ausbreiten. Auch die Myxomatose, die nach Einschleppung in bisher von Myxomatose freie Gebiete in ganzen Landstrichen zu einem Zusammenbruch der Wildkaninchenpopulationen geführt hat, ist in diesem Zusammenhang anzuführen. Gleiches gilt für viele andere Viruskrankheiten in Wildtieren. Damit bestimmen die humoralen Immunreaktionen nicht nur die Populationsdynamik der Viren in ihrer zellulären und organismischen Umwelt wesentlich mit. Sie beeinflussen vielmehr auch gravierend das populationsdynamische Geschehen in unserer Umwelt. Das wird besonders dann sichtbar, wenn durch Veränderungen in den Antigenen der Viren das geschulte immunologische Gedächtnis versagt und die Abwehr zusammenbricht.

7.2.3 Viren entziehen sich der Abwehr und werden zu Geheimagenten

Chronische Virusinfektionen: Die Geheimagenten verwunden oder töten die zur Abwehr eingesetzten Polizisten

„Clevere Geheimagenten“ verhindern eine wirksame Immunantwort und können sich hierdurch über lange Zeit unbehelligt in der Zelle versteckt halten. Hier entfalten sie eine subversive Tätigkeit, deren Folgen nicht ohne weiteres, oft erst nach längerer Zeit und dann meist nicht als virusbedingt erkennbar sind.

Vielfach verändern die als Geheimagenten tätigen Viren eine besondere Funktion ihrer Wirtszelle, ohne dieser unmittelbar zu schaden. So beeinflussen sie beispielsweise die Produktion oder Ausscheidung von Hormonen, die für die entsprechende Zelle nicht unbedingt lebenswichtig sind, aber für die Gesundheit oder die Entwicklung des Gesamtorganismus von großer Bedeutung sein können. Es mehren sich die Hinweise, daß solche unterschwelligeren Virusaktivitäten auch die Ursache vieler Erkrankungen des Menschen sind, die man bisher nicht auf eine Virusinfektion zurückgeführt hatte. Dazu gehören unter anderem verschiedene Wachstumsstörungen und möglicherweise auch die Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus), bestimmte Nervenleiden sowie Herzkrankheiten.

Erste wesentliche Erkenntnisse über derartige Viren wurden am *Lymphozytären Choriomeningitis-Virus (LCMV)* gewonnen, das zu den *Arenaviridae* gehört. Es kann beim Menschen grippale Infektionen, aber auch Hirnhautentzündung oder Meningoencephalitis hervorrufen. Der Mensch infiziert sich meist durch Exkreme von erkrankter Goldhamster oder Mäuse. In der Maus steht ein ideales Versuchstier zur Verfügung, das zu wesentlichen Erkenntnissen über die Störung von Zellfunktionen durch chronische Virusinfektionen geführt hat. Die Verifizierung dieser Ergebnisse beim Menschen stößt naturgemäß auf erhebliche Schwierigkeiten und kommt deshalb verhältnismäßig langsam voran.

An der Maus wurde nachgewiesen, daß das Lymphozytäre Choriomeningitis-Virus (LCMV) und verschiedene andere Viren, die Lymphozyten infizieren können, für zwei der wichtigsten Arten von Immunzellen schädlich sind. Sie hindern die B-Zellen an der Produktion von Immunglobulinen (Antikörpern) und beeinträchtigen zugleich die T-Zellen in ihrer Fähigkeit, infizierte Zellen zu zerstören. Damit hat das Gangstersyndikat wichtige Polizeieinheiten so weit geschwächt, daß es seiner „Tätigkeit“ nachgehen kann, ohne eliminiert zu werden. LCMV kann sich nunmehr ungestört entwickeln und verursacht Erkrankungen, die lange Zeit nicht als virusbedingt angesehen worden sind.

Es zeigte sich, daß LCM-Viren in den Vorderlappen der Hypophyse eindringen und sich dort bevorzugt vermehren können. Dabei wird die *Bildung*

von *Wachstumshormon* dadurch *drastisch reduziert*, daß die Konzentration an Boten-RNS, in der die Aminosäurefolge des Wachstumshormons verschlüsselt zu den Stätten der Proteinbildung transportiert wird, durch den Befall mit LCMV auf ein Fünftel des Wertes gesunder Tiere zurückgeht. Das ist darauf zurückzuführen, daß die Transkription, d. h. die Bildung entsprechender Boten-RNS, wesentlich seltener eingeleitet wird als bei gesunden Kontrolltieren. Hierdurch entsteht ein Mangel an Wachstumshormon, der zu *Zwergwuchs* und *Hypoglycämie* (niedrige Zuckerkonzentration im Blut) führt. Von der Transkriptionsstörung ist nur das Gen für das Wachstumshormon betroffen. Demgegenüber verläuft die Transkription anderer Gene, z. B. der Gene, die das Hormon Thyreotropin oder das Strukturprotein Aktin codieren, in den mit LCMV infizierten Zellen normal.

Im Fortgang der Untersuchungen zeigte sich, daß LCMV nicht nur in Zellen der Hypophyse, sondern auch in Zellen anderer Organe selektive Transkriptionsstörungen hervorrufen kann. So dringt LCMV bei einem bestimmten Mäusestamm in die *Beta-Zellen der Langerhansschen Inseln der Bauchspeicheldrüse* ein, in denen *Insulin* gebildet wird. Bei den derartig infizierten Mäusen war die *Insulinproduktion gestört*, und die Tiere entwickelten Anzeichen von *Diabetes*. Die infizierten Beta-Zellen sehen unter dem Mikroskop normal aus, und es sind auch keine Anzeichen von Entzündungen zu entdecken. Ohne erkennbare cytologische Veränderungen kann demnach ein Virus die Zellen der Langerhansschen Inseln dauerhaft infizieren und dadurch ein biochemisches Krankheitsbild hervorrufen, das dem *Diabetes des Menschen* entspricht.

Weitere Untersuchungen an Mäusen haben ergeben, daß LCMV auch die *Epithelzellen der Schilddrüse* dauerhaft infizieren und hierdurch die *Produktion des Schilddrüsenhormons verringern* kann. Ebenso infiziert LCMV *Nervenzellen*, die das *Neuropeptid Somatostatin* enthalten. Die infizierten Neuronen sind wiederum morphologisch unauffällig. Es ist jedoch *weniger Boten-RNS für Somatostatin vorhanden* als in entsprechenden Zellen gesunder Tiere. Hierdurch wird die Bildung von Somatostatin vermindert, das in die Sekretion von Wachstumshormon und Insulin eingreift. Auch die Sekretion von Glucagon, einer Substanz, die den Glucosespiegel im Blut erhöht und die Magen- und Pankreassekretion sowie die Darmbeweglichkeit hemmt, wird beeinflusst.

Zu den Viren, die in verschiedenen Organsystemen eine chronische Infektion hervorrufen und dabei Zellfunktionen beeinträchtigen können, gehört offenbar auch das Röteln-Virus. So ist bei manchen Kindern, die eine *Infektion mit dem Röteln-Virus* hinter sich haben, das *Wachstum verlangsamt und der Zuckerstoffwechsel gedrosselt*. Durch Gaben von Wachstumshormonen wurden diese Anomalien behoben. Die Beweiskette, daß chronische Infektionen bestimmter Zellen und Organe mit dem Röteln-Virus die Ursache der Störungen

sind, konnte jedoch noch nicht geschlossen werden. Bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft an Röteln erkrankt waren, treten bisweilen Mißbildungen, daneben aber auch Gesundheitsstörungen anderer Art auf, darunter in 20 bis 30% der Fälle Diabetes.

Coxsackie-, Cytomegalie- und Mumps-Viren können die Betazellen der Langerhansschen Zellen akut infizieren und schädigen. Das Mumpsvirus greift manchmal außerdem Schilddrüsenzellen an. Ob diese Viren auch chronische Infektionen hervorrufen, ist allerdings noch nicht sicher erwiesen.

Es gibt Hinweise darauf, daß chronisch infektiöse Viren auch für Schäden an lebenswichtigen Organen verantwortlich sein könnten. So haben in letzter Zeit namhafte Wissenschaftler das *Coxsackie-Virus und coxsackieähnliche Enteroviren* mit der *Cardiomyopathie*, einer lebensgefährlichen Herzmuskeldehnung, die manchmal Herztransplantationen erforderlich macht, in Verbindung gebracht. Bei 30 bis 50% einer Gruppe von mehr als 70 an *Cardiomyopathie* erkrankten Patienten wurden Nucleinsäureabschnitte solcher Viren in Herzmuskelzellen vorgefunden. Dagegen fanden sich im Biopsiegewebe von 40 Patienten, die an anderen Herzkrankheiten gelitten hatten, keine derartigen Abschnitte.

Im Hinblick auf die angeführten und weitere ähnlich gelagerte Befunde drängt sich der Verdacht auf, daß hinter vielen Erkrankungen des Menschen bisher nicht vermutete bzw. erkannte chronische Virusinfektionen stecken könnten. Bis zur Enttarnung aller viralen Geheimagenten und vor allem bis zur Auffindung von Möglichkeiten zu ihrer Bekämpfung ist der Weg jedoch noch weit.

Latente Virusinfektionen: Die Geheimagenten verstecken sich vor der intakten Abwehr, können sich aber in ihrem Versteck kaum vermehren

Bei einer Anzahl von Virusarten, die akute Erkrankungen hervorrufen, wandern einige Partikeln in die Enden von Nervenbahnen ein und entgehen auf diese Weise der Eliminierung durch Immunmechanismen, denn diese können nicht oder nur in Ausnahmen in Nervenbahnen eindringen. Die Nervenbahnen stellen für die entsprechenden Viren gewissermaßen ökologische Nischen dar, in denen sie zu Geheimagenten werden, die vor dem Zugriff der Polizei geschützt sind. Hier warten sie, ohne Aktivitäten zu entfalten, zumeist auch ohne sich zu vermehren, auf ihre Stunde. Diese ist dann gekommen, wenn die Immunmechanismen durch die Einwirkung ungünstiger Faktoren geschädigt sind oder wenn sie vor Organtransplantationen bzw. aus anderen Anlässen ausgeschaltet werden mußten. Dann verlassen sie wieder ihr Versteck und verursachen besonders große Schäden, die oft den Tod des Organismus nach sich ziehen, wenn überhaupt keine Immunmechanismen mehr aktiv sind.

Während ihres Aufenthaltes in den Nervenbahnen sind die Viren in der Regel nicht nachweisbar, auch nicht durch Antikörper. Man spricht daher von *latenten Virusinfektionen*.

Weit verbreitete latente Virusinfektionen, denen auch die meisten Leser dieses Buches ausgesetzt sind, verursacht das *Herpes-simplex-Virus*. Bei diesem können Zeiten einer akuten Erkrankung mit oft sehr langen Zeiten abwechseln, in denen die Infektion latent ist. Die erste Infektion mit dem Herpes-simplex-Virus (HSV) erfolgt meist bereits im Säuglings- oder Kindesalter durch direkten Kontakt mit akut erkrankten Personen oder auch durch Speicheltröpfchen. Es kommt meist zu einer fieberhaften Allgemeinerkrankung. Diese ist oft von einem Bläschenausschlag begleitet, der besonders in der hinteren Mundhöhle auftritt. Nach wenigen Tagen klingt die Krankheit jedoch ab, da in großer Zahl Antikörper gebildet worden sind, die zur Eliminierung der Viren führen. Nur die Viren werden nicht eliminiert, die in Nervenendigungen einwandern konnten. HSV1-Virusstämme gelangen vorwiegend in sensorische Nerven im Trigeminusganglion, besonders in sensible Nervenganglien des Kopfbereiches. Demgegenüber wandern HSV2-Virusstämme vor allem in entsprechende Ganglien des Unterleibes ein. In Europa sind 80 bis 85% der Bevölkerung latent mit einem Stamm oder beiden Stämmen des Herpes-simplex-Virus durchseucht.

Meist nach der Pubertät treten *sekundäre Erkrankungsschübe* auf, die als *Herpes rezidivans* oder *Herpes recurrens* bezeichnet werden. Sie kommen in der Regel dadurch zustande, daß unspezifische Reizungen, z. B. starke Sonnenstrahlung, ungewöhnlich starke körperliche Anstrengung, Menstruation, Erkrankungen, aber auch psychischer Streß zu einer zeitlichen Disregulation des Immunsystems führen, die es den Herpesviren gestattet, ihr Versteck in den Nervenbahnen zu verlassen. Nach dem Sitz der nunmehr auftretenden Erkrankung wird zwischen *Herpes labialis*, der auf der Gesichts- und Lippenhaut sowie auf der Lippenschleimhaut zur Ausbildung von Bläschen, sogenannten Fieberbläschen, führt, und *Herpes genitalis* unterschieden, bei dem die Haut der äußeren Genitalien und die Schleimhaut der Vagina entsprechend geschädigt werden. Nach 8 bis 12 Tagen klingen die Erkrankungen wieder ab, da die Immunmechanismen inzwischen erneut aktiviert worden sind und die Viren außerhalb der Nervenbahnen eliminieren. Die Immunmechanismen bleiben zwar aktiv. Bei erneuter temporärer Schädigung des Immunsystems kann es aber wiederholt zu weiteren Erkrankungsschüben kommen.

Schlimm ist es, wenn die Immunmechanismen ausgeschaltet werden, wie das z. B. bei Organtransplantationen erforderlich ist. In diesem Fall breiten sich die aus den Nervenbahnen austretenden Herpesviren, daneben u. U. aber auch andere Viren, die sich in den Nervenbahnen verstecken, über den gesamten Körper aus und verursachen schmerzhaftige Ausschläge und eine Allgemeinerkrankung,

die in der Regel tödlich verläuft. Um zu verhindern, daß der Patient an derartigen Infektionen stirbt, müssen die Immunmechanismen wieder eingeschaltet werden. Hierdurch kommt es aber oft zur Abstoßung des implantierten Organs und damit ebenfalls zum Tod. Hilfe in dieser einer Zwickmühle gleichenden schwierigen Situation hat in den letzten Jahren die Entwicklung antiviraler Chemotherapeutika, besonders der zweiten Generation, gebracht (vgl. Abschnitt 7.3.4).

Auch das zu den *Herpesviridae* gehörende *Varicella-zoster-Virus* verursacht oft latente Infektionen. Die Primärinfektion mit diesem Virus, die meist im Kindesalter erfolgt, führt zu der weithin bekannten Erscheinungsform der *Windpocken*. Da die Viren in der Regel rasch durch die Immunmechanismen eliminiert werden, heilen die Windpocken meist ohne Komplikationen aus und hinterlassen eine dauerhafte Immunität.

Im Zusammenhang mit der primären Infektion können *Varicella-zoster-Viren* jedoch auch in Spinalganglien gelangen, in denen sie vor den Immunmechanismen sicher sind. In diesem „Versteck“ können sie sich über Jahrzehnte aufhalten, ohne Schäden zu verursachen oder sich nennenswert zu vermehren. Bei einer späteren Reaktivierung, deren Ursachen weitgehend unbekannt sind, breitet sich das Virus dann allerdings entlang der Nervenbahnen aus und verläßt diese schließlich an den Nervenenden. Die noch von der Primärinfektion her vorhandenen humoralen Immunmechanismen verhindern jedoch eine erneute Allgemeinerkrankung. Es bilden sich aber auf der Haut auf gerötetem Grund Gruppen von stark schmerzenden Bläschen, die streng auf den Versorgungsbe- reich der befallenen Nerven begrenzt sind. Diese ergeben das Erscheinungsbild der *Gürtelrose* (*Herpes zoster*), die sehr schmerzhaft sein kann und nicht selten nur langsam abheilt. Besonders gefürchtet sind das Auftreten der Bläschen am Auge (*Zoster ophthalmicus*) oder am Ohr (*Zoster oticus*) und die Beteiligung des Zentralnervensystems an dieser Erkrankung.

Slow-Virus-Erkrankungen: Die Geheimgagenten vermehren sich in ihrem Versteck langsam, wandern in diesem ebenso langsam und zerstören schließlich ihr „Zielgebiet“

Bestimmte Viren, bei denen es sich nicht selten um häufig auftretende, weithin bekannte Viren handelt, schützen sich ebenfalls vor den Immunmechanismen, indem sie in für diese nicht erreichbare Nischen, besonders in Enden von Nervenbahnen, einwandern. Im Gegensatz zu den im vorangegangenen Abschnitt angeführten Viren vermehren sie sich jedoch in ihrem Refugium langsam und wandern dabei von Zelle zu Zelle, in den Nervenbahnen oft in Richtung des Rückenmarks oder des Gehirns. Wenn sie ihren „Zielort“ schließlich erreicht

haben, kommt es nach einer extrem langen Inkubationszeit von Monaten bis Jahrzehnten (slow, engl.: langsam) zum Ausbruch der Erkrankung, die in der Regel tödlich verläuft.

Das *Masern-Virus*, das die bekannte, als *Masern* bezeichnete, akut verlaufende Krankheit hervorruft, kann auch eine ernste Slow-Virus-Erkrankung verursachen, wenn Viruspartikeln in die Enden von Nervenbahnen einwandern und hierdurch der Eliminierung durch die Immunmechanismen entgehen. In dieser für das Virus atypischen zellulären Umwelt, in die es glücklicherweise offenbar nur relativ selten gelangt, ist das Virus zu einer langsamen, oft unvollständigen Replikation befähigt. Die Vermehrung des virusspezifischen Materials in inkompletten Vermehrungszyklen führt dazu, daß sich Virusantigen an der Oberfläche der Nervenzellen anordnet. Hier kommt es zu Antigen-Antikörper-Reaktionen. Diese und die laufende Produktion viraler Proteine und Nucleinsäuren führen zu einer langsamen Degeneration der befallenen Zellen. Gleichzeitig wandern infektionstüchtige Nucleokapside über interzelluläre Brücken in bisher virusfreie Zellen ein und erreichen schließlich das Hirn. Dort kommt es zu fortschreitendem Abbau von Hirnzellen und hierdurch zur Ausbildung einer als *Subakute Sklerotisierende Panencephalitis* (SSPE) bezeichneten Krankheit. Diese beginnt etwa 5 bis 7 Jahre nach einer überstandenen akuten Maserninfektion und ist durch motorische Störungen, Tremor (Zittern), Lähmungen sowie zunehmenden geistigen Verfall bis hin zum völligen Verlust des Bewußtseins gekennzeichnet. Schließlich tritt der Tod ein.

Als weitere Verlaufsform einer Slow-Virus-Erkrankung mit dem *Masern-Virus* wird aufgrund immunologischer und virologischer Befunde auch die *Multiple Sklerose* diskutiert, die mit charakteristischer Entmarkung der weißen Substanz von Gehirn und Rückenmark einhergeht, in Schüben verläuft und nach jahrelanger Krankheitsdauer schließlich zum Tod führt. Auch eine Slow-Virus-Infektion mit einem anderen, bisher nicht identifizierten Paramyxovirus wird als Ursache für die Multiple Sklerose diskutiert.

Die Multiple Sklerose wird auch unter die Autoimmunkrankheiten gerechnet. Diese kommen dadurch zustande, daß der Organismus Immunreaktionen gegen körpereigene Strukturen richtet. Die Ursachen einer derartigen Autoimmunität sind komplex und noch nicht voll geklärt. Vielfach wird sie durch Lentiviren, Herpesviren und Paramyxoviren, zu denen auch das Masern-Virus gehört, ausgelöst, was den schweren Verdacht, unter dem das Masern-Virus steht, durchaus erhärten könnte.

Neben den angeführten und anderen mit mehr oder weniger großer Sicherheit durch konventionelle Viren ausgelösten Slow-Virus-Erkrankungen sind eine Reihe von „langsamen Erkrankungen“ bekannt, die durch *Prionen* ausgelöst werden. Diese Bezeichnung wurde für Erreger von Enzephalopathien (orga-

nischen Erkrankungen des Gehirns) vorgeschlagen, die offenbar kleine, proteinhaltige, infektiöse, aber bisher noch nicht genügend charakterisierte Partikeln darstellen und durch die meisten Nucleinsäuren schädigenden Agentien nicht inaktiviert werden können. Nach gegenwärtigen Erkenntnissen bestehen Prionen aus einem einzigen Protein, das eine modifizierte Form eines an der Oberfläche von Neuronen vorkommenden Wirtsproteins unbekannter Funktion darstellt. Die für dieses Gen codierende Region liegt in einem einzigen Exon (Abschnitt 7.1.1) und stammt von einem Gen, das im gesunden wie kranken Hirn in gleicher Weise exprimiert wird. Das am besten untersuchte Prion ist der Erreger der Scrapie. Dieses Prion unterscheidet sich vom normalen Protein in den Neuronen seines Wirts besonders dadurch, daß es weitgehend resistent gegen Proteasen ist und wesentlich besser im Inneren der Neuronen akkumuliert wird. Auch wurden Veränderungen der Aminosäuresequenz beschrieben. Offenbar ist das infektiöse Prionprotein in der Lage, das natürlich vorkommende (Ausgangs)wirtsprotein dergestalt umzuwandeln, daß weitere infektiöse Proteinpartikeln mit veränderter Konfiguration entstehen. Bisher ist es jedoch noch nicht gelungen, mit isolierten Prionproteinen Infektionen zu erreichen. Damit ist es auch noch nicht sicher, ob es sich bei den sogenannten Prionproteinen tatsächlich um die Krankheitserreger handelt. Verschiedentlich wird auch angenommen, daß Prionen den Viroiden (Abschnitt 8.1.2) ähnliche Strukturen sein könnten.

Beim Menschen werden durch Prionen offenbar *Kuru* und die *Creutzfeld-Jacob-Erkrankung*, bei Schaf und Ziege die *Scrapie* und beim Nerz die *Infektiöse Enzephalopathie* hervorgerufen. Möglicherweise sind Prionen auch die Erreger des *Rinderwahnsinns*. Es wird erwogen, daß die Erreger des Rinderwahnsinns von ihren ursprünglichen Wirten, Schafen und Ziegen, mit mangelhaft sterilisiertem Futter, das Tiermehl an Scrapie erkrankter Schafe enthalten hat, auf das Rind übergegangen sind. Die angeführten Erkrankungen bewirken übereinstimmend nach langer Inkubationszeit degenerative Veränderungen des Zentralnervensystems, die mit Störungen der Bewegungskoordination, Schütteltremor, Muskelzucken und Übererregbarkeit verbunden sind und beim Menschen zu fortschreitender Geistesschwäche führen. Alle Erkrankungen enden schließlich tödlich. Sie werden vor allem durch Verzehr von rohem Gehirn, z. T. auch von roher Milz und Leber, möglicherweise auch von rohem oder zu wenig erhitztem Fleisch erkrankter Individuen hervorgerufen. Die als *Kuru* bekannte degenerative Erkrankung des Zentralnervensystems, die bei einer Gruppe von 50 000 Einwohnern des Hochlandes von Neuguinea verbreitet vorgekommen ist und das durchschnittliche Lebensalter auf etwa 30 Jahre herabgedrückt hatte, wurde vorwiegend durch rituellen Kannibalismus übertragen. Seit dieser 1967 verboten wurde, ist die Erkrankung drastisch zurückgegangen.

7.3 Der Mensch greift in das Wechselspiel zwischen Virus und Wirt ein

7.3.1 Expositions- und Dispositionsprophylaxe

Um sich und seine Haustiere vor Virusbefall zu schützen, versucht der Mensch, in unterschiedlicher Weise in das Wechselspiel zwischen Virus und Wirt einzugreifen. Dabei kommt der *Expositionsprophylaxe* besondere Bedeutung zu. Hierunter wird *der Komplex von Maßnahmen* verstanden, *der darauf abzielt, die Ausbreitung von Viren zu verhindern, indem Infektionsquellen ausgeschaltet, Übertragungswege der Viren unterbrochen und Übertragungsmöglichkeiten eingeschränkt werden.*

Die unterschiedlichen Maßnahmen der Expositionsprophylaxe werden wesentlich durch die Eigenschaften der verschiedenen Viren bestimmt, von denen ihr Verhalten in unserer Umwelt abhängig ist (vgl. Abschnitt 7.4.1). Für *Viren, die außerhalb des Wirtsorganismus sehr stabil sind, kommt Hygiene- und Sterilisationsmaßnahmen große Bedeutung zu.* Das gilt beispielsweise für die große Zahl von Viren, die mehr oder weniger schwere Magen- und Darmerkrankungen, vor allem Durchfall, hervorrufen. Von diesen sind Kleinkinder besonders stark betroffen, da sie einerseits mit den meisten Viren noch nicht in Berührung gekommen sind und andererseits ihr Immunsystem noch nicht voll ausgebildet ist, so daß sich kaum entsprechende Antikörper ausbilden können.

Es gibt wesentlich mehr Viren, die bei Kleinkindern, aber auch bei Erwachsenen Durchfall- und Magenerkrankungen verursachen, als allgemein bekannt ist. Sie finden sich in der Familie *Reoviridae* vor allem in der Gattung *Rotavirus*, ferner unter den *Coronaviridae* und bei den *Astroviren*, einer noch nicht klassifizierten Gruppe von Viren, deren Partikeln in elektronenmikroskopischen Aufnahmen sternförmig erscheinen (astrum, lat.: Gestirn). In der Familie der *Picornaviridae* sind in der Gruppe der *ECHO-Viren*¹ etwa 15 Serotypen bekannt, die besonders bei Kleinkindern Durchfälle hervorrufen.

Da die angeführten Viren außerhalb der Wirtsorganismen stabil sind, werden sie vorwiegend durch *Schmierinfektionen* übertragen, d. h. dadurch, daß auf der Toilette oder bei anderen Gelegenheiten ausgeschiedene Viren mit den Händen aufgenommen werden, von denen sie oft auf Lebensmittel oder auch direkt in den Mund gelangen. Man spricht deshalb von *fäkal-oralen Infektionen*. Diese können auch durch Fliegen vermittelt werden. Wesentliche Maßnahmen der Expositionsprophylaxe gegen fäkal-orale Infektionen sind häufiges und sorgfältiges Händewaschen mit viel Seife oder mit geeigneten, handelsübliche Detergentien

¹Kunstwort aus den Anfangsbuchstaben wichtiger Befallssymptome und Wirte: enteric, cytopathogenic, human, orphan.

enthaltenden Präparaten sowie sorgfältiger Umgang mit Lebensmitteln, ferner Fernhalten von Fliegen.

Die angeführten Maßnahmen gelten auch für ein besonders gefährliches Virus, das durch fäkal-orale Infektion übertragen wird, das Hepatitis-A-Virus, das die epidemische Leberentzündung (Gelbsucht) hervorruft. Da das Virus vor allem durch verunreinigtes Wasser übertragen wird, stellt insbesondere in Zeiten anlaufender Gelbsuchtepidemien das Abkochen des Wassers, das mit Lebensmitteln in Berührung kommt, auch des Wassers, mit dem Gemüse gewaschen wird, ferner des Trinkwassers eine sehr wichtige Maßnahme der Expositionsprophylaxe dar. Darüber hinaus muß der Stuhl an epidemischer Gelbsucht Erkrankter sorgfältig desinfiziert werden.

Weitere Maßnahmen der Expositionsprophylaxe zur Verhinderung fäkal-oraler Infektionen sind Chlorierung des Wassers, und zwar sowohl des Trinkwassers als auch des Wassers in Bädern, und geordnete Abwasserbeseitigung sowie -reinigung. Wenn letzteres unterbleibt, stellen Flüsse gefährliche Infektionsquellen dar. In den 80er Jahren traf das besonders für die Saale sowie die Elster und die Pleiße zu.

Gegen das Hepatitis-B-Virus und andere Viren, die häufig durch verunreinigte ärztliche Instrumente, z. B. die zur Injektion oder zu anderweitigen Eingriffen verwendeten Materialien, übertragen werden, ist sorgfältige *Desinfektion* der Instrumente die wichtigste Maßnahme der Expositionsprophylaxe. Dabei ist die außerordentlich große Widerstandsfähigkeit einiger dieser Viren gegen hohe Temperaturen und bestimmte Desinfektionsmittel zu beachten.

Viren, die Erkrankungen des Respirationstraktes verursachen, z. B. Adeno-, Influenza- und Schnupfen-Viren, mischen sich dem Schleim und Auswurf bei und können dort z. T. sehr lange infektionstüchtig bleiben. Wenn sie in kleinsten Speicheltropfen, die sich viele Stunden in der Luft schwebend erhalten haben, auf die Schleimhäute neuer Wirte gelangen, können sie diese infizieren. Um die Gefahr derartiger *aerogener Infektionen* im Rahmen der Expositionsprophylaxe zu minimieren, sollte jeder, der an einer Erkältungskrankheit leidet, dazu beitragen, daß möglichst wenig Viren in die Luft gelangen. Beim Niesen und Husten den Mund zu bedecken, ist in diesem Fall ein Gebot des Anstands. Das Anlegen von Binden vor Mund und Nase ist in Japan und verschiedenen anderen Ländern verbreitet, aber in Europa kaum üblich. Eine besondere Ausdrucksform der Höflichkeit ist bei den an einer Erkältung leidenden eine scheinbare Unhöflichkeit: Daß der Erkältete bei der Begrüßung seinem Gegenüber nicht die Hand gibt, hat sich allgemein durchgesetzt und bringt einen gewissen Schutz. Bedeutend wichtiger ist jedoch, sein Gegenüber beim Sprechen nicht anzusehen, sondern an ihm vorbeizusprechen. Vor allem sollten Erkältete nicht zu nahe an ihr Gegenüber herantreten.

Da gegen Viren, die auf dem Luftweg übertragen werden, Maßnahmen der Expositionsprophylaxe nur unvollständigen Schutz gewähren, ist es insbesondere in Zeiten, in denen gehäuft Infektionen auftreten, von Bedeutung, diese durch *Maßnahmen der Dispositionsprophylaxe* zu ergänzen, die darauf abzielen, die *Bildung von Interferonen*, also der ersten Verteidigungslinie gegen Viren (Abschnitt 7.2.1), zu fördern. Entsprechende Maßnahmen schließen gesunde Lebensweise ebenso ein wie sinnvolle Körperpflege, vollwertige Ernährung, zweckmäßige Kleidung, die vor Unterkühlung, aber auch vor Überhitzung schützt, und darüber hinaus die Vermeidung von Überanstrengung und Streß. Die meisten dieser Maßnahmen können auch in einem gewissen Umfang zur Stimulierung des Immunsystems beitragen.

Bei Viren, die durch *Zwischenträger (Vektoren)* übertragen werden, stellt die *Bekämpfung der Zwischenträger eine wichtige Maßnahme der Expositionsprophylaxe* dar. So konnte beispielsweise das durch Stechmücken übertragbare *Gelbfieber-Virus*, das besonders im tropischen Mittel- und Südamerika sowie in Zentral- und Westafrika große Opfer gefordert hat und u.a. den ersten Versuch, den Panamakanal zu bauen, durch Dezimierung der Arbeiterkolonnen zum Scheitern gebracht hat, durch den Einsatz von Insektiziden wesentlich zurückgedrängt werden. Allerdings gewinnt das Gelbfieber jetzt wieder an Boden. Hierzu hat offensichtlich beigetragen, daß einige wohlfeile Insektizide besonders wegen ihrer Persistenz suspekt geworden sind und nicht mehr angewendet werden dürfen. Die jetzt zur Verfügung stehenden Insektizide sind aber für einige Anwender, besonders in den Entwicklungsländern, zu teuer. Darüber hinaus sind die Stechmücken gegen einige Insektizide resistent geworden. Daher gewinnen jetzt Maßnahmen der Immunprophylaxe (vgl. Abschnitt 7.3.2) bei der Bekämpfung des Gelbfiebers immer größere Bedeutung.

Nicht immer ist die Bekämpfung der Zwischenträger möglich. So können beispielsweise die Zecken, die das *Zeckenzephalitis-Virus*, den Erreger der *Frühsommer-Meningoenzephalitis*, von Nagetier zu Nagetier und auch auf den Menschen übertragen, kaum chemisch bekämpft werden. In Gebieten, in denen die *Frühsommerenzephalitis* stärker auftritt, in Deutschland vor allem in Bayern, Baden-Württemberg sowie im Spreewald und in Ungarn rings um den Plattensee, empfiehlt sich daher als wichtige Maßnahme der Expositionsprophylaxe, vor allem in den Monaten Juni/Juli sowie September/Okttober nicht mit entblößtem Oberkörper oder auch nur mit entblößten Armen durch Wald und Busch zu streifen, sondern möglichst lange Hosen, langärmelige Hemden sowie festes Schuhwerk zu tragen. Kommt es trotzdem zu Zeckenbefall, sollten die Zecken möglichst schnell entfernt werden, da bis zu 12 Stunden vergehen, bis die Zecke mit dem Saugakt und damit der Virusübertragung beginnt. Wer sich längere Zeit in Gebieten mit starkem Zeckenbefall und erhöhter Erkranken-

kungsgefahr aufzuhalten gedenkt, sollte zusätzlich Immunprophylaxe betreiben, d. h. eine Schutzimpfung gegen das Zeckenzephalitis-Virus durchführen lassen.

Eine besondere Form der Expositionsprophylaxe, die vor allem bei schwer bekämpfbaren, gefährlichen, oft seuchenhaft auftretenden Viruskrankheiten zur Anwendung kommt, stellt die *Vermeidung von Kontakten zwischen erkrankten und gesunden Individuen* dar. Das ist relativ leicht zu erreichen, insofern die Viruserkrankung manifest geworden ist. Dann kann die Isolierung allerdings u. U. zu spät kommen, und die Viruskrankheit hat sich bereits beträchtlich ausgebreitet. Um der Verbreitung gefährlicher Erkrankungen wirksam vorzubeugen, müssen daher Individuen, die aus Gebieten, in denen die Krankheiten zur Zeit stark auftreten, in bisher nicht befallene Gebiete gelangen, einer *Quarantäne* unterzogen werden, d. h., sie müssen eine Zeit lang streng isoliert werden. In schwerwiegenden Fällen können derartige Quarantänemaßnahmen auch im Reiseverkehr angeordnet werden, obwohl sie für die betroffenen Reisenden eine große Härte bedeuten.

Die meisten Quarantänemaßnahmen werden im Zusammenhang mit dem Import von Tieren verhängt. Die Verhängung von Quarantänemaßnahmen ist nach internationalen Gesundheitsvorschriften geregelt, wenn es sich um Importe aus anderen Ländern handelt. Diese Vorschriften werden in der Regel durch nationale Anordnungen ergänzt, die die Verbreitung von Viruskrankheiten von befallenen Landesteilen in unbefallene regeln. Sowohl die Dauer der Außen- als auch der Binnenquarantäne entspricht in der Regel der *Inkubationszeit*, d. h. der Zeit, die zwischen der Infektion und dem Ausbruch der Krankheit vergeht. Importierte Tiere müssen während der verhängten Quarantäne getrennt eingestallt werden.

Mit der Ausgestaltung der Europäischen Union werden auch die Quarantänebestimmungen neu gefaßt. Gegenwärtig führen Übergangsbestimmungen nicht selten zu erheblichen Turbulenzen.

Eine rigorose Maßnahme der Expositionsprophylaxe, die zur Verhinderung der Ausbreitung gefährlicher Seuchen verhängt wird, stellt die *Tötung und Vernichtung erkrankter Tiere* (Keulung) dar. Dabei ist besonders schlimm, daß oft nicht nur alle Tiere der Stallung vernichtet werden müssen, in der die schwere, seuchenhafte Viruserkrankung aufgetreten ist. In nicht wenigen Fällen ist es vielmehr erforderlich, in einem relativ weiten Umkreis um den Erkrankungs-herd alle empfänglichen Tiere zu töten. Das trifft beispielsweise bei Befall mit dem Schweinepest-Virus zu. Beim Auftreten der Schweinepest in Deutschland im Jahr 1994 kam es bezüglich des Umkreises, in dem auch die gesunden Tiere zu keulen sind, zu heftigen Kontroversen, besonders zwischen deutschen Behörden und Behörden der Europäischen Union. Viren beeinflussen somit nicht nur un-

sere organismische Umwelt. Sie können darüber hinaus auch zu einem Politikum werden, also gewissermaßen unsere „gesellschaftliche Umwelt“ beeinflussen.

7.3.2 Immunprophylaxe

Der *Immunprophylaxe* kommt zur Zeit im Rahmen der Dispositionsprophylaxe unter den vorbeugenden Maßnahmen die größte Bedeutung zu. Sie zielt vor allem darauf ab, *durch vorbeugenden Kontakt mit Antigenen*, z. B. mit intakten Viren, Virusbausteinen bzw. diesen ähnelnden Strukturen, u. a. bestimmten Polypeptiden, die *Immunmechanismen* (vgl. Abschnitt 7.2.2) zu *aktivieren* und hierdurch über möglichst lange Zeiträume hinweg spezifische Abwehrreaktionen des Organismus gegenüber infizierenden Viren zu veranlassen. Daneben werden Maßnahmen, durch die auf den angeführten Wegen erzeugte Abwehrmechanismen in den zu schützenden Organismus überführt werden, der Immunprophylaxe zugeordnet. Im ersten Fall spricht man von *aktiver Immunisierung*, im zuletzt angeführten von *passiver Immunisierung*.

Lebendvakzinierung

Wenn die zur Immunprophylaxe verwendeten Impfstoffe *aktives* („lebendes“) *Virus* enthalten, wird die Impfung als *Lebendvakzinierung* bezeichnet. Diese ist nur dann sinnvoll, wenn das zur Impfung verwendete Virus die Bildung von Antikörpern gegen ein gefährliches Virus bewirkt, ohne selbst zu einer Erkrankung zu führen oder den Organismus in anderer Weise zu schädigen. Daher wird in der Regel nicht voll aktives, sondern *abgeschwächtes Virus* verwendet. Die *Immunprophylaxe mit lebendem, abgeschwächtem Virus*, die als *Vakzinierung* oder *heterotypische Immunisierung* bezeichnet wird, wurde durch Jenner inau-guriert. Dieser beobachtete, daß beim Rind (*vacca*, lat.: Kuh) ein Pocken-Virus vorkommt, das beim Menschen kaum zu Krankheitserscheinungen führt, aber einen dauerhaften Schutz gegen die gefährlichen Menschenpocken gewährt. Das in letzter Zeit zur Pockenschutzimpfung verwendete Vakzinia-Virus ist wahr-scheinlich durch eine Rekombination von Menschen- und Kuhpocken-Virus ent-standen. Durch die weltweit durchgeführten Schutzimpfungen gegen Pocken mit Vakzinia-Virus enthaltenden Seren konnte diese gefährliche Krankheit in einem Maße zurückgedrängt werden, daß sie als erloschen erklärt wurde. Dementspre-chend ist auch die Schutzimpfung gegen Pocken nicht mehr Pflicht.

In der Veterinärmedizin beruht die Immunisierung von Geflügel gegen Geflügelpocken mit dem Taubenpocken-Virus bzw. gegen die Mareksche Geflügellähmung mit dem Putenherpes-Virus sowie von Welpen gegen Staupe mit dem Masern-Virus auf dem Prinzip der heterotypischen Immunisierung.

Wenn die heterotypische Immunisierung nicht möglich ist, können in einigen Fällen *auch pathogene Viren für die Immunisierung verwendet* werden, und zwar dann, wenn durch eine besondere Form der Applikation die Ausbildung der Krankheit verhindert wird. So kann Antikörperbildung gegen Adenoviren der Typen 3, 4, 7 und 21, die in der Regel epidemische Infektionen der Atemwege bewirken, ohne Auslösung einer Erkrankung erreicht werden, indem die *Impfviren in Kapseln eingeschlossen* werden, die sich erst im Darm auflösen. Damit werden die normalen Eintrittspforten des Virus in den Atemwegen umgangen. Es kommt nur zu einer Darminfektion, die keine Krankheitserscheinungen zur Folge hat, aber zur Bildung von Antikörpern führt, die gegen spätere Infektionen der Atemwege mit den entsprechenden Adenoviren schützen. Das gleiche Prinzip wird auch zum Schutz von Haustieren gegen verschiedene Herpes-Viren angewendet.

Die meisten Lebendvakzinen enthalten jedoch *attenuierte Viren*. Hierunter werden Viren verstanden, *deren krankmachende Eigenschaften durch Adaptierung an einen unnatürlichen Wirt* attenuiert (attenuatus, lat.: mager), d. h. *abgeschwächt worden sind, ohne ihre immunogenen Eigenschaften zu verlieren*.

Bei der *Gewinnung geeigneter Lebendvakzinen mit attenuierten Viren* geht man von Wildstämmen der entsprechenden Viren aus. Diese werden in virusfremden Zell- und Gewebekulturen vermehrt. Dabei treten oft Virusstämme auf, in der Mehrzahl Mutanten, die sich einerseits unter den gegebenen Kulturbedingungen besser vermehren als der Wildtyp und andererseits bei minimalen klinischen Reaktionen optimale Immunität hervorrufen. Im Ergebnis derartiger Untersuchungen wurden u. a. attenuierte Impfstoffe gegen das *Gelbfieber-Virus* durch Adaption des Virus an Hühnerembryonen, gegen das *Poliomyelitis-Virus* durch Adaption an Affennierengewebe (Impfstoff nach Sabin), gegen das *Masern-Virus* durch Adaption an Hundenierengewebe und gegen das *Röteln-Virus* durch Adaption an Gewebe der Kaninchenniere gewonnen.

Die Herstellung von Lebendimpfstoffen mit attenuierten Viren unterliegt strengsten Kontrollen, u. a. bezüglich Verunreinigungen mit Fremdviren oder Mikroorganismen. Besondere Aufmerksamkeit wird der *genetischen Konstanz der attenuierten Impfstoffe* gewidmet. Es muß gewährleistet sein, daß diese nicht zu den virulenten Ausgangsstämmen revertieren (= zurückschlagen). Zur Kontrolle der genetischen Konstanz dienen Marker, die nur bei attenuierten Viren vorhanden sind und verhältnismäßig einfach geprüft werden können.

Lebendvakzinen gegen *Viren mit geteiltem Genom* können auch durch *genetisches Reassortment* gewonnen werden, d. h. durch Neusortieren der Genomsegmente. So kann man beispielsweise bei Myxo- und Reoviren aus virulenten und attenuierten Ausgangsstämmen zu Impfstämmen gelangen, indem das Genomsegment mit dem Antigentyp eines virulenten, epidemiologisch relevanten

Stammes jeweils mit den Genomsegmenten vereinigt wird, in denen geringe Pathogenität bzw. die Befähigung zur Vermehrung zu hohen Virustitern codiert sind.

Der *Vorteil von Lebendimpfstoffen* ist vor allem darin zu sehen, daß sie in der Regel einen langen, oft lebenslang anhaltenden Impfschutz gewähren. Auch sind nur verhältnismäßig geringe Mengen von Antigenen erforderlich, die zudem oft verhältnismäßig preisgünstig gewonnen werden können. Ein *Nachteil* besteht darin, daß bei attenuierten Vakzinen sorgfältig auf genetische Konstanz (s. o.) geachtet werden muß. Auch muß dafür Sorge getragen werden, daß die Infektiosität des Präparates erhalten bleibt. Es ist daher erforderlich, Lagerung und Transport der Lebendvakzinen bei niedrigen Temperaturen vorzunehmen. Ferner ist streng zu vermeiden, daß die Vakzinen mit Resten von Desinfektionsmitteln in Behältern oder Spritzen in Berührung kommen, die diese inaktivieren könnten.

Vakzinierung durch Totimpfstoffe

Die Gefahren, die von attenuierten Lebendvakzinen ausgehen können, z. B. indem sie in den virulenten Ausgangszustand rückschlagen, werden durch die Anwendung von *Totimpfstoffen* vermieden, d. h. von Impfstoffen, die *kein vermehrungsfähiges genetisches Material* enthalten. Die Schutzwirkung von Totimpfstoffen hält jedoch nur 6 bis 12 Monate vor. Es müssen daher oft *Wiederholungsinjektionen*, die als *Booster* bezeichnet werden, erfolgen. Ferner sind bei der Anwendung von Totimpfstoffen in der Regel höhere Antigenmengen als bei der Verwendung von Lebendimpfstoffen erforderlich. Hierdurch wächst die Gefahr, daß unerwünschte Nebenwirkungen, z. B. allergische Reaktionen, auftreten.

Ein entscheidender Vorteil von Totimpfstoffen besteht darin, daß Antigene unterschiedlicher Virusstämme und oft sogar verschiedener Virusarten gemeinsam appliziert werden können, ohne daß Interferenzercheinungen, d. h. gegenseitige Behinderungen der verschiedenen Antigene, zu befürchten sind. Es ist daher möglich, *polyvalente Vakzinen* zu entwickeln, die gleichzeitig gegen mehrere Virusstämme oder -arten schützen können. Das wird beispielsweise zum Schutz vor Influenza praktiziert und im Kampf gegen HIV versucht. Die außerordentlich große Mutabilität des HIV im Antigenbereich, z. T. aber auch im Bereich der regulatorischen Proteine, hat jedoch bisherige Bemühungen immer wieder zunichte gemacht.

Die *Inaktivierung* der für die Herstellung von Totvakzinen vorgesehenen Virussubstanz *erfordert erhebliche Vorsichtsmaßnahmen*, denn die Vermehrungsfähigkeit und damit die Pathogenität des Virus muß mit Sicherheit ausge-

schaltet werden, ohne daß die Fähigkeit des Virus zur Auslösung der Antikörperbildung verloren geht. Häufig können diese beiden Ziele durch *Inaktivierung mit Formaldehyd, β -Propiolakton bzw. Acetyl- oder Ethylenimin* erreicht werden.

Zur Zeit kommen *inaktivierte Viruspräparate u. a. zur Bekämpfung der Maul- und Klauenseuche, der Geflügelpest und anderer Tierseuchen* zur Anwendung. Auch gegen verschiedene Erkrankungen des Menschen, z. B. gegen die *Spinale Kinderlähmung* (Impfstoff nach Salk) oder gegen *Influenza* können Schutzimpfungen mit inaktiviertem Virus durchgeführt werden. Ferner werden gegen die *Tollwut* oft derartige Präparate verwendet.

Spalt-(Split-)vakzinen

Ein erheblicher Fortschritt ist mit der Entwicklung von Vakzinen erreicht worden, die anstatt von inaktivierten, aber vollständigen Viruspartikeln *Bausteine oder Spaltprodukte des Virions*, und zwar im Idealfall allein die zur Auslösung der Antikörperbildung erforderlichen Antigene, enthalten. Derartige Vakzinen werden als *Spalt- oder Splitvakzinen* bezeichnet. Die Verwendung von Spaltvakzinen schließt mit Sicherheit aus, daß infolge unvollständiger Inaktivierung der Impfviren bei der Schutzimpfung auch vermehrungsfähiges Material injiziert wird. Auch die Gefahr allergischer Reaktionen wird verringert. Ebenso ruft beispielsweise die Spaltvakzine gegen das Influenza-Virus weniger lokale Reaktionen hervor als das inaktivierte Präparat. Es ist daher möglich, *größere Antigenmengen zu applizieren*.

Spaltvakzinen werden vielfach gewonnen, indem die zunächst in Gewebekulturen angereicherten intakten Viruspartikeln so schonend in ihre Bestandteile zerlegt werden, daß das Antigen die Befähigung zur Induktion der Antikörper nicht verliert. In einem weiteren Arbeitsgang müssen die dabei anfallenden Bestandteile der Nucleokapsel bzw. der Virushülle, d. h. die Kapsomeren bzw. Peplomeren, die die Antigene tragen, soweit isoliert werden, wie das möglich und sinnvoll ist.

Weitere Möglichkeiten zur Gewinnung von Spaltvakzinen haben Gentechnologie und Biotechnologie eröffnet. Durch Techniken, die den im Abschnitt 6.2.7 beschriebenen im wesentlichen gleichen, werden aus den Virusgenomen die Gene isoliert, in denen die Antigene codiert sind. RNS-Genome werden zuvor durch Umkehrtranskriptase und Replikase in DNS-Doppelstranggenome umgewandelt. Die isolierten Gene werden dann in ein Plasmid oder in einen Charonphagen (vgl. Abschnitt 6.2.7) eingebaut und in *Escherichia coli* vermehrt. Nach ihrer Isolierung werden die Gene, zumeist in vitro, transkribiert und translatiert. Auf diese Weise konnte beispielsweise VP1-Protein des Maul- und Klauenseuche-(MKS-)Virus, HBS-Protein des Hepatitis-B-Virus, G-Protein

des Tollwut-Virus und H-Protein des Influenza-Virus gewonnen werden. Diese Proteine stellen nicht das komplette natürliche Antigen der jeweiligen Viren dar, denn sie sind nicht wie die Antigene glykosyliert, d. h. an einen bestimmten Zucker gebunden. Trotzdem induzieren sie eine humorale Immunantwort.

Zur Induktion virusneutralisierender Antikörper ist nicht einmal das gesamte entglykosylierte Protein des Antigens erforderlich. In neuerer Zeit konnte vielmehr gezeigt werden, daß bestimmte, nur 6 bis 20 Aminosäuren umfassende *Oligopeptide*, die aus dem VP1-Protein des MKS-Virus gewonnen worden sind, zu Immunantworten führen, die Meerschweinchen vor einer Infektion mit MKS-Virus schützen. Ähnliches trifft für das Influenza-H-Protein zu. Hier konnten mit einigen Oligopeptiden sogar Immunantworten induziert werden, die bei Applikation des gesamten VP1-Proteins nicht erfolgen. So wurden auf dem Molekül des H-Proteins des Influenza-Virus nur vier antigene Domänen identifiziert, gegen die nach natürlicher Infektion Antikörper gerichtet sind. Wenn das H-Protein jedoch in Oligopeptide zerlegt wurde, konnten mit einigen von ihnen auch Antikörper gegen andere, normalerweise nicht antigene Domänen des H-Proteins induziert werden, die ebenfalls in der Lage sind, das Virus zu neutralisieren. Nach natürlichen Vorbildern *synthetisierte Oligopeptide* erzielen die gleichen Effekte. Diese Ergebnisse berechtigen zu der Hoffnung, daß es möglich sein wird, die Schwierigkeiten zu überwinden, die durch die häufigen Mutationen der Struktur und Antigenität der Hüllproteine der Influenza-Viren entstehen. Diese führen zu immer neuen Erregertypen, gegen die neue Antisera hergestellt werden müssen. Es liegt nahe, daß nicht alle aufgefundenen und zusätzlich nutzbaren Antigene gleichzeitig mutieren, so daß die Wirkung derartiger polyvalenter Seren länger erhalten bleibt.

Immunprophylaxe bei wildlebenden Tieren, besonders Füchsen

Immunprophylaxe kann auch bei wildlebenden Tieren zweckmäßig sein, wenn diese Reservoirs gefährlicher Viruskrankheiten darstellen, von denen Infektionen von Haustieren und Menschen ausgehen können. So kommt z. B. das Tollwut-Virus in der Natur vor allem in Füchsen vor, von denen es auf viele wildlebende Groß- und Kleinsäuger, aber auch auf Hunde, Katzen sowie Vieh übertragen werden kann. Damit sind auch für den Menschen gefährliche Infektionsquellen vorhanden, bei dem die Tollwut zum Tod führt, wenn nicht rechtzeitig Gegenmaßnahmen ergriffen werden können.

Um die Gefahr von Tollwutinfektionen für Haustiere und für den Menschen gering zu halten, wurden besonders in Zeiten verstärkten Auftretens der Tollwut die Füchse stark bejagt. Diese Maßnahme war jedoch nur eine gewisse Zeit effektiv und verhinderte die Ausbreitung der Tollwut nur unwesentlich. Es wur-

den aber Lebensgemeinschaften disreguliert, da ein gewisser Besatz an Füchsen ein wichtiges Regulativ in unserer Umwelt darstellt.

Im Hinblick auf diese Verhältnisse wurde in der zweiten Hälfte der 80er Jahre mit Versuchen begonnen, die *Tollwutbekämpfung bei Füchsen auch im Wege der Immunprophylaxe durchzuführen und damit Lebensgemeinschaften zu schonen. Dabei kamen in ihrer pathogenen Wirkung abgeschwächte Stämme des Tollwut-Virus zum Einsatz. Das attenuierte Impfvirus wurde Ködern beigemischt, die von Füchsen gern angenommen werden.* Auf diese Weise konnten etwa 75% der im Versuchsgebiet vorkommenden Füchse immunisiert werden, was in der Region zu einem beachtlichen Rückgang der Tollwutinfektionen von wildlebenden Säugetieren sowie Haustieren geführt hat. Trotzdem ist die Anwendung von immunisiertem Tollwutvirus zur Immunprophylaxe bei Füchsen noch immer strittig, besonders im Hinblick auf die Sicherheit und Stabilität der Seren, denn die attenuierten Virusstämme sind nicht selten pathogen für wild lebende Nagetiere sowie entsprechende Laboratoriumstiere. Möglicherweise könnten sie auch für den Menschen pathogen sein. Ferner ist nicht völlig auszuschließen, daß die attenuierten Virusstämme in Füchsen in virulente Stämme revertieren.

Um die Sicherheit der Immunprophylaxe gegen das Tollwut-Virus bei Füchsen und anderen wildlebenden Tieren zu erhöhen und gleichzeitig die Wirkung weiter zu verbessern, wurden neue Wege beschritten. *Es wurde gentechnologisch in das Genom eines Stammes des Vakzinia-Virus, der wegen seiner sehr geringen Virulenz zur Pockenschutzimpfung verwendet werden kann, ein einziges Gen des Tollwut-Virus eingeführt, und zwar das Gen, das nach seiner Expression die Antikörperbildung gegen das Tollwut-Virus provoziert.* Dieses gentechnologisch veränderte Vakzinia-Virus wird ähnlich wie das attenuierte Virus in geeigneten Ködern zur Applikation ausgelegt, und zwar in solchen Ködern, die nicht nur von Füchsen, sondern auch von Katzen, Mäusen, Mardern, Wildschweinen sowie Raubvögeln u. a. aufgenommen werden. In Laboratoriums- sowie Freilandversuchen konnte nachgewiesen werden, daß sich in den genannten Tieren nach Verzehr der Köder sowohl Antikörper gegen das Tollwut-Virus als auch gegen das Vakzinia-Virus bilden. In einem anschließenden Großflächenversuch, in dem die Köder mit dem gentechnologisch veränderten, rekombinanten Virus zum Teil auch vom Flugzeug aus ausgebracht worden waren, war kein einziger der erfaßten und untersuchten Füchse von Tollwut befallen, während vor Beginn des Versuches im gleichen Gebiet 60% der erlegten Füchse mit dem Tollwut-Virus infiziert waren. Auch wurde in dem Versuchsgebiet nach Abschluß der Kampagne kein einziges von Tollwut befallenes Haustier vorgefunden. Die Ergebnisse dieses Großversuches und mehrerer ähnlicher Versuche lassen deutlich erkennen, daß das gentechnologisch erzeugte Präparat ein effektives Mittel zur Immunprophylaxe gegen das Tollwut-Virus bei wildlebenden Tieren sein kann.

Horizontale Übertragung des rekombinierten Virus von vakzinierten Tieren auf nicht vakzinierte ist bisher nicht nachgewiesen worden. Diese ist auch wenig wahrscheinlich, weil das rekombinierte Virus im Gegensatz zum Tollwut-Virus, auch zum attenuierten Tollwut-Virus, nicht in Speicheldrüsen vorgefunden wurde. Darüber hinaus vermehrt sich das rekombinierte Virus nur in einigen eng umgrenzten Gewebe- bzw. Organbezirken des jeweiligen Wirtes. Hierdurch liegt das potentielle Risiko, daß das rekombinierte Virus in Tieren mit wild vorkommenden Tierpocken-Virusstämmen rekombinieren und hierdurch evtl. zu aggressiven Formen führen könnte, nahe bei Null. Auch wurde das rekombinierte Virus bisher nie im Hirn der vakzinierten Tiere entdeckt, so daß Impfunfälle, die bei Schutzimpfungen gegen Pocken, allerdings selten, vorgekommen sind und zur Ausbildung von Enzephalitis (Gehirnentzündung) geführt haben, unwahrscheinlich sind.

Im Hinblick auf die angeführten und zahlreiche weitere Versuchsergebnisse sind Herstellung und Anwendung des rekombinierten Impfviruspräparates in verschiedenen westeuropäischen Ländern amtlich zugelassen. In Deutschland haben jedoch Umweltorganisationen Bedenken gegen die Zulassung angemeldet. Sie sprechen sich bezüglich der Immunprophylaxe bei wild lebenden Tieren eher für die Anwendung von Ködern mit dem attenuierten Impfstoff aus, obwohl bei diesem mit gewissen Gefahren zu rechnen ist, auf die bereits hingewiesen worden ist.

Passive Immunisierung

Der aktiven Immunisierung steht die *Immunprophylaxe durch passive Immunisierung* gegenüber. Diese wird jedoch nur noch in relativ seltenen Fällen angewendet. Sie erfolgt, indem zur Vorbeugung oder bei Beginn einer Erkrankung Antikörper aus Organismen injiziert werden, die die Erkrankung überstanden haben. Das geschieht zumeist im Wege der Injektion von *Immunglobulinen*. Im Hinblick auf die ständige Verbesserung der Vakzinen dürfte die passive Immunisierung bei der Bekämpfung von Viruskrankheiten weiter an Bedeutung verlieren.

7.3.3 Therapeutische Maßnahmen

Therapeutische Maßnahmen zielen darauf ab, die Replikation in den Wirt eingedrungenen Viren zu unterbinden. Im Hinblick auf die enge Verflechtung zwischen der Virusreplikation und Replikationsprozessen des Viruswirts ist es allerdings außerordentlich schwierig, das Virus zu treffen, ohne den Wirt zu schädigen. Trotz aller Schwierigkeiten wurden jedoch durch intensive Forschungsarbeiten ermutigende Ergebnisse erzielt.

Interferone und Interferoninduktoren

Interferone (vgl. Abschnitt 7.2.1), die in Gewebekulturen oder biotechnologisch gewonnen worden sind, könnten wegen ihrer Breitenwirkung zu idealen Therapeutika werden. Da die Proteinsynthesen unspezifisch gehemmt werden, sind aber nicht nur Virusproteine, sondern auch Wirtsproteine betroffen. Daher ist mit nicht unbeträchtlichen Nebenwirkungen zu rechnen, zumal applizierte Interferone auch in sehr vielen nicht infizierten Zellen wirksam werden, während durch Virusbefall induzierte Interferone nur in den den Befallsherden benachbarten Zellen wirksam werden.

Bei gezielter Anwendung von Interferonen zeichnen sich gegen Erkrankungen durch Herpes-, Cytomegalie- und Masern-Viren sowie Virusinfektionen der Atemwege Erfolge ab, vor allem bei Patienten mit geschwächter Immunabwehr, bei denen entsprechende Infektionen zu gefährlichen Komplikationen führen können. Es ist aber abzusehen, daß mit den in letzter Zeit entwickelten Chemotherapeutika, vor allem mit solchen der zweiten Generation (s. u.), auch in den angeführten Fällen bei geringeren Nebenwirkungen bessere Ergebnisse erzielt werden können.

Die Anwendung von *Interferoninduktoren*, z. B. anionischen Polymeren, Polycarbonaten, Polysulfaten oder Polyphosphaten, hat sich wegen deren Toxizität bisher klinisch nicht für therapeutische Zwecke durchsetzen können.

Serumtherapie

Serumtherapie, d. h. die Zuführung von Antikörpern, die aus Organismen nach überstandener Viruskrankheit oder auf gentechnologischem Wege gewonnen worden sind, zu bereits mit Symptomen erkrankten Individuen wird in der Regel nur in Notfällen angewendet. Sie dürfte im Hinblick auf die Verbesserung der Vakzinen und der Chemotherapie weiter an Bedeutung verlieren.

Chemotherapie

Durch ständige Erweiterung der Kenntnisse über die Virusreplikation und die Wechselwirkungen der Viren mit ihrer zellulären und organismischen Umwelt wird es in jüngerer Zeit in zunehmendem Maße möglich, *in das Wechselspiel zwischen Virus und Wirt einzugreifen, indem Substanzen appliziert werden, die Schritte des Replikationszyklus der Viren oder ihre Ausbreitung im Wirtsorganismus beeinflussen, ohne wesentliche Nebenwirkungen zu verursachen*. Entsprechende Substanzen werden als *antivirale Verbindungen* bezeichnet. Vielfach nennt man sie auch *Virostatika*, da sie ähnlich den Bakteriostatika in der Regel nur bestimmte Schritte der Replikation hemmen, einmal gebildete Virusparti-

keln aber nicht beeinflussen. Ist der von entsprechenden Substanzen beeinflusste Schritt im Replikationszyklus des Virus vollzogen, bevor diese in die Zelle gelangt sind, ist dieser Replikationszyklus daher nicht mehr zu beeinflussen. Erst wenn in der gleichen Zelle oder in anderen Zellen des Organismus die Replikation erneut einsetzt, können die nunmehr anwesenden Virostatika ihre Wirkung entfalten. Es wird also nach der Zuführung der Virostatika (= antiviralen Verbindungen) im wesentlichen die weitere Virusvermehrung gehemmt. Ob eine Virusinfektion nach Verabreichung von Virostatika praktisch eliminiert wird, ohne daß es zu einer Erkrankung kommt, oder ob sie lediglich mehr oder weniger stark abgeschwächt wird, ist demnach wesentlich davon abhängig, wie weit die Infektion fortgeschritten ist und wie viele Toxine infolge der Virusinfektion vor dem Auftreten der ersten Krankheitssymptome, die das Erkennen der Krankheit und damit die Behandlung mit Virostatika ermöglichen, gebildet worden sind. Darüber hinaus spielt auch die Geschwindigkeit, mit der nach der Virusinfektion die Bildung von Antikörpern erfolgt, eine Rolle.

Eine prophylaktische Anwendung von Virostatika ist nur in seltenen Ausnahmen zu empfehlen, denn das Virus wird durch Wirtsmechanismen vermehrt (vgl. Abschnitte 4 und 7.1), die von Substanzen, die in den Replikationszyklus der Viren eingreifen, ebenfalls mehr oder weniger stark beeinflusst werden können. Nebenwirkungen, wie sie bei außerordentlich vielen Arzneimitteln im Beipackzettel ausgewiesen sind, treten daher auch bei antiviralen Verbindungen auf. Wesentliche Anstrengungen sind infolgedessen in der Virostatikaforschung darauf gerichtet, diese Nebenwirkungen zu minimieren. Dabei sind mit der Entwicklung von Virostatika der zweiten Generation beachtliche Erfolge erzielt worden, über die nachfolgend an geeigneter Stelle ebenfalls zu berichten sein wird.

Nahezu alle Stadien des Infektions- und Replikationsprozesses der Viren (vgl. Abschnitt 4) werden als Ausgangspunkt für die Entwicklung antiviraler Therapeutika genutzt. So wird versucht, die *Adsorption* von Myxo- und Paramyxoviren, u. a. des Influenza-A-Virus, an die Membran der Wirtszellen zu hemmen, indem durch *Oligopeptide* bestimmter Konfiguration die Rezeptoren der Wirtszellen für Viren besetzt werden. Diese Vorgehensweise verspricht therapeutische Effekte, ohne daß Nebenwirkungen zu befürchten sind.

Als außerordentlich vielversprechend hat sich in diesem Zusammenhang ein aus 8 Aminosäuren bestehendes Oligopeptid erwiesen, das 3 Threoninmoleküle enthält und daher als *Peptid T* oder auch als *T3* bezeichnet wird. Dieses Peptid wurde im Ergebnis einer computergestützten Suche nach einem Peptid entwickelt, das den sogenannten *CD4-Rezeptor der Zellen* besetzen kann, der u. a. auch bei HIV den ersten Zellkontakt vermittelt. Auf diese Weise ist es daher möglich, die Zahl der mit HIV infizierten Zellen eines Organismus

erheblich zu vermindern. Wegen fehlender Nebenwirkungen kann Peptid T sogar über einen längeren Zeitraum angewendet werden, wodurch der Fortgang der HIV-Infektion bzw. der AIDS-Erkrankung wesentlich verlangsamt wird. Die gute therapeutische Wirkung des Peptid T ist nicht zuletzt auch darauf zurückzuführen, daß dieses im Organismus relativ langsam abgebaut wird und daher lange funktionsfähig bleibt. Diese relativ hohe Stabilität wurde dadurch erreicht, daß bei der Synthese des Peptids die rechtsdrehende Form der Aminosäure Alanin eingesetzt wird. Hierdurch wird Peptid T vor dem Angriff der Peptidasen, d. h. der Peptide abbauenden Enzyme der Zelle, geschützt, denn diese bauen vor allem die linksdrehenden Aminosäuren ab. Darüber hinaus wird der Abbau des Peptids T auch dadurch erschwert, daß das C-terminale Ende zum Säureamid modifiziert wurde.

Infolge seiner verschiedenen günstigen Eigenschaften ist Peptid T in der klinischen Therapie gegen HIV zu einem Hoffnungsträger geworden. Besonders wenn es in Kombination mit AZT (Azidothymidin; s. u.) verabreicht wird, das über einen anderen Mechanismus wirkt, kann das Fortschreiten von AIDS über verhältnismäßig lange Zeit verhindert werden, wie durch umfangreiche Untersuchungen in mehreren Ländern belegt ist. Allerdings wird die Wirkung möglicherweise dadurch eingeschränkt, daß HIV, wie wir bereits erfahren haben, auch über Plasmabrücken von Zelle zu Zelle wandern kann und in diesen Fällen für die Besiedlung neuer Zellen keine funktionsfähigen Rezeptoren benötigt.

Die Bindung von HIV und anderer Viren an den CD4-Rezeptor wird nicht nur durch Peptid T, sondern auch durch weitere Verbindungen gehemmt, z. B. durch rCD4, das zur ersten Generation gentechnologisch hergestellter Varianten von Peptiden, die den CD4-Rezeptor besetzen, gerechnet wird. Auch rCD4-Ricin und rCD4-*Pseudomonas*-Endotoxin sind in diesem Zusammenhang zu erwähnen. Bei diesen Verbindungen ist rCD4 jeweils an ein wirkungsvolles Zelltoxin gekoppelt. Hierdurch werden HIV-produzierende Zellen selektiv abgetötet. Diese Präparate befinden sich in vorklinischer Erprobung. Probleme könnten durch Lebertoxizität entstehen.

Andere antivirale Verbindungen greifen in die *Penetration* bzw. in das *Uncoating* verschiedener Viren ein. Von diesen hat das *Aminoadamantan*, das darüber hinaus auch die *Transkription von Virus-RNS hemmt*, die größte Bedeutung erlangt. Der guten Wirkung des Aminoadamantan, z. B. gegen Influenza-A-Viren, das Rubella-Virus und das onkogene Rous-Sarkom-Virus stehen verhältnismäßig wenige und schwache Nebenwirkungen gegenüber. Daher wird die Anwendung von Aminoadamantan auch zur Prophylaxe von Influenza-A-Virus-Infektionen empfohlen, und zwar besonders bei älteren Menschen, Herz-Kreislauf-Geschädigten und anderen Risikopersonen. Auch wenn es nach dem Auftreten erster Grippesymptome verabreicht wird, zeigt

Aminoadamantan gute therapeutische Wirksamkeit.

Neben seinen antiviralen Aktivitäten ist *Aminoadamantan* als eines der besten Mittel gegen die *Parkinsonsche Krankheit* bekannt. Gegen diese wird Aminoadamantan sogar häufiger angewendet als gegen Viren. Diese zweifache Wirkung des Aminoadamantan hat zu Spekulationen geführt, daß am Zustandekommen der Parkinsonschen Krankheit auch eine virale Komponente beteiligt sein könnte (vgl. Abschnitt 7.2.3). Experimentelle Hinweise auf eine latente Virusinfektion oder eine slow-Virus-Infektion konnten jedoch bisher nicht erbracht werden.

Auch verschiedene *Derivate des Aminoadamantan* sind antiviral wirksam. So werden Influenza-A-Viren durch 1-Adamantyl-ethylamin ausgezeichnet gehemmt. Diese Verbindung wird unter der Bezeichnung *Rimantadin* in vielen Ländern der ehemaligen Sowjetunion prophylaktisch und therapeutisch gegen Influenza-A-Virus-Infektionen eingesetzt. *N1-Adamantyl-2-dimethylaminoethoxy-acetamid (Tromantadin)* wird, z. B. unter der Bezeichnung *Viru-Merz*, als Salbe gegen Herpesinfektionen der Haut verwendet.

4,8-Dipiperidino-2,6-diethanolamino-pyrimidino-(5,6-e)pyrimidin, das unter der Bezeichnung *Dipyridamol* als Mittel zur Erweiterung der Herzkranzgefäße bekannt ist, hemmt auch eine Anzahl kleiner und großer Viren, z. B. verschiedene Flavi-, Picorna-, Orthomyxo-, Herpes- und Poxviren. In 1%iger Lösung in Form von Augentropfen kann Dipyridamol zur Behandlung der durch Herpesviren hervorgerufenen Hornhautentzündung des Auges verwendet werden.

Phosphonoameisensäure und Phosphonoessigsäure hemmen DNS-Polymerasen und auf diese Weise die DNS-Replikation. Dabei werden die viralen DNS-Polymerasen wesentlich stärker als die DNS-Polymerasen der Wirtszellen beeinflußt. Daher sind diese beiden Verbindungen *den selektiven Enzym-inhibitoren zuzuordnen*. Sie erwiesen sich als wirksam gegen verschiedene Herpes-Viren, ferner gegen das Varizella-zoster-Virus, das Cytomegalie-Virus und einige weitere Viren. Sie hemmen auch die Transformation menschlicher Lymphozyten durch das Epstein-Barr-Virus. Da Phosphonoameisensäure geringere Nebenwirkungen als Phosphonoessigsäure zeigt, wird eine klinische Anwendung der Phosphonoameisensäure erwogen, und zwar zunächst gegen lokale Herpesinfektionen.

Hauptangriffsort einer antiviralen Chemotherapie ist die Beeinträchtigung der Nucleinsäurereplikation der Viren. In die Suche nach hierfür geeigneten Chemotherapeutika wurde eine Vielzahl von *Analoga von Nucleobasen, Nucleosiden und Nucleotiden* einbezogen. Diese stellen Modifikationen der angeführten Bausteine der Nucleinsäuren dar, die entweder die Aktivität der an der Nucleinsäurereplikation beteiligten Enzyme hemmen oder aber in die

Nucleinsäure eingebaut werden und deren Funktion, besonders aber deren Replikation beeinträchtigen. Hierdurch wirken sie als *Antimetaboliten des Nucleinsäurestoffwechsels*. Neben der Virusnucleinsäure werden durch derartige Antimetaboliten jedoch vielfach auch die Nucleinsäuren der Wirtszellen beeinflusst. Auch können Mutationen im genetischen Material des Wirts hervorgerufen werden, die wiederum u. a. zur Aktivierung von Onkogenen führen können (vgl. Abschnitt 7.1.5). Vor allem bei bestimmten Analoga von Nucleobasen ist daher neben den angestrebten virostatistischen Effekten auch mit zytostatischen Effekten und mit Tumorbildung zu rechnen. Wegen derartiger Nebenwirkungen werden u. a. 5-Fluorouracil, 5-Thiouracil und 5-Bromuracil trotz beachtlicher antiviraler Aktivitäten heute kaum mehr angewendet.

Das Hauptproblem bei der Entwicklung und Nutzung von Analoga der Nucleobasen, Nucleoside und Nucleotide war im Hinblick auf die angeführten Verhältnisse die *Optimierung der antiviralen Wirkungen und die Minimierung von Nebenwirkungen*. Dabei wurden bedeutsame, richtungsweisende Ergebnisse erzielt. In diesem Zusammenhang ist die Entwicklung des 1- β -D-Ribofuranosyl-1,2,4-triazol-3-carboxamid anzuführen, bei dem die Struktur der Nucleobase stark verändert ist. Diese Verbindung, die den Trivialnamen (common name) *Ribavirin* und die Handelsnamen *Virazol* (USA) bzw. *Ribamidil* (frühere Sowjetunion) erhalten hat (Abb. 7.17), wird erst in der Zelle durch enzymatische Phosphorylierung zum eigentlichen Wirkstoff, dem entsprechenden Triphosphat, also einem Nucleotidanalogen, umgewandelt. Dieses hemmt u. a. die Bildung oder Aktivierung der viruscodierten RNS-abhängigen RNS-Polymerase. Darüber hinaus wird erwogen, daß das Nucleotidanalogen Signalgruppen der viralen DNS bzw. deren Kappenstruktur am Ende des DNS-Stranges maskiert bzw. inaktiviert. Hierauf dürfte zurückzuführen sein, daß diese Verbindung nicht nur gegen eine beträchtliche Anzahl von RNS-Viren, u. a. gegen Influenza-A- und B-Viren, das Masern- und das Mumps-Virus wirkt, sondern auch gegen medizinisch bedeutsame DNS-Viren, z. B. Herpesviren und Pockenviren. Die Nebenwirkungen halten sich in solchen Grenzen, daß die Verbindung in mehreren Ländern zu bestimmten klinischen Anwendungen zugelassen ist.

Das Nucleosidbasenanalogen *Azidothymidin (AZT, Retrovir, Zidovudine; Abb. 7.18)* ist zur Zeit eine der wirksamsten Verbindungen gegen AIDS (HIV). Es kann das Fortschreiten der Erkrankung wesentlich abbremsen und ist auch in Deutschland zur Behandlung HIV-Infizierter amtlich zugelassen. AZT beeinflusst spezifisch die Umkehrtranskriptase des HIV. Wenn dieses Schlüsselenzym anstelle von Thymidin Azidothymidin (AZT) angeboten bekommt, ist es nicht in der Lage, das Analogon mit dem vorangegangenen Nucleotid des in Bildung begriffenen HIV-DNS-Stranges zu verknüpfen. Es kommt daher zum Abbruch

der in Bildung begriffenen DNS-Kette. Das virale Genom wird dementsprechend nur unvollständig kopiert und kann daher auch nicht in das Wirtsgenom eingebaut werden. *AZT verhindert somit die Infektion neuer Zellen.* Hierdurch wird für die Mehrzahl der behandelten AIDS-Patienten eine Verbesserung der Lebensqualität und eine Verminderung der Symptome erreicht. Ebenso kommt es zu einer Senkung der Sterblichkeit. Zu einer Gesundung kommt es jedoch nicht, da AZT in den Zellen etabliertes HIV nicht erreicht.

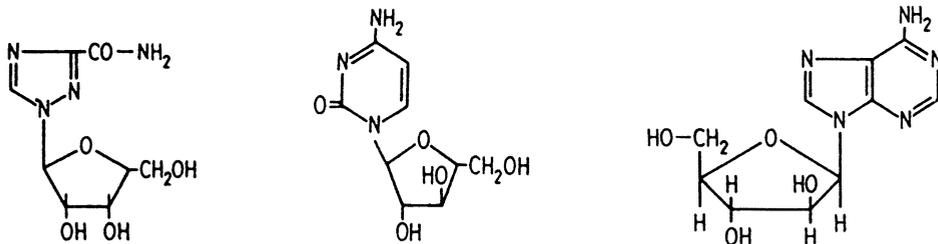


Abb. 7.17: Die Struktur von Ribavirin, Cytosinarabinosid und Adeninarabinosid (von links nach rechts)

AZT ist allerdings auch nicht frei von Nebenwirkungen. Vor allem kann es nach Gaben von AZT zur Schädigung des blutbildenden Systems kommen. Die Folgen sind Anämie und Granulozytopenie, d. h. Schädigung von weißen Blutkörperchen und absolute Verminderung der neutrophilen Granulozyten im peripheren Blut. Wenn mit der AZT-Therapie begonnen wird, bevor die Symptome von AIDS auftreten, kann die AZT-Konzentration allerdings erheblich gesenkt werden, und die Nebenwirkungen sind dann wesentlich geringer. Auch kann die Behandlung dann länger fortgesetzt werden, ohne daß schlimme Nebenwirkungen auftreten. Bei Kombination von AZT mit *Didesoxycytidin* (DDC), das in ähnlicher Weise wie AZT die Umkehrtranskriptase beeinflusst, ist es möglich, die Konzentration beider Chemotherapeutika beträchtlich zu verringern, ohne die therapeutische Wirksamkeit zu beeinträchtigen. Ähnliches gilt für die Kombination mit Peptid T (s.o.). Damit sinkt die Gefahr schädigender Nebenwirkungen weiter. Aber auch durch diese Behandlungsweisen kann nur die Neuinfektion weiterer Zellen mit HIV verhindert werden. Eine echte Heilung im Sinne der Eliminierung des Virus aus dem Körper ist z. Z. nicht möglich.

Hochwirksame Virostatika konnten ferner erhalten werden, indem anstelle der Nucleobasen die Zuckerkomponente des Nucleosids verändert wird. Als Cytosin nicht mit Ribose, sondern mit Arabinose verknüpft wurde, ergab sich im Cytosinarabinosid (Cytarabin) (Abb. 7.17) ein starker Inhibitor der viralen

DNS-Synthesen, der u. a. Pockenviren, Herpesviren, Adenoviren und auch das onkogene Rous-Sarkom-Virus wirksam beeinflusst. Da Cytosinarabinosid in hohen Konzentrationen die DNS-Synthese der Wirtszellen hemmt, kann es auch als *Cytostatikum* in der Krebstherapie eingesetzt werden.

Wird Adenin statt mit Ribose mit Arabinose verknüpft, ergibt sich im *Adeninarabinosid (Vidarabin)* (Abb. 7.17) ein Nucleosidanalogon, das noch mehr Viren in z. T. erheblich stärkerem Maße hemmt als Cytosinarabinosid. Die Bildung von Wirtsnucleinsäure wird dagegen in geringerem Maße beeinflusst. So hemmt Adeninarabinosid die vom Herpes-simplex-Virus induzierte DNS-Polymerase etwa 120mal stärker als eine DNS-Polymerase der Wirtszelle. Deshalb ist *Adeninarabinosid zu den spezifischen Enzyminhibitoren zu stellen*. Adeninarabinosid ist von staatlichen Stellen zur *klinischen Behandlung systemischer Herpeserkrankungen* anerkannt, wie sie vor allem nach *Organtransplantationen* bei Patienten auftreten, deren *Immunsystem ausgeschaltet* werden mußte. Darüber hinaus kann Adeninarabinosid auch erfolgreich zur Behandlung der von Herpesviren hervorgerufenen *Keratokonjunktivitis* (Entzündung der Horn- und Bindehaut) sowie der durch das Varicella-zoster-Virus hervorgerufenen *Gürtelrose* eingesetzt werden.

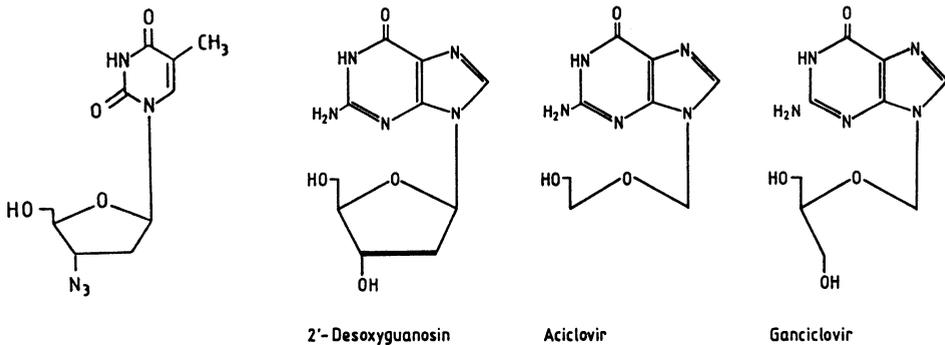


Abb. 7.18: Die Struktur von Azidothymidin (AZT), 2'-Desoxyguanosin, 9-Hydroxyethoxymethyl-guanin (= Acycloguanosin = Aciclovir) und 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl)-guanin (= Ganciclovir), von links nach rechts

Wenn der Furanosidring der cyclisierten Desoxyribose des 2'-Desoxyguanosin (Abb. 7.18) geöffnet und zum Teil abgebaut wird, ergibt sich im 9-Hydroxyethoxymethyl-guanin eine hochaktive antivirale Verbindung, die als *Acycloguanosin* oder *Aciclovir* bezeichnet wird (Abb. 7.18). Acycloguanosin ist gegen das onkogene Epstein-Barr-Virus, das Zytomegalie-Virus und besonders gegen die verschiedenen Herpesviren hochwirksam. Der eigentliche Wirkstoff ist jedoch nicht das Acycloguanosin, sondern das entsprechende Triphosphat. Die erforderliche Phosphorylierung erfolgt vor allem durch die im Genom der

angeführten Viren codierte Thymidinkinase. *Somit entsteht der aktive antivirale Wirkstoff erst in der virusinfizierten Zelle.* Er hemmt darüber hinaus virale DNS-Polymerasen wesentlich stärker als zelluläre DNS-Polymerasen. Aus diesem Grund treten unerwünschte Nebenwirkungen nur in geringem Umfang auf. *Virostatika, die wie Acycloguanosin (Aciclovir) in der virusinfizierten Zelle ausschließlich oder in viel stärkerem Maße als in der nicht infizierten Zelle zum aktiven Wirkstoff umgewandelt werden* und damit in den nicht infizierten Zellen nur in geringem Umfang vorhanden sind, werden als *Virostatika der zweiten Generation* bezeichnet.

Wenn bei Patienten, bei denen im Zusammenhang mit der Organtransplantation das Immunsystem ausgeschaltet werden mußte, latente Infektionen mit Herpes- oder Cytomegalieviren als schwere apparente Erkrankungen in Erscheinung treten, kann eine Behandlung mit Aciclovir binnen kurzem zur Ausheilung führen, ohne daß das Immunsystem eingeschaltet werden muß, und damit kann die Abstoßung des implantierten Organs verhindert werden. Eine klinische Erprobung des Aciclovir war ferner bei Herpes-Keratidis, Herpes zoster (Gürtelrose) sowie Hepatitis-B (Serumhepatitis) erfolgreich.

Wird die Seitenkette des Acycloguanosin um eine Methoxy-Gruppe verlängert, so liegt im 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl)-guanin (Abb. 7.18) ein weiteres hochwirksames Virostatikum der zweiten Generation vor. Die Wirkung dieser Verbindung, die den Trivialnamen *Ganciclovir* erhalten hat, übertrifft in einigen Fällen die Wirkung des Aciclovir. Besonders gut wirkt Ganciclovir gegen das Zytomegalie-Virus. Dieses zur Subfamilie der *Herpesvirinae* gehörende Virus ruft u.a. die Mononukleose hervor, die mit Fieber, Mandelentzündung, allgemeiner Lymphdrüenschwellung, vermehrtem Auftreten von mononucleären Zellen im Blut und Leberschwellung einhergeht. Dabei können sich auch Leberentzündungen mit Gelbsucht, Herzmuskelerkrankungen und Lungenentzündungen entwickeln. Eine besondere Gefahr stellen CMV-Infektionen für Patienten unter einer suppressiven Therapie dar, insbesondere im Zusammenhang mit Organtransplantationen. Ebenso führt die Immunkrankheit AIDS zu einer Aktivierung latenter Zytomegalie-Infektionen sowie zu einer Verschärfung der Folgen von Neuinfektionen. So treten gehäuft Netzhautentzündungen (Retiniten) auf, die bei 15 bis 40% der AIDS-Patienten zur Erblindung führen, ferner Lungenentzündungen und Gehirnentzündungen. Daher findet Ganciclovir zunehmend für die Behandlung von AIDS-Patienten Verwendung. Das Fortschreiten der angeführten zahlreichen opportunistischen Erkrankungen wurde durch Gaben von Ganciclovir in 70 bis 90% der Fälle verhindert. Vielfach konnte auch eine deutliche Besserung des Zustandes erreicht werden.

Mit den angeführten und anderen antiviralen Chemotherapeutika der zwei-

ten Generation haben sich die Möglichkeiten für eine erfolgreiche antivirale Chemotherapie beträchtlich erhöht. Sich abzeichnende neue Syntheserichtungen und die Ausnutzung von synergistischen Effekten bei gleichzeitiger Anwendung von zwei oder drei gut miteinander kombinierbaren Präparaten lassen weitere Verbesserungen erwarten.

Zu Hoffnungen auf beträchtliche Verbesserungen der Therapiemöglichkeiten berechtigt darüber hinaus die kürzlich beschriebene Isolierung von Wirtszellfaktoren, die neben den ebenfalls in der Wirtszelle codierten Transkriptionsfaktoren Sp 1, TF II D und CDF sowie dem sogenannten leader binding protein (LDP) offensichtlich dazu beitragen, daß das im Genom von Immunzellen integrierte HIV nicht aus dem Genom ausgestoßen wird. Hierdurch würde der Übergang des Virus von der latenten in die aktive Phase verhindert. Das bedeutet, daß die mit HIV infizierten Personen nicht an AIDS erkranken würden.

Der deutsche AIDS-Forscher Reinhard Kurth vom Paul-Ehrlich-Institut in Langen hat den Zellfaktor Interleukin 16 beschrieben. Roberto Gallo, der amerikanische Virologe und Mitentdecker des HIV, der jetzt am Institute for Human Virology in Baltimore (USA) tätig ist, isolierte und untersuchte zusammen mit seinem Team die Schutzproteine RANTES, MIP-1 alpha und MIP 1 beta. Dem Team gelang es auch bereits, die mutmaßlichen Schutzfaktoren gentechnisch herzustellen. Diese gentechnisch erzeugten Proteine erwiesen sich als ebenso wirksam wie die natürlichen Schutzfaktoren. Sie unterdrückten sowohl die Vermehrung von HIV-1, das in Europa und den USA vorherrschend ist, als auch die Vermehrung von HIV-2, dem besonders in Afrika und auch in Südostasien verbreiteten HIV-Stamm und ebenso von SIV, dem Erreger von AIDS bei Affen. Damit konnte gezeigt werden, daß die Proteine stammunabhängig wirken. Es besteht daher große Hoffnung, daß die Schutzfaktoren die vielen Mutanten des HIV, die laufend entstehen und eine Serumtherapie von AIDS weitgehend wirkungslos machen, in gleicher Weise beeinträchtigen.

Insofern die Schutzfaktoren, über deren Angriffsort offenbar bisher kaum etwas bekannt ist, nach erfolgter Applikation im Menschen tatsächlich an alle erforderlichen Wirkorte gelangen, dort über einen längeren Zeitraum hinweg die postulierte Schutzfunktion ausüben und nicht dem Angriff von Proteasen zum Opfer fallen bzw. wie Peptid T vor diesen geschützt werden können (s.o) und insofern sie sich auch bei Langzeitanwendung als untoxisch erweisen, würde die von R. Gallo nach Auffindung der Schutzfaktoren voller Enthusiasmus und Optimismus postulierte neue Ära der AIDS-Bekämpfung tatsächlich begonnen haben.

7.4 Die Viren in unserer Umwelt

Nach den Wechselwirkungen der Vertebratenviren mit ihrer zellulären und organismischen Umwelt und den Eingriffen des Menschen in diese Wechselwirkungen sollen nunmehr die Mechanismen erörtert werden, die den Fortbestand der Viren, besonders durch Übertragung auf neue Wirte, gewährleisten und es hierdurch den Viren ermöglichen, in Ökosysteme einzugreifen, wie wir das u. a. am Beispiel der Myxomatose (Abschnitt 1.2) bereits kennen gelernt haben.

Maßgeblich für die Ausbreitung der Viren in unserer Umwelt und damit für ihren Fortbestand ist die Art und Weise, wie die verschiedenen Virusarten aus ihrer bisherigen Umwelt, dem Wirtsorganismus, ausgeschleust werden, wie sie in unserer Umwelt bestehen können und wie sie schließlich neue Wirte erreichen. Durch bestimmte Eigenschaften der Viren bedingt, haben sich in diesem Zusammenhang unterschiedliche Übertragungsweisen ausgebildet.

Ein weiterer wichtiger Teilaspekt der Virusökologie ist die *Epidemiologie, die die Analyse der Faktoren und Bedingungen umfaßt, durch die Häufigkeit und Verteilung der Viruserkrankungen in Wirtskollektiven bestimmt werden.*

Ein spezieller Aspekt der Virusökologie und Epidemiologie ergibt sich aus der *Anwendung von Viren zur Bekämpfung von Schadorganismen.* Dabei werden gezielt Virusepidemien in Schadorganismen hervorgerufen. In diesem Zusammenhang kommt Maßnahmen besondere Bedeutung zu, die sicher stellen, daß die Epidemien weder vorhandene Biozönosen nachteilig beeinflussen noch auf Nutzorganismen übergreifen oder den Menschen gefährden, etwa durch Förderung der Bereitschaft zur Tumorbildung, wie das bisweilen befürchtet worden ist.

7.4.1 Die Übertragung der Viren auf neue Wirte

Es wird zwischen zwei grundlegenden Formen der Virusübertragung unterschieden, und zwar zwischen der *horizontalen* und der *vertikalen* Virusübertragung. *Horizontale Virusübertragung liegt vor, wenn die Viren von Individuum zu Individuum ohne Beteiligung der Keimzellen weitergegeben werden. Erfolgt die Weitergabe der Viren über die Keimzellen von Generation zu Generation, so spricht man von vertikaler Virusübertragung.*

Der *Übertragungsmodus* ist bei der *horizontalen Virusübertragung*, der besondere ökologische Bedeutung zukommt, u. a. davon abhängig, wo sich das Virus im Wirt vermehrt, denn dadurch wird wesentlich bestimmt, auf welchem Weg das Virus seinen Wirt verlassen kann. Einmal aus dem Organismus in unsere Umwelt (i.e.S.) übergetreten, werden der Übertragungsweg und der Übertragungserfolg wesentlich von der *Tenazität* des Virus bestimmt. Unter Tena-

zität wird die Beständigkeit des jeweiligen Virus außerhalb des Wirtsorganismus gegenüber physikalischen Einflüssen, z. B. Wärme, Kälte und Austrocknung, oder auch gegenüber chemischen Einflüssen einschließlich der Wasserstoffionenkonzentration des Mediums oder organischen Lösungsmitteln verstanden.

Bei Viren, die nicht in irgend einer Weise aus dem Wirtsorganismus ausgeschleust werden können, ist die Virusübertragung vor allem davon abhängig, ob *Virusüberträger* vorhanden sind, die das Virus durch Biß oder Stich aufnehmen und in gleicher Weise an neue Wirte abgeben.

Aerogene Virusübertragung

Aerogene Virusübertragung liegt vor, wenn letzten Endes die Luft als Übertragungsfaktor wirkt. In dieser Weise werden vor allem Viren übertragen, die ständig oder vorübergehend in oder auf den Epithelien der Atmungsorgane vorkommen, z. B. *Influenza-, Parainfluenza-, Adeno-, Schnupfen- und Coronaviren*. Viren, die sich im gesamten Organismus ausbreiten, wie beim Menschen die Erreger von *Mumps, Masern, Röteln oder Windpocken* sowie bei Tieren die Erreger der *Maul- und Klauenseuche, der Asiatischen Geflügelpest (Newcastle-Krankheit) oder der Marekschen Krankheit, einer Viruskrankheit der Hühner*, die durch Tumorbildung und Lähmungserscheinungen charakterisiert ist, können während einer katarrhalischen Krankheitsphase ebenfalls aerogen übertragen werden. Daneben sind in diesen Fällen oft noch andere Übertragungsweisen möglich.

Die aerogene Virusübertragung beginnt, indem die entsprechenden Viren durch Sekrettröpfchen der Atemschleimhäute ausgeschieden werden. Bei infektionsbedingter Schleimhautschwellung oder Schleimauflagerung vergrößert sich beim Atmen die Strömungsgeschwindigkeit der Luft und damit der Ausstoß von Sekrettröpfchen. Gleiches ist beim Sprechen der Fall. Ferner kommt es beim Husten und Niesen zu stoßweisen Expirationen. Bei einmaligem Niesen können bis zu 20 000 virushaltige Speichel- und Schleimtröpfchen in die Luft gelangen. Selbst kleinere Expirationströpfchen mit einem Durchmesser bis zu 15 μm haben jedoch eine so große Fallgeschwindigkeit, daß sie innerhalb weniger Sekunden zu Boden sinken, wenn sie die Mundhöhle des Menschen verlassen haben. Die Gefahr einer unmittelbaren Infektion durch Tröpfchen ist daher relativ gering, wenn ein etwas größerer Abstand zu hustenden und niesenden Erkrankten eingehalten wird.

Vor allem in Räumen mit trockener, warmer Luft trocknen allerdings die kleineren Tröpfchen verhältnismäßig schnell zu *Tröpfchen- oder Residualkernen* aus, bevor sie den Boden erreicht haben. Dieses infektiöse Aerosol kann bei einem Durchmesser von ca. 2 μm tagelang in der Schwebe bleiben und mit

dem Wind kilometerweit transportiert werden. Auch die größeren Tröpfchen, die zunächst relativ rasch zu Boden gesunken sind, trocknen dort bald ein. Die Trockensubstanz der Tröpfchen und damit auch die Viren können dann als Staub wieder hochgewirbelt werden und zur Infektion neuer Wirte beitragen. In Residualkernen und Staub bleiben die Viren je nach Virusart und Umweltfaktoren einen Tag bis mehrere Tage infektionstüchtig. In trockenen, kalten Räumen ist die Lebensfähigkeit der Viren größer als in feuchten, überhitzten.

Von der Größe der Tröpfchen bzw. Partikeln in Aerosolen und Stäuben hängt es ab, wie weit sie beim Einatmen in die Atemwege eindringen. In der Nase werden fast alle Teilchen, die größer als 10 μm sind, abgefangen. Kleinere Partikeln gelangen in Luftröhre und Bronchien, und die kleinsten erreichen die Bronchiolen (kleinsten Bronchienäste) und Alveolen (Lungenbläschen). Da das Flimmerepithel vor allem in den oberen Luftwegen einen ständig nach außen (oben) gerichteten Schleimstrom erzeugt, der Viren entfernen kann, bevor sie in Epithelzellen eindringen, kommt es im oberen Bereich der Luftwege zu weniger aerogenen Infektionen als im unteren.

Aerogene Virusinfektionen können immer erwartet werden, wenn viele Menschen auf engem Raum beieinander sind, z. B. in Schulen, Versammlungen, in öffentlichen Verkehrsmitteln usw. Gleiches gilt für Tiere, die in engen Ställen eingepfercht sind. Hier wie dort gehört es zum Gesundheitsschutz, durch gutes und häufiges Lüften möglichst viele Infektionskeime zu entfernen. Weitere Maßnahmen der Expositionsprophylaxe wurden bereits im Abschnitt 7.3.1 angeführt.

Aerogene Virusinfektionen der Atemwege führen beim Menschen alljährlich zu erheblichen Krankheitszeiten. Darüber hinaus stellen sie die häufigsten infektionsbedingten Todesursachen dar.

Fäkal-orale Virusübertragung

Bei der fäkal-oralen Virusübertragung gelangen über Kot oder Urin ausgeschiedene Viren durch hiermit beschmutzte Hände, Gegenstände oder Lebensmittel zu einem neuen Wirt und werden von diesem durch den Mund (os, lat.: Mund) aufgenommen. Nachdem sie die Speiseröhre passiert haben, müssen die Viren das Salzsäuremilieu des Magens, die proteolytische, d. h. Eiweiße abbauende Wirkung des Pepsins des Magens, die lipidlösende Wirkung der Gallensäften, die proteolytischen Aktivitäten des Trypsins des Dünndarms sowie den Angriff zahlreicher bakterieller Enzyme, die von der Mikroflora des Darms gebildet werden, überstehen und eine kürzere oder längere Zeit im Darmtrakt beständig sein. Die entsprechenden Viren müssen sich daher durch hohe Widerstandsfähigkeit gegenüber chemischen und physikalischen Einflüssen auszeichnen. Eine Folge

dieser Stabilität ist, daß sie auch außerhalb des Wirtsorganismus in Kot, Abwasser sowie Wasser lange infektiös bleiben.

Fäkal-oral übertragbar sind vor allem die *Enteroviren*, zu denen u. a. das Poliomyelitis-Virus und zahlreiche Coxsackieviren zählen, ferner viele *Reoviren* sowie einige *Adeno- und Coronaviren*. Eine beträchtliche Anzahl der oral inkorporierten Viren bleibt auf den Magen-Darmkanal beschränkt. Entsprechende Infektionen können symptomlos verlaufen, z. B. bei einigen Entero- und Reoviren. Andere Infektionen führen zu mehr oder weniger schweren Durchfallerkrankungen. Hohe Verluste, besonders bei Saugferkeln, hat beispielsweise die durch ein Coronavirus verursachte, weltweit verbreitete Virusdiarrhoe der Schweine (= transmissible Gastroenteritis der Schweine) zur Folge.

Andere oral übertragene Viren führen zu *generalisierenden Infektionen*, d. h., sie vermehren sich im gesamten Körper oder in Organsystemen, z. B. im Zentralnervensystem. Häufig replizieren sich die entsprechenden Viren zunächst in den Mandeln oder im Rachen, Schlund, Magen bzw. Darm. Dabei kommt es vielfach nur zu wenig auffälligen Symptomen, oder der infizierte Organismus bleibt völlig symptomfrei. Mit fortschreitender Infektion kann es aber in anderen Organen zu schweren Schäden kommen. So wird durch die Spinale Kinderlähmung, die Ansteckende Gehirn-Rückenmark-Entzündung des Geflügels (aviäre Enzephalomyelitis) oder die Teschener Schweinelähmung das Zentralnervensystem stark geschädigt. Die Leber wird beim Menschen vom Hepatitis-A-Virus, dem Erreger der Epidemischen Leberentzündung, stark in Mitleidenschaft gezogen. Der Erreger der Schweinepest schädigt das Retikuloendotheliale System, zu dem u. a. Retikulumzellen und Sinusendothelzellen von Milz, Lymphknoten, Mandeln und Knochenmark gehören.

Die Streubreite für fäkal-orale Virusinfektionen ist klein, wenn die Infektketten über Faktoren des Haushaltes gebildet werden. Wird dagegen das *Wasser als Übertragungsfaktor* eingeschaltet, so können die Viren viel breiter gestreut und über wesentlich weitere Strecken übertragen werden. Mit ungenügend gereinigten kommunalen und industriellen Abwässern, besonders solchen von Schlachthöfen und Tierverarbeitungsbetrieben, können zahlreiche Viren in Fließgewässer gelangen. Ebenso werden aber glücklicherweise auch *biologische Virusantagonisten*, z. B. verschiedene Bakterien, ferner anorganische und organische Verbindungen, die mit Viren in Interaktion treten können, sowie Schwebstoffe mit hoher Adsorptionskapazität in die Gewässer eingeleitet. Daher entsteht in Abhängigkeit von den hydrologischen Charakteristika des jeweiligen Gewässers, von der Fracht an Belastungstoffen und von komplexen Vorgängen in den Biotopen entlang der Flußläufe eine *spezifische virale Kontaminationsdynamik*. Deren Kenntnis ist für die Gewässersanierung und den Gesundheitsschutz von erheblicher Bedeutung. Sie ist unerlässlich für die

Versorgung der Landwirtschaft mit Tränk- und Brauchwasser, besonders aber für die Nutzung von Gewässerabschnitten bzw. ganzer Gewässersysteme zur Versorgung der Bevölkerung mit Trinkwasser.

In ständig wachsendem Umfang tragen vorsorgende Maßnahmen dazu bei, daß Fließgewässer immer weniger mit oral-fäkal übertragbaren Viren kontaminiert werden. Diese müssen mit sorgfältiger Expositionsprophylaxe bei Erkrankten (Abschnitt 7.3.1) beginnen. Methoden für die biologische Kontrolle von Viren in Vorflutern sind verfügbar. In Kläranlagen müssen schließlich Bedingungen geschaffen werden, unter denen auch die schwer zu inaktivierenden Viren zerstört werden. Schließlich muß die Trinkwasseraufbereitung letzte Sicherheit vermitteln.

Nahrungsmittelerpidemien, die durch fäkal-orale Virusinfektionen ausgelöst werden, *gehen häufig von kontaminierten Nahrungs- oder Futtermitteln aus*. So kann Fleisch von klinisch unauffälligen Schlachttieren u. a. die Erreger von Schweinepest sowie Maul- und Klauenseuche enthalten und Seuchenausbrüche verursachen, wenn nicht oder nur unvollständig sterilisierte Fleischabfälle verfüttert werden. Es ist ferner zu befürchten, daß mit Gefrierfleisch aus Übersee neben den weltweit bekannten Seuchenerregern auch exotische Viren eingeschleppt werden und zu Seuchenzügen führen.

Kontaktinfektionen

Vor allem Viren, deren Virion außerhalb des Wirtsorganismus rasch inaktiviert wird, z. B. Zytomegalie-, Papillom- und Herpesviren oder auch HIV, werden durch *Kontaktinfektionen, d. h. unmittelbaren physischen Kontakt*, wie er u. a. beim Kuß oder beim Geschlechtsverkehr gegeben ist, übertragen. Typ I dieser Infektionsweise umfaßt Infektionskrankheiten mit *Übertragung durch Schleimhautkontakte*, z. B. Herpeserkrankungen, Typ II *Verletzungsinfektionen*. Da die unverletzte Haut für viele Viren eine unüberwindliche Barriere bildet, dienen häufig kleine, unbemerkte Verletzungen der Haut bzw. Schleimhäute als Eintrittspforten für die bei engem Körperkontakt in Speichel oder anderen Körpersekreten, Sperma usw. vorliegenden Viren, z. B. für Warzen- und Pocken-Viren, besonders aber für HIV. Häufig kommen *Kontaktinfektionen* auch erst *nach Anwendung mechanischer Gewalt* zustande. Süchtige vollziehen diese bei der Injektion von Rauschgift, besonders wenn nicht sterilisierte Injektionsnadeln verwendet werden. Auf diese Weise infiziert sich der entsprechende Personenkreis u. a. häufig mit HIV. Oft kommt es auch im Gefolge von Biß-, Kratz- und Schürfwunden zu Kontaktinfektionen. So wird das Tollwut-Virus durch den Biß von Füchsen, Hunden, Katzen usw., in Lateinamerika auch durch den Biß von Fledermäusen auf den Menschen oder auf Tiere übertragen. *Ce-*

ropithecus-Affen übertragen durch Biß das auch für den Menschen gefährliche Herpes-B-Virus.

Eine besondere Form der Kontaktinfektion stellt die *iatrogene Virusübertragung* dar. Hierunter wird die *Übertragung von Viren und anderen Infektionserregern durch ärztliche Behandlung* verstanden. Als eine gewollte iatrogene Virusübertragung kann die seit E. Jenner ausgeübte Schutzimpfung mit dem Vakzinia-Virus durch Sklarifikation, d. h. Einritzen der Haut im Bereich aufgetragener Vakzinetropfen, aufgefaßt werden. Injektionen und Transfusionen haben früher u. a. zur Verbreitung der Serumhepatitis beigetragen, stellen aber heute in Ländern, in denen strenge Sterilisations- und Testregimes Pflicht sind, kaum mehr eine Gefahr dar. Von der Applikation therapeutischer und prophylaktischer Präparate können auch heute noch, zumeist infolge ungenügenden Erkenntnisstandes oder von Prüfgehlern, schwere Gefahren ausgehen. Das hat in jüngerer Zeit das Vorkommen von aktivem HIV in Blutgerinnungspräparaten und Blutkonserven gezeigt. Aus der tierärztlichen Impfpraxis ist die iatrogene Verschleppung der infektiösen Anämie der Einhufer sowie der Europäischen Schweinepest bekannt geworden.

Virusübertragung durch Arthropoden

Durch den Biß oder den Saugakt von Arthropoden (Gliederfüßern), besonders von Insekten, werden sehr viele Viren von einem Wirt auf den anderen übertragen. *Die Virusübertragung, bei der Arthropoden als Vektoren dienen, ist die epidemiologisch wichtigste Form der perkutanen, d. h. durch die Haut erfolgenden Infektion von Wirbeltieren.* In dieser Weise werden *alle Viren übertragen, die im Wirt eine Phase mit ausgeprägter Virämie durchlaufen, d. h. eine Generationsphase mit Ansiedlung, Vermehrung und Ausbreitung der Viren auf dem Blutweg, denn nur während dieser Phase können die Vektoren beim Saugakt mit dem Blut auch Viren aufnehmen.*

Einige der durch Arthropoden übertragbaren Viren bleiben an den Mundwerkzeugen der Virusvektoren haften und werden auf den neuen Wirt übertragen, sobald der Vektor diesen erreicht und angestochen hat. Das gilt beispielsweise für den Erreger der als Myxomatose bezeichneten, tödlichen Krankheit der Haus- und Wildkaninchen, die durch Stechmücken und Flöhe übertragen wird, oder für die verschiedenen Viren der Gattung *Avipoxvirus*, z. B. für das Hühner-, Tauben-, Puten-, Sperlings-, Star- und Wachtelpocken-Virus. Diese Avipoxviren führen besonders in den Herbst- und Wintermonaten in nahezu allen Ländern und Regionen zu Tierpockenausbrüchen mit allerdings zumeist regionalem Charakter.

Viele durch Vektoren übertragene Viren haften nicht nur an den Mundwerkzeugen des Vektors. Sie gelangen vielmehr mit dem aufgenommenen Blut in den Darmtrakt. Sie infizieren jedoch in der Regel nicht nur die Darmzellen des Vektors, sondern vielfach alle anderen Organe einschließlich der Speicheldrüsen und vermehren sich in diesen mehr oder weniger stark. Vor allem mit dem Speichel gelangen dann diese Viren beim Blutsaugen in einen neuen Wirt.

Unmittelbar nach der Aufnahme der Viren in den Darmtrakt ist der Arthropodenvektor noch nicht infektiös. Es vergeht vielmehr eine mehr oder weniger lange Zeit, bevor er das Virus nach seiner Vermehrung und Wanderung im Vektor übertragen kann. Diese Zeit wird als *extrinsische Inkubationszeit* bezeichnet. Ihre Länge wird durch Eigenschaften des Virus, des Wirbeltierwirts und des Vektorwirts, vor allem aber durch Umweltfaktoren, besonders durch die Außentemperatur, bestimmt. *Je höher die Lufttemperatur, desto kürzer ist die extrinsische Inkubationszeit. Daher spielen in tropischen und subtropischen Gebieten durch Arthropoden übertragene Viruskrankheiten von Mensch und Tier eine besondere Rolle.*

Alle die Viren, die in der Natur hauptsächlich oder weitgehend in einem biologischen Übertragungskreislauf zirkulieren, der blutsaugende Gliederfüßer und empfängliche Wirbeltiere einbezieht, und die bei ihrer Vermehrung in Wirbeltieren neben oft schweren Krankheitssymptomen eine Virämie verursachen, während sie bei ihrer Vermehrung im Vektor diesen nicht oder nur unwesentlich beeinträchtigen, und bei denen zwischen Aufnahme und Weitergabe durch den Vektor eine bestimmte Zeit vergeht, werden als Arboviren (artropod borne viruses = durch Arthropoden übertragbare Viren) bezeichnet. Die Gruppe der Arboviren stellt somit *keine systematische Kategorie* dar. Sie ist vielmehr im aufgezeigten Sinn *ökologisch definiert*.

Zu den Arboviren zählen Viren aus verschiedenen Familien. So gehören aus der Familie *Togaviridae* alle Viren der Gattungen *Alphavirus* und *Flavivirus* zu den Arboviren. Die wichtigsten dieser Viren sind das *Gelbfieber-Virus*, das *Dengue-Virus*, das *Virus der Murray-Valley-Enzephalitis* und das *Westnil-Virus*.

Zu den Arboviren werden ferner fast alle Viren der mehr als 150 Arten umfassenden Familie der *Bunyaviridae* gestellt. Sie werden vor allem durch Stechmücken (Moskitos), Schmetterlingsmücken oder Zecken übertragen. Sie führen bei Mensch und Tier vielfach zu schwerem hämorrhagischem Fieber. In diesem Zusammenhang sind u. a. das *Phlebotomus-Fieber*, das *Rifttal-Fieber* und das *Krim-Kongo-hämorrhagische Fieber* zu nennen.

Aus der Familie der *Reoviridae* zählen die meisten Vertreter der Gattung *Orbivirus* zu den Arboviren, u. a. der Erreger der *Afrikanischen Pferdepest*, die in Afrika vor allem zu beiden Seiten des Äquators im trockenen tropischen

Klima vorkommt. Die Krankheit tritt nicht nur bei Pferden, sondern auch bei Ziegen und Hunden auf und verursacht infolge ihrer starken Mortalität hohe wirtschaftliche Verluste. Ein Orbivirus ist auch der Erreger des durch Stechnitzen übertragenen *Bluetongue* (Blauzungenerkrankung). Diese Krankheit tritt besonders in Afrika, aber auch in Nordamerika, Europa und Asien auf, und zwar vorwiegend bei Schafen. Sie kann infolge hoher Morbidität und Mortalität zu erheblichen wirtschaftlichen Verlusten führen.

Zu den Arboviren werden ferner alle Virusarten der Familie *Arenaviridae* gestellt, doch werden viele von ihnen auch durch oral-fäkale Infektionen bzw. Kontaktinfektionen wirksam übertragen. So führt z. B. das Junin-Virus, das in Argentinien bei Nagetieren vorkommt, vornehmlich zur Zeit der Maisernte durch Hautverletzungen mit kontaminiertem Maisstroh zur Infektion von Feldarbeitern.

Auch die meisten Viren der Familie *Iridoviridae* werden den Arboviren zugeordnet. Die *Iridoviridae* zeichnen sich durch einen sehr großen Wirkkreis aus, zu dem neben Wirbeltieren und Menschen auch Reptilien, Amphibien und Mollusken gehören. Ein sehr bedeutsames Virus dieser Gruppe ist das hauptsächlich durch die Lederzecke *Ornithodoros moubata porcinus* übertragene, aber auch außerhalb des Organismus sehr beständige Virus der Afrikanischen Schweinepest. Die Afrikanische Schweinepest ist eine sehr ansteckende, in Afrika südlich des 10. Grades nördlicher Breite heimische, blutvergiftende Viruskrankheit des Schweins, die beim Hausschwein oft tödlich verläuft. Demgegenüber erkranken drei als Virusträger erkannte afrikanische Wildschweinarten, das Warzenschwein, das Buschschwein und das Riesenwaldschwein, meist symptomlos. In manchen Regionen des traditionellen Seuchengebietes Süd- und Ostafrikas sind bis zu 40% der Warzenschweine Virusträger und damit neben der Lederzecke ein beachtliches Virusreservoir (s. u.).

Die Verwurzelung der Arboviren in der Biozönose wird einmal durch die Nahrungskette der Überträger und zum anderen durch das Wirtsspektrum der Viren bestimmt. Ökologisch und damit auch epidemiologisch bedeutsam sind ferner die Virusreservoirs, von denen das Seuchengeschehen ausgehen kann.

Virusreservoirs, die ggf. für eine Überdauerung der Viren in einer für die Überträger ungünstigen Jahreszeit, in Europa z. B. im Winter, eine Rolle spielen, können kleine Nager, Vögel, Schlangen und Frösche sein. Bei Reptilien und Lurchen wurden in der Kälte niedrige, mit steigenden Außentemperaturen höhere Viruskonzentrationen gefunden. Die möglichen Zyklen sind allerdings erst für einige Arboviren aufgeklärt worden. So ist bekannt, daß für die Viren, die *Pferdeenzephalitis der Typen Ost, West und Venezuela* hervorrufen, Frösche, Schlangen und Nagetiere sowie Wild- und Hausgeflügel Virusreservoirs darstellen. Von diesen werden die Viren durch Stechmücken aufgenommen und nach

einer Vermehrung im Überträger u. a. auf Pferd und Mensch übertragen.

Als Reservoir des *Gelbfieber-Virus* wurden Affen erkannt. Stechmücken übertragen das Virus von Affen auf Menschen sowie von Mensch zu Mensch.

Die Subtypen des *Zeckenzephalitis-Virus* haben ihr Reservoir in verschiedenen Nagetieren des Waldes sowie in Schafen und Ziegen. Das Virus wird durch Zecken nicht nur zwischen den genannten Tierarten, sondern auch auf Menschen übertragen. Zusätzlich ist eine Infektion des Menschen ferner durch Ziegenmilch möglich.

Verschiedene Arboviren, beispielsweise *Viren der Bunyamvera-Gruppe*, die nach einem Ort gehäuften Auftretens in Uganda benannt ist, werden über das Ei auf die folgenden Insektengenerationen weitergegeben. Hierdurch werden die Überträgerpopulationen zu Virusreservoirien. Verschiedene Viren der Bunyamvera-Gruppe werden in Vögeln rasch und effektiv über weite Strecken verbreitet.

Auch wenn Virus, Vektor und Vertebratenwirt im gleichen Biotop vorhanden sind, muß es nicht zu einer starken bis seuchenhaften Ausbreitung der Viruserkrankung kommen. So gibt es Vertebratenwirte, bei denen die Viruskonzentration im Blut nicht hoch genug ist, um den Vektor zu infizieren. Derartige Wirte werden als *Sackgassenwirte* bezeichnet.

Maßgeblich für eine seuchenhafte Ausbreitung einer Viruserkrankung durch Vektoren ist in vielen Fällen das zahlenmäßige Verhältnis von Wirten und Arthropoden. Dieses kann in Abhängigkeit von ökologischen Bedingungen, z. B. Jahreszeit und Klima, starken Schwankungen unterworfen sein. So korrelieren beispielsweise Ausbrüche der Venezolanischen Pferdeenzephalitis mit ungewöhnlich starken Regenfällen. Diese führen zu einer Optimierung der Brutbedingungen für die Vektoren, im vorliegenden Fall für Mücken der Gattungen *Mansonia*, *Aedes*, *Culex* und *Psorophora*. Gleichzeitig überschwemmen die Wassermassen große Teile der Weideflächen. Hierdurch werden die Pferde auf engem Raum zusammengedrängt, so daß die Überträger nunmehr leichtes Spiel haben.

Vertikale Virusübertragung

Bei der vertikalen Virusübertragung, die innerhalb einer Population zur Weitergabe bestimmter Viren auf die Nachkommen führt, ist zwischen zwei verschiedenen Formen zu unterscheiden. Die *kongenitale vertikale Übertragung* erfordert wie die horizontale Übertragung eine Infektion der jeweiligen Elterngeneration. Die *genetische (= germinative) vertikale Übertragung* verläuft über viele Generationen hinweg über die Keimbahn.

Von erheblicher ökologischer Bedeutung ist die bereits erwähnte kongeni-

tale Übertragung von bestimmten Arboviren über die Eier der Vektoren auf neue Vektorgenerationen, denn sie schafft immer neue Virusreservoirs, die zu Infektionen von Wirbeltierwirten führen können.

Bei *Vögeln* werden oft Virusinfektionen des Muttertieres über das Eidotter übertragen. Bei *Fischen* heftet das infizierte weibliche Tier Viren den Eiern nur mechanisch an. Da beim Laichen sehr viele Eier etwa gleichzeitig in dieser Weise mit Virus kontaminiert werden, kann es bei den aus den Eiern hervorgehenden Fischen zu erheblichen Verlusten kommen, beispielsweise bei Junghechten, die durch dem Ei anhaftendes *pike fry rhabdovirus* infiziert worden sind.

Bei *Säugetieren* werden viele Viren durch die Plazenta auf den Fetus übertragen. Die von Viren erreichte Frucht ist grundsätzlich hochempfindlich. Die Viren können daher bei Mensch und Tier zu angeborenen Anomalien und nicht selten auch zum Fruchttod führen. Das trifft für das Cytomegalo- und das Equine Rhinopneumonitis-Virus ebenso zu wie für Togaviren, z. B. das Rifttalfieber-, das Schweinepest-, das Virusdiarrhoe- und besonders das Röteln-Virus, ferner für Arenaviren, z. B. für das Virus der Lymphozytären Choriomeningitis.

Wenn der Fetus erst kurz vor oder während der Geburt infiziert wird, spricht man von *perinatalen Infektionen*. Beim Menschen können Herpes-simplex-, Cytomegalo-, Varicella-zoster-, Entero- und Hepatitis-B-Viren perinatale Infektionen verursachen. Diese haben in der Regel nicht so schlimme Folgen wie Infektionen über die Plazenta.

Verschiedene Virusinfektionen der Mutter werden bei Säugetieren auch mit der Milch auf Säuglinge übertragen, beispielsweise das Mammatumour-Virus der Maus.

Genetische (germinative) vertikale Übertragung erfolgt nur bei Retroviren. Sie ist dadurch gekennzeichnet, daß die DNS-Kopien dieser Viren in das Wirtsgenom integriert werden. Als endogene Viren werden diese dann wie stabile mendelnde Gene vererbt und können in nachfolgenden Generationen beim Zusammentreffen verschiedener Faktoren (vgl. Abschnitte 7.1.4 und 7.1.5) schließlich zur Tumorbildung beitragen.

7.4.2 Virusnosoaerale

Unter *Virusnosoaereal* (nosos, gr.: Krankheit) wird das *Verbreitungsgebiet einer virusbedingten Infektionskrankheit* verstanden. Es ist in der Regel mit dem *Virusareal* oder *Erregerareal* identisch, d. h. mit dem *Verbreitungsgebiet des die Krankheit bewirkenden Virus*. Als *nosogene Landschaften* werden Gebiete mit natürlichen (ökologischen) und sozialen Vorbedingungen für die Existenz einer Krankheit bezeichnet.

Die Grenzen der *Virusnosoareale* lassen sich im allgemeinen auf Komplexe ökologischer und ethologischer, d. h. durch das Verhalten der Viruswirte bedingter sozialer sowie erregerspezifischer Wirkungen zurückführen und unterliegen lang- und kurzfristigen Veränderungen. Langfristige Veränderungen sind für eine Vielzahl von Virusarten bekannt, und zwar vielfach in Form von Arealvergrößerung. Kurzfristige Arealveränderungen erfolgen vor allem im Zusammenhang mit dem Auftreten von Epidemien und Pandemien, d. h. über Länder und Erdteile ausgedehnten Epidemien.

Die Größe der jeweiligen *Noso- und Virusareale* hängt wesentlich von der Intensität ab, mit der die verschiedenen Viren übertragen werden, ferner von der Populationsstruktur und der Empfänglichkeit sowie der Verhaltensweise der Wirte. Sehr große bis globale *Nosoareale* treten bei solchen Viren auf, bei denen der epidemiologische Grundvorgang weniger an ökologische, in den verschiedenen Regionen der Erde stark wechselnde Vorbedingungen, sondern an soziale Verhaltensweisen und Gegebenheiten gebunden ist. Das trifft z. B. für die Masern zu, bei denen die großen *Nosoareale* ursprünglich vor allem von den die Kontinente und Inseln umgebenden Wasserflächen begrenzt waren. Ausweitungen dieser *Nosoareale* erfolgten allein durch den Menschen, der das Masern-Virus über Ozeane hinweg in bisher nicht befallene Gebiete verschleppt hat. Auch das *Nosoareal* von AIDS ist offenbar ein globales, selbst wenn es offensichtlich zunächst für eine gewisse Zeit auf Zentralafrika beschränkt war. Wir haben in jüngerer Zeit verfolgen können, wie die Verbreitungsgebiete des Virus, von Afrika ausgehend, innerhalb weniger Jahre durch den Menschen auf nahezu alle Kontinente ausgeweitet worden sind.

Die ökologischen und sozialen Vorbedingungen für die Existenz der einzelnen Viren reichen im allgemeinen über die Arealgrenzen hinaus. *Die für eine Besiedlung durch Viren geeigneten, aber zur Zeit unbesetzten Gebiete* werden ebenso wie die durch erfolgreiche Bekämpfung frei gewordenen Gebiete, wie wir sie z. B. im Zusammenhang mit der Rinderpest kennen, als *potentielle Nosoareale* bezeichnet.

Ein wichtiges Strukturmerkmal für ein *Noso- oder Virusareal* ist die *herdförmige Aufgliederung* entsprechend der Verteilung von ökologischen und sozialen Vorbedingungen für die Verbreitung der Krankheit bzw. des Erregers. Der *Elementarherd* (Naturherd) ist nach der geographischen Verteilung der entsprechenden Vorbedingungen jeweils in *Kern-, Rand- und Einstreugebiete* gegliedert.

Im *Kerngebiet* liegen Bedingungen vor, die eine große und vorwiegend gleiche Populationsdichte der Viren ermöglichen. Dementsprechend ist das Kerngebiet in epidemiologischer Sicht das *hyperendemische Gebiet*, in dem der epidemiologische Prozeß unter optimalen Bedingungen für das jeweilige Virus abläuft.

In den Wirtspopulationen kommen ständig Infektionen und Erkrankungen in hoher Anzahl vor. Praktisch entgeht kaum ein Individuum der Infektion.

Da Mensch und Wirbeltiere gegen die meisten Viren Antikörper bilden, die sie über viele Jahre bis lebenslänglich vor Neuinfektionen schützen, baut sich in der Wirtspopulation des Elementarherdes jedoch über kurz oder lang eine Immunstruktur auf, die die zunächst für die Viren optimalen Bedingungen mehr und mehr einschränkt. Das hat zur Folge, daß das Infektions- und Erkrankungsalter auf immer jüngere Individuen vorverlegt wird, die noch nicht befallen waren. *Die Viruskrankheit wird zur Kinderkrankheit*, wie wir das z. B. von den *Masern* und den *Röteln* her kennen.

Wenn die Masern jedoch aus ihren Nosoarealen in potentielle Nosoareale verschleppt werden, die bisher frei von Masern waren, so daß in der entsprechenden Bevölkerung noch keine Antikörper vorhanden sind, und wenn in diesen Gebieten die Bevölkerung zuvor keinen Impfschutz erhalten hat, was in der Regel der Fall ist, erkranken sowohl die Erwachsenen als auch die Kinder an Masern, und zwar besonders schwer. So wurde beispielsweise vom Hospital Albert Schweitzers in Lambarene über eine Masernepidemie im Urwald Zentralafrikas berichtet, die in der zuvor masernfreien Bevölkerung zu schweren gesundheitlichen Schäden, oft mit Todesfolge, und darüber hinaus zu ernststen Komplikationen, wie Enzephalitis (Gehirnentzündung) und Pneumonie (Lungenentzündung), geführt hat. Es erkrankten sogar Säuglinge bereits in den ersten Lebensmonaten, in denen sie normalerweise unter dem Schutz der von der Mutter mit der Milch übertragenen Antikörper stehen. Eine ähnliche Aggressivität zeigten die Masern auch, als sie in das potentielle Nosoareal von Madagaskar eingeschleppt worden waren.

Im Verlauf einer 1951 bei Eskimos auf Grönland durch Einschleppung des Masern-Virus ausgelösten Masernepidemie erkrankte nahezu die gesamte Bevölkerung. 30% der Erkrankten starben. 70% überlebten und erwarben eine lebenslange Immunität. Daher verschwand das Masern-Virus wieder aus Grönland. Demgegenüber hat sich auf Madagaskar und besonders in Zentralafrika das Masern-Virus erhalten, denn dort wurden genügend Kinder geboren, die gegenüber dem Masern-Virus nicht durch Antikörper geschützt sind. Hier wie in den ursprünglichen Nosoarealen zirkuliert nunmehr das Virus fortwährend in den Populationen, ohne daß Persistenz in Einzelpersonen vorliegt.

Theoretische Berechnungen führten zu dem Schluß, daß das Masern-Virus, das in ein von wirksamen natürlichen Verbreitungsgrenzen, insbesondere Wasser, umgebenes Gebiet eingeführt worden ist und dort zu einer Epidemie geführt hat, dieses Areal nur als Nosoareal gewinnen kann, wenn dieses von mehr als 400 000 Menschen bewohnt wird. Diese Berechnungen wurden von Beobachtun-

gen aus der Praxis bestätigt, die bei Inseln mit unterschiedlicher Einwohnerzahl gewonnen worden sind. Auf Hawaii, deren Bevölkerung etwa 550 000 Menschen umfaßt, konnte das Masern-Virus dauerhaft Fuß fassen. Aus anderen, weniger stark bevölkerten Inseln, z. B. aus den Fidschi-, Salomon-, Bermuda-, Tonga-, Cook- und Samoa-Inseln, ferner aus Island verschwand das Virus dagegen wieder. Bisweilen wurde es jedoch erneut importiert, nachdem sich die Bevölkerung, die keine Antikörper gegen Masern trug, wieder genügend stark vermehrt hatte. Das geschah auf Guam wiederholt durch Soldaten und auf den Bermudas durch Touristen.

Ähnliche anthropogen bedingte, mehr oder weniger dauerhafte Veränderungen der Virusnosoareale und des Krankheitsverlaufs sind auch bei einer Anzahl anderer Viruskrankheiten zu verzeichnen. Bei der stürmischen Entwicklung des Reiseverkehrs, besonders des Luftverkehrs, ist mit einer Besiedlung potentieller Virusnosoareale besonders durch solche Viren zu rechnen, die, wenn sie einmal eingeschleppt worden sind, aerogen, fäkal-oral oder durch Kontaktinfektionen übertragen werden. HIV wurde in diesem Zusammenhang bereits erwähnt. *Ökologisches und epidemiologisches Denken im Sinne einer globalen Virusökologie und -epidemiologie ist im Hinblick auf diese Verhältnisse von überragender Bedeutung.*

Virusökologische bzw. epidemiologische Beachtung verdienen auch die *Rand- und Einstreugebiete*, die an das Kerngebiet eines Nosoareals angrenzen bzw. von diesem umschlossen werden. Diese Gebiete sind dadurch gekennzeichnet, daß die Erhaltung von Virusreservoirs und die Virusübertragung nicht unter optimalen Bedingungen ablaufen. In diesen *hypendemischen Gebieten* kommen innerhalb der Wirtspopulationen Infektionen oder Erkrankungen relativ selten vor. Deshalb baut sich in den Wirtspopulationen auch nur eine geringe Immunität auf. Das Infektions- und Erkrankungsalter ist deshalb über alle Altersgruppen verteilt. Wenn es unter diesen Gegebenheiten zu Veränderungen der ökologischen oder sozialen Voraussetzungen kommt, z. B. zu einer Massenvermehrung des Überträgers infolge geeigneter Witterungsbedingungen oder zu einer Hungersnot oder zum Zusammenbruch hygienischer Systeme, etwa durch Elementarereignisse, wie Erdbeben, oder auch durch Kriege, dann können schwere Virusepidemien ausbrechen. In deren Verlauf wird die Anzahl der Überlebenden, bei denen sich Immunität gegen das jeweilige Virus aufbaut, immer größer, und die Zahl der Erkrankungen innerhalb der Wirtspopulation geht allmählich wieder auf das Ausgangsmaß zurück.

Die Faktoren, die die Größe der Virusnosoareale bestimmen, werden durch verschiedene Teilgebiete der Virusökologie nach unterschiedlichen Gesichtspunkten untersucht. Dabei ist es das Ziel aller Bemühungen, aus den erhaltenen Ergebnissen effektive Vorbeugungs- und Bekämpfungsmaßnahmen abzu-

leiten. Nachfolgend sollen zwei wichtige Teilgebiete der Virusökologie anhand einiger problemrelevanter Ergebnisse dargestellt werden, die wesentliche Kenntnisse bezüglich der Ausweitung oder Verkleinerung von Virusnosoarealen vermitteln.

Die *Autökologie* untersucht die einzelnen Virusarten bezüglich ihrer besonderen Lebensansprüche und ihrer Reaktionen auf die Umwelt bzw. auf einzelne Umweltfaktoren, z. B. Feuchte, Temperatur usw. In Zellkulturen aus verschiedenen Wirten wird die *ökologische Potenz* einer Art ermittelt und mit der *ökologischen Existenz*, d. h. der Realisierung der ökologischen Potenz unter verschiedenen Bedingungen, verglichen. Ökologische Potenz und ökologische Existenz decken sich im allgemeinen nicht. Oft wird aus der Spanne von Umweltfaktoren, in denen eine Virusart existieren kann, unter natürlichen Bedingungen nur ein enger Bereich realisiert. Die Beziehungen der Viren zu ihren Wirten sind somit oft wesentlich stärker eingeschränkt, als nach den im Experiment ermittelten Möglichkeiten zu erwarten ist. Da andererseits die Experimente oft aus methodischen und anderen Gründen Beschränkungen unterliegen, kommt es jedoch bisweilen auch zu einer unerwartet raschen Ausweitung der Lebensmöglichkeiten der Viren und damit zu Epidemien. Neben bisher übersehenen ökologischen Gegebenheiten können auch Mutationen der Viren, die zu erhöhter Virulenz führen, zu den entgegen der Erwartung auftretenden Veränderungen beitragen.

Die *Populationsökologie* untersucht die Faktoren, die zum Auf und Ab der Populationsdichte einer Virusart in einer Biozönose im Laufe der Generationen führen und bringt diese in Beziehung zu den Lebensansprüchen der entsprechenden Virusart und zu ihren Reaktionen auf die Umwelt. Wesentliche Untersuchungsziele der Populationsökologie sind Erkenntnisse über die Faktoren, die die Ausbreitung der Viren in Populationen begünstigen und damit zur Ausweitung von Virusnosoarealen und zu Virusepidemien führen können.

Wie Viren in Lebensgemeinschaften einbezogen sind und diese z. T. auch mitformen können, wurde besonders bei den Arboviren (Abschnitt 7.4.1) untersucht. Dabei hat sich gezeigt, daß die Bedeutung der Überträger- und Wirtsarten für das virusökologische Geschehen besonders von ihrer Empfänglichkeit für eine Virusinfektion, der Schnelligkeit des Generationswechsels in der Wirtspopulation, der Fluktuation in der Populationsdichte und den zwischenörtlichen Kontakten abhängt. Diese Beziehungen sind an der Verbreitung der durch Zecken übertragenen Enzephalitisviren bzw. Zeckenzephalitiden deutlich zu erkennen.

Die durch Zecken übertragenen Enzephalitisviren finden die besten Existenzbedingungen und damit die stabilsten Nosoareale in Gebieten, in denen große Populationen von Zecken vorkommen. Die Größe der Zeckenpopulationen hängt einerseits von Umweltbedingungen, z. B. Wärme, Feuchte oder Sumpf-

landschaft, und andererseits von der Anzahl von Zeckenwirten im entsprechenden Gebiet ab, die in der Regel auch Wirte der Zeckenzephalitisviren sind. Besonders bedeutsam sind in diesem Zusammenhang neben Vögeln vor allem Kleinsäuger und unter diesen wiederum große Populationen von Nagetieren. Letztere sind relativ kurzlebig. Nach überstandener Viruskrankheit gegenüber Neuinfektionen resistente Tiere sterben daher in der Regel bald eines natürlichen Todes. Neue Generationen empfänglicher Individuen wachsen nach, werden infiziert und geben die Viren auf später bei diesen saugende Zecken weiter. Wenn auf diese Weise ein großer Teil der Zeckenpopulation Virusträger geworden ist, steigt schließlich auch der Anteil an großen Säugern und an Menschen, der von den Zeckenzephalitisviren infiziert wird. Im Hinblick auf diese Verhältnisse ist es verständlich, daß die verschiedenen Formen der Zeckenzephalitis nicht nur gebietsweise, sondern auch in Abhängigkeit von Witterung und Jahreszeit in unterschiedlicher Stärke auftreten und daß auch deutliche jährliche Schwankungen in der Zahl der an Zeckenzephalitis erkrankten Menschen zu verzeichnen sind.

7.4.3 Epidemiologie der Vertebratenviren

Unter einer Epidemie wird das gehäufte Vorkommen einer Viruserkrankung in einem Virusnososareal oder in einem potentiellen Virusnososareal, in das das Virus eingeschleppt worden ist, verstanden. Dabei ist die Häufung der Erkrankungen räumlich und zeitlich begrenzt. Bei einer Pandemie fällt die räumliche Begrenzung fort. Die Pandemie ist gewissermaßen eine weltweit erstreckte Epidemie.

Die zeitliche Begrenzung einer Epidemie kann von wenigen Tagen bis zu vielen Jahren reichen. Die räumliche Begrenzung streut ebenso breit. Es können die Bewohner eines Hauses, die Einwohner innerhalb eines Verbraucherbereichs für Nahrungsmittel und Wasser oder die Bevölkerung ganzer Landstriche, Länder und Erdteile erkranken.

Die *Verlaufsformen der Epidemien* sind sehr unterschiedlich. Sie hängen einmal von der Anzahl und der Streuung bzw. der räumlichen Verteilung der vorhandenen Virusreservoirs ab. Darüber hinaus werden sie von der Intensität bestimmt, in der die Übertragungsfaktoren wirken, unbeschadet dessen, ob es sich um belebte oder unbelebte handelt. Der Verlauf der Epidemien wird ferner wesentlich von der *Populationsempfänglichkeit* bestimmt. Hierunter wird die *Empfänglichkeit der Gesamtheit der Individuen einer Art gegenüber einem Virus in einem ökologischen Raum* verstanden. Die Populationsempfänglichkeit ist wesentlich von der Struktur einer Population und der Übertragungsintensität abhängig. Darüber hinaus wird, wie wir bereits am Beispiel der durch

Masern ausgelösten Epidemien kennen gelernt haben, der Grad der Populationsempfänglichkeit von dem Anteil der Individuen bestimmt, die Antikörper gegen das die Epidemien auslösende Virus besitzen und damit gegen das Virus zu dieser Zeit immun sind.

An diesen Erkenntnissen knüpfen wesentliche Maßnahmen der Medizin und Veterinärmedizin an, die die Verhinderung von Epidemien zum Ziel haben. Durch geeignete *Schutzimpfungen* soll die Zahl der gegen die Erreger immunen Individuen so hoch gehalten werden, daß es zu möglichst wenigen Erkrankungen und insbesondere nicht zum Ausbruch von Epidemien kommt. Energische Durchsetzung dieser Erkenntnisse hat z. B. dazu geführt, daß die Spinale Kinderlähmung in vielen Ländern, in denen Impfzwang besteht, praktisch erloschen ist. Wie sich die Aufhebung des Impfzwanges, von der eine Verringerung der Zahl der Impfungen befürchtet wird, epidemiologisch auswirken wird, lehrt sicherlich die Zukunft.

Der Erfolg der Intensivhaltung von Großvieh und Geflügel, wie sie in allen Erdteilen trotz Bedenken des Umwelt- und Tierschutzes zumeist aus ökonomischen Gründen erfolgt, wird wesentlich dadurch mitbestimmt, daß durch Impfreimes die Populationsempfänglichkeit niedrig gehalten und nach Möglichkeit auf Werte nahe null herabgedrückt wird. So war beispielsweise in Gebieten, in denen vorbildliche Impfreimes durchgesetzt worden waren, *durch eine aktive Immunisierung der Mastschweine mit attenuiertem Virus* trotz großer Mastbestände und hohem Tierverkehr und trotz umfangreicher Verwertung von Küchenabfällen und sonstigen Abfällen als Futter *die Schweinepest praktisch niedergehalten* worden. 1991 wurde jedoch in der Europäischen Union die Impfung gegen Schweinepest mit attenuierten Seren verboten. Als ein Grund hierfür ist angegeben worden, daß die verwendeten attenuierten Impfstämme serologisch nicht von den aggressiven Wildstämmen zu unterscheiden sind, wodurch Gesundheitskontrollen erschwert werden. Ferner wird die Ansicht vertreten, die in verschiedenen westeuropäischen Ländern kaum mehr auftretende Schweinepest könne auch dadurch zum Erlöschen gebracht werden, daß in relativ großem Umfang um aufflammende Primärherde herum neben den von der Schweinepest befallenen Tieren auch alle gesunden Schweine gekeult (getötet) werden. Nunmehr ist die Schweinepest in den alten und neuen Bundesländern in relativ vielen Herden wieder aufgetreten. Durch Keulung von Tausenden von kranken und gesunden Tieren sind Milliardenschäden entstanden, die viele Landwirtschaftsbetriebe bis nahe an den Ruin oder – besonders kleinere Betriebe – zum Ruin gebracht haben. Andererseits hat das Auftreten der Schweinepest im Weg einer Art von „Nietenlotterie“ in der Europäischen Union zu einem wirkungsvollen Abbau des sogenannten Schweinefleischberges beigetragen. Dieses traurige Beispiel zeigt, in welchem Umfang die Viren nicht nur unsere Umwelt, son-

dern indirekt durch diese auch die Ökonomie, z. T. durch auf politischem Weg bzw. aus politischen Gründen verordnete Maßnahmen, beeinflussen.

Zur Kennzeichnung der *Populationsempfänglichkeit* werden in verschiedenen medizinisch fortgeschrittenen Ländern, in denen auch ausreichend Mittel zum vorbeugenden Gesundheitsschutz zur Verfügung gestellt werden, *Antikörperkataster* aufgestellt, d. h. Verzeichnisse, in denen innerhalb bestimmter Territorien der Anteil von Personen mit bestimmten Antikörpern festgehalten ist. Antikörperkataster, die vorwiegend Viren umfassen, von denen die Bildung potentieller Epidemien befürchtet werden muß, ermöglichen die Kenntnis des *Immunstatus* der Bevölkerung und damit die Abschätzung der Bedeutung von viralen Infektionskrankheiten, die Planung und Auswertung von Impfprogrammen sowie die Früherkennung und somit rechtzeitige Abwendung von Gefahren. Läßt die Zahl der Individuen mit Antikörpern gegen bestimmte gefährliche Viren nach, muß diese ggf. durch geeignete Impfmaßnahmen wieder vergrößert werden.

Besonders bedeutsam sind Antikörperkataster im Hinblick auf Viren, die einerseits nach einer überstandenen Erkrankung nur zu einem verhältnismäßig kurzen Schutz durch Antikörper führen und andererseits durch häufige Mutationen sehr viele Stämme mit unterschiedlicher immunologischer Reaktion und unterschiedlicher Virulenz entstehen lassen. Das gilt besonders für die Influenzaviren.

Da die *Influenzaviren* wohl das zur Zeit bedeutsamste Beispiel dafür sind, wie durch Mutationen immer neue Formen entstehen, gegen die nur schwach wirksame oder überhaupt keine Antikörper vorhanden sind, so daß sie zu kleineren oder größeren Epidemien und darüber hinaus zu Pandemien führen, ist es erforderlich, diese auch *unter epidemiologischen Gesichtspunkten* eingehender zu erörtern.

Einzelne Punktmutationen und in noch größerem Ausmaß *Aufeinanderfolgen von Punktmutationen* wirken sich, besonders bei den verschiedenen Typen des Influenza-A-Virus, *auf die Antigenstruktur* aus, d. h. auf die Struktur der auf der Virushülle befindlichen Gebilde, an die die Wechselwirkungen des Virus mit Wirtsrezeptoren und mit den Immunmechanismen des Wirts gebunden sind (vgl. Abschnitt 7.3.2). Durch Punktmutationen entstehen somit immer neue Virustypen, die durch die in den Individuen nach überstandener Grippe oder nach Impfungen vorhandenen Antikörper nicht oder nur teilweise eliminiert werden. Derartige Veränderungen, die als *Antigen-Drift* bezeichnet werden, sind oft die Ursache kleiner Epidemien. Da Influenzaviren einen breiten Wirtskreis haben und von Haustieren auf den Menschen oder auch auf Geflügel bzw. wildlebende Vögel und umgekehrt übergehen können und da die Tierwirte der Influenzaviren zur Zeit nur in Ausnahmefällen in die immunologische Überwachung einbezogen

sind, treten derartige Epidemien auch oft unerwartet auf.

Pandemien durch Influenzaviren werden durch interchromosomale Mutationen ausgelöst, die als *Antigen-Shift* bezeichnet werden. Die Ursachen hierfür sind durch die besondere Struktur der Viruspartikeln der Orthomyxoviren bedingt, zu denen die Gattung *Influenzavirus* gehört. Bei diesen ist das Genom auf 8 verschiedene Nucleinsäurestränge verteilt, die sich innerhalb der Hülle in 8 helikalen Nucleokapseln befinden (Abschnitte 3.2 und 7.1.3). Werden Organismen gleichzeitig mit zwei verschiedenen Typen von Influenzaviren infiziert, deren Nucleinsäurestränge sich bezüglich der Ausbildung der antigenen Determinanten unterscheiden, so können diese bei der Bildung neuer Viruspartikeln in unterschiedlicher Weise rekombiniert werden. Hierdurch kann es zur Bildung von Viruspartikeln mit völlig neuen antigenen Determinanten kommen, gegen die bisher in keinem Organismus Antikörper ausgebildet worden sind. Diese neuen Virusstämme, die sich oft auch durch erhöhte Virulenz auszeichnen und hierdurch zu erhöhter Morbidität und Mortalität führen, treffen daher weltweit auf ungeschützte Populationen von Menschen, Haustieren und Vögeln. Sie verbreiten sich oft so schnell, daß die Zeit zur Herstellung von gegen diese neuen Formen wirksamen Impfstoffen und besonders für eine Immunisierung eines genügend großen Personenkreises mit diesen Antisera nicht ausreicht.

Neue Typen von Influenzaviren entstehen durch interchromosomale Mutationen offensichtlich oft in Haustieren, vor allem in Geflügel, und in wild lebenden Vögeln, besonders Wildenten. Die genannten Tiergruppen sind daher nicht nur als wesentliche Reservoirs für Influenzaviren, sondern auch als Ausgangspunkt von Pandemien anzusehen.

Einer Hypothese zufolge ist der Erreger der Hongkong-Grippe, das Influenza-Virus-A, Hongkong 1/68 (H3N2)¹, das die Pandemie des Jahres 1968 ausgelöst hat, offensichtlich in Sibirien in Wildenten entstanden, die gleichzeitig von 2 verschiedenen Influenza-A-Subtypen infiziert worden waren, und zwar von dem Subtyp A/Singapore/1/57 (H2N2), der 1957/58 zu dem unter der Bezeichnung Asiatische Grippe bekannten Seuchenzug geführt hat, und von einem Ententyp.

Bei den Influenzavirus-Subtypen A/USSR/77 (H1N1) bzw. A/Bangkok/1/79 (H1N1), die die Epidemien von 1977/1980 hervorgerufen haben, besteht der Verdacht, daß diese oder nahe verwandte Subtypen schon die schwere Grippe-

¹Die vollständige Nomenklatur der Influenzaviren umfaßt die Bezeichnung des Virustyps, die laufende Nummer der Isolierung im Jahr und die Jahresangabe der Isolierung unter Nennung der letzten beiden Ziffern. Hinzugefügt werden in Klammern die Subtypen des Hämagglutininantigens (H1 bis H12) sowie des Neuraminidaseantigens (N1 bis N9). Nach der Subtypennomenklatur von 1980 wird dagegen nicht mehr der tierische Wirtskreis berücksichtigt, aus dem der Subtyp isoliert worden ist, denn der gleiche Subtyp befällt oft verschiedene Tierarten und den Menschen. Der befallene Wirt ist also ohne taxonomische Bedeutung

Pandemie von 1918, der schätzungsweise 15 bis 20 Millionen Menschen zum Opfer gefallen sind, und die Pandemie von 1946/47 hervorgerufen haben. Offensichtlich waren entsprechende Antikörper im Laufe der Zeit aus den Populationen eliminiert worden, wozu auch die bereits erwähnte, die Influenza-Typen schrittweise verändernde Antigen-Drift beigetragen haben könnte.

Wenn die Frage gestellt wird, warum sich Influenza-Pandemien nach der Entstehung neuer Formen so rasch über weite Strecken ausbreiten, wird der Grund hierfür in erster Linie in dem immer stärker werdenden Luftverkehr gesucht. Sicherlich gewinnt dieser auch bezüglich der Ausbreitung von Pandemien zunehmend an Bedeutung. Aber an der raschen Ausbreitung der schweren Pandemien der Jahre 1918 und 1946/47 war der Luftverkehr mit Sicherheit kaum oder nur in geringem Maße beteiligt. Hieraus wird offensichtlich, daß für die schnelle Ausbreitung der Pandemien, die auch nur unvollständig durch Bahn- oder Schiffsreisende zu erklären ist, andere, natürliche Faktoren eine wesentliche Rolle spielen müssen. Diese sollen nachfolgend etwas ausführlicher erörtert werden, um an einem Beispiel zu zeigen, wie kompliziert die Virusökologie ist, auf deren „Landkarte“ die weißen Flecken das erforschte „Land“ noch bei weitem übertreffen.

Im Zusammenhang mit der raschen Ausbreitung von Epidemien und besonders Pandemien ist bedeutsam, daß viele Subtypen des Influenza-A-Virus, aber auch des Influenza-B-Virus, in Wildvögeln, z. B. Wildenten und Möwen, vor allem aber in vielen Zugvögeln, u. a. Schwalben, verbreitet vorkommen. Es gibt Vermutungen, nach denen auf dem Wasser lebende Vögel, besonders Wildenten, das Hauptreservoir für Influenzaviren darstellen, in denen sie sich lange halten und in denen sie auch oft mutieren. Da Influenzaviren nicht nur aerogen, sondern auch fäkal-oral übertragen werden können, werden nicht selten durch Kot der mit Influenza befallenen Wildenten bzw. mit durch diesen verunreinigtes Wasser Zugvögel infiziert. Diese können dann die Influenzaviren in kurzer Zeit über weite Strecken transportieren, zumal bei Zugvögeln Infektionen mit verschiedenen Stämmen von Influenzaviren zu keinen oder nur zu schwachen Erkrankungen führen. So wurden beispielsweise zu einem hohen Prozentsatz Antikörper gegen das Hongkong-Grippe-Virus Subtyp A/Hongkong 1/68 (H3N2) in Möwen- und Schwalbeneiern gefunden. 1977 wurden bereits 3 Monate vor dem Einsetzen der durch Influenza-Virus Subtyp A/USSR/90/77 (H1N1) hervorgerufenen Pandemie in Ungarn in 95% der untersuchten Hühnerküken spezifische Antikörper gegen dieses Virus nachgewiesen. Offensichtlich hatte die Grippeepidemie zunächst Vögel und Geflügel und erst später den Menschen erfaßt. Von den Küken, die etwa 3 Monate nach Beendigung der Epidemie ausgebrütet worden waren, erwiesen sich 70 bis 80% als virusinfiziert.

In Schwalbeneiern, die 1978 gelegt worden waren, wurden in Ungarn und

anderen europäischen Ländern Antikörper gegen das Influenza-Virus, Subtyp A/FPV/Dutch/27, gefunden, der kurz zuvor in Nordafrika gehäuft aufgetreten war. Das läßt vermuten, daß die Schwalben das Virus bei der Unterbrechung ihres Zuges an der afrikanischen Küste des Mittelmeeres oder in Ägypten aufgenommen haben. Der Ausbruch der entsprechenden Influenza-Erkrankung bei Hausgeflügel fiel mit der Rückkehr der Zugvögel zusammen. Offensichtlich hatte das Hausgeflügel das Virus durch Wasser aufgenommen, das mit Kot der Zugvögel verunreinigt war. Die Übertragung eines Virusstammes von Zugvögeln auf domestizierte Vögel steigert gewöhnlich dessen Virulenz. Es treten oft schwere Krankheitssymptome auf, ohne daß das Antigen-Muster verändert worden ist.

Von Zugvögeln werden die Inflenzaviren jedoch nicht nur auf Geflügel, sondern — ebenfalls oft durch den Kot — auch auf Schweine, Pferde und andere Säuger übertragen. Da Schwalben und andere Zugvögel oft auch in Ställen nisten, sind daneben jedoch offensichtlich auch aerogene Infektionen am Übergang der Inflenzaviren von Zugvögeln auf Haustiere beteiligt. Am Ende dieser Infektkette steht schließlich der Mensch. Dabei werden die Inflenzaviren offenbar bevorzugt durch Tröpfcheninfektionen zunächst von Tier zu Tier und dann vom Tier auf den Menschen und schließlich von Mensch zu Mensch übertragen.

Viel häufiger als die *Interspezies-Übertragung* vom Tier auf den Menschen erfolgen offenbar entsprechende Übertragungen vom Menschen auf das Schwein und andere Haustiere. Damit ergeben sich bei den Grippeviren infolge ihres breiten Wirtskreises und der unterschiedlichen Übertragungsformen ökologische Zyklen und Übertragungswege, die in ihrer Vielfalt noch immer nicht vollständig aufgeklärt sind, zumal die häufigen Mutationen zusätzlich für Veränderungen sorgen.

Bei anderen Viren mit breiten Wirtskreisen und z. T. mehreren Übertragungsweisen dürften ähnlich vielfältige Wanderungs- und Übertragungswege bestehen. Deren Klärung steht aber bestenfalls in den Anfängen.

7.4.4 Ökologisch-epidemiologische Überwachung

In der medizinischen Virologie hat sich die Weltgesundheitsorganisation (= World Health Organization = WHO; Genf) die Aufgabe gestellt, „...die Ökologie und Epidemiologie von Viruserkrankungen weltweit verstehen zu lernen, um Methoden zur Vorbeugung und Bekämpfung empfehlen zu können...“. Für Tierseuchen sind die Food and Agriculture Organization (FAO; Rom) und das Office International des Epizooties (OIE; Paris) zuständig.

Da der Wert epidemiologischer Untersuchungen wesentlich von der Verlässlichkeit der zur Datenerhebung verwendeten diagnostischen Methoden

abhängt, unterstützen die genannten Organisationen die nationalen Gesundheitsdienste durch *internationale und nationale Referenzzentren*. Diese sind nach virologischen Gesichtspunkten ausgerichtet. So gibt es z. B. Zentren für Influenza, respiratorische Viren außer Influenza, Enteroviren und Arboviren. Zu ihren wichtigsten Aufgaben gehören das Sammeln, die Auswertung und Verarbeitung epidemiologischer Informationen. Bei der ökologisch-epidemiologischen Überwachung werden vor allem Vorkommen und Verbreitung von Viruskrankheitserregern bzw. -krankheiten in definierten Biotopen und Biozönosen sowie der Immunstatus der jeweiligen Bevölkerung berücksichtigt.

Für die Untersuchungen über die Verteilung von Erregern, Krankheiten oder anderen Variablen werden *ökologisch-epidemiologisch sinnvolle Raster* benötigt, wie z. B. geomorphologische, orographische, hydrologische, edaphische, bioklimatische und biotische Bedingungen. Bisweilen kann sogar die Aufgliederung auf Häuserblocks, Kindergärten u. a. sinnvoll sein. Die administrativen Grenzen, z. B. von Kreisen, Bezirken oder Ländern, sind dagegen für diese Untersuchungen nicht zweckmäßig. Sie können u. U. sogar vorhandene Häufungen von Krankheitserregern verschleiern. Die geographische Darstellung von Häufigkeiten für größere Räume, z. B. Staaten, kann demgegenüber zweckmäßig sein, insofern die Werte auf sinnvolle epidemiologisch-ökologische Raster bezogen werden.

Zur Realisierung der genannten Aufgaben ist in der Regel die Unterstützung durch EDV-Programme erforderlich. Mit derartigen Untersuchungen kann u. a. die Bindung von Viruskrankheiten an bestimmte Landschaftstypen charakterisiert werden. Ferner werden Vorstellungen über mögliche Viruswanderungen und Seuchenzüge vermittelt, die wiederum zur zeitgerechten Bereitstellung von Seren sowie zur Durchführung entsprechender Impfprogramme beitragen können.

7.4.5 Insektenviren in der Biozönose; Biologische Schädlingsbekämpfung

Viren, die ausschließlich Insekten als Wirte haben, also die Insektenviren i.e.S., verursachen vor allem dann *Epidemien*, wenn die *Insektenwirte gehäuft auftreten*. So werden *Insektenkulturen*, die für gewerbliche Zwecke angelegt werden, nicht selten durch Insektenviren zum Absterben gebracht. Am Ende des Abschnitts 1.2 haben wir bereits kennen gelernt, daß das zu den Picornaviren gestellte *Bienensackbrut-Virus* ganze Bienenvölker ausrotten kann. *Seidenraupenzuchten* werden innerhalb kurzer Zeit durch das *Kernpolyedervirus der Seidenraupe* vernichtet, die eine als *Gelbsucht* bezeichnete Krankheit hervorruft.

Im Gegensatz zu Insektenzuchten sind *in der Natur die Möglichkeiten für*

die Weitergabe der Insektenviren von Individuum zu Individuum geringer. Sie steigen jedoch an, wenn sich die Insekten bzw. ihre Raupen massenhaft vermehren. Im Abschnitt 1.2 war bereits darauf hingewiesen worden, daß durch die in derartigen Fällen gehäuft auftretenden Infektionen mit Insektenviren, die in der Regel zum Tod der befallenen Wirte, z. B. der Raupen der Nonne, führen, die im Forst entstehenden Schäden vermindert werden können.

Da die Massenvermehrung der Insektenviren in der Regel beträchtlich später als die Massenvermehrung der Wirte einsetzt, haben die gefräßigen Raupen allerdings oft bereits beachtliche Schäden verursacht, bevor sie durch Insektenviren abgetötet werden. *Daher versucht der Mensch, verlorengegangene Gleichgewichte rechtzeitig zugunsten der Kulturpflanzen zu beeinflussen, indem er bereits bei Beginn der Massenvermehrung des Schadinsekts im Rahmen der biologischen Schädlingsbekämpfung Virussuspensionen oder erkrankte Raupen ausbringt.*

Die beachtlichen Erfolge, die z. B. bei der Bekämpfung der Nonne und der Rotgelben Kiefernbuschhornblattwespe durch Viren erzielt worden sind (vgl. Abschnitt 1.2), waren der Anlaß, *der biologischen Schädlingsbekämpfung durch Viren große Aufmerksamkeit zu widmen.* Dabei gilt das Interesse vor allem den *Baculoviren*, die Insekten stark schädigen, ohne bei Wirbeltieren und Menschen Krankheiten hervorzurufen. Von besonderer Bedeutung sind im Hinblick auf die biologische Schädlingsbekämpfung durch Viren aus der Familie der *Baculoviridae* die *Kernpolyederviren* und die *Granuloseviren* (Kapselviren). Vielfach wird vorgeschlagen, *Kernpolyederviren zur Schädlingsbekämpfung in Trinkwasserschutzgebieten* anzuwenden, um dort den Einsatz insektizider Chemikalien abzulösen. Für diese speziellen Fälle könnten auch die relativ hohen Kosten in Kauf genommen werden, die bei der Gewinnung der Viruspräparate anfallen, da zur Zeit die erforderlichen Viren nur in Zuchten von Raupen vermehrt werden können. Bei der Gewinnung der Viruspräparate aus den abgestorbenen Raupen gelangen jedoch in großer Zahl Bakterien in die Polyederpräparate und bei deren Ausbringung in das Trinkwasserschutzgebiet. In einigen Ländern wird daher die Anwendung derartiger Präparate strikt abgelehnt, insofern sie zu einem Anstieg der Keimzahlen im Trinkwasser führen, denn es werden dort nur die Keimzahlen und nicht die Art der Keime in Betracht gezogen. In anderen Ländern ist noch nicht geklärt, wie verfahren werden soll. Ein Ausweg ergäbe sich, wenn die *Gewinnung der Kernpolyeder in Insektengewebe* erfolgen könnte. Allerdings ist es zur Zeit immer noch schwierig, Insektengewebe in Sterilkultur rasch zu vermehren.

Neben Schädlingen von Forstgewächsen können auch *Schädlinge landwirtschaftlicher Kulturpflanzen* durch Kernpolyeder- und Kapselviren erfolgreich bekämpft werden. Ein Beispiel hierfür stellt die Bekämpfung des in Amerika

mit beträchtlichen Schäden auftretenden Luzerneweißlings (*Colias philodice eurytheme*) durch eine Kernpolyedrose dar. Endgültig zugelassen ist in den USA ein Viruspräparat gegen den Amerikanischen Baumwollkapselwurm.

Auch in Mitteleuropa dürfte sich die Entwicklung von Viruspräparaten gegen Schadinsekten in landwirtschaftlichen Kulturen lohnen, denn infolge ihres oft allein auf den Schaderreger begrenzten Wirtsspektrums ist die Anwendung entsprechender Präparate im Gegensatz zur chemischen Bekämpfung oft außerordentlich schonend für die Nützlinge, d. h. die natürlichen Feinde der Schadinsekten. Da außer der peroralen Infektion in verschiedenen Fällen auch noch eine Weitergabe der Erreger auf die nächste Generation vorkommt, ist nicht selten zusätzlich eine gewisse, besonders im Hinblick auf die natürlichen Seuchenwellen bedeutsame Dauerwirkung zu verzeichnen. Andererseits vergeht im Vergleich zu Insektiziden, die unmittelbar nach der Ausbringung wirksam werden, in der Regel eine längere Zeit, bis die Wirkung von geeigneten Entomoviruspräparaten zum Tragen kommt. Darüber hinaus kann sich auch die strenge Erregerspezifität nachteilig auswirken, und zwar dann, wenn ein Pflanzenbestand gleichzeitig von mehreren Schaderregern befallen ist.

In letzter Zeit wird zunehmend versucht, die *biologische Schädlingsbekämpfung zu verbessern, indem die Wirksamkeit der hierfür verwendeten Insektenviruspräparate durch genetische Modifikation der Viren verstärkt wird*. Es wird angestrebt, *Gene in das Genom der Baculoviren einzufügen, die insektenspezifische Hormone, Endotoxine oder Neurotoxine codieren* und mit der Replikation der Viren im Insektenwirt repliziert und translatiert werden. *Dadurch werden Noxen wirksam, die den Insektenwirt zusätzlich schädigen und rascher zum Absterben bringen*. Auf diese Weise könnten die biologischen Präparate so rasch wirken wie Insektizide.

Als in das Genom eines geeigneten Experimentalvirus, und zwar des *Autographa-californica-nuclear-polyhedrosis-Virus* (AcNPV), das Gen für ein Hormon eingebaut wurde, das den Wasserhaushalt des Insektenwirts kontrolliert bzw. stört, starben die Insektenwirte infolge der hervorgerufenen Störungen ihres Wasserhaushaltes einen Tag eher als nach Applikation des nicht genetisch modifizierten Virus. Hierdurch entstanden vor der Eliminierung des Schaderregers wesentlich geringere Fraßschäden.

Auch das Gen, das in *Bacillus thuringiensis* die Bildung des für viele Insekten hochgiftigen *Bacillus-thuringiensis-delta-Endotoxins* codiert, konnte in das Genom des AcNPV eingebaut werden. Es zeigte sich, daß es bei der Replikation des Virus exprimiert wird. Wie bei Befall der Insekten mit *Bacillus thuringiensis* wird zunächst eine Vorstufe des Toxins gebildet, die dann im Mitteldarm der Insektenlarven bzw. Insekten zum eigentlichen Toxin umgewandelt werden muß. Der Übertritt des in den virusinfizierten Zellen gebildeten Pro-

toxins in den Mitteldarm der Insektenlarven bzw. Insekten erfolgt jedoch nur in unbefriedigendem Umfang. Daher wird mit dem entsprechend modifizierten Virus z. Z. bei weitem nicht die theoretisch mögliche Schädigung erzielt.

Eine wesentliche Verbesserung der Wirkung von Baculoviren wurde erreicht, als *Gene, die insektenspezifische Neurotoxine codieren*, in das Virusgenom eingebaut wurden. Das betrifft sowohl das Gen für das insektenspezifische *Skorpion-Neurotoxin* als auch besonders das Gen, das *Milben-Neurotoxin* codiert. Vier Tage nach der Infektion von Insektenlarven mit AcNPV, in dessen Genom das Gen für die Bildung des Milben-Neurotoxins eingebaut worden war, waren über 80% der mit dem genetisch modifizierten Virus infizierten Larven abgestorben, während nach Infektion mit dem nicht modifizierten Virus erst 10% abgestorben waren. Die Entwicklung von Viruspräparaten, deren Wirkung durch Modifikation eines für die biologische Schädlingsbekämpfung geeigneten Virus wesentlich verstärkt wird, ist jedoch bei weitem nicht abgeschlossen.

Bevor genetisch modifizierte Viren zur biologischen Schädlingsbekämpfung im Freiland verwendet werden dürfen, müssen umfangreiche Untersuchungen zur Einschätzung des damit verbundenen Risikos durchgeführt worden sein. Diese betreffen vor allem die Frage, ob die in virusinfizierten Insekten produzierten rekombinanten Proteine, also etwa Toxine, ein Risiko für andere Arten, besonders für Säugetiere oder gar für den Menschen darstellen. In diesem Zusammenhang ist auch zu klären, ob das rekombinierte Protein durch Mutationen in einer Weise abgewandelt werden kann, daß es auch Säuger schädigt. Ebenso ist von Bedeutung, ob die Persistenz des rekombinierten Baculovirus in der Biozönose derjenigen des Wildtyp-Virus gleicht oder ob sie abgeschwächt bzw. erhöht ist. Ferner muß geklärt werden, ob die Einfügung einer fremden DNS in ein Virusgenom den Wirkkreis des rekombinierten Virus verändert und hierdurch ggf. auch zur Schädigung von Nützlingen führt. Die Klärung dieser und anderer Fragen ist mit z. T. erheblichem Aufwand begonnen worden. Nach vorläufigen Ergebnissen sind die in Erwägung gezogenen Schäden kaum zu erwarten. Damit erscheinen Hoffnungen berechtigt, daß für die biologische Schädlingsbekämpfung in der Zukunft genetisch modifizierte Baculovirus-Präparate zur Verfügung stehen werden, deren Unschädlichkeit für die Biozönose, Wirbeltiere und Menschen eingeschlossen, aufgrund der Ergebnisse international vereinbarter Prüfverfahren erwiesen ist.