

12

Die Evolution der Viren

Viren sind aufgrund ihrer kurzen Generationszeit, der großen Zahl von Nachkommen, die sie im Infektionsverlauf produzieren, und nicht zuletzt aufgrund ihrer einfachen Struktur ideale Objekte zum Studium von Evolutionsprozessen. Viren müssen sich ständig den Bedingungen ihres Wirtes oder ihrer Wirtspopulationen anpassen, sodass Mechanismen der Selektion experimentellen Ansätzen zugänglich sind. Dabei spielen unterschiedliche Kriterien, wie die antigene Diversität, das Ausmaß der Virusausscheidung, der Grad der Virulenz und viele andere Faktoren eine wichtige Rolle. Die vollständige Adaptation eines Virus an seinen Wirt, welche in eine möglichst geringe Virulenz des Infektionserregers mündet, ist die für beide erstrebenswerte Konsequenz: ein problemloses Zusammen- und Überleben. So

scheinen die Hepatitis-G-Viren, die zwar erstmals aus Patienten mit einer Leberentzündung isoliert wurden, ähnlich wie die TT-Viren in vielen Menschen zu persistieren, ohne dass sie dabei Erkrankungen verursachen (► Abschnitte 14.5 und 20.2). Auch Spumaviren findet man in vielen Tierarten und dem Menschen, ohne dass man damit symptomatische Infektionsverläufe verbinden konnte (► Abschnitt 18.1). Für viele Viren ist dabei die maximale Ausschöpfung der genetischen Variabilität nicht immer sinnvoll. Sie kommen hier an eine Grenze, an der eine noch höhere Varianz nicht mehr vorteilhaft ist: Der Anteil an nichtinfektiösen Virusvarianten unter den Nachkommen wird zu hoch, womit die potenziell mögliche Fehlergrenze erreicht ist.

12.1 Wie führen Mutationen zur Entstehung neuer Viren?

Die Vertreter der verschiedenen Virusfamilien sind hinsichtlich ihres Replikationsmodus sehr unterschiedlich. Folglich ist die Evolution aller Viren in keiner Weise miteinander vergleichbar. RNA-Viren sind bei der Replikation ihres Genoms auf die Verwendung von viralen RNA-abhängigen RNA-Polymerasen angewiesen, denen die *Proofreading-Aktivität* fehlt. Diese 3'-5' Exonuclease ist mit den DNA-Polymerasen der Zelle assoziiert und überprüft bei der Synthese der neu gebildeten DNA-Stränge die Anlagerung der korrekten Basen an den 3'-Enden komplementär zu den Elternsträngen. Durch diese Aktivität wird die hohe Genauigkeit der DNA-Replikation in der Zelle gewährleistet, die bei einer Rate von einer falsch eingebauten, nichtkomplementären Base pro 10^9 Nucleotiden liegt. Bei den meisten RNA-Viren findet man deshalb mit einer Wahrscheinlichkeit

von 10^{-3} bis 10^{-4} deutlich mehr falsch eingebaute Nucleotide. Geht man also von einem Virus mit einem intakten Genom mit einer Länge von etwa 10 000 Basen aus, dann unterscheiden sich die Genome der Nachkommenviren in einem bis zehn Nucleotiden von der Erbinformation des Elternvirus. Tatsächlich hat man es also nicht mit einem Virus, sondern streng genommen mit einer Population sehr nahe verwandter Viren zu tun – einem Phänomen, das man mit dem Begriff der *Quasispezies-Bildung* bezeichnet. Dies kennt man vor allem beim Hepatitis-C- und dem humanen Immundefizienzvirus (► Abschnitte 14.5 und 18.1).

Gleiches gilt grundsätzlich auch für DNA-Viren, nur ist hier dieses Phänomen erheblich weniger ausgeprägt, da die Mutationsrate um wenigstens den Faktor 100 kleiner ist. Die Polyoma-, Papilloma- und auch die Parvoviren (► Abschnitte 19.2, 19.3 und 20.1) greifen bei der Replikation ihrer Erbinformation auf zelluläre DNA-Polymerasen zurück und sind folglich genetisch deutlich stabiler als die RNA-Viren. Die komplexen DNA-Viren wie die Herpesviren und die Pockenviren

(► Abschnitte 19.5 und 19.6) verfügen hingegen über eigene DNA-Polymerasen, die aber viruseigene Systeme zum *Proofreading*, also zur Korrektur von falsch eingebauten Nucleotiden, besitzen. Die Bildung von Quasispezies spielt bei diesen Viren daher keine Rolle.

Neben der Selektion einzelner Virusvarianten aufgrund von Mutationen, die ihnen in der Population der Nachkommen einen Selektionsvorteil verschaffen, kommt es zuweilen auch zur gleichzeitigen Selektion voneinander unabhängiger Veränderungen, die für die entstehenden Viren *per se* nicht vorteilhaft sind, sondern zufällig als *hitchhiking mutations* zusammen mit anderen vorteilhaften Mutationen auftreten. Besonders komplex ist diese Situation bei Viren, deren Gene durch miteinander überlappende Leserahmen codiert sind, wie es beim Hepatitis-B-Virus der Fall ist (► Abschnitt 19.1). Zu den greifbaren Folgen dieser Evolutionsvorgänge gehören neu entstehende Viren. Sind mit den Mutationen Veränderungen der pathogenen Eigenschaften verbunden, dann können sie entscheidende Auswirkungen auf den Infektionsablauf in ihren Wirten und deren Überleben haben.

Die Entstehung „erfolgreicher“ neuer Viren basiert auf zwei voneinander unabhängigen Mechanismen beziehungsweise der Kombinationen von ihnen:

1. der genetischen Veränderung (Mutation) eines Virus und ihrer Selektion;
2. der Änderung der sozialen Strukturen und/oder Lebens- und Umweltbedingungen in der Wirtspopulation.

Die genetischen Veränderungen der viralen Erbinformation können sich auf verschiedenen Wegen manifestieren: Die Folge von Mutationen in den Genen, die für virale Oberflächenproteine codieren und daher dem Selektionsdruck des Immunsystems ausgesetzt sind, wird *antigenic drift* genannt. Dieser Drift ist insbesondere bei RNA-Viren, beispielsweise bei den Calici-, Orthomyxo- und Retroviren ausgeprägt, mit der Bildung von Quasispezies verbunden und von erheblicher pathogenetischer Bedeutung (► Abschnitte 14.2, 16.3 und 18.1). Ähnlich wie das Immunsystem auf Virusoberflächenproteine kann aber auch die antivirale Chemotherapie einen Selektionsdruck, beispielsweise auf Mutationen in den Polymerasegenen, ausüben und zur Bildung von Therapie-resistenten Virusvarianten führen (► Abschnitt 9.2).

Daneben findet man aber auch immer die Entstehung von neuen Viren, die unabhängig vom Selektionsdruck des Immunsystems oder der antiviralen Chemotherapie erfolgt: Ein diesbezüglich gut untersuchtes Beispiel stellt das canine Parvovirus dar, das aufgrund einiger weniger Nucleinsäureveränderungen aus dem

Erreger der Katzenseuche entstanden ist (► Abschnitt 20.1.6). Das canine Parvovirus trat 1978 erstmals in den Hundepopulationen Europas auf und wurde in wenigen Monaten im Rahmen einer Pandemie (► Kapitel 11) auf alle Kontinente verbreitet. Diese Pandemie ging mit einer hohen Mortalität einher, sodass Millionen von Hunden an der durch das Virus verursachten hämorrhagischen Gastroenteritis verstarben. Heute weiß man, dass für die Entstehung des caninen Parvovirus Mutationen im Genom des lange bekannten feline Panleukopenievirus verantwortlich sind. Drei Aminosäureaustausche im Capsidprotein des Katzenseuchevirus waren für die Entstehung des caninen Virus mit dem veränderten Wirtstropismus ausreichend. Diese Mutationen änderten die Rezeptorbindungsstelle des Virus und erlaubten dem neuen Virus, sich an Hundezellen zu binden. Stammbaumanalysen verschiedener Virusgenome geben Hinweise, dass das canine Parvovirus nicht direkt aus dem Katzenseuchevirus entstanden ist, sondern dass dieses möglicherweise über die Infektion von Wildcarnivoren, insbesondere von europäischen Rotfüchsen, aus dem feline Panleukopenievirus hervorgegangen ist.

Auch hat man gute Hinweise dafür, dass die große Vielfalt von Viren, die man heute in der Familie der *Picornaviren* findet (► Abschnitt 14.1), alle aus einem gemeinsamen Vorläufervirus hervorgegangen sind und sich im Evolutionsverlauf durch Punktmutationen entwickelt haben. Wegen der hohen Fehlerrate der viralen RNA-abhängigen RNA-Polymerase, auf deren Aktivität diese RNA-Viren angewiesen sind, ereignen sich bei diesen Viren Fehler bei der Genomreplikation mit der oben beschriebenen Rate von 10^{-3} bis 10^{-4} . Zusätzlich spielten jedoch auch Rekombinationsvorgänge bei der Entstehung dieser (► Abschnitt 12.2) und vieler anderer Viren eine nicht zu unterschätzende Rolle.

12.2 Wie erhalten Viren neue Gene und Funktionen?

Viren mit segmentierten Genomen, wie die Orthomyxo-, Bunya-, Arena-, Birna- oder Reoviren (► Kapitel 16 und 17), können zusätzlich zu Mutationen tief greifende genetische Änderungen durchlaufen, die als *genetic reassortment* bekannt sind. Darunter versteht man den Austausch von einem oder mehreren Genomsegmenten zwischen zwei miteinander verwandten Viren, die gleichzeitig eine Zelle infiziert haben. Führt die genetische Neuverteilung zum Austausch der Genomsegmente, die für die viralen Membranproteine codieren, dann erhalten die neu entstehenden Viren ein neues

antigenes Muster; man spricht vom *antigenic shift*. Gut dokumentierte Beispiele hierfür sind die klassischen Pandemien, die im vergangenen Jahrhundert durch die *Influenza-A-Viren* ausgelöst wurden. Unter den Bezeichnungen *Spanische*, *Asiatische* und *Hongkong-Grippe* haben sie Millionen von Todesopfern gefordert und die Weltgeschichte entscheidend beeinflusst (► Abschnitt 16.3). Die Pandemieviren stellten dabei meist genetische Reassortanten aus humanen und aviären Influenza-A-Virus-Subtypen dar. Mit beiden Subtypen infizierte Schweine dienen bei der Entstehung der neuen Influenzaviren als eine Art „Mischgefäß“. Bei ihnen kann es zu produktiven Doppelinfektionen kommen, da sie nicht nur für porcine, sondern auch für aviäre und humane Influenzaviren empfänglich sind. Im Unterschied dazu können aviäre Influenza-A-Subtypen Menschen im Allgemeinen nur in Ausnahmefällen durch sehr engen Kontakt infizieren, so wie auch Geflügel nicht empfänglich für die humanen Virussubtypen ist. Diese Zusammenhänge geben den Influenza-A-Virus-Infektionen der Schweine eine besondere, potenziell zoonotische Bedeutung, da von ihnen ausgehend die Übertragung neuer Virusvarianten auf den Menschen erfolgen kann.

Neben der bekannten Ausbildung von Reassortanten bei den Influenza-A-Viren ist dieser Vorgang auch bei den Reoviren bekannt. Das ubiquitäre Vorkommen von Rotaviren bei Kälbern und Ferkeln und die potenzielle Gefahr der Reassortierung mit humanen Stämmen lässt auch diese Infektionen in einem besonderen Licht erscheinen (► Abschnitt 17.2).

Jedoch können auch bei Viren mit einem nichtsegmentierten Genom ganze Genbereiche untereinander ausgetauscht werden. Diesen Mechanismus nennt man *genetische Rekombination*. Er wird durch die wechselnde Verwendung der Matrizenstränge während der Nucleinsäuresynthese ermöglicht – ein Vorgang, der ablaufen kann, wenn bestimmte Zellen eines Organismus von zwei verschiedenen, aber miteinander verwandten Virustypen infiziert sind. Die genetische Rekombination ist bei einer Vielzahl von Viren beschrieben und insbesondere bei verschiedenen RNA-Viren dokumentiert. Ein klassisches Beispiel stellen die Togaviren aus der Gruppe der *equinen Encephalitisviren* der Neuen Welt dar (► Abschnitt 14.6). Das *Western-Equine-Encephalitis-Virus* (WEE), das eine akute Encephalitis bei Pferden und Menschen verursacht, ist durch genetische Rekombination aus dem *Eastern-Equine-Encephalitis-Virus* (EEE) und einem zum Sindbisvirus ähnlichen Isolat entstanden. Das *Sindbisvirus* (SIN) selbst ist heute nur noch in der Alten Welt nachweisbar, ein ähnliches Virus muss aber ursprünglich zusammen mit dem Eastern-Equine-Encephalitis-Virus auf dem amerikani-

schen Kontinent coexistiert haben, bevor es dort von dem neu entstandenen Typ des Western-Equine-Encephalitis-Virus verdrängt wurde.

Genetische Rekombination ist aber nicht nur zwischen zwei miteinander verwandten Viren möglich, sondern auch zwischen viraler und zellulärer Nucleinsäure – ein Vorgang, der oft große pathogenetische Bedeutung hat. Gut untersuchte Beispiele sind die *onkogenen Retroviren*, die ein zelluläres Onkogen in ihre Erbinformation aufgenommen haben und in der Lage sind, in ihren Wirten Tumoren zu erzeugen (► Kapitel 18). Beispielhaft seien hier das Rous-Sarkomvirus der Hühner und das feline Sarkomvirus der Katze genannt.

Nicht nur zelluläre Onkogene werden in die Virus-erbinformation aufgenommen, genetische Rekombinationen sind auch mit anderen zellulären Genen beschrieben. So hat ein Flavivirus, das bovine Virusdiarrhoevirus des Rindes, im Evolutionsverlauf durch Rekombination mit zellulärer mRNA die Information für die Synthese von Ubiquitin in sein RNA-Genom integriert, und zwar in dem Bereich, der für die viralen Nichtstrukturproteine codiert. Dadurch wird im Polyprotein eine neue Schnittstelle geschaffen, die von der Ubiquitinhydrolase der Zelle erkannt wird. Dieser Vorgang ist mit einer Änderung des Phänotyps verbunden: Aus einem ursprünglich nicht cytopathogenen Ausgangsvirus entsteht ein Erreger mit großer Virulenz, der in dem chronisch infizierten Rind eine tödlich verlaufende Erkrankung verursacht, die man als Mucosal Disease bezeichnet (► Abschnitt 14.5).

12.3 Welche Infektionserreger sind erst jüngst neu entstanden?

Die Entstehung der *humanen Immundefizienzviren* *HIV-1* und *HIV-2* lassen sich heute durch wiederholten Wechsel der Wirte – verschiedenen Affenarten in Westafrika – und ihre Übertragung auf den Menschen erklären. Die Affen in Afrika sind mit verschiedenen speziesspezifischen Varianten der *Simian-Immundefizienz-Viren* (SIV) infiziert, erkranken durch sie jedoch nicht. *HIV-1* entstand vermutlich aus einem Schimpansenvirus (SIVcpz), das auf Menschen übertragen wurde (► Abschnitt 18.1.5). *HIV-2* entwickelte sich dagegen aus einem in Mangaben vorkommenden SIV-Typ (SIVsm), der mehrmals von den Affen auf Menschen übertragen wurde. Während einer Adaptionsphase im neuen Wirt, dem Menschen, kam es dann zur Steigerung

der Virulenz und zur Selektion von Virusvarianten, die sich effektiv von Mensch zu Mensch verbreiten konnten. Den pandemieähnlichen Charakter konnte die HIV-Infektion aber erst durch veränderte Lebensbedingungen und soziale Umbrüche in Afrika entwickeln: Handel, Urbanisation und weltweiter Tourismus sind in diesem Zusammenhang anzuführen. Seit seiner Entstehung sind durch Mutationen verschiedene HIV-1 Subtypen beschrieben worden, die geographisch unterschiedlich verbreitet sind. Diese Prozesse werden zusätzlich beeinflusst durch genetische Rekombinationen zwischen verschiedenen Subtypen. Epidemiologisch wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass sich die in Europa verbreiteten humanen Immundefizienzviren (HIV-1B) von denen in Afrika (HIV-1A, -1C) in der Effizienz ihrer Übertragbarkeit unterscheiden: So infiziert HIV-1B sehr spezifisch und erfolgreich Zellen in der Darmschleimhaut, was als eine Folge der Selektion der Übertragung durch homosexuelle Sexualpraktiken angesehen wird.

Das *Chikungunyavirus*, ein durch Mücken übertragenees Togavirus, ist als Verursacher einer hoch fieberhaften Erkrankung bei Menschen in den tropischen Ländern im Südosten Afrikas und des indischen Subkontinents bekannt (► Abschnitt 14.6). 2007 beobachtete man erstmals Chikungunyavirus-Infektionen in Norditalien, weil die Tigermücke inzwischen auch in Südeuropa heimisch geworden ist und das Virus – über infizierte Mücken oder Patienten – den Weg nach Europa fand. Adaptiert sich dieser Erreger während der kommenden Jahre durch Mutation an andere in Europa heimische Mückenarten, dann wird sich diese tropische Infektionserkrankung möglicherweise auch in Mitteleuropa verbreiten. Ein anderes Virus, welches fieberhafte und meningitische Erkrankungen verursacht, das sich infolge der globalen Erwärmung ebenfalls von Südeuropa nach Norden ausbreiten könnte, ist das durch Phlebotomen (Sandmücken) übertragende Toskana-Virus (► Abschnitt 16.2).

Im Jahre 2006 wurde erstmals das *Bluetonguevirus*, in diesem Fall der Serotyp 8 dieses Virus, in Deutschland beschrieben (► Abschnitt 17.2). Ausgehend von einem ersten Ausbruch in Belgien breitete sich dieses für Wiederkäuer (Rind, Schaf, Ziege, Hirsch) pathogene Virus durch infizierte Culicoides (Gnizen) rasant aus. Ende 2007 waren flächendeckend die Beneluxländer und Deutschland betroffen. Daneben gab es Ausbrüche in Frankreich und dem Vereinigten Königreich. Wie das Virus eingeschleppt wurde, ist unbekannt. Ebenso ist die Rolle des *Global Warming* für die Entwicklung des Virus in dem Arthropodenwirt unklar.

Das SARS-Virus wurde im Herbst 2002 erstmals als eine sehr schwer verlaufende Lungenentzündung in

Südostasien beschrieben (► Abschnitt 14.8). Vermutlich wurde es bei Kontakten von Menschen zu bestimmten Schleichkatzen, die auf Märkten gehandelt werden, übertragen und breitete sich dann in der menschlichen Bevölkerung sehr schnell aus. Es wurden zum Teil drastische nationale und internationale Maßnahmen ergriffen, um diesen Ausbruch eines an sich tierpathogenen Virus zu kontrollieren und seine Anpassung an den Menschen als Wirtsorganismus zu verhindern. In ähnlicher Weise befürchtet man, dass sich die weit verbreiteten hochpathogenen *Vogelinfluenzaviren H5N1* durch kontinuierliche Mutation verändern und an den Menschen als bevorzugten Wirt anpassen könnten (► Abschnitt 16.3). Zu Beginn infizierten diese H5N1-Viren das Geflügel Südostasiens, mittlerweile sind aber auch Populationen von Zugvögeln betroffen, die hochpathogene Virusstämme von Asien nach Europa, aber auch nach Afrika verschleppt haben. In seltenen Ausnahmefällen können jedoch auch Menschen infiziert werden, die das Virus allerdings nicht weiter übertragen. Es besteht jedoch die Befürchtung, dass sich das Virus während seiner Vermehrung in den infizierten Patienten durch Mutation verändern könnte. Dadurch könnten neue Varianten des H5N1-Virus entstehen, die sich an den Menschen besser angepasst haben, sich in der menschlichen Population verbreiten und zur Entstehung einer neuen, dann sehr gefährlichen Influenzapandemie führen könnten. Deswegen ergreift man auch in diesem Fall drastische Maßnahmen, wie beispielsweise die Keulung infizierter Tierbestände bei Auftreten erster Verdachtsfälle, um das Auftreten des H5N1-Virus in Wirtschaftsgeflügel und das Übertragungsrisiko auf den Menschen zu kontrollieren. Im Unterschied zu den H5N1-Viren zeigen die *Influenza-A-Viren des Subtyps H1N1*, die im April 2009 erstmals in Mexiko Grippeerkrankungen beim Menschen verursachen, eine vergleichsweise niedrige Pathogenität. Dafür verbreitete sich diese mexikanische Grippe innerhalb weniger Monate weltweit und wurde so zu einer neuen Pandemie. Ursächlich für die Entstehung des neuen Subtyps gilt die Bildung einer neuen Reassortante im Schwein.

Weitere Beispiele für „neue“ zoonotische Übertragungen sind die *Nipah-* und *Hendra-Viren* in Südostasien beziehungsweise Australien. Auch hier spielten drastisch veränderte Lebensbedingungen im Habitat des eigentlichen Wirts, der Fledermaus, durch Eingriffe des Menschen in Form von massiver Landrodung und Abholzung eine entscheidende Rolle. Dies zwang die Fledermäuse neue Wirte zu entdecken, nämlich Schweine und Pferde. Von dort fand das Virus im zweiten Schritt seinen Weg zum Menschen.

Das Auftreten der *bovinen spongiformen Enzephalopathie (BSE)* ist ein Beispiel für die Bedeutung von

Industrialisierungsprozessen in der Landwirtschaft auf die Entstehung einer neuen Infektionskrankheit. Durch das Verfüttern von ungenügend inaktiviertem tierischen Eiweiß aus Schlachtabfällen von Schaf- und Rinderkadavern an Rinder, die physiologisch reine Pflanzenfresser sind, ist der hitzestabile Erreger auf diese Tierart übertragen worden und hat die wirtschaftlich, tier- und humanpathogenetisch (vCJD im Menschen) hoch bedeutende Seuche entstehen lassen (► Kapitel 21).

In Sinne der allgegenwärtigen, schnellen Vorgänge bei der Evolution der Viren ist daher besondere Vorsicht geboten. Faktoren, welche die zufällige Schaffung eines neuen Virus fördern und unterstützen können, sollen nach Möglichkeit vermieden werden. Hierzu zählt der unüberlegte Einsatz von Lebendimpfstoffen, namentlich von solchen, die im Impfling persistierende Infektionen etablieren könnten, und insbesondere der Einsatz von Viren als biologische Waffe zur Reduzierung oder Ausrottung bestimmter Wirte, wie geschehen zur Bekämpfung der Kaninchen in Australien durch die Viren der hämorrhagischen Kaninchenseuche und die Myxomatoseviren (► Abschnitte 14.8 und 19.6). Die Exposition naiver Populationen potenzieller Wirte mit einem neuen Virus kann eine nichtkalkulierbare biologische Katastrophe auslösen, ähnlich wie wir es bei den Infektionen mit dem für die Hunde neuen caninen Parvovirus gesehen haben (► Abschnitt 20.1). Selbstverständlich verbietet sich auch die Verwendung von Viren als Waffe des Bioterrorismus. Nicht zuletzt kann ein solcher Einsatz

von pathogenen Erregertypen neben katastrophalen Pandemien zur Entstehung neuer Virustypen beitragen, die sich auch auf ihre Entwickler und Anwender tödlich auswirken werden.

12.4 Weiterführende Literatur

- Chevillon, C.; Briant, L.; Renaud, F.; Devaux, C. *The Chikungunya threat: an ecological and evolutionary perspective*. In: *Trends Microbiol.* 16 (2008) S. 80–88.
- Domingo, E.; Webster, R.; Holland, J. *Origin and Evolution of Viruses*. San Diego (Academic Press) 1999.
- Domingo, E.; Gomez, J. *Quasispecies and its impact on viral hepatitis*. In: *Virus Res.* 127 (2007) S. 131–150.
- Duffy, S.; Shackelton, L. A.; Holmes, E. C. *Rates of evolutionary change in viruses: patterns and determinants*. In: *Nat. Rev. Genet.* 9 (2008) S. 267–276.
- Goudsmit, J. *Viral Sex – The Nature of AIDS*. Oxford (Oxford University Press) 1997.
- Kay, A.; Zoulim, F. *Hepatitis B virus genetic variability and evolution*. In: *Virus Res.* 127 (2007) S. 164–176.
- Lemey, P.; Rambaut, A.; Pybus, O. G. *HIV evolutionary dynamics within and among hosts*. In: *AIDS Rev.* 8 (2006) S. 125–140.
- Peiris, J. S.; de Jong, M. D.; Guan, Y. *Avian influenza virus (H5N1): a threat to human health*. In: *Clin. Microbiol. Rev.* 20 (2007) S. 243–267.
- Wong, S.; Lau, S.; Woo, P.; Yuen, K. Y. *Bats as a continuing source of emerging infections in humans*. In: *Rev. Med. Virol.* 17 (2007) S. 67–91.