

Viren im Visier

Marburger Wissenschaftler im Kampf gegen tödliche Krankheitserreger

Wie ein Astronaut bei einem Spaziergang auf dem Mond bewegt sich die Gestalt durch das Labor. Von Kopf bis Fuß in einen unförmigen Kunststoffanzug gehüllt, der mit Schläuchen an der Decke verbunden ist. Gefilterte Luft wird hineingeblasen. Durch den entstehenden Überdruck können keine Partikel eindringen, falls der Anzug undicht werden sollte. Denn das hätte tödliche Konsequenzen.

Das Gesicht hinter dem Plastikvisier lächelt. Trotz der futuristischen Kulisse ist Dr. Markus Moll erstaunlich entspannt, „business as usual“ eben. Der Wissenschaftler arbeitet im L4-Labor des Instituts für Virologie der Philipps-Universität. Hier ist man ihn gewohnt, den täglichen Umgang mit tödlichen Krankheitserregern. Nur zwei Labors in Deutschland erfüllen den höchsten Sicherheitsstandard, um mit den gefährlichsten Krankheitserregern arbeiten zu dürfen. Ob drohender Bioterror, unbekannte Seuchen oder ein unerwarteter Ausbruch einer gefürchteten Krankheit: Die aktuellen Ereignisse machen neue Erkenntnisse über Infektionen so nötig wie nie zuvor.

Fotos: Wegst, K13



Unter strengsten Sicherheitsmaßnahmen werden hochinfektiöse Gewebeproben eines SARS-Patienten transportiert und untersucht.

Marburg-Virus

Marburg ist jedem Mediziner ein Begriff – wenn nicht durch die Uni-Klinik, dann zumindest durch das Marburg-Fieber. Im Juli 1967 erkrankten in der Universitätsstadt innerhalb weniger Tage 23 Personen an einem Fieber, das mit schweren inneren und äußeren Blutungen einherging. Fünf Patienten starben an diesem so genannten hämorrhagischen Fieber. Die Behringwerke stellten eine Verbindung zwischen allen Fällen dar, da alle Erkrankten in den dortigen Labors arbeiteten. Nach intensiven Nachforschungen stellte sich heraus, dass alle Infizierten mit Zellkulturen, Blut oder Organen von Grünen Meerkatzen in Berührung gekommen waren, die offenbar eine neue Krankheit eingeschleppt hatten. Diese These wurde dadurch unterstützt, dass ähnliche Krankheitsfälle auch in Frankfurt und in Belgrad auftraten, in Labors, die Tiere aus derselben Lieferung Grüner Meerkatzen aus Uganda bekommen hatten. Der Erreger übertrug sich offenbar über Blut- und Schleimhautkontakte. Die Möglich-

keit einer sexuellen Übertragung, wie sie beim HI-Virus eine wichtige Rolle spielt, wurde erstmals überhaupt festgestellt, nachdem noch Monate nach der Genesung eines Patienten dessen Ehefrau eine Infektion erlitt, die jedoch glimpflich ablief.

Nachdem die Suche nach bereits bekannten Ursachen wie Malaria-Erregern oder Influenza-Viren erfolglos war, machten sich die Marburger Mediziner Werner Slenczka aus der Klinischen Virologie, der bereits verstorbene Rudolf Siebert aus

dem Hygiene-Institut und der damalige Leiter der Inneren Medizin, Adolf Martini, auf die Jagd nach dem Phantom. In Rekordzeit von nur drei Monaten konnten sie den Schuldigen dingfest machen: Das später so genannte Marburg-Virus wurde isoliert.

Diese Leistung in so kurzer Zeit sei besonders beachtlich, weil der Virusdiagnostik damals nur äußerst bescheidene Methoden zur Verfügung standen, bestätigt Professor Hans-Dieter Klenk, der heutige Direktor des Virologischen Instituts. Schutzmaßnahmen, wie sie heute herrschen, waren in den sechziger Jahren natürlich noch nicht vorhanden. Um seine Mitarbeiter weitgehend zu schützen, schob Professor Slenczka damals bei Arbeiten mit infektiösem Material von Marburg-Virus-Erkrankten Nachtschichten. „Wir bearbeiteten damals alle Proben einfach auf dem Tisch“, erzählt er. Allein Handschuhe, Papierkittel und Schutzmasken sollten die Forscher vor Ansteckungen bewahren. Laborinfektionen kamen trotzdem immer wieder vor; Slenczka selbst hatte sich bei früheren Arbeiten einmal mit dem LCM-Virus, einem Maus-Virus, angesteckt.

Bis dahin völlig unbekannt, begründete das neue Marburg-Virus die Gruppe der Filoviren, die sich durch ihre fadenförmige Erscheinung im Elektronenmikroskop auszeichnet und zu der mittlerweile noch weitere tödliche Krankheitserreger zählen.

Bis heute gibt es weder eine Schutzimpfung noch eine spezielle Therapie, die über die Behandlung der Symptome hinausgeht. Allerdings ist die Krankheit seit 1967 auch erst viermal wieder aufgetreten: 1975 verstarb in Johannesburg ein Reisender, noch bevor die Krankheit eindeutig diagnostiziert wurde. Er infizierte seine Begleiterin und eine Pflegerin, welche die Infektion jedoch überlebten. 1980 und 1987 flammte die Krankheit in Kenia mit je einem Fall erneut auf, bis 1999

eine Epidemie im östlichen Zaire ausbrach. Begünstigt durch Bürgerkrieg und Armut, befiel die Krankheit 175 Menschen und forderte 136 Todesopfer.

Ebola

Das Ebola-Virus, das eine mittlerweile noch bekanntere Seuche auslöst, zeigt viele Parallelen zum Marburg-Virus. Es gehört ebenfalls zu den Filoviren und wurde nach dem Fluss benannt, an dem die Krankheit 1976 erstmals auftrat. Die Krankheitsbilder sind nahezu identisch: Fieber, Durchfall, Ausschlag und neurologische Störungen, vor allem aber eine verstärkte Blutungsneigung, durch die alle inneren Organe zerstört werden.

Beide Viren sind endemisch in Afrika, mit Ausnahme des Reston-Stammes des Ebola-Erregers, der auf den Philippinen heimisch ist, aber nur schwache Krankheitsbilder hervorruft. Die Epidemien, die von den Afrikanischen Ebola-Stämmen (nach den Ursprungsländern als Zaire- und Sudan-Typen bezeichnet) ausgelöst werden, haben eine Mortalität von 25 bis zu über 90 Prozent. Und der natürliche Wirtsorganismus ist ebenfalls noch nicht identifiziert.

Professor Klenk interessiert vor allem, warum die hämorrhagischen Fieber so pathogen sind: „Die massiven Krankheitserscheinungen sind noch nicht vollständig verstanden.“ Das gesamte Gefäßsystem weist eine erhöhte Durchlässigkeit auf, Blutungen entstehen im ganzen Körper, durch die Poren tritt das Blut sogar



Ein Phantom wird gestellt: das Marburg-Virus

durch die Haut, so dass den Patienten Blut wie Schweiß auf der Stirn steht. Schocksymptome folgen. Klenk führt das auf eine Fehlsteuerung der Cytokine zurück. Diese Botenstoffe steuern das Immunsystem. Wiederholte Wechsel zwischen Überschuss und Mangel der Stoffe bewirken eine Unterdrückung der Immunreaktion. Erst wenn der Mechanismus dieses akuten Prozesses erkannt ist, gibt es eine Chance auf Heilung.

Ganz aktuell wütet wieder eine Ebola-Epidemie – in Kongo-Brazzaville. Wieder spielen Affen eine Rolle im Übertragungsweg. Bereits im vergangenen Jahr wurden im kongolesischen Regenwald zahlreiche tote Gorillas gefunden, Anfang dieses Jah-

res wurde von ersten menschlichen Opfern berichtet. Da in diesem Gebiet Menschenaffen gejagt werden, um als „Bushmeat“ von der extrem armen Bevölkerung gegessen zu werden, wird vermutet, dass das Virus die Artgrenze auf dem Nahrungsweg überschritten hat.

Keine Rechnung ohne den Wirt

Ob Ebola- oder Marburg-Virus: Auffällig sind die langen Zeiträume, die zwischen den teilweise sehr weit entfernt gelegenen Ausbrüchen liegen. Wo versteckt sich das Virus in den Zeiträumen zwischen den Auftritten?

Viren besitzen keinen eigenen Stoffwechsel und benötigen deshalb einen Wirt, in dessen Zellen sie sich vermehren können und durch den sie verbreitet werden. Der Mensch kann als Wirt nur ein „Ausrutscher“ sein, weil die Krankheiten so heftig und oftmals tödlich verlaufen; die Möglichkeiten zur Vermehrung und Ausbreitung sind deshalb begrenzt. Wenn Tiere als Wirtsorganismen für Krankheitserreger dienen, die auch für den Menschen gefährlich werden können, spricht die Medizin von Zoonosen. Meerkatzen, die das Marburg-Virus nach Europa gebracht hatten, scheiden als „natürliches Reservoir“ der Viren aus, denn sie erkranken selbst an der Infektion. Ebenso sind die Menschenaffen in Kongo-Brazzaville „zufällige“ Opfer



Im Sommer 1967 macht die rätselhafte Krankheit Schlagzeilen



Molekularbiologische Analysen helfen bei der Identifizierung neuer Krankheitserreger

und nicht dauerhafte Überträger der Ebola-Viren. Gefahndet wird also nach einem Tier, das vom Virus infiziert wird, selbst aber keinerlei Krankheitssymptome zeigt und so über lange Zeit das Virus vermehren und verbreiten kann.

Ihren Entdecker, Professor Slenczka, haben die Filoviren bis heute nicht losgelassen. Mit einigen Studierenden ist er dem Wirt auf der Spur. Der Tai Forest, ein Regenwaldgebiet in der Elfenbeinküste, dient als ideales Untersuchungsgebiet. Nicht nur, dass das Gelände zu den zoologisch am besten untersuchten Gebieten der Welt zählt – auch das seltene Ebola-Virus muss irgendwo dort verborgen sein. In den Neunzigern gab es einen Ausbruch des Fiebers in einer dortigen Schimpansen-Kolonie. Eine Schweizer Wissenschaftlerin, die das Verhalten dieser Menschenaffen studierte, steckte sich bei den Tieren an, überlebte die Krankheit aber. Ohne Erfolg untersuchten die Marburger bislang vor allem Insekten und Zecken aus dem Gebiet, aber sie geben die Suche nicht auf.

Der Ausbruch des Marburg-Virus in Zaire lieferte einen anderen Hinweis: Die ersten Infektionen traten bei Arbeitern aus, die in stillgelegten Goldminen illegal nach Edelmetallen schürften. Statt Bodenschätzen fan-

den sie dort Fledermäuse – die seitdem in Verdacht stehen, das Virus zu beherbergen. Unter Versuchsbedingungen im Labor haben sich Fle-

dermäuse mit dem Virus infizieren lassen, ohne darauf mit Krankheitssymptomen zu reagieren. Allein der letzte Beweis fehlt, denn noch konn-



„Natürlich wird jede Erkältung unserer Mitarbeiter besonders kritisch beobachtet“, gibt Professor Hans-Dieter Klenk zu. Trotz aller Sicherheitsvorkehrungen kann eine Ansteckung mit den untersuchten Krankheitserregern nie völlig ausgeschlossen werden.

te bei keinem Wildtier der Erreger nachgewiesen werden.

Auch bei Ebola ist das natürliche Reservoir unklar. Hier werden ebenfalls Fledermäuse verdächtigt, das Virus zu übertragen. Sollte der Wirt gefunden werden, hätten die Forscher erste Ansatzmöglichkeiten, einen Impfstoff zu entwickeln.

Impfung

Flächenimpfungen wären bei so seltenen Krankheiten nicht sinnvoll, aber besonders gefährdete Bevölkerungsgruppen wie Krankenhausangestellte oder auch Wissenschaftler könnten so einen Schutz erlangen. Lange Zeit hatte man gedacht, das Virus könne überhaupt keine schützende Immunität hervorrufen. Mittlerweile weiß man aber, dass sowohl eine Immunität über Immunzellen als auch über Antikörper induziert wird. Die Forschung arbeitet an erfolgversprechenden Ansätzen mit DNA-Impfstoffen und auch mit Genen des Ebola-beziehungsweise Marburg-Virus, die, in andere Viren eingebaut, keine Krankheit, aber sehr wohl einen Schutz hervorrufen könnten. Die Entwicklung ist noch nicht so weit, dass schon klinische Tests am Menschen durchgeführt werden könnten. Aber die Zeit drängt, zumindest in Kongo-Brazzaville. Schon jetzt ist ein Großteil der kongolesischen Flachlandgorillas eingegangen, zirka vier Prozent aller weltweit lebenden Tiere dieser Art. Ob eine Impfung der Gorillas dem Sterben Einhalt gebieten könnte? „Darüber denke ich seit einiger Zeit nach“, antwortet Professor Klenk.

Bioterrorismus

Die Tatsache, dass die hämorrhagischen Fieber hoch ansteckend, medizinisch praktisch nicht zu behandeln und oft tödlich sind, machen ihre Erreger zu geeigneten Kandidaten für den Bioterrorismus. Allerdings sind Viren relativ instabile Gebilde, außerhalb eines Organismus und an der Luft sind sie nur sehr begrenzt haltbar und kaum über die Luft übertragbar. Forschergruppen in der Sowjetunion haben es angeblich geschafft, die Erreger so zu verändern, dass sie über die Luft übertragbar waren, das Projekt wurde

aber aus unbekanntem Gründen abgebrochen. Denn es gibt noch günstigere Kandidaten für biologische Kriegsmittel. Eine altbekannte Geißel der Menschheit steht ganz oben auf der Liste: die Pocken. Sie sind natürlicherweise auf dem Luftweg übertragbar und außerhalb des Körpers sehr beständig. Bereits vor zwei Jahrhunderten wurden sie als Kampfmittel eingesetzt. Zur Zeit der Indianerkriege übergaben weiße Siedler einem Indianerstamm ein tödliches Geschenk: eine Wolldecke, die zuvor einem Pockenkranken gehört hatte. Die neue Krankheit wütete daraufhin unter den amerikanischen Ureinwohnern, Millionen starben an der Seuche der Weißen.

Zwar gibt es schon lange effektive Impfstoffe gegen Pocken, aber der tatsächliche Impfschutz in der Bevölkerung ist gering. Nachdem gezielte Impfkationen die Ausbrüche im Keim erstickt hatten, erklärt die Weltgesundheitsorganisation 1980 die Pocken für ausgerottet. In den meisten Ländern wurde die Impfpflicht aufgehoben. Pockenviren wurden zu rein wissenschaftlichen Zwecken in der amerikanischen Seuchenbehörde in Atlanta und im russischen Gegenstück bei Nowosibirsk eingelagert. Trotzdem besteht die Angst, das Virus könnte in falsche Hände geraten. Sollte ein terroristischer Anschlag mit Pockenviren erfolgen, wären die Folgen fatal. Für einen solchen Fall gibt es in Deutschland Pockenalarmpläne. Marburg mit seinem Hochsicherheitslabor hat darin eine zentrale Rolle. Die Zulassung mit der Abkürzung L4 erlaubt den Umgang mit den gefährlichsten Krankheitserregern, zu denen eben Ebola, Marburg-Virus und auch die Pocken gehören. Die Mitarbeiter sind besonders geschult und auf die Diagnostik verdächtiger Proben jederzeit vorbereitet.

SARS

Auch für andere importierte Infektionen übernimmt das Virologische Institut als Dienstleistung die Überwachung und Kontrolle. Deshalb zählte die Arbeitsgruppe um Professor Klenk auch zu den Ersten, die Proben von SARS-Erkrankten in die Hände bekamen. Auch wenn der anfängliche Verdacht, es handele sich da-



Unter dem Mikroskop werden Zellkulturen untersucht, die mit weniger gefährlichen Viren infiziert sind

bei um Paramyxoviren, sich nicht bestätigte, waren Professor Klenk und seine Mitarbeiter ständig in die aktuellen Entwicklungen eingebunden. Auf internationalen Telefonkonferenzen wurden täglich die neuesten Erkenntnisse ausgetauscht. Anfang Juni leitete Klenk die deutsche Delegation einer 40-köpfigen Expertenkommission, die sich in Peking vor Ort mit dem Thema beschäftigte.

Die Lungeninfektion wird auf ein neuartiges Corona-Virus zurückgeführt. Bisher hatten dieser Gruppe nur relativ harmlose Krankheiten bei Tieren verursacht. Sie sind aber sehr variabel, was den Wirtswechsel, also den Übertritt auf den Menschen, vereinfacht haben könnte. Alles spricht dafür, dass auch hier eine Zoonose vorliegt, da

das Lungenseuchen-Virus strukturell einem tierischen Virus näher ist als einem menschlichen. Ob der enge Kontakt der ländlichen Bevölkerung Chinas, dem Ursprungsgebiet von SARS, mit ihren Haustieren den Weg geebnet hat oder ihre kulinarische Vorliebe für seltene Tierarten, ist bisher unbekannt, ebenso wie der natürliche Wirt.

Die Vermutung, die hämorrhagischen Fieber seien eine „Rache des Regenwalds“ – eine Rache für dessen Zerstörung sozusagen –, ist deshalb auch eher als polemische Panikmache zu werten. Trotzdem prophezeit Professor Klenk: „Wenn wir nicht wissen, wo das Virus herkommt, müssen wir damit rechnen, dass es wiederkommt.“ CvS

Kontakt:

Prof. Dr. Hans-Dieter Klenk
 Direktor des Instituts für Virologie
 Robert-Koch-Straße 17
 Tel.: (0 64 21) 28-6 62 53
 Fax: (06421) 28-68962
 E-Mail: klenk@mail.uni-marburg.de
 URL: www.med.uni-marburg.de/stpg/ukm/lt/hygiene/viro.htm