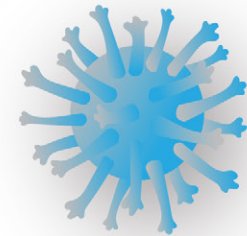
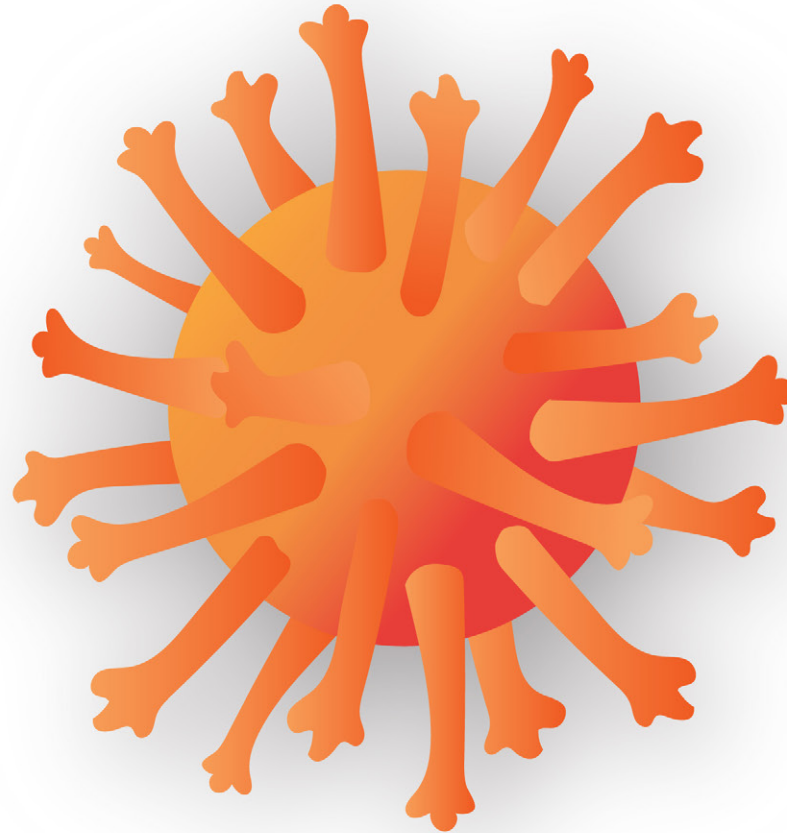
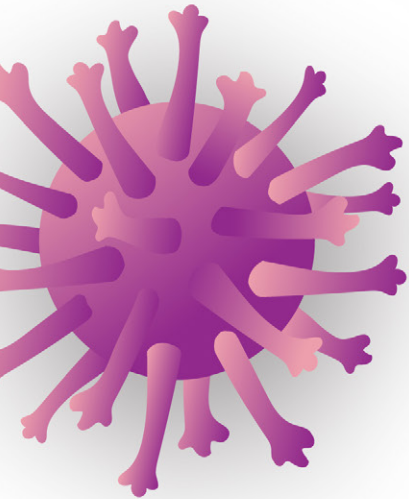


CORONAVIREN

bei Tieren und Menschen



EVOLUTION UND PATHOGENITÄT DES VIRUS UND KRANKHEITSVORBEUGUNG

Koordination der Ausgabe: Margarida Duarte und Teresa Nogueira

DATENÜBERSICHT:

Originalfassung auf Portugiesisch unter dem Titel “Coronavírus dos animais e do Homem: evolução e patogenia do vírus e prevenção de doença, 2020”, gesponsort von APBE – Associação Portuguesa de Biologia Evolutiva, Íngreme Post Production, Lda, and INIAV – Nacionales Institut für landwirtschaftliche und veterinärmedizinische Forschung

Übersetzung und Anpassung: Sara Portela, Margarida Duarte, Teresa Nogueira, Ana Botelho, Sandra Cavaco, Ana Duarte, Patrícia Tavares, Rita Sousa

Überarbeitung und Lektorat: Alexandra Moormann and Zelena Scholl

Wissenschaftliche Überarbeitung der deutsche Version: Alexandra Moormann und Zelena Scholl

<https://projects.inia.pt/coronavirus/>

KOORDINATION DER AUSGABE:

Margarida Duarte (INIAV – National Institute of Agrarian and Veterinary Research, I.P.; Centre for Interdisciplinary Research in Animal Health (CIISA-FMV), Faculty of Medicine, University of Lisbon);
Teresa Nogueira (INIAV – National Institute of Agrarian and Veterinary Research, I.P.; ce3c, Centre for Ecology, Evolution and Environmental Changes, Faculty of Sciences, University of Lisbon, Portugal)

AUTORINNEN:

Margarida Duarte (INIAV I.P., CIISA-FMV, Portugal); Teresa Nogueira (INIAV I.P., cE3c-FCUL, Portugal); Ana Botelho, Sandra Cavaco (INIAV I.P., Portugal); Ana Duarte (FMV, ULisboa, CIISA-FMV, Portugal); Patrícia T. Santos (DGAV, Portugal); Rita de Sousa (INSA, Portugal); Sara Portela (Harrogate and District NHS Foundation Trust, UK)

GRAFIKDESIGN UND ABBILDUNGEN:

Celina Botelho

VORWORT

*Das ist ein wirklich tolles Buch! Es ist verständlich geschrieben, wissenschaftlich präzise, gut strukturiert und enthält schöne Grafiken. Am beeindruckendsten ist jedoch der ganzheitliche Blick der Tierärzt*innen, Biolog*innen und Mediziner*innen auf die Pathogenese und Ökologie des Coronavirus: eine Infektionskrankheit, die verschiedene Tiere befällt und ihre dynamische Beziehung zum Menschen.*

Viren sind obligate intrazelluläre Parasiten und haben sich als solche seit den Anfängen des Lebens gemeinsam mit anderen lebenden Organismen entwickelt. Wenn sie in einem neuen Wirt auftauchen, liegt dies nicht an einer spontanen Entwicklung, sondern daran, dass sie die Artengrenze eines anderen Wirts übersprungen haben. Genau dies geschah bei der aktuellen Pandemie von SARS-CoV-2, bei der ein Virus, das wahrscheinlich von einer nicht identifizierten Fledermausart stammte, die Artenbarriere überquerte. Jetzt ist das gleiche Virus, SARS-CoV-2, vom Menschen auf Nerze übergegangen, wo es virulenter ist. Es hat dort nicht Halt gemacht, denn es hat inzwischen wieder Menschen infiziert, und wir wissen nicht, ob Nerze das Virus auch auf andere Tierarten übertragen können. So nimmt die Natur ihren Lauf, alles hängt direkt oder indirekt zusammen. Eine der größten Lehren dieser Pandemie ist, dass die Menschheit die Natur respektieren muss.

*Zurück zum Buch; in einer Welt der Zeitreisen kann ich mir vorstellen, mich als Schüler oder Universitätsstudent genauso an diesem Buch zu erfreuen, wie als erfahrener Wissenschaftler und akademischer Oldtimer. Dies ist ein Buch für alle Altersgruppen und für alle, die sich für das Thema Infektionskrankheiten interessieren. Sicherlich werden Professor*innen und Akademiker*innen dieses Buch genauso begeistert weiterempfehlen, wie ich es jetzt tue.*

Von Pedro Simas

DANKSAGUNG

Für den Glauben an das Projekt und das Verständnis über seine Relevanz, wird ein großes Dankeschön ausgesprochen. Es geht an die folgenden Organisationen/Einrichtungen, welche die Herausgabe dieses Buches finanziert und dieses Projekt ermöglicht haben: APBE – Associação Portuguesa de Biologia Evolutiva; INGREME Postproduktion, Lda.; INIAV – Instituto Nacional de Investigação Agrária e Veterinária, I.P.



Diese Veröffentlichung basiert auf der Arbeit von COST Action EuroScitizen – Building on Scientific Literacy in Evolution towards scientifically responsible Europeans, unterstützt von COST (European Cooperation in Science and Technology).

COST (European Cooperation in Science and Technology) ist ein Förderer für Forschungs- und Innovationsnetzwerke. Unsere Aktionen tragen dazu bei, dass sich Forschungsinitiativen in ganz Europa verbinden und ermöglichen Wissenschaftler*innen, ihre Ideen weiterzuentwickeln, indem sie diese mit ihren Kolleg*innen teilen. Dies fördert ihre Forschung, Karriere und Innovation.

www.cost.eu



Gefördert durch the Horizon 2020 Framework Programme of the European Union



Dieses Werk wird unter der Creative Commons-Lizenz CC BY-NC-ND 4.0 geteilt.
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

EINLEITUNG

Das zuletzt entdeckte humane Coronavirus, Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2), ist sicherlich das bekannteste Coronavirus, da es als erfolgreicher Eindringling gilt. Es wurde erstmals Ende 2019 identifiziert und verursachte die aktuelle Pandemie der Coronavirus-Krankheit von 2019 (COVID-19), als es sich in nur wenigen Monaten über den gesamten Planeten ausbreitete. Wie einige andere Vertreter der gleichen Virusfamilie, kann SARS-CoV-2 verschiedene Arten von menschlichen Zellen infizieren, jedoch sind die Epithelien der Lunge und des Kehlkopfes die Hauptangriffsziele. Darum verursachen diese Viren überwiegend Atemwegsinfektionen. Die mit COVID-19 verbundene Sterblichkeit, seine Auswirkungen auf die Gesundheit, Bildung, und Wirtschaft, sowie auf das individuelle und soziale Wohlbefinden der Menschen bereiten derzeit Schwierigkeiten in der gesamten Welt. Diese sind nicht nur auf die Auswirkungen der Krankheit zurückzuführen, sondern auch auf die von den Pandemie-Kontrollmaßnahmen, welche weltweit von den Regierungen verhängt werden. Diese verursachen nämlich eine obligatorische Isolation. Daher wird immer noch nach einer geeigneten Anpassung an diese neue Lebensweise mit einem uns bisher unbekanntem Virus gesucht.

Menschen und andere Tierarten leben jedoch seit langem Seite an Seite mit anderen Coronaviren, von denen viele den meisten Menschen unbekannt sind, einige recht harmlos und andere potenziell tödlich. In diesem Sinne ist dies nicht anders.

Dieses Buch stellt auf einfache und zugängliche Weise Informationen über den Ursprung, die Evolution und die Pathogenese von tierischen und menschlichen Coronaviren bereit und möchte dadurch Zweifel und Ängste der Leserschaft sowie die Gründe für Maßnahmen zur Prävention von Übertragungen zu klären.

Der Haupttext des Buches wird von zwei Arten zusätzlicher Informationen begleitet, die optional bei Bedarf genutzt werden können. Zum einen durch weiterreichende Informationen zu einigen der genannten Konzepte (vertieftes Wissen). Zum anderen durch eine Reihe von Fragen und Antworten, die der Leserschaft die Möglichkeit geben, ihre Zweifel bezüglich des Inhalts jeden Abschnitts zu klären. Dieses Buch entstand in Zusammenarbeit mit Techniker*innen, Forschenden und Akademiker*innen aus den Bereichen Mikrobiologie, Epidemiologie, Tiergesundheit und öffentlicher Gesundheit. Im Zuge des Produktions- und Bearbeitungsprozesses wurden auch ein Brettspiel und ein Kartenspiel („Schlage Corona“) produziert. Diese vertiefen einige der in diesem Buch erwähnten Konzepte. Darunter fallen die Verhaltensweisen im Zusammenhang mit dem Leben in der Gesellschaft und ihre Auswirkungen auf die Übertragung von Krankheiten, die durch Coronaviren, einschließlich COVID-19, verursacht werden. Dieses Spiel kann als pädagogische Ressource im Unterrichtskontext oder als reine Freizeit- und Lernaktivität genutzt werden.

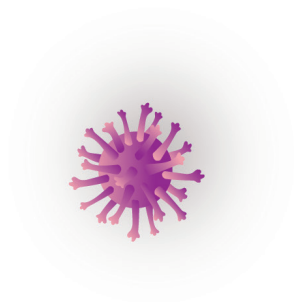
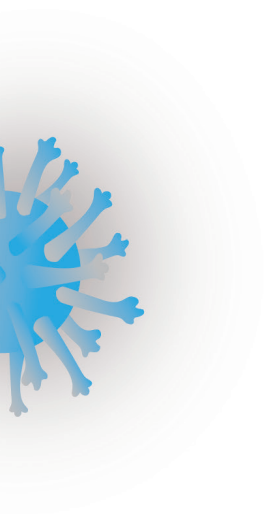
ZIELGRUPPE

Dieses Buch kann als unterstützendes Material für den Biologieunterricht oder im Fach Naturwissenschaften in der Sekundarstufe verwendet werden. Es umfasst folgende Themen: Zellbiologie, Genetik, Evolution, Mikrobiologie, Pathogenese, Grundlagen der Immunologie, Krankheitsübertragung und Infektionsschutz.

Es kann aber auch auf höheren Bildungsebenen in der Medizin, Veterinärmedizin, Biologie, Zahnmedizin, Krankenpflege, Biologie, Physiotherapie, Tierwissenschaften, Biomedizin, Pharmazie usw. verwendet werden.

INHALT

1. DAS CORONAVIRUS	07
1.1 ENTDECKUNG DES CORONAVIRUS	07
1.2 WOHER STAMMT DER NAME CORONAVIRUS? MORPHOLOGIE UND TAXONOMIE DES CORONAVIRUS	07
1.3 AUS WAS BESTEHEN CORONAVIREN?	09
1.4 WO UND WIE VERMEHREN SICH CORONAVIREN?	11
2. CORONAVIRUS INFEKTION	13
2.1 DIE ENTWICKLUNGSFÄHIGKEIT DER CORONAVIREN	13
2.2 FÄHIGKEIT VON CORONAVIREN NEUE ARTEN ZU INFIZIEREN – ÜBER DIE ARTENSCHRANKE SPRINGEN	16
2.3 MIT CORONAVIREN VERBUNDENE KRANKHEITEN BEI TIEREN UND MENSCHEN	18
2.4 CORONAVIREN UND DER ONE HEALTH-ANSATZ	26
2.5 ÜBERTRAGUNG VON SARS-CoV-2	26
2.6 KLINISCHE ANZEIGEN UND SYMPTOME EINER SARS-CoV-2-INFEKTION	27
2.7 AUSWIRKUNGEN VON COVID-19 AUF DIE ÖFFENTLICHE GESUNDHEIT	30
3. DIAGNOSE UND VORBEUGENDE MAßNAHMEN GEGEN CORONAVIRUS-ERKRANKUNGE	33
3.1 MOLEKULARBIOLOGISCHE DIAGNOSE EINER CORONAVIRUS-INFEKTION	34
3.2 SEROLOGISCHE TESTS AUF DAS CORONAVIRUS	35
3.3 MAßNAHMEN ZUR VERHINDERUNG VON KRANKHEITEN, DIE DURCH CORONAVIREN VERURSACHT WERDEN	38
3.3.1 Abstand halten, Atemetikette und Quarantäne	39
3.3.2 Impfstoffe	43
4. CORONAVIREN IN DER WELT	45
5. WAS JETZT?	46
6. GLOSSAR	49
7. LITERATUR	51
8. BIBLIOGRAPHIE	55



1. DAS CORONAVIRUS

1.1. ENTDECKUNG DES CORONAVIRUS

Basierend auf den jüngsten molekularen Evolutionsstudien wird geschätzt, dass der gemeinsame Vorfahre aller aktuellen Coronaviren vor 293 Millionen Jahren auftauchte¹. Der erste dokumentierte klinische Fall einer Coronavirus-Infektion wurde am Anfang des 20. Jahrhunderts bei einer Katze gemeldet, die Fieber und erhebliche Blähungen entwickelt hatte. Der Zusammenhang zwischen einigen enzootischen Erkrankungen (d. h. solchen, die innerhalb einer Tierpopulation in einer bestimmten geografischen Region auftreten) und den Coronaviren wurde erst in den 1930er Jahren mit der Identifizierung der Atemwegserkrankung aviäre infektiöse Bronchitis bei Haushühnern festgestellt².

So wurden Coronaviren zunächst nur mit enzootischen Infektionen assoziiert, die auf ihre natürlichen tierischen Wirte beschränkt waren (z. B. übertragbare Gastroenteritis bei Schweinen oder infektiöse Peritonitis bei Katzen). Coronaviren, welche nur Tierarten infizieren, zirkulieren in ihren jeweiligen Haus- oder Wildpopulationen und sind von infizierten Tieren auf anfällige Tiere übertragbar. Viele dieser Coronaviren stellen keine Bedrohung für den Menschen dar. Trotz der Tatsache, dass Coronaviren schon immer mit Tieren und Menschen koexistierten, wurden sie erst in den 1960er Jahren mit Erkältungen und leichtem Durchfall in Verbindung gebracht, von denen jedes Jahr weltweit Millionen von Menschen betroffen sind. Damals wurden sie erkannt und elektronenmikroskopisch charakterisiert^{3,4}.

1.2. WOHER STAMMT DER NAME CORONAVIRUS? MORPHOLOGIE UND TAXONOMIE DES CORONAVIRUS

Die Entwicklung elektronischer Mikroskopietechniken ermöglichte 1965 erstmals die Beobachtung der Struktur eines Coronavirus. Die Bilder zeigten eine sehr ausgeprägte kronenartige (Krone = Korona) Morphologie und wurden daher gemeinhin als Coronaviren bezeichnet. Die Spikes, die ihnen dieses einzigartige Aussehen verleihen, werden durch virale Proteine gebildet, die als S-Proteine (für Spikes) bezeichnet werden und eine wesentliche Rolle dabei spielen, dass das Virus die tierischen oder menschlichen Wirtszellen erkennt und sich an sie binden kann. Verschiedene Coronaviren variieren in der Größe zwischen 80 nm und 220 nm (Nanometer) und umfassen damit einige der größten bekannten Hüllviren. Dennoch sind sie etwa tausendmal kleiner als die Dicke eines menschlichen Haares.

Nach den Regeln der Taxonomie (dem wissenschaftlichen Bereich, der lebende Organismen hierarchisiert, organisiert und klassifiziert) wurde die Familie Coronaviridae innerhalb der Ordnung Nidovirales erstellt⁵.

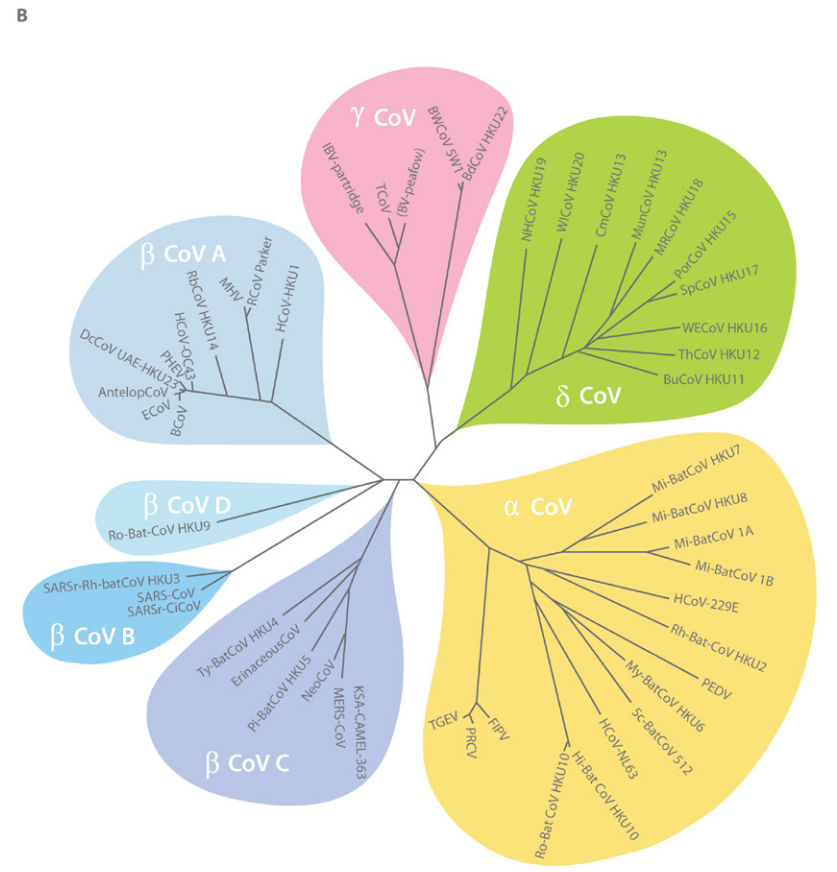
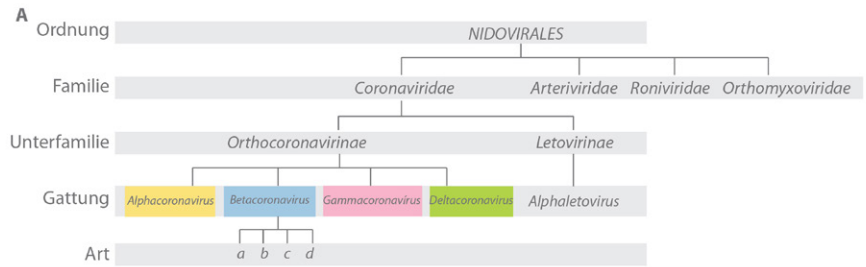


Abb. 1 – Phylogenetische Klassifizierung des Coronavirus (phylogenetischer Stammbaum basierend auf Teilsequenzen der RNA-abhängigen RNA-Polymerase (RdRP) von 50 Coronaviren). Angepasst von Fenner and Whites 2012¹⁰.



Die Familie *Coronaviridae* (Ordnung *Nidovirales*, Unterordnung *Coronavirineae*) ist eine von rund 170 Virusfamilien, die derzeit vom International Committee on Taxonomy of Viruses (Ausgabe 2019) anerkannt werden und umfasst die Unterfamilien *Orthocoronavirinae* und *Letovirinae*¹.



Das genetische Material von Coronaviren besteht aus nicht-segmentierten Ribonukleinsäuren (RNA) (d. h. aus nur einem RNA-Molekül pro Viruspartikel). Virale RNA ist einzelsträngig und eine Sense-RNA, was bedeutet, dass sie an sich potenziell infektiös ist. Diese RNA hat an ihrem 5'-Ende eine Kappestruktur und am 3'-Ende einen Poly-A-Schwanz, der ihre Stabilität verleiht und ihre Lebensdauer verlängert. Coronaviren haben eines der größten bekannten viralen RNA-Genome mit einer Länge von 27.000 bis 32.000 Nukleotiden (überarbeitet von Modrow et al. 20132). Dieses Genom beträgt die dreifache Größe der Genome des Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) und des Hepatitis-C-Virus und ist doppelt so groß wie das Genom des Influenzavirus. Die S- und HE-Proteine, welche auf der Oberfläche des Viruspartikels nach außen hervorstehen, sind die Hauptangriffspunkte des Immunsystems der Wirtsart. Diese Proteine sind immunogen, d. h. sie induzieren eine Immunantwort des Wirts, wobei das S-Protein das dominante Antigen und der Hauptinduktor der Produktion von neutralisierenden Antikörpern (die das Virus inaktivieren) ist.



Wie werden Viren sichtbar und ausgemessen?

Die meisten Viren, wie Coronaviren, können nur unter einem Elektronenmikroskop mit einer 10.000.000-fachen Vergrößerung betrachtet werden. Viren werden in Nanometern (nm) gemessen, wobei 1 nm genau 0,00000001 Metern (m) entspricht. SARS-CoV-2, der COVID-19-Erreger, hat einen Durchmesser von etwa 100 nm (0,0000001 m).

Was ist RNA und DNA?

Die Ribonukleinsäure (RNA) und Desoxyribonukleinsäure (DNA) sind Makromoleküle, die genetische Anweisungen tragen. In jedem lebenden Organismus speichert dieses genetische Material die Informationen, welche das Lebewesen charakterisieren. Bei Organismen, die sich einer sexuellen Fortpflanzung unterziehen, wird ein Teil dieser Informationen an die Nachkommen weitergegeben, während bei Organismen, die sich einer asexuellen Fortpflanzung unterziehen, wie Bakterien und Viren, die Gesamtheit der Informationen weitergegeben wird. Im Gegensatz zu Tieren und Pflanzen, deren Erbgut aus einer doppelsträngigen DNA (dsDNA) besteht, gibt es eine Vielzahl viraler Genome, darunter doppelsträngige (dsDNA), einzelsträngige (ssDNA), lineare oder zirkuläre DNA. Außerdem bestehen sie aus doppelsträngiger (dsRNA) oder einzelsträngiger (ssRNA) RNA, da Viren auch Ribonukleinsäure (RNA) als genetisches Material aufweisen können. Viren können ein einziges oder ein segmentiertes Genom haben.

Zur Familie der *Coronaviridae* gehören wiederum die Unterfamilien *Letovirinae* und *Orthocoronavirinae*. Erstere umfasst die Gattung *Alphaletovirus* und letztere die Gattungen *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Deltacoronavirus* und *Gammacoronavirus*. Alle identifizierten Coronaviren wurden nach den genetischen und antigenen Kriterien klassifiziert. Bekanntlicherweise besitzen sieben davon die Fähigkeit, den Menschen zu infizieren. Abbildung 1 veranschaulicht die phylogenetischen Beziehungen zwischen *Alphacoronaviren*, *Betacoronaviren*, *Gammacoronaviren* und *Deltacoronaviren*.

1.3. AUS WAS BESTEHEN CORONAVIREN?

Viren bestehen im Wesentlichen aus genetischem Material – Nukleinsäuren, die DNA (Desoxyribonukleinsäure) oder RNA (Ribonukleinsäure) sein können und welche die gesamten Informationen zur Bildung neuer Viren enthalten. Umgeben wird es von einem Schutzschild aus hoch resistenten Proteinen, das als Kapsid bezeichnet wird. Die Nukleinsäure und das Kapsid bilden das Nukleokapsid. Viren, die nur diese beiden Komponenten enthalten, gelten als „nackt“ und können aufgrund der Widerstandsfähigkeit des Kapsids gegen äußere Aggressionen über lange Zeiträume in der Umwelt intakt bleiben. Das Erbgut von Coronaviren besteht aus einzelsträngiger RNA (ssRNA). Sie haben auch eine zusätzliche äußere Struktur aus Lipiden, die sogenannte Hülle, die sie anfälliger für äußere Umwelteinflüsse macht. Diese äußere Hülle stammt aus der Wirtszelle, in der sich die Viren vermehren

(Abbildung 2). Beim Coronavirus sind mehrere virale Proteine in die Oberfläche der Hülle eingebaut, darunter S-Proteine (für Spike), M-Proteine (für Matrix) und E-Proteine (für Envelope). Sie sind an den verschiedenen Stadien des Replikationszyklus des Virus beteiligt, nämlich am Aufbau von Virionen (freien Viruspartikeln), an der Bildung der Hülle und an der viralen Pathogenese⁷.

Einige Coronaviren, wie HCoV-HKU19 und HCoV-OC43, haben auch ein HE-Protein (Hämagglutinin-Esterase), das in SARS-CoV-2, dem Erreger von COVID-19 (Coronavirus Disease 2019), nicht vorhanden ist. Die S- und HE-Proteine sind essentiell für die Bindung des Virus an die Zielwirtszelle (Abbildung 3), ein grundlegender Schritt für das Auftreten einer Infektion. Wenn die fragile Virushülle durch die Wirkung von fettlösenden Mitteln beschädigt wird, werden die Coronaviren von den Zielzellrezeptoren nicht mehr erkannt und die Fusion mit der Zellmembran findet nicht statt, wodurch die intrazelluläre Virusreplikation verhindert wird.

Diese Zerbrechlichkeit behüllter Viren, einschließlich des Coronavirus, kann durch die Verwendung von Reinigungsmitteln und 70 % alkoholbasierten Lösungen wie Händedesinfektionsmitteln und Flächendesinfektionsmitteln ausgenutzt werden, die das Virus effektiv neutralisieren.

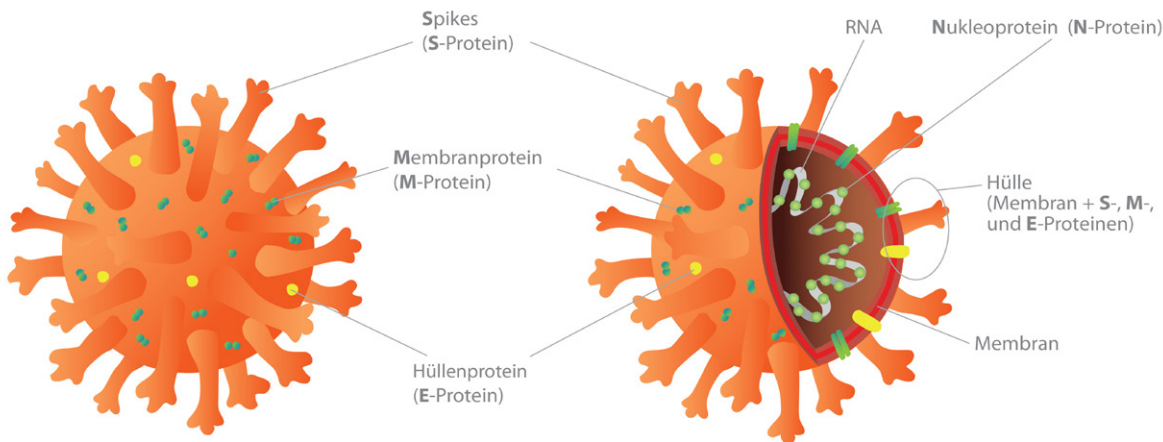


Abb. 2 – Schematische Darstellung eines Coronavirus.



Im Inneren der Zelle wird das virale Genom repliziert und die viralen Gene werden mit Hilfe der Maschinen der lebenden Zelle exprimiert (transkribiert und translatiert). Dann können die biologischen Prozesse beginnen, die für die Produktion viraler Nachkommen erforderlich sind. Bei Coronaviren findet die Synthese neuer Virionen (oder Viruspartikel) im Membransystem der Zelle – dem endoplasmatischen Retikulum und dem Golgi-Apparat – statt und wird dann an die Außenseite der Zelle weitergeleitet (Abbildung 2³).



Virus-RNA des Coronavirus ist einzelsträngig mit positiver Polarität (d. h. Codierungssinn). Wird daher die virale Nukleinsäure durch künstliche physikalische oder chemische Prozesse (sogenannte Transfektion) in eine empfindliche Zelle eingebracht, beginnt ein Replikationszyklus mit der Produktion infektiöser Viren (überarbeitet von Modrow et al, 2013²).



S-Proteine fügen sich zu Trimeren zusammen und bilden eine tulpenartige Struktur. Der Stielsatz verbindet das Protein so mit der Hülle, dass die Blüte nach außen gerichtet ist. Seit kurzem ist die Existenz von drei Artikulationszonen entlang des Trimers (ein Fuß, Knie und Hüfte) bekannt. Diese verleihen dem S-Protein eine größere Flexibilität, was die Erkennung von zellulären Rezeptoren begünstigt⁴.

1.4. WO UND WIE VERMEHREN SICH CORONAVIREN?

Wie alle anderen Viren sind Coronaviren intrazelluläre Parasiten, deren Replikation von dem Wirt abhängt. Beim Eintritt in eine Zielzelle rekrutieren sie die Zellmaschinerie, um neue Viruspartikel zu produzieren, die freigesetzt werden und wiederum andere gesunde Zellen infizieren können. Dadurch wird ein weiterer Replikationszyklus neu gestartet. Im Allgemeinen profitiert der Wirt nicht von dieser Infektion, sondern erleidet eher eine Verletzung, wenn sich die resultierende Viruserkrankung entwickelt. Im Verlauf der Infektion hängt das Ausmaß der physiologischen Verletzung und der symptomatischen Präsentation von mehreren Faktoren ab, einschließlich der Reaktion des Wirts auf eine Invasion. Das Virus kann sich jedoch nur in einem lebenden Wirt vermehren und ist daher auch auf diesen für sein Überleben angewiesen. Das Übertragungspotenzial ist somit hauptsächlich mit einer geringen Virulenz verbunden. Sie sind daher in der Regel nicht besonders tödlich, sondern verursachen leichte oder subklinische Infektionen (ohne Symptome, also asymptomatisch), wie es bei Erkältungen der Fall ist. Die geringe Virulenz ist an sich ein adaptiver Vorteil für die Coronaviren: Der Parasit opfert seinen Wirt nicht und fördert so die Replikation und Vermehrung in großem Maßstab. Das neue Coronavirus SARS-CoV-2 hat sich jedoch als aggressiver erwiesen als andere bekannte Coronaviren, wahrscheinlich weil es noch nicht an seinen neuen menschlichen Wirt angepasst ist. Dasselbe trat bei SARS-CoV (Schweres akutes respiratorisches Syndrom-assoziertes Coronavirus) und MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrom-assoziertes Coronavirus) auf.

Der virale Replikationszyklus beginnt, wenn die S- und HE-Proteine der Virushülle (sofern vorhanden, wie bei einigen Betacoronaviren, aber nicht bei SARS-CoV-2) von spezifischen Rezeptoren auf der Oberfläche der Wirtszelle erkannt werden (Abbildung 3).

Das SARS-CoV-2-Virus erkennt beispielsweise einen kompatiblen Zellrezeptor, welcher in der Lunge, den Blutgefäßen, Nieren und dem Herzen vorkommt. Dieser Rezeptor, das Angiotensin-umwandelnde Enzym-2 (ACE-2), fungiert als „Türschloss“ der Zelle, das vom „Schlüssel“ des Virus, dem S-Protein, erkannt wird. In Wirklichkeit gibt es keine Zell-„Tür“, um einzutreten, so dass das Virus sich selbst in die äußere Zellmembran drückt, die das Virus schließlich einhüllt, wenn es in die Zelle „verschluckt“ wird. Dieser Vorgang wird Endozytose genannt. Innerhalb des von der Zelloberflächenmembran gebildeten Vesikels werden die Virushülle und das Nukleokapsid dissoziiert, wodurch das genetische Material, die virale RNA, direkt in die Zelle abgegeben wird. Die virale RNA dient dann als Vorlage für die Synthese der Komponenten, die neue Viren durch zwei verschiedene biochemische Prozesse bilden: die Synthese neuer viraler Proteine und neuer RNA-Moleküle⁸. Diese beiden Prozesse werden Transkription und Translation viraler Proteine bzw. virale RNA-Replikation genannt.

Die Ribosomen der Zelle, kleine subzelluläre Strukturen, die den Viren fehlen, werden dann „gekapert“, um die, im viralen Genom enthaltenen, Informationen in Proteine zu übersetzen.

Die Replikation von viralem genetischem Material ist eine der ersten Aufgaben, die von neu synthetisierten viralen Proteinen wie RNA-abhängigen RNA-Polymerasen (RdRP) übernommen werden. Sie besitzen die Fähigkeit, die RNA-Synthese aus einer viralen RNA-Matrize zu fördern. Die Synthe-

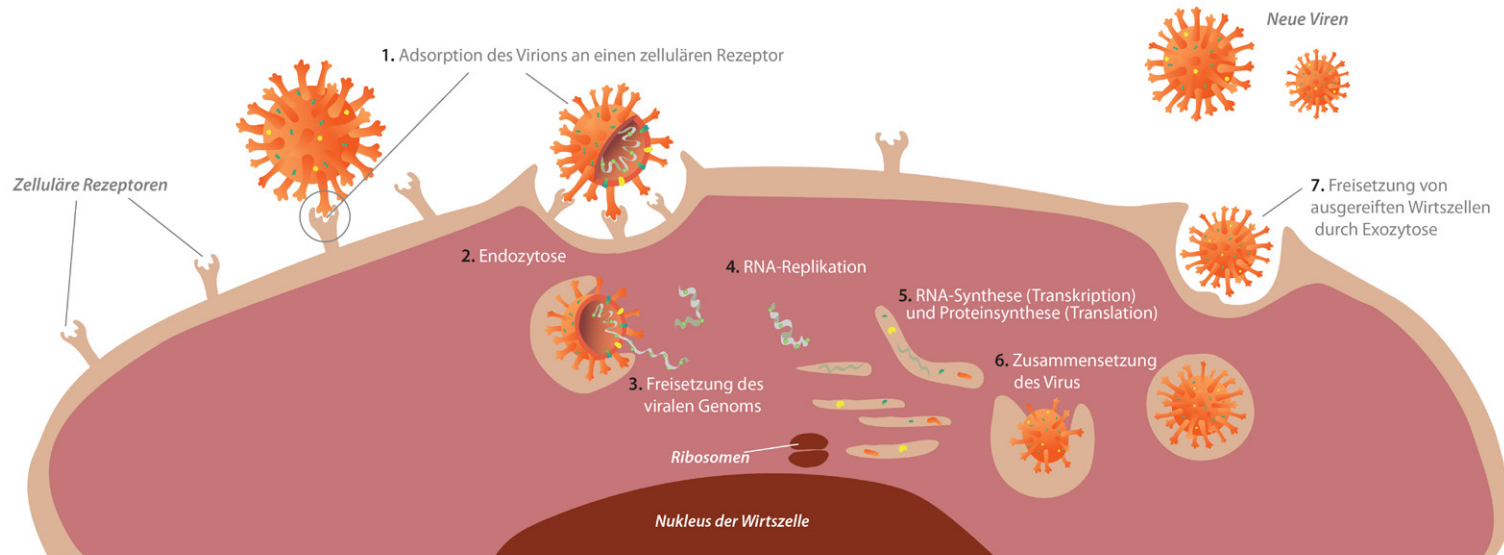


Abb. 3 – Phasen des Replikationszyklus von Coronaviren: 1 – Anheftung des Virus an den Zellrezeptor. 2 – Endozytose. 3 – Verdauung von viralen Proteinen und Freisetzung von viraler RNA. 4 – RNA-Replikation. 5 – Synthese viraler Proteine. 6 – Montage von Virionen. 7 – Freisetzung von Viren durch Exozytose.

se von RNA-Molekülen aus einer RNA-Matrize ist ein einzigartiger Prozess von einigen Viren, da diese nicht der Logik eines zentralen biologischen Dogmas folgt, welches besagt, dass genetische Informationen von DNA zu RNA und von RNA zu Proteinen fließen.

Die viralen Proteine, welche das Kapsid bilden, formen eine strukturelle Proteinhülle, die genetisches Material umschließt. Sie umgeben das neue virale RNA-Molekül und bilden das Nukleokapsid (Kern) des neuen viralen Partikels. Der Zusammenbau und die Reifung der viralen Partikel erfolgt innerhalb des intrazellulären Membransystems und beinhaltet die Bildung einer Hülle und die anschließende Verankerung viraler Transmembranproteine (S und HE). Die Viruspartikel werden dann innerhalb der Vesikel an die Zelloberfläche exportiert und durch den Prozess der Exozytose zur Außenseite der Zelle ausgestoßen, wodurch eine sehr hohe Anzahl neuer umhüllter Viren entsteht. Aufgrund dieser Abhängigkeit vom zellulären System werden Viren als „obligate intrazelluläre Parasiten“ bezeichnet, da sie die von ihnen infizierte Zelle in eine Fabrik für die Massenproduktion neuer Viren verwandeln und so die körpereigenen Prozesse und normale Zellfunktion unterbrechen. Ein einzelnes Virus kann in nur 10 Stunden eine Zelle infizieren und in nur 24 Stunden Tausende neue Viruspartikel produzieren. Daraus entstand der Ausdruck „go viral“ – er bezieht sich auf etwas, das sich schnell überall verbreitet.



Wie viele Viruspartikel werden in einer einzelnen Zelle produziert?

Es wird geschätzt, dass die Burst-Größe (die durchschnittliche Anzahl neu synthetisierter Viruspartikel, die von einer einzelnen infizierten Zelle freigesetzt werden) bei etwa 10.000 Viruspartikeln liegt. Diese Zahl ist ähnlich bei anderen Coronaviren wie dem Hepatitis-Virus, das Mäuse infiziert (MHV)¹.



Das Enzym ACE2 (Angiotensin-Converting-Enzym2) ist homolog zu ACE, welches über das Renin-Angiotensin-System für die Blutdruckregulation verantwortlich ist. Neben den Epithelzellen der Lunge, des Darms, der Nieren und der Blutgefäße ist ACE2 auch auf der Oberfläche der Zellen in den Hodenkanälchen vorhanden. Eine Virusinfektion kann daher das Hodengewebe der Patienten schädigen und die Fruchtbarkeit beeinträchtigen. SARS-CoV-2 verwendet diesen Zellrezeptor, um Zellen zu infizieren. Andere Coronaviren verwenden jedoch andere Rezeptoren, wie das MERS-CoV, welches DPP4 (Dipeptidylpeptidase4) verwendet, und HCoV-229E, TGEV, PEDV, CCOV, welche APN (Aminopeptidase N) als zellulären Rezeptor verwenden und den Viruseintritt in die Wirtszellen ermöglichen⁵. Elektrostatische Wechselwirkungen treiben die Bindung des S-Proteins an den Zellrezeptor an.

2. CORONAVIRUS INFEKTION

2.1. DIE ENTWICKLUNGSFÄHIGKEIT DER CORONAVIREN

Wie wir bereits gesehen haben, hängt die Infektion durch Coronaviren in den meisten Fällen von der spezifischen Erkennung der Zielzellrezeptoren einer bestimmten Wirtsart (tierisch oder menschlich) ab (Abbildung 4). Coronaviren gelten daher als spezifisch für ihren Wirt.



Welche Zellen sind mit Coronaviren infiziert?

Verschiedene Coronaviren sind in der Lage, verschiedene Zellen zu infizieren, obwohl dies meist die Zellen der Atemwege oder des Verdauungstraktes betreffen. Bei einer COVID-19 Erkrankung infiziert SARS-CoV-2 die Zellen, die Rezeptoren für das ACE-2-Enzym besitzen, welche mit dem viralen S-Protein kompatibel sind. Diese Zellen finden sich in Darm- und Atemwegsepithel, vaskulärem Endothel, dem Herzen, der Nieren und der Hoden. Der ACE-2-Rezeptor ist auf der Plasmamembran all dieser Zellen vorhanden. In der Lunge nimmt seine Konzentration mit dem Alter zu, welches zu einem schwereren Verlauf der Krankheit bei älteren Menschen beiträgt.

Was bestimmt den Zelltropismus und das Wirtsspektrum?

Die Variation des Zelltropismus und der Reichweite der betroffenen Wirte ist hauptsächlich zurückzuführen auf die Eigenschaften des S-Proteins, das für die Anheftung an die Wirtszelle verantwortlich ist.

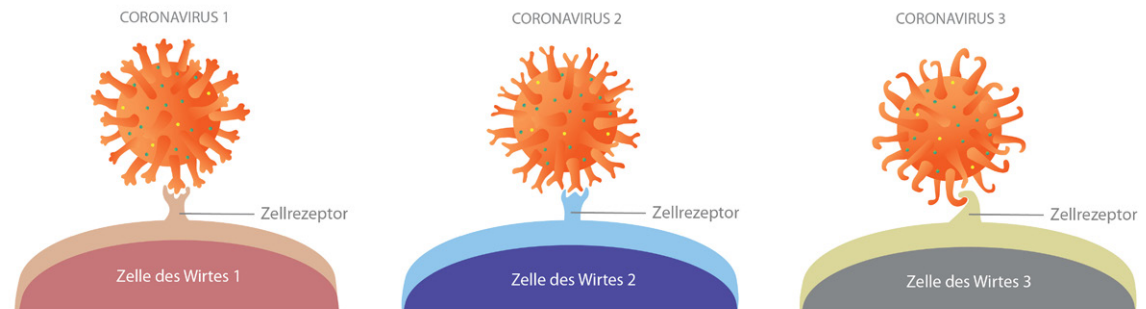


Abb. 4 – Bindungsspezifität zwischen dem Coronavirus S-Protein und dem Wirtszellrezeptor.



Wie hoch ist die Mutationsrate und Entwicklung von SARS-COV-2?

Die geschätzte Evolutionsrate für SARS-CoV-2 beträgt 0,001 Nukleotide pro Jahr und die Mutationsrate beträgt 0,000001 Nukleotide pro Replikationszyklus / viraler Replikationszyklus.

Warum treten regelmäßig neue Coronaviren auf und was begünstigt diese Erscheinungen?

Coronaviren entwickeln sich wie andere Viren schnell in einem unvermeidlichen Prozess, der vom Menschen nicht kontrolliert werden kann. Die Nähe zwischen Menschen und Tierarten aus weit entfernten natürlichen Lebensräumen, das künstliche Zusammentreffen von Tierarten, der Verzehr exotischer Arten und das Fehlen einer hygienischen Kontrolle begünstigen den Kontakt zwischen Tier und Mensch, welches die Entstehung neuer potentiellen pathogenen Viren ebenfalls vorantreibt.

Das lange RNA-Genom von Coronaviren, kombiniert mit einer reduzierten Fähigkeit, Fehler bei der Synthese neuer RNA-Moleküle zu korrigieren, welches zu genetischen Mutationen führt, trägt zur Diversifizierung und Evolution ihrer Genome im Laufe der Zeit bei (Abbildung 5A). Viren mit ungünstigen Mutationen sind adaptiv benachteiligt und neigen dazu, in der Viruspopulation zu verschwinden. Diejenigen, deren Mutationen sie geeigneter machen, werden dazu neigen, an Zahl zuzunehmen und sich in ihrer Wirtspopulation anzusiedeln. So setzt sich die ständige Verewigung der Varianten fort, die einen evolutionären Vorteil haben.

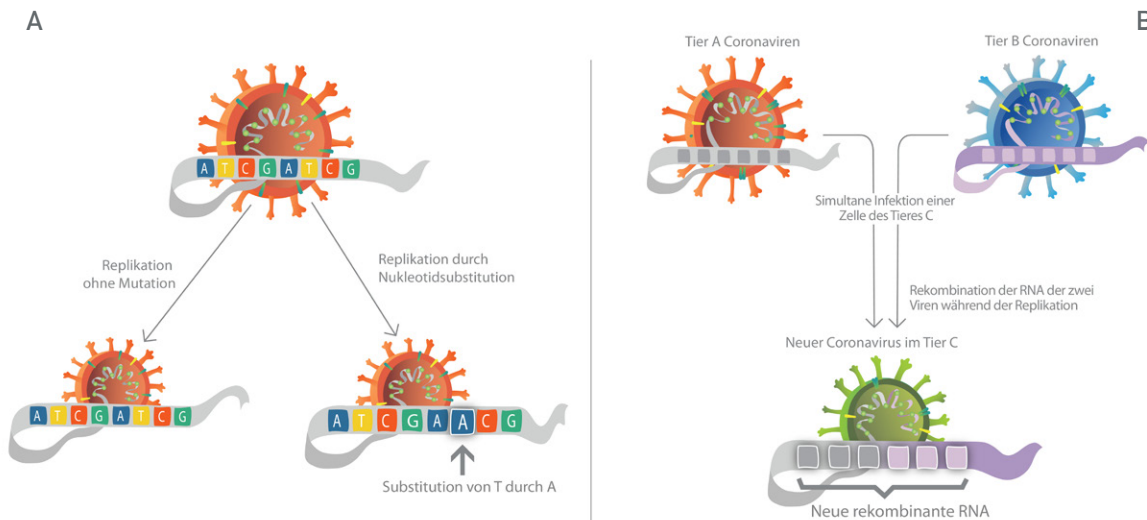


Abb. 5 – Genetische Variabilität bei der Replikation des viralen Genoms (A – genetische Mutation durch Austausch einer Base; B – Rekombination durch Austausch von RNA-Fragmenten von zwei verschiedenen Viren, die in derselben Zelle vorkommen).



Das virale RNA-abhängige Enzym RNA-Polymerase (RdRP) ist für die Synthese neuer RNA-Moleküle verantwortlich und ist im Gegensatz zum homologen Enzym tierischer und pflanzlicher Zellen (DNA-Polymerase) anfälliger für Fehler bei der Replikation des viralen Genoms. Viraler RdRP fehlt die Fähigkeit, Fehler beim Einbau von Nukleotiden in den komplementären Strang des Matrizenmoleküls zu überprüfen und zu korrigieren, welches die Entstehung genetischer Mutationen mit einer sehr hohen Rate ermöglicht. Die geringe Korrekturrate während des Replikationsprozesses des Coronavirus-Genoms ist das Ergebnis eines langen Evolutionsprozesses, der die Diversifizierung des viralen Genoms begünstigt, die für seine Anpassung und Evolution unerlässlich ist. Durch die ausgiebige Länge des Coronavirus-Genoms führt die Anhäufung von Fehlern zu einer zunehmenden Diversität der kodierenden Proteine und folglich zu einer beschleunigten Evolutionsrate^{6,7}.

Andererseits können genetisch unterschiedliche Coronaviren auch durch einen Prozess namens Rekombination entstehen, welcher auftritt, wenn eine Zelle gleichzeitig mit zwei verschiedenen Coronaviren infiziert wurde. Die Kombination genetischer Segmente verschiedener Viren führt zu neuen viralen RNA-Sequenzen (Abbildung 5B). Der molekulare Rekombinationsprozess kann zur Produktion neuer Viren führen, die das Potenzial besitzen, neue Wirte zu infizieren. Der Erwerb dieser Fähigkeit tritt auf, wenn strukturelle Veränderungen im S-Protein (der „Schlüssel“) eine Anpassung der Coronaviren an neue Rezeptoren („Schlösser“) ermöglichen. Sie erkennen diese in den Zellen neuer Wirte, mit denen sie in Kontakt kommen.

Wenn das Virus die Fähigkeit erlangt, eine neue Tierart zu infizieren, wird dies als „Überspringen der Artengrenze“ bezeichnet. Bei einigen Reservoir-Wirtsarten (Tierarten, die das Virus beherbergen ohne zu erkranken) wie Fledermäusen, kommt es häufig zu Rekombinationen zwischen verschiedenen Coronaviren⁹, was dann möglicherweise zur Entstehung einer neuen Virusvariante führen kann, die neue Wirte, wie den Menschen, infiziert.

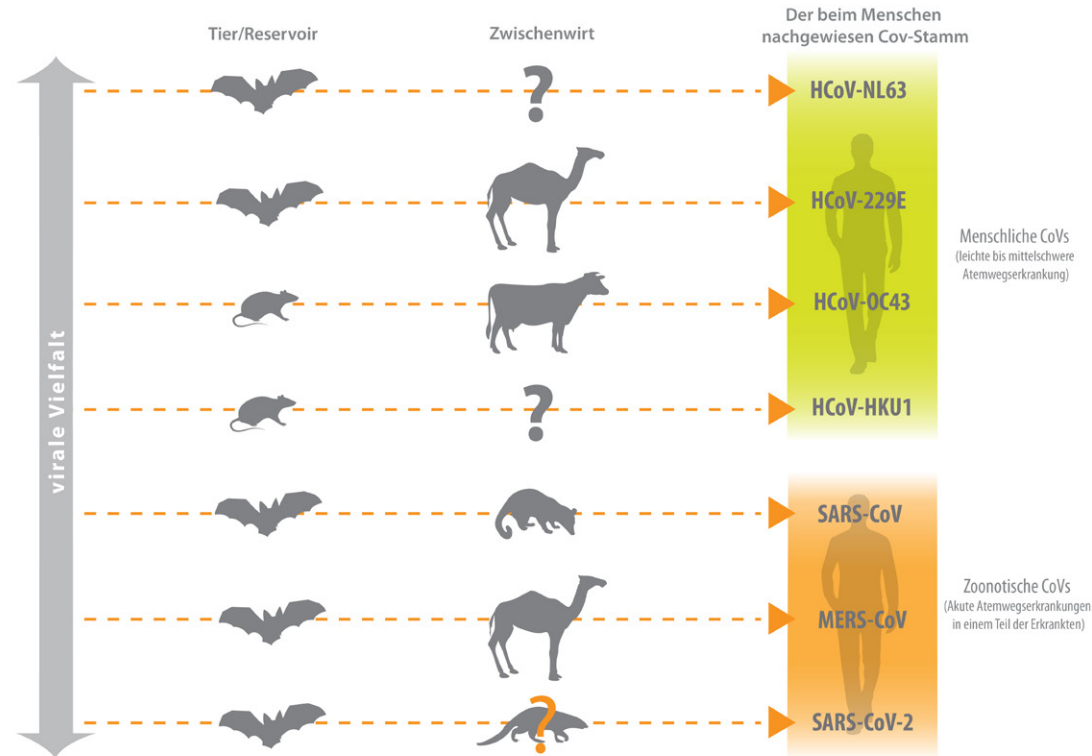


Abb. 6 – Übertragung des Coronavirus zwischen Tierarten und dem Menschen. Die meisten menschlichen Coronaviren stammen aus Fledermaus-Coronaviren. Angepasst von Cui, 2019.

Sobald die Fähigkeit erworben wurde, verschiedene Arten zu infizieren, kann das neue Virus in anfälligen Wirtspopulationen im Umlauf bleiben (Abbildung 6). Je nach Ansteckungsgrad und Bevölkerungsmobilität kann die Virusausbreitung in verschiedenen geografischen Regionen sehr schnell erfolgen.

2.2. FÄHIGKEIT VON CORONAVIREN NEUE ARTEN ZU INFIZIEREN – ÜBER DIE ARTENSCHRANKE SPRINGEN

Tiere spielen eine wesentliche Rolle bei der Übertragung von Infektionskrankheiten auf den Menschen. Diese zoonotische Krankheiten bzw. Zoonosen machen etwa 60 % der weltweit gemeldeten Infektionskrankheiten beim Menschen aus und können durch Bakterien, Parasiten, Pilze oder Viren verursacht werden. Das Auftreten einer zunehmenden Zahl von Zoonosen weist auf die Existenz riskanter Praktiken hin, die den uneingeschränkten Kontakt zwischen Tieren und Menschen begünstigen. In der Natur ist das Überspringen der Artengrenze ein seltenes Ereignis, da es einen engen und manchmal kontinuierlichen Kontakt zwischen einer infizierten Tierart und Individuen einer zweiten anfälligen Art erfordert. Bei Viren scheint der Sprung auf einen menschlichen Wirt oft eine dritte Wirtsart zu erfordern, eine sogenannte „Zwischenart“, in der das Virus möglicherweise die „neuen Fähigkeiten“ erwirbt, um den Sprung schaffen zu können. In vielen Fällen ist jedoch die tatsächliche Verbindung zwischen einem Tier und einem Menschen nicht bekannt.

Sicher ist jedoch, dass die Zunahme der Interaktionen zwischen Menschen und Wildtieren das Risiko neuer Zoonosen exponentiell erhöht. Diese Wechselwirkungen können durch das Eindringen des Menschen in bisher unerforschte und erhaltene ökologische Nischen entstehen oder durch die erzwungene Annäherung verschiedener Wildtierarten und des Menschen, entstanden durch den Verlust natürlicher Lebensräume. Wissenschaftler*innen schätzen, dass es in Wäldern, Sümpfen, Höhlen und anderen unerforschten Gebieten der Welt etwa 800.000 unbekannte Arten von Viren geben könnte, die, das Potenzial hätten, sich bei einer Störung der Ökosysteme auszubreiten und Menschen zu infizieren.

Lebendfleischmärkte, auch als „nasse“ Märkte bekannt, sind dafür berüchtigt, eine Vielzahl lebender Tierarten und Menschen zusammenzubringen und eine zunehmende Nähe zwischen Tierarten herzustellen und zu fördern, welche in natürlichen Lebensräumen nicht in Kontakt kämen. Zusammen mit dem Verzehr exotischer Tiere oder Haustiere ohne angemessene Hygiene- und Lebensmittelsicherheitskontrollen, begünstigt dies die Virusübertragung zwischen den Arten und folglich die Rekombinationsereignisse zwischen den verschiedenen Viren. Zu den Tieren, die auf solchen Märkten gehalten, geschlachtet und verkauft werden, gehören häufig Fledermausarten¹⁰, bei denen bislang Coronaviren mit bemerkenswerter genetischer Vielfalt nachgewiesen wurden. Demzufolge erhöht sich das Risiko einer erfolgreichen genetischen Rekombination, sowie des Auftretens neuer Viren erheblich und begünstigt ebenfalls eine mögliche Übertragung zwischen den Arten.

Die ursprüngliche Erkennung von Coronaviren, die beim Menschen schwere Infektionen auslösen, erfolgte erst im Jahr 2003, zum Ausbruch des Schwere Akuten Atemwegssyndroms (SARS). Das Virus trat erstmals in Asien auf und wurde auf den SARS-CoV zurückgeführt. Die Anpassung

des (von Fledermäusen der Gattung *Rhinolophus* stammende) SARS-CoV-Virus an die Infektion des Menschen erfolgte über eine Zwischenart, die Zibetkatze (*Paradoxurus hermaphroditus*).

Das gleiche geschah im Jahr 2012 mit der Identifizierung eines anderen respiratorischen Syndroms, des Middle East Respiratory Syndrome (MERS). Verursacht wurde das Syndrom diesmal durch das Coronavirus MERS-CoV, welches ebenfalls von Coronaviren stammte, die in Fledermäusen (Gattung *Pipistrellus*) gefunden wurden. In diesem Fall war die identifizierte Zwischenart das Dromedar (*Camelus dromedarius*). Die Zwischenart von SARS-CoV-2, dem Erreger der aktuellen Pandemie COVID-19, wurde noch nicht eindeutig identifiziert, obwohl das malaysische Schuppentier (*Manis javanica*) in Betracht gezogen wurde, ein Säugetier der Ordnung *Pholidota* und der Familie *Manidae*¹¹.

Im Allgemeinen nimmt die anfängliche Virulenz neu auftretender Krankheitserreger aufgrund der Immunantwort des Wirts und der Auswahl weniger aggressiver (weniger virulenter) Stämme im Laufe der Zeit ab. Angesichts der hohen genetischen Variabilität respiratorischer Coronaviren, schützt die durch einen primären Kontakt erworbene Immunität die Wirte nicht vor neuen Coronaviren. Dies verschafft dem Virus einen adaptiven Vorteil, welcher ihm ermöglicht, dem Immunsystem des Wirts zu entkommen und so die permanente Verfügbarkeit anfälliger Wirte und die Aufrechterhaltung des Virus in der Population zu gewährleisten.



Was sind Zwischenarten?

Zwischenarten sind Arten, die dem Virus ermöglichen, sich von einem Wirtsorganismus an einen nächsten Wirt anzupassen. Mit Hilfe dieser intermediären Spezies entstehen neue Viren, da sie die Rekombination verschiedener viraler Genome begünstigen. Durch einen Kontakt oder dem Verzehr werden die neuen Viren anschließend auf den Menschen übertragen.

Was sind die Infektionsquellen der Coronaviren?

Die Infektiosität von Coronaviren, die in der Umwelt (außerhalb eines lebenden Organismus) vorkommen, ist sehr gering. Das liegt an der äußeren, sehr fragilen Hülle des Viruspartikels, die im Wesentlichen aus Lipiden besteht und zu seiner hohen Zerbrechlichkeit beiträgt. Aus diesem Grund sind infizierte Tiere oder Menschen die größten Infektionsquellen.

Wo ist SARS-CoV-2 zum ersten Mal aufgetreten?

Die ersten klinischen Fälle einer SARS-CoV-2-Infektion wurden im Dezember 2019 bei Einwohnern der Provinz Wuhan in China gemeldet. Retrospektive serologische Studien deuten darauf hin, dass das Virus bereits vorher im Umlauf war².

Was ist der Ursprung des SARS-CoV-2?

Der Ursprung des SARS-CoV-2 ist noch nicht vollständig geklärt. Das Virus hat eine hohe genetische Ähnlichkeit (96,3%) mit einem Hufeisennasen-Coronavirus (*Rhinolophus affinis*) oder Bat-CoV-RaTG13, das im Südwesten Chinas vorkommt. Dennoch besitzen diese Viren nicht den gleichen Liganden (Hüllprotein). Untersuchungen, welche seit dem Auftreten dieser Pandemie durchgeführt werden, ermöglichen den Vergleich des Pangolin-malaisisches Coronavirus (*Manis javanica*) mit einem Protein, das dem von SARS-CoV-2 sehr ähnelt. Allerdings ähnelt wiederum das Genom des Pangolin-Coronavirus dem SARS-CoV-2-Genom (91,02%) weniger als erwartet. Daher besteht die Vermutung, dass Schuppentiere als Zwischenart ein natürliches genetisches Rekombinationsereignis zwischen Fledermaus- und Pangolin-Coronaviren ermöglichten, welches zu einem neuen Coronavirus mit der Fähigkeit, menschliche Zellen infizieren, führte.

Dieses Virus kann dann durch den Verzehr des infizierten Tieres mit dem Menschen in Kontakt gekommen sein. Alternativ könnte eine Infektion des Menschen durch eine virale Variante des Fledermaus-Coronavirus, die in der Natur nicht überlebt hat, stattgefunden haben. Die ursprünglich harmlose Virusvariante könnte von Mensch zu Mensch übertragen worden sein, wobei eine schrittweise Erhöhung der Virulenz des Virus stattgefunden hat.



Welche Bedeutung haben Fledermäuse bei der Übertragung von SARS-CoV-2 im Vergleich zu anderen Arten?

Fledermäuse haben in Bezug auf ihr natürliches Verhalten kein besonderes Merkmal, welches im Vergleich zu anderen Arten die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass sie Krankheitserreger auf den Menschen übertragen. Die Anzahl und Vielfalt der Arten sowie ihre große genetische Ähnlichkeit zum Menschen machen sie jedoch zu wichtigen potenziellen Erzeugern von Krankheiten und Infektionsvektoren.

Nach der Ordnung Rodentia, zu der Mäuse, Ratten, Biber, Meerschweinchen und Eichhörnchen gehören, weist die Ordnung Chiroptera, zu der Fledermäuse gehören, die größte Anzahl an Säugetierarten auf. Es gibt rund 1.400 verschiedene Fledermausarten, die alle das Potenzial haben, Viren zu übertragen. Tatsächlich ist jede fünfte Säugetierart auf der Erde eine Fledermaus. Sie kommen auf der gesamten Welt vor, außer in der Antarktis, und besetzen sowohl städtische als auch natürliche Gebiete. Während einige Arten nur an bestimmten Orten vorkommen, sind andere über große geografische Gebiete weit verbreitet. Als Säugetiere haben Fledermäuse eine engere evolutionäre Beziehung zum Menschen, was dazu führt, dass sie eher Zoonoseerreger beherbergen als Vögel oder Reptilien. Aufgrund ihres Artenreichtums neigen Fledermausarten dazu, eine größere Vielfalt an Viren zu beherbergen. Folglich erhöht dies die Wahrscheinlichkeit, dass einige von ihnen ein zoonotisches Potenzial mit sich bringen. Aufgrund der Vielfalt und der großen geografischen Verbreitung der Fledermäuse bleibt es schwierig, die Gruppe von Fledermäusen zu identifizieren, aus der das SARS-CoV-2 stammen könnte.

Weshalb stammen so viele Krankheiten von Fledermäusen?

Fledermäuse sind Wirte/Reservoirs nicht nur für das Coronavirus, sondern auch für viele andere Viren, darunter das Ebola-Virus, das Tollwut-Virus und das Marburger Hämorrhagische Fieber-Virus. Einschließlich Coronaviren, stehen diese Viren den Fledermäusen in einem evolutionären Wettlauf gegenüber. Viren entwickeln sich ständig weiter, um dem Immunsystem der Fledermaus zu entkommen, während Fledermäuse sich ebenfalls entwickeln, um Infektionen zu verhindern, die durch Viren verursacht werden. Bei Coronaviren führt dieses bilaterale Szenario zur Produktion einer Reihe verschiedener Viren, die die Wahrscheinlichkeit erhöhen, dass einige von ihnen eine andere Spezies, nämlich den Menschen, infizieren können. Fledermäuse sind auch die einzigen flugfähigen Säugetiere, die die Ausbreitung von Krankheiten über ihren Kot befördern. Diesen Hauptausscheidungsweg für die meisten Viren, können sie während des Fluges ausstoßen. Die Toleranz der Fledermäuse gegenüber Viren übertrifft die der anderen Säugetiere bei weitem, wodurch sie zu den wichtigsten Reservoir-Wirten vieler Viren gehören. Obwohl Fledermäuse keine symptomatischen Infektionen entwickeln, übertragen sie dennoch die Infektionen.

Es wird angenommen, dass die natürliche Widerstandskraft der Fledermaus gegen Infektionen mit der Freisetzung einer großen Energiemenge während des Fluges zusammenhängt. Ihre Körpertemperatur wird währenddessen auf 38°C bis 41°C erhöht, welches sie über die Temperatur der meisten Säugetiere bringt. Die in den Fledermäusen entstandenen Krankheitserreger sind daher in der Lage hohen Temperaturen standzuhalten. Sie halten somit leicht den Anstieg der Körpertemperatur während eines Fiebers aus, welches unser Immunsystem als Mechanismus zur Abwehr von Krankheitserregern nutzt.

Dieser Mechanismus ist ein Beispiel für die Koevolution zwischen dem Virus und seinem Wirt. Die natürliche Selektion begünstigt Viren (Parasiten) mit unterschiedlichen Oberflächenantigenen (S- und HE-Proteine), während das Immunsystem des Wirts unter Selektionsdruck steht, um eine spezifische schützende Immunantwort zu erzeugen, die für das spezifische Virus während der Infektion wirksam ist. Die Anhäufung von Mutationen und genetischer Variabilität auf beiden Seiten befeuert dieses evolutionäre „Wettrüsten“.

2.3. MIT CORONAVIREN VERBUNDENE KRANKHEITEN BEI TIEREN UND MENSCHEN

Coronaviren infizieren hauptsächlich Vögel und Säugetiere und verursachen eine Vielzahl von Krankheiten, die schwerwiegende wirtschaftliche Auswirkungen auf Rinder-, Schweine-, Pferde-, Kaninchen-, Hühner-, Enten- und Putenbetriebe haben. Sie befallen auch Haustiere wie Hunde, Katzen und Frettchen sowie verschiedene Wildarten wie zum Beispiel Nerze. Alphacoronaviren und Betacoronaviren werden hauptsächlich bei Säugetieren wie Fledermäusen, Nagetieren, Zibetkatzen und Menschen gefunden. Gammacoronaviren und Deltacoronaviren infizieren hauptsächlich Vögel, einige können aber auch Säugetiere infizieren.



Die schnelle Evolution des Coronavirus-Genoms kann zu spezifischen strukturellen Veränderungen des S-Proteins führen, die die Infektion einer dritten Wirtsart durch das neu auftretende Virus ermöglichen. Das SAR-CoV-2 S-Protein teilte eine hohe Ähnlichkeit mit dem S-Protein eines Coronavirus, das im Malaysischen Schuppentier nachgewiesen wurde, einem kleinen Säugetier der Ordnung Pholidota, das in tropischen Gebieten Asiens lebt. Das restliche Genom hat jedoch eine geringere Ähnlichkeit von nur 90%. Die RNA des SARS-CoV-2-Virus ähnelt (96%) eher der RNA eines Coronavirus, von dem bekannt ist, dass es eine Fledermaus (*Rhinolophus*) infiziert, die Höhlen in Yunnan, China, bewohnt, obwohl sein S-Protein (Schlüssel) nicht kompatibel ist mit menschlichen Zellrezeptoren (Schloss) und daher nicht in der Lage, den Menschen zu infizieren⁹.



Die Entwicklung der feline infektiösen Peritonitis (PIF) scheint mit der Veränderung des FCoV-Zell-tropismus von Enterozyten (Zellen, die den Darmtrakt auskleiden) zu Monozyten/Makrophagen (Arten weißer Blutkörperchen) in Verbindung gebracht zu werden. Die infizierten Monozyten weisen eine besondere Affinität zum venösen Endothel der verschiedenen serösen Membranen (Omentum, Pleura, Meningen) auf. Obwohl die Immunantwort gegen FCoV-Infektionen bevorzugt zellulär ist, führt dies bei einer intensiven humoralen Reaktion zu einer übersteigerten Entzündungsreaktion und zur Bildung von Ödemen (effusive Form der FIP). Dies ist auf eine Überempfindlichkeitsreaktion vom Typ III zurückzuführen, die, wenn sie ausgelöst wird, zur Bildung von Antigen-Antikörper-Komplexen führt, die sich im vaskulären Endothel anreichern. Charakteristisch für die FIP ist die Entwicklung von Aszites (Ödeme der Bauchhöhle). Katzen, die eine überwiegend zelluläre Immunantwort entwickeln können, sind jedoch resistenter gegen die Entwicklung der effusiven Form von PIF. Bei dieser „trockenen“ Form von PIF entwickeln Tiere eine teilweise effiziente zelluläre Reaktion, um die organische Ausbreitung des Virus einzudämmen, und sind daher in der Lage, die Virusreplikation auf einige Organe zu beschränken^{10,11}.

Nutz- und Haustiere sind natürliche Wirte für zahlreiche Coronaviren. Darunter fallen die Coronaviren, welche sich auf Hunde, Katzen, Frettchen, Rinder, Schweine sowie Hühner und Puten spezialisieren.

Hunde werden mit zwei verschiedenen Coronaviren infiziert. Das canine enterische Coronavirus (CCoV) und das canine respiratorische Coronavirus (CRCoV). Das mit dem Katzen-Coronavirus (FCoV) und einem Schweine-Coronavirus (TGEV) genetisch verwandten CCoV, infiziert Tiere, insbesondere Welpen (*Canis lupus familiaris*), die weniger als 1,5 Monate alt sind und verursacht eine leichte Gastroenteritis. Auch Füchse (*Vulpes vulpes*), Marderhunde (*Nyctereutes procyonoides*) und Wildkatzen (*Felis silvestris silvestris*) sind anfällig für dieses Coronavirus⁹. Bekannt sind zwei Genotypen von CCoV, Typ I und II. CCoV-II entstand aufgrund unterschiedlicher Rekombinationsereignisse zwischen dem Schweine-Transmissiblen Gastroenteritis-Virus (TGEV) und einem oder mehreren nicht identifizierten Coronavirusvarianten¹².

Die Taxonomie der aktuellen Variante von CCoV-II unterscheidet CCoV-IIa von CCoV-IIb nach der genetischen Beteiligung von TGEV im Virusgenom. CCoV-IIa wird auch als pantropes CCoV bezeichnet, da es bei Hunden eine systemische Erkrankung auslösen kann, die nicht auf den Magen-Darm-Trakt beschränkt ist.

Der Nutzen der CCoV-Impfung ist umstritten, da die Erkrankung im Allgemeinen mild verläuft und vor dem empfohlenen Impfzeitraum auftritt.

Das andere Hunde-Coronavirus (CRCoV) hat einen respiratorischen Tropismus und induziert in Verbindung mit anderen viralen oder bakteriellen Krankheitserregern eine hoch ansteckende Infektionskrankheit bei Hunden, die als „Zwingerhusten“ bekannt ist¹³. Diese Krankheit wurde in Europa, Nordamerika und Asien identifiziert. CRCoV ist eng mit dem bovinen Coronavirus (BCoV) und dem humanen HCoV-OC43 verwandt. Es gibt keinen Impfstoff gegen CRCoV.

Katzen sind zusätzlich zu den Katzen-Coronaviren anfällig für Infektionen durch mehrere Coronaviren, darunter Hunde-Coronaviren, Schweine-Coronaviren (TGEV) und Human-Coronaviren (HCoV-229E und SARS-CoV-2). Das feline Coronavirus (FCoV) ist sehr ansteckend und seine Prävalenz in Populationen mit hoher Bevölkerungsdichte (z. B. Zwinger und Katzenheime) ist erhöht. Es gibt zwei Serotypen, Typ I und Typ II, wobei letzterer aus einem Rekombinationsereignis innerhalb des Gens

resultiert, das für das S-Protein zwischen FCoV-Serotyp I und CCoV kodiert. Die überwiegende Mehrheit der Infektionen, die durch das feline Corona-Virus (FCoV) bei Katzen verursacht werden, ist relativ harmlos und reicht von subklinischen Formen bis hin zu leichtem Durchfall. Etwa 5% bis 10% der mit FCoV infizierten Katzen entwickeln jedoch aufgrund der Veränderung des viralen Tropismus zu Makrophagen (von Monozyten, einer Unterpopulation weißer Blutkörperchen, differenzierte Zellen) im Darmepithel schwerwiegendere Infektionen. In solchen Fällen entwickeln Katzen eine häufig tödliche systemische Erkrankung, die durch eine Peritonitis namens feline infektiöse Peritonitis (FIP) gekennzeichnet ist. Der Schweregrad der FIP ist mit einer übertriebenen Immunantwort verbunden, da die Produktion von Antikörpern, statt zu schützen, die Schwere der Erkrankung erhöht. Die Veränderung des FCoV-Zelltropismus ist hauptsächlich zurückzuführen auf virale Faktoren, wie genetische Mutationen, aber auch auf wirtsbezogene Faktoren, wie die Unfähigkeit, eine adäquate zelluläre Immunantwort aufzubauen. Diese beiden pathologischen Typen unterscheiden sich in ihrem Zelltropismus, klinischem Erscheinungsbild und ihrer Prognose¹⁴. Da Antikörper-induzierende Impfstoffe für FIP kontraproduktiv sind, wurde ein Impfstoff zur nasalen Verabreichung hergestellt, welches die Schleimhaut-IgAs stimuliert und die Immunantwort auf die oberen Atemwege und den Magen-Darm-Trakt begrenzt. Dieser Impfstoff war jedoch nur schützend, wenn er vor dem Kontakt mit FCoV verabreicht wurde, welches sich in Gebieten, in denen die Krankheit endemisch ist, als äußerst schwierig erweist.

Das Nerz-Coronavirus (MCoV-1) ist mit dem Frettchen-Coronavirus (FRCoV) genetisch verwandt. MCoV-1 ist für die katarrhalische Nerz-Gastroenteritis verantwortlich, die jüngere Tiere befällt und eine hohe Morbidität, aber eine niedrige Mortalität verursacht. FRCoV ist der ätiologische Erreger der katarrhalischen epizootischen Enteritis und weist wie FeCoV zwei Biotypen auf: 1) enterisches Frettchen-Coronavirus (FRECV), das mit einer ansteckenden Durchfallerkrankung assoziiert ist, und 2) systemisches Frettchen-Coronavirus (FRSCV), das für eine systemische Frettchen-Krankheit ähnlich wie FIP bei Katzen verantwortlich ist.

Das Bovine Coronavirus (BCoV) wurde 1973 in den USA identifiziert und ist bei Rindern für drei klinische Syndrome unterschiedlicher Schwere verantwortlich, nämlich Kälberdurchfall, Winterruhr (beides Magen-Darm-Erkrankungen) und Rinder-Atemwegserkrankungen. Diese können mit anderen bakteriellen oder viralen Infektionserregern verbunden sein oder nicht. Da sich Kälber in den ersten Lebensstagen anstecken können, wird der Immunschutz entweder durch die Impfung der Mütter während der Trächtigkeit erreicht, die eine Übertragung der passiven Immunität während der Kolostrumaufnahme ermöglicht, oder durch intranasale Impfung der Kälber mit abgeschwächten Impfstoffen am ersten Tag des Lebens erlangt.

BCoV ist damit ein paradigmatisches Beispiel für die Fähigkeit der Coronaviren, verschiedene Wirte zu infizieren. Die hohe Ähnlichkeit im Genom (96%) von BCoV mit dem humanen Coronavirus HCoV-OC43 deutet auf eine weit zurückliegende zoonotische Übertragung von BCoV auf den Menschen hin. Die molekulare Analyse der beiden Viren ergab, dass der erste gemeinsame Vorfahre um 1890 auftrat¹⁵, was zeitlich mit einer Pandemie von Atemwegserkrankungen beim Menschen zusammenfiel.

BCoV ist nicht nur mit HCoV-OC43 verwandt, das beim Menschen Verdauungs- und Atemwegserkrankungen verursacht, sondern auch mit PHEV (Porcines Hämagglutinations-Enzephalomyelitis-Virus), Pferde-Coronavirus (ECoV) und Hunde-Atemwegs-Coronavirus (CRCoV).

Schweine sind anfällige Wirte für sechs verschiedene Coronaviren, die Darm- und Atemwegserkrankungen verursachen. Von diesen erzeugen das, von Schweinen übertragbare, Gastroenteritis-Virus (TGEV), das porcine epidemische Durchfallvirus (PEDV), das Schweine-Akut-Diarrhoe-Syndrom-Virus (SADSV) und das Schweine-Deltacoronavirus (PDCoV) bei Schweinen unterschiedlich schwere Darmerkrankungen. Der Nachweis von Antikörpern gegen TGEV bei mehreren Arten von Wild- und Hausraubtieren, darunter Hunde und Katzen, deutet darauf hin, dass auch diese anfällig für eine Infektion für dieses Coronavirus sind. PEDV verursacht wässrigen Durchfall, Erbrechen, Anorexie und Dehydratation bei Ferkeln, die jünger als 2 Wochen sind. Aus diesem Grund wird bei trächtigen Sauen häufig eine Impfung durchgeführt, um die Ferkel über das Kolostrum zu immunisieren. Das porcine respiratorische Coronavirus (PRCoV) erschien nach dem TGEV durch genetische Deletionen im Gen, das das S-Protein im enterischen Virus kodiert. Verursacht wurde eine Verschiebung des enterischen Tropismus zu einem fast ausschließlich respiratorischen Tropismus und Übertragungsmuster¹⁶. PRCoV besitzt ebenfalls eine hohe genetische Ähnlichkeit mit dem CCoV und FCoV¹⁷. Die Schweine-Deltacoronaviren (PDCoV) sind wie das PEDV und SADSV Erreger neu auftretender Krankheiten. Das hämagglutinierende Enzephalomyelitis-Virus (PHEV) verursacht bei neugeborenen Ferkeln normalerweise Erbrechen und eine schwächende Erkrankung und/oder Enzephalitis.

Obwohl möglicherweise mehrere Wildvögel zur Aufrechterhaltung des Virus in der Umwelt beitragen, bleibt das Huhn der natürliche Wirt des Virus der infektiösen Bronchitis (IBV, das erste identifizierte tierische Coronavirus). Infektiöse Bronchitis gilt aufgrund ihrer Auswirkungen auf die Sterblichkeit, das Tierwachstum und den nationalen und internationalen Handel als eine der besorgniserregendsten Vogelkrankheiten. Dieses Coronavirus verursacht Atemwegs- und Nierenerkrankungen, beeinträchtigt gegebenenfalls aber auch den Fortpflanzungstrakt von Hühnern. Wie andere Coronaviren verfügt IBV aufgrund häufiger Vorkommen von Mutationen und Rekombinationen über eine schnelle Fähigkeit zur Verbreitung und genetischen Veränderung. Gegenwärtig sind inaktivierte, attenuierte und rekombinante Impfstoffe gegen IBV erhältlich. Inaktivierte Impfstoffe induzieren wie bei vielen anderen Krankheiten eine schwache Antikörper-vermittelte Immunantwort, die mehrere Impfdosen erfordert. Die modifizierten Lebendimpfstoffe mit den gängigsten Stämmen werden über das Trinkwasser oder über Sprühgeräte verabreicht, wobei die Aufnahme während der Federpflege (Pflege) erfolgt und in den ersten Tagen bis zur ersten Lebenswoche verabreicht werden. Die Wiederholungsimpfung hängt von der durchschnittlichen Lebensdauer der Tiere ab. Das Truthahn-Coronavirus (TCoV) ist dem IBV genetisch sehr ähnlich, obwohl es als neue Virusart gilt¹⁸.

Die enge genetische Verwandtschaft zwischen Coronaviren verschiedener Tierarten wird nicht nur ihre Evolutionsgeschichte neu dargestellt (indem man beispielsweise herausfand, dass sich BCoV aus einem Maus-Coronavirus entwickelt hat), sondern zeigt auch die Fähigkeit einiger Coronaviren (wie TGEV), die Speziesbarriere zu überwinden und mehrere Arten infizieren zu können (Abbildung 7). Zurückzuführen ist dies wahrscheinlich auf die dynamischen Interaktionen mit seinen Wirten und die Wirksamkeit von Coronaviren. Seit der Identifizierung von SARS-CoV und

MERS-CoV19 ist die Zahl der Coronavirus-Reservoir-Arten aktiv gestiegen, wobei der Schwerpunkt auf verschiedenen Fledermausarten liegt. Erst kürzlich, im Jahr 2020, wurden bei Fledermäusen, die in Myanmar (Südostasien) gefangen wurden, sechs neue Coronaviren identifiziert, die keine Verbindung zu SARS, MERS oder COVID-19 aufweisen.

Obwohl zahlreiche Coronaviren von Haus- und Wildtierarten identifiziert wurden, sind viele der Infektionen, die sie verursachen, subklinisch, verlaufen ohne das Auftreten klinischer Symptome oder Anzeichen und bleiben daher unbemerkt.

Die häufigsten durch Coronaviren verursachten Erkrankungen beim Menschen sind Erkältungen²⁰. In der Weltbevölkerung zirkulieren mehrere Coronaviren, die leichte Infektionen der oberen Atemwege verursachen (HCoV-229E21, HCoV-HKU122, HCoV-NL63 und HCoV-OC4323). Seltener können dieselben Coronaviren auch die unteren Atemwege infizieren und Bronchopneumonien und Lungenentzündungen verursachen.

Im Gegensatz dazu verursachen andere Coronaviren wie SARS, MERS und COVID-19 beim Menschen akute Atemwegssyndrome.

Obwohl Coronavirus-Infektionen am häufigsten Atemwegs- und/oder Magen-Darm-Erkrankungen verursachen, können einige Coronaviren auch Fortpflanzungskrankheiten, Polyserositis (Entzündung der serösen Membranen), Sialodacryoadenitis (Entzündung der Speicheldrüsen und Tränenrüsen), Hepatitis (Entzündung der Leber), Enzephalomyelitis und Nephritis (Nierenentzündung) bei Menschen und Tieren auslösen.

VIRUS	Abkürzung	Gruppe	Art der Erkrankung
Haustierkrankheiten			
Übertragbares Gastroenteritis-Virus	TGEV	α-CoVs	Enterisch
Schweine-Atemwegs-Coronavirus	PRCoV	α-CoVs	Respiratorisch
Porcines epidemisches Durchfallvirus	PEDV	α-CoVs	Enterisch
Porcines hämagglutinierendes Enzephalomyelitis-Virus	HEV	β-CoVs	Enterisch und neurologisch
Rinder-Coronavirus	BCoV	β-CoVs	Enterisch und respiratorisch
Equines Coronavirus	ECoV	β-CoVs	Enterisch
Infektiöses Bronchitis-Virus	IBV	γ-CoVs	Respiratorisch
Truthahn Coronavirus	TCoV	γ-CoVs	Enterisch
Schweine-Coronavirus HKU15	PorCoV HKU15	δ-CoVs	Enterisch

Hunde-Coronavirus	CCov	δ -CoV _s	Enterisch
Atemwegs-Coronavirus bei Hunden	CRCov	β -CoV _s	Respiratorisch
Katzen-Coronavirus	FeCoV	α -CoV _s	Enterisch und systemisch (Peritonitis)
Wildtier Viren			
Hipposideros Fledermaus Coronavirus HKU10	Hi-BatCoV HKU10	α -CoV _s	Asymptomatisch
Miniopterus Fledermaus Coronavirus 1A	Mi-BatCoV 1A	α -CoV _s	Asymptomatisch
Miniopterus Fledermaus Coronavirus 1B	Mi-BatCoV 1B	α -CoV _s	Asymptomatisch
Miniopterus Fledermaus Coronavirus HKU	Mi-BatCoV HK	α -CoV _s	Asymptomatisch
Miniopterus Fledermaus Coronavirus HKU8	Mi-BatCoV HKU8	α -CoV _s	Asymptomatisch
Myotis Fledermaus Coronavirus HKU6	My-BatCoV HKU6	α -CoV _s	Asymptomatisch
Rhinolophus Fledermaus Coronavirus HKU2	Rh-BatCoV HKU2	α -CoV _s	Asymptomatisch
Rousettus Fledermaus Coronavirus HKU10	Ro-BatCoV HKU10	α -CoV _s	Asymptomatisch
Scotophilus Fledermaus Coronavirus 512	Sc-BatCoV 512	α -CoV _s	Asymptomatisch
Rousettus Fledermaus Coronavirus HKU9	Ro-BatCoV HKU9	β -CoV _s	Asymptomatisch
Maus-Hepatitis-Virus	MHV	β -CoV _s	Leber; Enterisch; Nieren; Enzephalisch
SARS-assoziiertes Palmzibet-Coronavirus	SARSr-CiCoV	β -CoV _s	Unbekannt
SARS-assoziiertes Rhinolophus-Fledermaus-Coronavirus	SARSr-Rh-BatCoV HKU3	β -CoV _s	Asymptomatisch
Zobelantilope Coronavirus	Antelope CoV	β -CoV _s	Unbekannt
Neoromicia capensis Fledermaus-Coronavirus	NeoCoV	β -CoV _s	Unbekannt
Dromedar-Kamel-Coronavirus VAE- HKU23	DcCoV UAE-HKU23	β -CoV _s	Unbekannt
Europäisches Igel-Coronavirus	ErinaceousCoV	β -CoV _s	Unbekannt
Nerz-Coronavirus 1	MCoV-1	α -CoV _s	Enterisch
Frettchen-Coronavirus*	FRCov	α -CoV _s	Enterisch
Große Tümmler CoV (BdCoV) HKU22	BdCoV HKU22	γ -CoV _s	Unbekannt
Weißwal-Coronavirus SW1	BWCoV SW1	γ -CoV _s	Unbekannt

Bulbul-Coronavirus HKU11	BuCoV HKU11	δ -CoVs	Unbekannt
Gemeines Teichhuhn-Coronavirus HKU21	CMCoV HKU21	δ -CoVs	Unbekannt
Elster-Robin-Coronavirus HKU18	MRCoV HKU18	δ -CoVs	Unbekannt
Munia-Coronavirus HKU13	MuCoV HKU13	δ -CoVs	Unbekannt
Nachtreiher Coronavirus	NH HKU19	δ -CoVs	Unbekannt
Spatz-Coronavirus HKU17	SpCoV HKU17	δ -CoVs	Unbekannt
Soor-Coronavirus KHU12	ThCoV HKU12	δ -CoVs	Unbekannt
White-Eye-Coronavirus HKU16			
Pfeifente Coronavirus HKU20	WiCoV HKU20	δ -CoVs	Unbekannt
MENSCHLICHE VIREN	HCoV-229E	α -CoVs	Leichte Atemwegserkrankung der oberen Atemwege. Bei älteren und immungeschwächten Menschen können Lungenentzündung auftreten.
Menschliches Coronavirus NL63	HCoV-NL63	α -CoVs	Leichte Atemwegserkrankung der oberen Atemwege. Bei älteren und immungeschwächten Menschen können Lungenentzündung auftreten.
Menschliches Coronavirus 229E	HCoV-229E	α -CoVs	Leichte Atemwegserkrankung der oberen Atemwege. Bei älteren und immungeschwächten Menschen können Lungenentzündung auftreten.
Humanes enterisches Coronavirus 4408	HCoV-4408	β -CoVs	Leichte bis mittelschwere Darmerkrankung bei den meisten Infizierten.
Menschliches Coronavirus OC43	HCoV-OC43	β -CoVs	Leichte Atemwegserkrankung der oberen Atemwege. Bei älteren und immungeschwächten Menschen können Lungenentzündung auftreten.
Menschliches Coronavirus HKU1	HCoV-HKU1	β -CoVs	Leichte Atemwegserkrankung der oberen Atemwege. Bei älteren und immungeschwächten Menschen können Lungenentzündung auftreten.
Schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus	SARS-CoV	β -CoVs	Akute Atemwegserkrankung bei einem Teil der Infizierten.
Nahost-Atemwegssyndrom Coronavirus	MERS-CoV	β -CoVs	Akute Atemwegserkrankung bei einem Teil der Infizierten.
Schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus 2	SARS-CoV-2	β -CoVs	Akute Atemwegserkrankung bei einem Teil der Infizierten.

α -CoVs-*alphacoronavirus*; β -CoVs-*betacoronavirus*; δ -CoVs-*deltacoronavirus*; γ -CoVs-*gammacoronavirus*

*als einheimische Art betrachtet

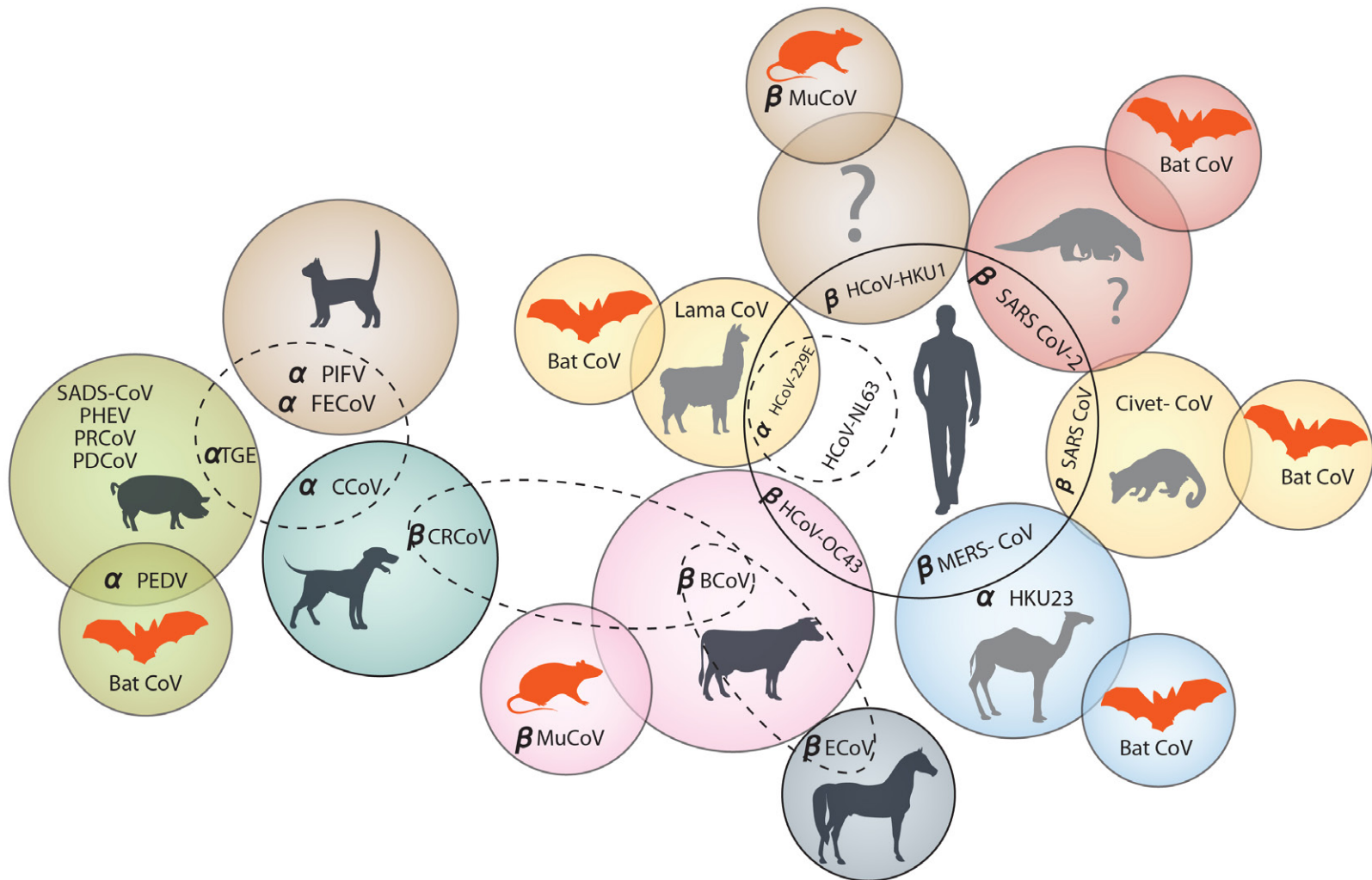


Abb. 7 – Illustratives Diagramm der Übertragungsketten von Fledermaus- und Nagetier-Coronaviren (Reservoir-Wirte, orange dargestellt) auf anfällige Wirte (schwarz dargestellt) durch Zwischenarten (grau dargestellt). Gepunktete Kreise gruppieren die Coronaviren verschiedener Tierarten nach engen genetischen Verwandtschaften. Angepasst von Duarte et al. 2020²⁴.

2.4. CORONAVIREN UND DER ONE HEALTH-ANSATZ

Das Konzept von One Health erkennt die enge Verbindung zwischen der Tiergesundheit, menschlicher Gesundheit und Umwelt an. Es basiert auf der multisektoralen und transdisziplinären Zusammenarbeit von Fachleuten aus verschiedenen, aber miteinander verbundenen Bereichen der Gesundheit des Menschen, der Tiere und Umwelt mit dem Ziel, zoonotische Infektionskrankheiten zu kontrollieren und zu verhindern. Die Notwendigkeit, diesem Ansatz zu folgen, ergab sich aus den, im Zusammenhang mit der COVID-19-Pandemie auftretenden, Herausforderungen für die öffentliche Gesundheit und die Weltwirtschaft. Die Situation, von der angenommen wird, dass sie Ende 2019 auf dem Markt in Wuhan, China, entstand, war sinnbildlich dafür, wie leicht Zoonosekrankheiten entstehen und sich schnell auf globaler Ebene ausbreiten können.

Der enge Kontakt zwischen dem Menschen und exotischen Tierarten und die daraus resultierende Übertragung von Krankheiten zwischen den Arten zieht derzeit katastrophale Folgen nach sich. Dies ist zeigt, wie wichtig es ist, die Beziehung zwischen dem Menschen und der Natur zu verändern, um das Risiko zukünftiger Krankheitsausbrüche und weiterer Todesfälle zu mindern. Die Analyse der potenziellen Übertragungen zwischen den Arten (Zoonoserisiko) und die Entwicklung von Vorhersagemodellen für neu auftretende Viruserkrankungen sowie spezifische Überwachungs- und Überwachungsprogramme ermöglichen uns mit hoher Wahrscheinlichkeit, neue Epidemien zu antizipieren und schnelle Präventiv- oder Notfallmaßnahmen ergreifen zu können.

2.5. ÜBERTRAGUNG VON SARS-COV-2

Die Übertragung von SARS-CoV-2 erfolgt durch die Verbreitung virushaltiger Atemtröpfchen, die durch Husten, Niesen und sogar Sprechen entstehen. Diese Tröpfchen können eingeatmet werden oder auf den Schleimhäuten (in Mund, Nase oder Augen) von nahestehenden Personen landen, wodurch sich das Virus und damit die Infektion verbreitet²⁵. Wenn Viren auf inerten Oberflächen in der Nähe landen, werden diese außerdem kontaminiert. Das Übertragungspotential von Infektionsträger (Materialien, die wahrscheinlich Infektionen übertragen) ist ungewiss, da nicht klar ist, wie lange das Virus auf verschiedenen Oberflächen aktiv bleibt. Aufgrund ihrer Größe unterliegen die



*Bei COVID-19-Patient*innen kann sich die Infektion der unteren Atemwege zu einer interstitiellen Pneumonie entwickeln. In diesen Fällen wird das Gewebe und der Raum um die Lungenbläschen (interstitieller Raum), der das Alveolarepithel, das Lungenkapillarendothel, die Basalmembran sowie perivaskuläres und perilymphatisches Gewebe umfasst, mit SARS-CoV-2 infiziert. Die durch die Immunreaktion des Wirts hervorgerufene Entzündung und die Zellapoptose (die auftritt, wenn Viruspartikel aus den Alveolarzellen freigesetzt werden) führen zu einer diffusen Alveolarschädigung. Versuche, die Schäden zu heilen, führen zu einer faserigen Vernarbung in den alveolären und interstitiellen Räumen. Dies beeinträchtigt die Wirksamkeit des Gasaustauschs und die Elastizität der Lunge¹².*



Ein verzögerter unregulierter Zytokinsturm kann für die plötzliche Verschlechterung des Zustandes eines COVID-19-Patienten verantwortlich sein, der sich bis dahin anscheinend gut erholte. Dies tritt häufig zwischen dem 7. und 10. Tag auf, während einer erhöhten Immunantwort auf die Infektion^{13,14}.

Tröpfchen der schnellen Wirkung der Schwerkraft, sodass ihre Reichweite relativ gering ist (2 Meter). Unter bestimmten Bedingungen wie Druck, hoher Temperatur und reduzierter Luftfeuchtigkeit können Tröpfchen jedoch in viel kleinere Partikel, sogenannte „Aerosole“, aufgeteilt werden. Aufgrund ihrer geringeren Größe ist die Antriebskraft (wie beim Husten oder Niesen) größer als die Schwerkraft, sodass Aerosole länger in der Luft bleiben und längere Strecken zurücklegen können. In Umgebungen mit engem und längerem Kontakt mit COVID-19-positiven Patient*innen, die sich einem aerosolerzeugenden Verfahren unterziehen (z. B. invasive oder nicht-invasive Beatmungsgeräte, Bronchoskopien), ist das Übertragungs- und Infektionsrisiko besonders hoch.

Wie bei der Influenza kommt es bei SARS-CoV-2 häufig zu einer Übertragung von Mensch zu Mensch, bevor die Symptome auftreten. Die asymptomatische Periode bei Influenza ist jedoch kürzer, nur 1 oder 2 Tage. Die Inkubationszeit der SARS-CoV-2-Infektion liegt derzeit schätzungsweise im Durchschnitt bei etwa 5 bis 6 Tage²⁶. Die maximale Infektiosität (d. h. der Zeitpunkt der maximalen Übertragung) ist noch ungewiss, da die meisten Studien die Viruslasten (in diesem speziellen Fall im Gewebe vorhandene Virusmenge) erst nach Auftreten der Symptome messen und den Peak durch Extrapolation mit mathematischen Modellen schätzen. Wir wissen jedoch, dass sich ein Großteil der Infektionen während dieser Inkubationsphase überträgt, bevor Symptome entwickelt werden und somit der Mensch sich seiner Ansteckung bewusst wird. Darüber hinaus bleiben bei einer beträchtlichen Anzahl von Menschen, die mit SARS-CoV-2 infiziert sind, die Entwicklung der Symptome aus. Sie werden allgemein als „asymptomatische Träger“ bezeichnet und können das Virus während des gesamten Infektionsverlaufs übertragen, wenn sie nicht identifiziert und unter Quarantäne gestellt werden.

2.6. KLINISCHE ANZEIGEN UND SYMPTOME EINER SARS-COV-2-INFektion

SARS-CoV-2 infiziert charakteristischerweise Zellen der oberen und unteren Atemwege. Es infiziert jedoch auch andere Zellen, was zur Entwicklung unterschiedlicher Erkrankungen führt.

Der klinische Verlauf von COVID-19 hängt von mehreren Faktoren ab, einschließlich der Menge der eingeatmeten Viruspartikel, d. h. der infektiösen Dosis, welche die Person trifft. Wenn der Wirt nur wenigen Viruspartikeln ausgesetzt ist (d. h. bei einer geringen infektiösen Dosis), können die Zilien in den Zellen der Nasen- und Kehlkopfgrube sie weg „fegen“ und mit Schleim umgeben. Durch Inaktivierung und Eliminierung des Virus bleibt die Infektion lokalisiert und kontrolliert, was nur zur Entwicklung von Husten und/oder Geruchs- und Geschmacksstörungen führt, ohne sich auf die unteren Atemwege auszubreiten. Wenn die Infektionsdosis jedoch hoch ist²⁷ oder sich die Infektion auf benachbarte Gewebe ausbreitet, kann das Virus die Lunge erreichen und eine schwere interstitielle Pneumonie auslösen, die die Atemfunktion beeinträchtigt. Eine weitere Ausbreitung über die Lunge hinaus resultiert möglicherweise in einer systemischen Infektion, die wiederum zu Multiorganversagen führen kann.



Wie hoch ist die Übertragungsrate von COVID-19?

Die Übertragungsrate eines Virus wird anhand der „R0“ oder „Grundreproduktionszahl“ gemessen. Dies ist die durchschnittliche Anzahl von Personen, auf die eine infizierte Person die Infektion überträgt, vorausgesetzt, es wurden keine Kontrollmaßnahmen ergriffen und jede*r ist für das Virus anfällig.

Mathematisch bedeutet $R_0=1$, dass jede infizierte Person eine andere Person ansteckt. Wenn R_0 größer als 1 ist ($R_0>1$), steigt die Zahl der infizierten Personen exponentiell an, was in einer Epidemie gipfelt.

Im Verlauf der COVID-19-Pandemie ist es nützlich, die Trends und Verläufe des R_0 zu verstehen, statt den R_0 nur als statisches Maß zu betrachten. Dies wird als Rt (R_0 in der Zeit oder Ansteckungsgeschwindigkeit in der Zeit) bezeichnet. Die nationalen Gesundheitsdienste versuchen informiert zu bleiben, wie sich diese Geschwindigkeit wöchentlich ändert, um die Wirksamkeit lokaler oder nationaler Maßnahmen zur Infektionsprävention zu bewerten. Außerdem um die Auswirkungen einer Lockerung dieser Maßnahmen einzuschätzen, obwohl jede Änderung mindestens zwei Wochen dauern kann^{3,4} bis sich der zu beachtende Rt-Wert sich entsprechende ändert.

Was sind die häufigsten Anzeichen und Symptome von COVID-19?

Als häufigste Symptome werden Fieber, Husten und Müdigkeit genannt. Es gibt jedoch erhebliche Unterschiede in der Ausprägung dieser Symptome zwischen einzelnen Personen und zwischen verschiedenen Ländern. Eine Metaanalyse von 148 Studien aus 9 Ländern ergab beispielsweise, dass Fieber zwar das häufigste Symptom insgesamt ist und dass es bei 78% aller, in dieser Studie eingeschlossenen, COVID-19-infizierten Patient*innen gemeldet wurde. Jedoch meldeten dies nur 32% der Patient*innen in Korea, während in Singapur 83% der Patient*innen diese Symptome beschrieben. Diese Verteilung spiegelt die Variationen der „hauptsächlichen“ COVID-19-Symptome wider, die in verschiedenen Ländern veröffentlicht wurden. Während in Portugal die Warnzeichen Fieber, Husten und Atembeschwerden sind, sind dies in Großbritannien Fieber, Husten sowie Geschmacks- und Geruchsveränderungen. Es wird auch erwartet, dass sich die häufigsten Anzeichen und Symptome ändern, wenn das Virus verschiedene Altersgruppen infiziert und sie eine gewisse Immunität entwickeln. Massenimmunität erzeugt selektiven Druck auf das Virus, welches zum Auftreten von Stämmen mit unterschiedlichen Eigenschaften führt.

Betrifft COVID-19 auch verschiedene Altersgruppen?

Kinder scheinen weniger betroffen zu sein als Erwachsene und entwickeln normalerweise entweder leichte Erkrankungen oder sind asymptomatisch. Ältere Menschen hingegen sind besonders empfindlich und entwickeln oft schwerere klinische Zustände. Dies wird auf die größere Zahl von ACE2-Rezeptoren, die mit zunehmendem Alter zunehmen, das häufigere Auftreten von Begleiterkrankungen und die verminderte Stärke des Immunsystems zurückgeführt. Die Sterblichkeitsrate ist auch direkt proportional zum Alter. Bei Kindern, die sich entweder mit SARS-CoV2 infiziert haben oder Kontakt zu einer Person hatten, die infiziert war, wurde jedoch ein multisystemisches entzündliches Syndrom (MIS-C)⁵ festgestellt. Dieses potenziell tödliche Syndrom ist durch eine generalisierte Entzündung mehrerer Organe gekennzeichnet (einschließlich Herz, Lunge, Nieren, Gehirn, Haut, Augen oder Magen-Darm-Organen). Das Erscheinungsbild und die Symptome unterscheiden sich zu anderen seltenen pädiatrischen Erkrankungen, wie dem Kawasaki-Schocksyndrom (KDSS)⁶.

Weshalb verläuft die Krankheit bei manchen Menschen schwerwiegender und bei anderen milder?

Mehrere Faktoren tragen zur Schwere des klinischen Zustands einer Person bei. Neben dem Alter sind Lungenerkrankungen wie chronisch obstruktive Erkrankungen, Asthma oder Emphyse, welche die Lunge schwächen und das Fortschreiten von Infektionen begünstigen. Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Bluthochdruck und Fettleibigkeit stellen weitere Risikofaktoren dar. Andere individuelle Faktoren wurden identifiziert, wie einige Variationen in den ACE2-, TMPRSS2-, HLA-, CD147-, MIF-, IFNG- und IL6-Genen, die für die Sterblichkeit scheinbar gesunder junger Menschen und die notorische Resistenz einiger älterer Menschen verantwortlich sein könnten⁷.



Warnzeichen eines multisystemischen entzündlichen Syndroms bei Kindern (MIS-C) sind: Fieber (>38 °C) für 24 Stunden oder länger, Bauchschmerzen, Durchfall oder Erbrechen, Nackenschmerzen, Hautausschlag oder Veränderungen der Hautfarbe, Rötung der Augen, Müdigkeit, Atembeschwerden, Schmerzen oder Druck in der Brust, Verwirrtheit, Unfähigkeit, wach zu bleiben oder aufzuwachen, bläuliche Lippen oder Gesicht¹⁵.



*Erst kürzlich verglich eine, in Großbritannien durchgeführte, Studie die Genome von mehr als 2.000 Menschen, die schwere Formen von COVID-19 mit Atemversagen entwickelten, mit dem Genom von Menschen, die leichte Formen entwickelten. Folglich wurden genetische Varianten in der Bevölkerung identifiziert, die mit schweren Krankheitsformen assoziiert sind. Diese Varianten wurden auf den Chromosomen 12, 19 und 21 kartiert und beeinflussen die Expression des Tyrosinkinase-2-Gens (TYK2), des Dipeptidyl-Peptidase-9-Gens (DPP9), des IFNAR2-Gens, das für Interferon kodiert und einer Reihe von Genen kodierend für antivirale Restriktionsenzymaktivatoren (OAS1, OAS2, OAS3). Es wurde ein kausaler Zusammenhang zwischen der niedrigen IFNAR2-Expression und der hohen TYK2-Expression und lebensbedrohlichen Formen der COVID-Pneumonitis bei COVID-19-Patient*innen gefunden. Diese Ergebnisse zeigten neue Möglichkeiten für die Entwicklung personalisierter Therapien auf, die auf den genetischen Code einer Patientin/eines Patienten abzielen, um ihre/seine Immunantwort anzupassen und das Fortschreiten der Krankheit zu verhindern¹².*

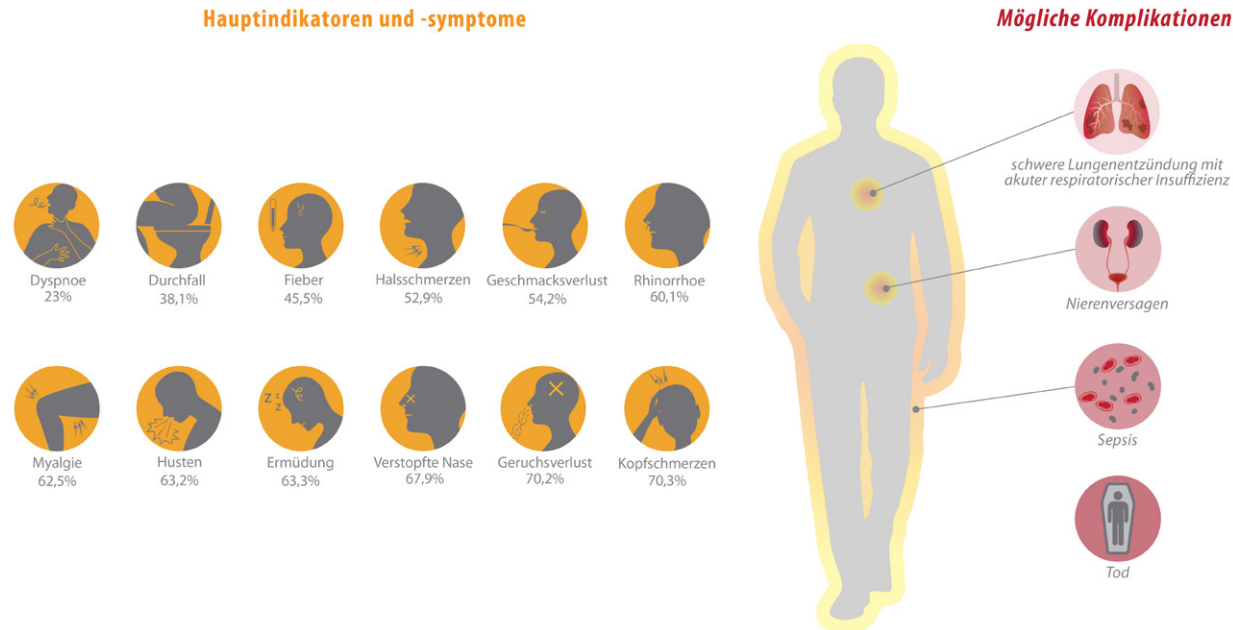


Abb. 8 – Präsentation und Komplikationen von COVID-19 bei 24.410 Patient*innen. Angepasst von Grant et al. 2020³⁰.



Wie lange ist die Inkubationszeit (zwischen Infektion und Auftreten der Symptome) von COVID-19?

Die durchschnittliche Zeit zwischen der Infektion mit dem Virus und dem Auftreten von Symptomen beträgt 5 Tage, kann aber bis zu 14 Tage dauern⁸. Aus diesem Grund beträgt die derzeitige Quarantäne- bzw. Isolationsfrist 14 Tage (die Zeit, die für das Verstreichen der Inkubationszeit und der symptomatischen Krankheitsphase erforderlich ist). Einige Studien haben jedoch bei einigen Menschen eine längere Inkubationszeit beschrieben.

In welchem Stadium der SARS-CoV-2-Infektion kann eine Übertragung auf andere Individuen erfolgen?

Die Mehrzahl der Übertragungen erfolgt vor dem Auftreten der Symptome (60%)⁹. Das Übertragungspotenzial besteht während des gesamten Krankheitsverlaufs. Das Vorkommen viraler RNA wurde mehr als 20 Tage nach dem Einsetzen der Symptom, vor allem im Darmtrakt, nachgewiesen. Dies kann auch nach dem Abklingen der Symptome auf eine mögliche Übertragung hinweisen. Ungewiss bleibt, ob das Vorhandensein von RNA mit einer Infektion korreliert¹⁰, angesichts der im Abschnitt 2.2 genannten Einschränkungen.

Wie aggressiv ist COVID-19 für die Allgemeinbevölkerung?

Die Daten deuten darauf hin, dass 80% der SARS-CoV-2-Infektionen asymptomatisch oder mild verlaufen (und daher zu Hause behandelt werden können), 15% schwere Infektionen (die einen Krankenhausaufenthalt zur Sauerstoffverabreichung erfordern) und 5% kritische Infektionen (die eine mechanische Beatmung erfordern) auslösen.

Wie entstehen SARS-CoV-2-Varianten?

Alcune mutazioni possono compromettere la capacità dei virus di replicarsi e/o passare da un ospite all'altro, ma le varianti virali con tali mutazioni svantaggiose vengono eliminate. Einige Mutationen können die Fähigkeit der Viren beeinträchtigen, sich zu replizieren und/oder von Wirt zu Wirt zu gelangen. Virusvarianten mit solchen schädlichen Mutationen werden jedoch schnell aus der Viruspopulation eliminiert. Gelegentlich treten vorteilhafte Mutationen auf, die der neuen Variante eine größere Fähigkeit zur Replikation, Übertragung und Umgehung des Immunsystems des Wirts verleihen. Diese Varianten unterliegen einer positiven Selektion und werden daher gegenüber den anderen Varianten dominant.

Die Vielfalt der klinischen Erscheinungsformen der SARS-CoV-2-Infektion ist auf verschiedene Faktoren zurückzuführen (Abbildung 8): die infektiöse Dosis, der ein Individuum ausgesetzt ist; die Stärke der Immunantwort (vermindert mit dem Alter und dem Vorhandensein von Begleiterkrankungen); frühere Infektionen mit anderen Erregern, welche die unspezifische Immunabwehr stärkten²⁸.

Zu den vielen Symptomen und Anzeichen, die mit COVID-19 verbunden sind, gehören Fieber, Husten, Kurzatmigkeit (Dyspnoe), Kopfschmerzen, Muskel- und Gliederschmerzen, Schüttelfrost, Geruchs- und Geschmacksveränderungen oder -verlust, Halsschmerzen, Heiserkeit, Nasennebenhöhlenentzündung, Verstopfung, Übelkeit oder Erbrechen, Durchfall und neurologische Komplikationen.

Eine übermäßige Immunantwort ist mit schweren Fällen von SARS-CoV-2 verbunden. Der, durch die Infektion ausgelöste, Zytokin-Sturm induziert schwere Entzündungen, die zu akutem Atemnotsyndrom, Gerinnung und Multiorgandysfunktion führen können. Er wurde auch mit fibrotischen Reaktionen in Verbindung gebracht, die zu langfristigen Lungenschäden beitragen.

Kinder sind im Allgemeinen resistenter gegen die Krankheit als Erwachsene und entwickeln oft asymptomatische Infektionen. Im Zusammenhang mit SARS-CoV-2 wurden jedoch Fälle von multisystemischem Syndrom bei Kindern (MIS-C) identifiziert²⁹.

2.7. AUSWIRKUNGEN VON COVID-19 AUF DIE ÖFFENTLICHE GESUNDHEIT

Seit der Identifizierung von COVID-19 gab es in den ersten 19 Monaten weltweit mehr als 4 Millionen Todesfälle^{31,32}. Unter den Personen, die sich von der Infektion erholt haben, die im Juni 2021 auf über 107 Millionen geschätzt wurden, wurden verschiedene Folgen identifiziert (z. B. neurologische, pulmonale, endokrine).

Die Geschwindigkeit, mit der sich SARS-CoV-2 in 213 Ländern verbreitet, spiegelt die aktuelle Globalisierung und Intensität des internationalen Transits wider. In der jüngeren Vergangenheit gab es jedoch auch andere Epidemien, die ebenfalls große globale Auswirkungen hatten, wie zum Beispiel das H1N1-Influenzavirus. Laut CDC (Centers for Disease Control and Prevention) verursachte das H1N1-Virus im ersten Jahr der Verbreitung seit seinem Auftreten im Jahr 2009 in Mexiko den Tod von schätzungsweise 151.700 bis 575.400 Menschen weltweit und betraf allein in den USA mehr als 60 Millionen infizierte Menschen.

Die Auswirkungen der nachfolgenden COVID-19-Wellen auf die natürliche Immunisierung der Weltbevölkerung sind noch unbekannt. Der geringe Anteil seropositiver Personen (2-6%) nach der ersten Krankheitswelle^{33,34} löste die anfängliche Erwartung aus, dass sich eine Gruppenimmunität schnell etablieren könnte. Sie würde zu einer fortschreitenden Verringerung der Zirkulation des Virus und folglich seiner Beseitigung beitragen.

Angesichts des geringen Anteils an seropositiven Menschen nach der ersten Welle, der unbekanntem Dauer der natürlichen erworbenen Immunität und der sehr hohen Zahl von Todesopfern, die durch unkontrollierte Masseninfektionen verursacht worden wären, konzentrieren sich die Bemühungen nun auf Impfprogramme zur Eindämmung der Pandemie.

Das virale S-Protein, das aufgrund seiner Exposition innerhalb der Virushülle am stärksten immunogen ist, ist eines der Proteine, die zur Entwicklung eines Impfstoffs gegen SARS-CoV-2 verwendet wurde. Aufgrund seiner Anfälligkeit für genetische Variationen, die zu Veränderungen der Struktur und des Verhaltens des Proteins führen³⁵, müssen die Impfstoffe jedoch an neue Varianten angepasst werden, wie dies bei den jährlichen Grippeimpfstoffen der Fall ist.

Tatsächlich wurde seit seiner Entstehung Ende 2019 weltweit eine wachsende Zahl von SARS-CoV-2-Varianten identifiziert. Einige haben die Ausgangsvarianten sehr schnell ersetzt, was ihren klaren genetischen Vorteil in Bezug auf die Übertragung demonstriert. Diese neuen Varianten haben auch zur Schwere der COVID-19-Pandemie beigetragen, da eine erhöhte Übertragbarkeit bei fehlender Massimmunität zu mehr Todesfällen führt. Es ist noch nicht klar, ob diese Varianten mit einer schwereren Erkrankung einhergehen.

Die Alpha-Variante (B.1.1.7), auch Kent-Variante genannt, wurde Ende 2020 erstmals in Großbritannien nachgewiesen. Sie trug eine Vielzahl von Mutationen, viele davon im Spike-Protein-kodierenden Gen. Diese Variante ist wesentlich infektiöser als andere Varianten (mit einer 50% höheren Übertragbarkeitsrate^{30,31}), wahrscheinlich aufgrund der N501Y-Mutation (was bedeutet, dass die Aminosäure N (Asparagin) in Position 501 des S-Proteins durch ein Y ersetzt wurde (Tyrosin)). Diese Aminosäuresubstitution erhöht die Bindungsstärke des Virus an den humanen ACE2-Rezeptor. Durch die leichtere und stärkere Bindung ist die Anzahl der Viruspartikel, die zur Infektion einer neuen Person erforderlich sind, viel geringer. Andere Mutationen umfassen die H69/V70-Deletion³⁶, die 144Y-Deletion und die N501Y-, A570D-, D614G- und P681H-Aminosäuresubstitutionen. Obwohl die Variante anfangs nicht mit schwereren COVID-Symptomen in Verbindung gebracht wurde, zeigen neuere Daten, dass eine Infektion mit der Alpha-Variante im Vergleich zu anderen Varianten mit einem erhöhten Sterberisiko verbunden sein könnte^{37,38}. Es verbreitete sich schnell in ganz Großbritannien und wurde Mitte Februar 2021 bereits in 70 Ländern entdeckt.

Die Beta-Variante (B.1.351), auch als südafrikanische Variante bekannt, wurde im Oktober 2020 in der Gemeinde Nelson Mandela Bay entdeckt und ist unabhängig von der Alpha-Variante entstanden. Sie wurde seitdem in mehr als 30 Ländern nachgewiesen. Ähnlich wie bei der britischen Variante ersetzte die Beta-Variante schnell andere SARS-CoV-2-Varianten in Südafrika. Es teilt einige Mutationen mit der Alpha-Variante³⁹, nämlich die N501Y-Mutation im Spike-Protein, trägt aber auch die E484K- und K417N-Mutationen, die die Bindung von Antikörpern an das Virus reduzieren können. Vorläufige Hinweise deuten darauf hin, dass der Moderna-mRNA-1273-Impfstoff gegen diese Variante möglicherweise weniger wirksam ist⁴⁰. Es gibt jedoch keine Beweise dafür, dass es tödlicher ist als die ursprünglichen Varianten.



Was haben die britischen, südafrikanischen und brasilianischen SARS-CoV-2-Varianten gemeinsam?

Eine Mutation, die zu einem Aminosäureaustausch von D (Aspartat) zu G (Glycin) an der Position 614 innerhalb des Spike-Proteins (D614G) führt, kommt sowohl Großbritannien als auch Südafrika vor. Diese Mutation verleiht den Varianten die Fähigkeit, sich schneller zu verbreiten als die vorherrschenden Viren¹¹, indem sie die Bindung an humane ACE2-Rezeptoren verstärken. Dies führt zu einer erhöhten Virusreplikation in primären humanen Epithelkulturen der Bronchien und der nasalen Atemwege und erhöhte in Hamster- und Frettchenmodellen der SARS-CoV-2-Infektion erheblich die Replikation und Übertragung des Virus¹⁰.

Welche Auswirkungen hat das Auftreten neuer Varianten auf den Impferfolg?

Impfstoffentwickler*innen evaluieren die Wirksamkeit ihrer Impfstoffe gegen die neuen SARS-CoV-2-Varianten. Die derzeit zugelassenen Impfstoffe scheinen relativ gut zu sein. Sie verleihen einen Schutz gegen die britische Variante. Jedoch scheint der Schutz der Impfstoffe Novavax, Johnson & Johnson und Oxford/AstraZeneca einen geringeren Effekt gegen die südafrikanische Variante zu haben^{12, 13}.

Bedeutung der Überwachung neuer Varianten?

Die vollständige Genomsequenzierung der kontinuierlich auftretenden SARS-CoV-2-Varianten ist von größter Bedeutung, um ihre Ausbreitung zu überwachen, die Diagnostiktechniken zu aktualisieren, Impfstoffe anzupassen und wirksame antivirale Medikamente zu entwickeln.

Wie entwickelt sich die Gruppenimmunität gegen SARS-CoV-2 weltweit?

Die Gruppen- (oder Herden-) Immunität entwickelt sich sehr langsam, wie die Ergebnisse serologischer Studien in mehreren Ländern zeigen. In Portugal wurde das Vorhandensein von Antikörpern bei etwa 3% der 2.302 Personen in der repräsentativen Stichprobe der Bevölkerung festgestellt durch eine Studie des National Institute of Health (INSA I.P.) zwischen 21. Mai und 8. Juli 2020. In Spanien waren 9,3% von 578 zwischen dem 28. März und 9. April 2020 getesteten Angehörigen der Gesundheitsberufe seropositiv. 4,8% von 2766 Teilnehmer*innen aus Genf, die zwischen dem 6. und 9. Mai 2020 getestet wurden, hatten Antikörper. 3,8% von 2.857 Blutspender*innen in Brasilien, die zwischen dem 14. und 27. April 2020 getestet wurden, waren seropositiv.

Eine kontinuierliche oder periodische Evaluierung der Populationsimmunität ist für ein besseres Verständnis der Herdenimmunität von grundlegender Bedeutung. Es ist jedoch noch unklar, wie lange die Immunität anhält und ob sie gegen neue Virusstämme wirksam ist.

Die Gamma-Variante (B.1.671.2 oder P1), auch bekannt als brasilianische Variante, wurde erstmals im Januar 2021 in Japan bei einer Gruppe brasilianischer Reisender nachgewiesen. Diese Variante weist 17 einzigartige Mutationen auf, darunter drei in der Rezeptorbindungsdomäne des Spike-Proteins (N501Y, E484K und K417N)^{41,42}. Es ist jetzt im brasilianischen Bundesstaat Amazonas weit verbreitet. Es gibt Hinweise, dass einige der Mutationen in der Gamma-Variante die Fähigkeit von Antikörpern (von einer natürlichen Infektion oder Impfung) beeinträchtigen können, das Virus zu erkennen und zu neutralisieren⁴³, dies muss aber noch durch zusätzliche Studien bestätigt werden.

Die Delta-Variante (B.1.617.2), auch als indische Variante bekannt, wurde erstmals im Oktober 2020 im indischen Bundesstaat Maharashtra identifiziert. Diese Variante hat sich seitdem in ganz Indien und in mehr als 96 weiteren Ländern verbreitet. Neben den Alpha-, Beta- und Gamma-Varianten wird sie von der WHO als Variant of Concern (VOC) eingestuft. Die Delta-Variante weist mehrere Mutationen auf, die verbunden sind mit der Verbesserung der Fähigkeit des Virus, sich an menschliche Zellen zu binden und einigen Immunreaktionen zu entgehen. In jüngerer Zeit ist eine Mutation dieser Variante namens "Delta plus" aufgetaucht, die globale Expert*innen beunruhigt.

Mehrere andere Varianten wurden entdeckt, wie unter anderem die Varianten Kappa (aus Indien) und Eta (aus Großbritannien). Es wird erwartet, dass sich SARS-CoV-2 durch die natürliche Selektion von Varianten, die der durch den Kontakt mit früheren Varianten und Impfstoffen induzierten Immunantwort entgehen, schnell weiterentwickeln wird.

3. DIAGNOSE UND VORBEUGENDE MAßNAHMEN GEGEN CORONAVIRUS-ERKRANKUNGEN

Wie bei den meisten anderen Infektionskrankheiten, die durch tierische Coronaviren verursacht werden, sind die Anzeichen und Symptome einer COVID-19-Infektion unspezifisch und daher müssen klinische Fälle durch diagnostische Tests bestätigt werden.

Die Labordiagnostik kann durch direkte und indirekte Methoden durchgeführt werden. Ersteres basiert auf dem Nachweis einiger Bestandteile des Virus (z. B. viraler RNA) durch molekulare Methoden wie die reverse Transkriptions-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) (Abbildung 9A) oder andere Methoden wie Mikroarrays, Loop-vermittelte isotherme Amplifikation (LAMP) und geclusterte, regelmäßig angeordnete kurze palindromische Wiederholungen (CRISPR).

Für den Nachweis anderer viraler Komponenten, wie Proteine, können auch ELISA- und Immunfluoreszenztechniken verwendet werden. Auch für SARS-CoV-2 sind Antigen-Schnelltests (Lateral-Flow-Gerät) auf dem Markt erhältlich. In mehreren Ländern durchgeführte Studien haben gezeigt, dass die Sensitivität und Spezifität dieser Tests unterschiedlich sind. Direkte Beobachtung des Virus durch Elektronenmikroskopie oder in Zellkultur durch Beobachtung der Morphologie der infizierten Zellen (zytopathogene Wirkung) sind ebenfalls anwendbare Techniken. Diese beiden Techniken können jedoch äußerst mühsam und zeitaufwändig sein und erfordern spezialisierte Labore (z. B. Labore der biologischen Sicherheitsstufe 3).

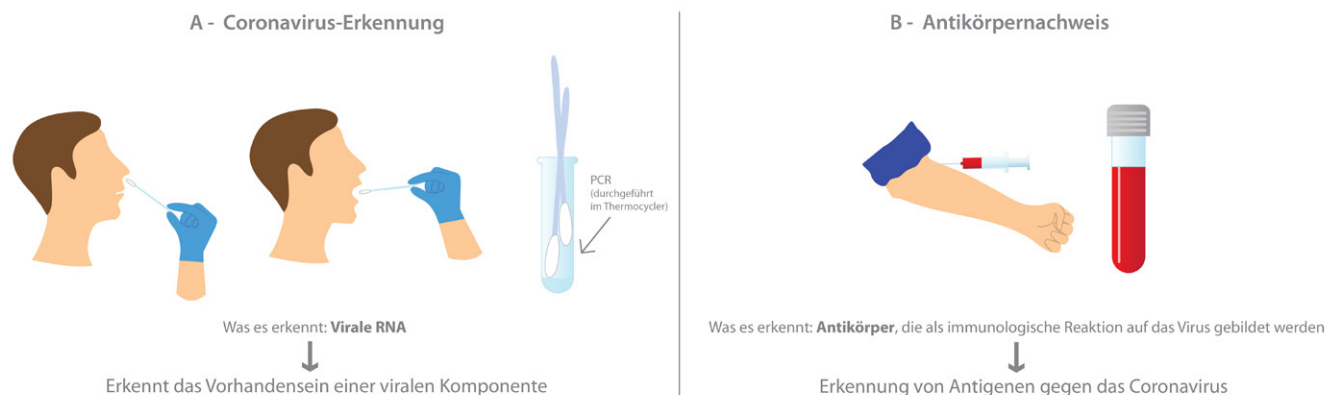


Abb. 9 A – Der Nachweis des viralen Genoms erfolgt durch Echtzeit- oder konventionelle „RT-PCR“ (oft als PCR bezeichnet), da es von einem RNA-Virus stammt. Der Nachweis von viraler RNA oder einer der Komponenten des Virus weist auf eine aktive oder kürzlich erfolgte SARS-CoV-2-Infektion hin. B – Der Nachweis von Antikörpern kann durch Schnellverfahren oder durch Immunoassays (ELISA, CLIA) erfolgen. Der Nachweis von Antikörpern weist auf einen früheren Kontakt mit dem Virus hin.

Indirekte Methoden basieren auf dem Nachweis von Antikörpern, die als Reaktion auf die Virusinfektion produziert werden. Diesen Prozess bezeichnet man als humorale Immunantwort (Abbildung 9B). Die Wahl der molekularen und/oder serologischen Diagnostik richtet sich nach dem Krankheitsstadium und dem Impfstatus. Beispielsweise werden serologische Tests zur Diagnose akuter Infektionen nicht empfohlen.

3.1. MOLEKULARBIOLOGISCHE DIAGNOSE EINER CORONAVIRUS-INFEKTIONEN

Molekulare Methoden, die auf Echtzeit-RT-PCR basieren, sind äußerst sensitiv und spezifisch (d. h. sie weisen nur den Erreger nach, für den sie entwickelt wurden). Sie lassen sich leicht automatisieren und ermöglichen die gleichzeitige Analyse vieler Proben. Die hohe Sensitivität molekularer Methoden ermöglicht den Nachweis geringer Virusmengen in der Probe (1 bis 10 Kopien viraler RNA), welche zu Beginn der Infektion vorkommen und daher durch andere Methoden nicht nachweisbar wäre. Die Ausdehnung eines einzelnen, anfänglich in der Probe vorhandenen Zielmoleküls auf tausend identische Kopien im Reaktionsgefäß führt zu einem spezifischen, sensitiven und schnellen Nachweis innerhalb von Stunden.

Zur Durchführung des molekularen Tests werden je nach Tropismus des Virus für die verschiedenen Gewebe des Wirts biologische Proben entnommen. Bei Coronavirus-Infektionen, die durch Enteritis (FCoV, SuCoV, CCoV, BCoV) gekennzeichnet sind, wird der Stuhlgang als Proben für die Labordiagnostik gewählt. Bei respiratorischen Coronavirus-Erkrankungen wie PRCoV, TCoV und SARS-CoV-2 werden als Proben für die Analyse Exsudate aus den hinteren Bereichen der Nasenhöhle (Nasopharynx) und des Rachens (Oropharynx) genommen, die mit Tupfern (wie einem langen Wattestäbchen) gesammelt wurden. Diese Flüssigkeiten enthalten viele Wirtszellen, die virale Partikel enthalten, wenn



Was ist der Unterschied zwischen PCR und RT-PCR?

PCR (Polymerase Chain Reaction) amplifiziert einen genomischen Zielabschnitt aus DNA-Molekülen, während RT-PCR (Reverse Transcription – Polymerase Chain Reaction) RNA-Moleküle als Template für die komplementäre DNA-Sequenz verwendet. Sie wird durch reverse Transkription erzeugt, woraufhin die Zielregion amplifiziert werden kann, wie bei der PCR.

Was bedeutet ein positiver RT-PCR-Test auf SARS-CoV-2?

Ein positiver Test zeigt an, dass die Person mit SARS-CoV-2 infiziert ist (oder vor kurzem war). Die RT-PCR erkennt eher virale RNA als ein lebensfähiges infektiöses Virus (was mühsame Versuche zur Isolierung des Virus in einer Zellkultur erfordern würde) und kann daher nicht zwischen dem Vorhandensein eines lebensfähigen replizierenden Virus, das eine aktive Infektion darstellt und inaktiven oder nicht-lebensfähigen Viren oder Viruspartikeln, die noch einige Zeit nach Abklingen einer Infektion vorhanden bleiben, unterscheiden. Als quantitativen Test können die Ergebnisse jedoch darauf hinweisen, welche dieser Situationen wahrscheinlicher sind (Einschätzungen zur Folge werden bei einer aktiven Infektion hohe Mengen an viraler RNA nachgewiesen).

Ist ein negativer RT-PCR-Test zuverlässig?

Es wird geschätzt, dass bis zu 20% der Patient*innen mit negativen Ergebnissen von ein „falsch-negativ“¹⁴ betroffen sind. Der Zeitpunkt des Tests im Verlauf der Infektion, die Qualität der Probenentnahme sowie die Sensitivität und Spezifität des Tests sind entscheidende Faktoren, um ein zuverlässiges Ergebnis zu gewährleisten. Bei hohem klinischem und epidemiologischem Infektionsverdacht sollte ein einzelner negativer Test, auch mit hoher Sensitivität, diesen nicht kategorisch ausschließen. In diesen Fällen sollte der Test wiederholt werden.

das Individuum infiziert ist. Das in diesen Zellen vorhandene genetische Material (Wirt und Virus) wird dann extrahiert, um einen Test mit RT-qPCR durchzuführen. Diese Extraktion kann manuell oder automatisch erfolgen.

Ein positives Ergebnis in der RT-qPCR weist auf das Vorhandensein von CoV-SARS-2-Virus-RNA hin, unterscheidet jedoch nicht zwischen einer aktiven Infektion und einer kürzlich abgeklungenen Infektion (wenn das Virus durch die Antikörper des Wirts neutralisiert wurde). Da diese Methode jedoch quantitativ ist, kann die Längsschnittbewertung der Viruslast, die durch sequentielle Tests bestimmt wird, das Fortschreiten der Krankheit aufdecken.

3.2. SEROLOGISCHE TESTS AUF DAS CORONAVIRUS

Serologische Tests können spezifische Antikörper (Immunglobuline) gegen Coronaviren in Blutproben nachweisen. Derzeit sind ELISA-Tests zum Nachweis von Antikörpern gegen Coronaviren im Zusammenhang mit Infektionen bei Katzen, Hunden, Schweinen, Rindern und Vögeln im Handel erhältlich.

Für SARS-CoV-2 wurden bereits mehrere Tests entwickelt, die inzwischen weit eingesetzt werden, basierend auf unterschiedlichen Methoden (Abbildung 10).

Bei immunkompetenten Personen führt die Exposition gegenüber dem Virus zur Stimulierung einer Immunantwort, welche die Produktion spezifischer Antikörper gegen die, auf der Virusoberfläche vorhandenen Antigene, insbesondere gegen das S-Protein, umfasst. Die, für die Produktion von Antikörpern stimulierenden Antigene sind virale Komponenten (z. B. Proteine).



Was bedeutet ein positiver serologischer Test?

Dies bedeutet, dass die Person mit dem Virus in Kontakt war und eine humorale Immunität entwickelt hat (d. h. sie hat Antikörper produziert). Die meisten Menschen, die mit SARS-CoV-2 infiziert sind, ob symptomatisch oder asymptomatisch, produzieren zwischen dem 10. und 21. Tag nach der Infektion Antikörper. In einigen Fällen können Einzelpersonen jedoch mehr Zeit benötigen, um Antikörper zu entwickeln, die möglicherweise sogar überhaupt nicht produziert werden.

Bedeutet Antikörper, dass die Person vor Folgeinfektionen geschützt ist?

Der von den Antikörpern verliehene Schutz hängt von ihrer neutralisierenden Kapazität und Konzentration (d. h. dem Antikörpertiter im Blut) ab. Es gibt Hinweise, dass einige Menschen, die sich von COVID-19 erholten und Antikörper entwickelten, sich nach einigen Monaten erneut mit dem Virus infizierten. Dies stellt in Frage, dass die entwickelte Immunität einen Schutz vor Folgeinfektionen bietet. Die hohe Rate an Virusmutationen kann der Grund für dieses Immunversagen sein.

Wie lange können Antikörper im Blut überdauern?

Die Langlebigkeit der humoralen Reaktion wird weiterhin untersucht. Eine kanadische Studie zeigt, dass nach dem Einsetzen der Symptome die IgA- und IgM-Antikörper schnell abgebaut werden, während die IgG-Antikörper im Blut und Speichel bis zu 150 Tage relativ stabil verweilen¹⁵. Darum besteht die Möglichkeit einer erneuten Infektion mit demselben Virus.

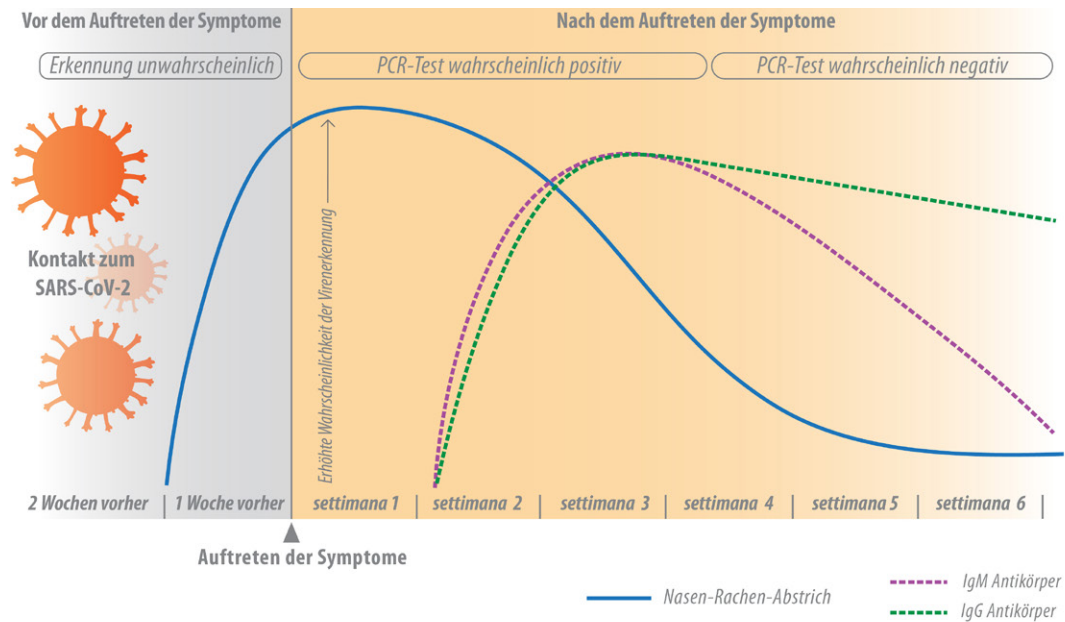


Abb. 10 – Wirksamkeit diagnostischer Methoden beim Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion vom Kontakt bis zum Auftreten und Fortschreiten der Symptome. Die Kurven stellen die Wahrscheinlichkeit des Nachweises von viraler RNA (durch RT-PCR) und Antikörper (IgM und IgG, durch ELISA) im Zeitverlauf dar. Angepasst von Sethuraman et al. 2020⁴⁴.

Die erste Art von Antikörpern (oder Immunglobulinen (Ig)), deren Produktion beim ersten Kontakt mit dem Virus startet, sind IgMs (Abbildung 10), die mehr als einen Monat bestehen können. Das Vorhandensein von IgMs weist auf eine kürzlich erfolgte Infektion hin. IgGs gegen SARS-CoV-2 erscheinen in der Regel 6 bis 15 Tage nach Ausbruch der Krankheit. Die Produktion von IgG setzt im Allgemeinen nachweislich später und länger ein. Die verschiedenen Serumspiegel (d. h. im Blut) können 1 bis 2 Wochen nach der Infektion ihren Höhepunkt erreichen und dann langsam sinken. Auch von anderen Coronavirus-Infektionen wie MERS ist bekannt, dass die Antikörperspiegel ebenfalls mit der Schwere der Erkrankung zusammenhängen. Der Antikörperspiegel kann bei asymptomatischen Personen niedriger sein und schneller verschwinden. Unbekannt ist, wie lange diese Immunität schützt, jedoch liegen Schätzungen bei etwa 6 bis 12 Monate³⁹. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) betont, dass noch immer keine eindeutigen Beweise dafür vorlägen, dass Menschen, die von COVID-19 genesen sind, dauerhaft immun und vor einer erneuten Infektion geschützt seien. Nach einem zweiten Kontakt mit SARS-CoV-2 können die IgG-Titer deutlich ansteigen.

Antikörper (Gesamt-Immunglobuline oder deren IgG-, IgM- und IgA-Klassen), welche gegen SARS-CoV-2-Antigene entwickeln, können im Vollblut, Serum oder Plasma durch konventionelle Tests wie immunenzymatische Tests (z. B. ELISA), Chemilumineszenz-Tests (CLIA) oder schnelle immunchromatographische Antikörper-Tests nachgewiesen werden (Abbildung 11).



Eine Immunantwort gegen einen Krankheitserreger kennzeichnet sich durch eine humorale und zelluläre Reaktion. Die humorale Reaktion beinhaltet die Produktion von Immunglobulinen (Antikörpern) verschiedener Klassen (IgM, IgG, IgA, IgD und IgE, die sich in der Art der gefundenen Kettenlängen unterscheiden), deren Funktion darin besteht, eine Infektion zu signalisieren und zu bekämpfen. Aufgrund der unterschiedlichen Kettenlängen bei Polypeptiden beteiligen sich diese Immunglobuline an verschiedenen Arten von Immunantworten und an verschiedenen Infektionsstadien. IgMs, IgGs und IgAs sind besonders wichtig bei der Bekämpfung von viralen und bakteriellen Infektionen. Die Produktion von IgMs startet zu Beginn der Infektion, welche in der Anfangsphase der Infektionsprozesse sehr effizient sind; IgGs erscheinen nach IgMs, normalerweise in einer höheren Konzentration und bleiben länger im Blut. IgAs spielen eine wichtige Rolle beim Schutz von Darm-, Atemwegs- und urogenitalen Schleimhautepithelien, welche die äußere Umgebung vom Inneren des Körpers trennen. Die zelluläre Immunität ist mit der Aktivierung spezifischer Immunzellen (T-Lymphozyten) verbunden, die in der Lage sind, den Erreger aus infizierten Wirtszellen zu identifizieren und zu eliminieren. Die beiden Reaktionen (zelluläre und humorale) wirken zusammen, um die Infektion zu beseitigen. Manchmal kann eine Exazerbation (d. h. eine deutliche Verschlimmerung der Symptome) des Immunreaktionsprozesses für den Wirt selbst äußerst schädlich sein¹⁶.

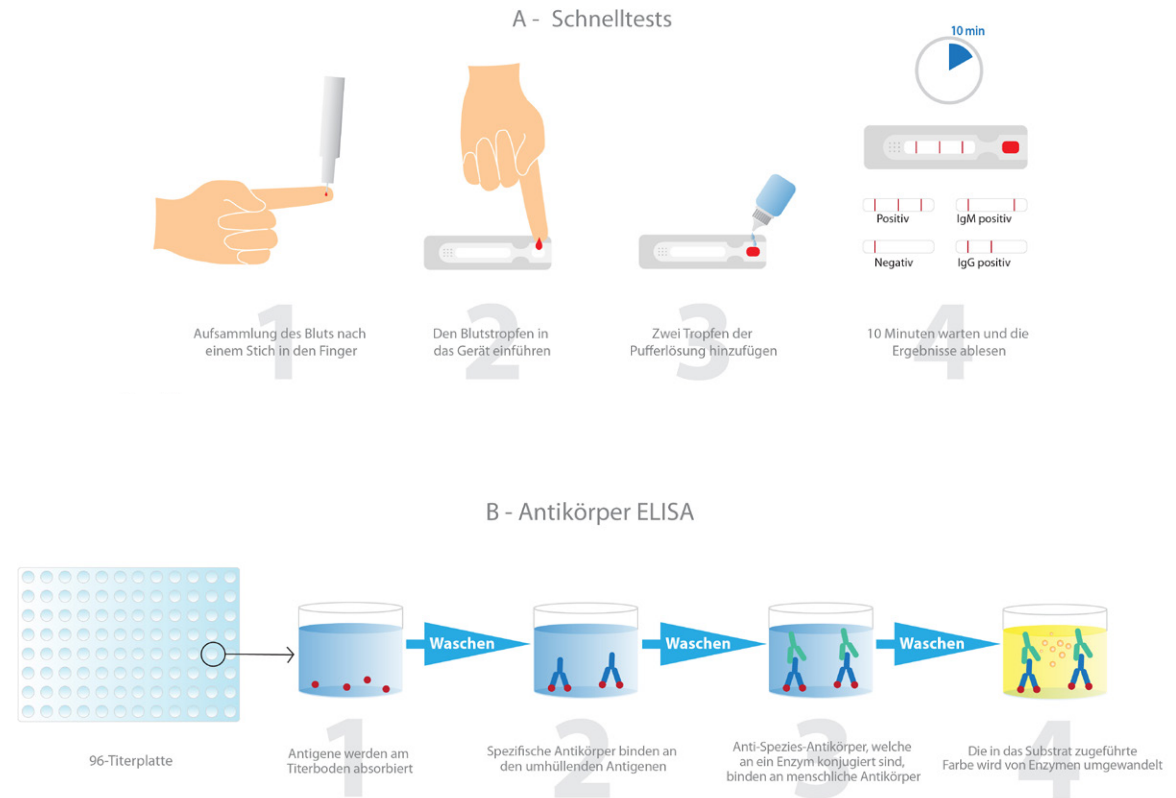


Abb. 11 – Beispiele für Tests zum Nachweis von Antikörpern gegen SARS-CoV-2. A – Schnelltest, der einen Blutstropfen erfordert und welcher in einem bestimmten Gerät verwendet wird. B – ELISA-Test, ein immunenzymatischer Test, der in einem Labor durchgeführt wird und eine spezielle Ausrüstung erfordert (Inkubator, Plattenwaschgerät, Spektrophotometer).



Ist die Immunität gegen andere humane Coronaviren ebenfalls von kurzer Dauer?

Die durch die Infektion verliehene Immunität ist unterschiedlich stark ausgeprägt. Es hat sich gezeigt, dass etwa 90% der mit SARS-CoV infizierten Patient*innen zwei Jahre lang IgG-Antikörper behalten, obwohl dieser Prozentsatz nach drei Jahren auf 50% sinkt¹⁶.

Die Immunität gegen MERS-CoV ist kürzer. Nach einer Infektion mit dem saisonalen Coronavirus HCoV-229E sind IgA-Antikörper bis zu einem Jahr lang im Blut nachweisbar¹⁷. IgA-Antikörper sind an der lokalen Schleimhautimmunität in der Nasenhöhle beteiligt und verteidigen die Schleimhäute, da diese Eintrittspforte für viele Viren darstellt¹⁷.

Schnelltests, bei denen nur ein Tropfen peripheres Blut entnommen werden muss, ermöglichen durch ihre Schnelligkeit das Ergebnis in wenigen Minuten, sind jedoch noch immer weniger empfindlich und spezifisch.

Immunchromatographische Tests, die S-Proteine als Antigen zum Nachweis von Antikörpern verwenden, scheinen empfindlicher zu sein als solche, die Nukleoprotein (N) verwenden.

3.3. MAßNAHMEN ZUR VERHINDERUNG VON KRANKHEITEN, DIE DURCH CORONAVIREN VERURSACHT WERDEN

Wie bei allen anderen Tierseuchen gehören zu den wirksamen Instrumenten der Infektionsprävention die Gesundheitsüberwachung, die Durchführung von Biosicherheitsmaßnahmen, insbesondere in der Tierindustrie und die Impfung.

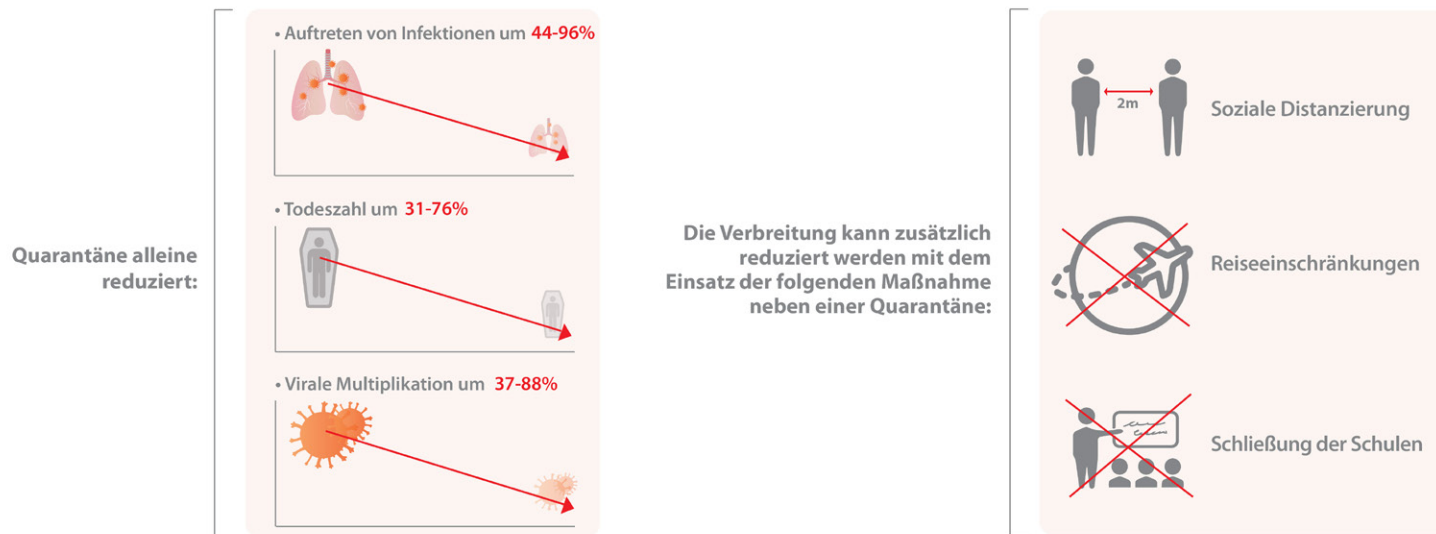


Abb. 12 – Bedeutung der Quarantäne für die Reduzierung der Übertragung von SARS-CoV-2.

3.3.1. Soziale Distanzierung, Atemetikette und Quarantäne

Zu den empfohlenen Maßnahmen zur Reduzierung der Übertragungsrate von SARS-CoV-2 gehören häufiges Händewaschen/Desinfektion, Einhaltung der sozialen Etikette (Niesen und Husten in den Ellbogen oder in ein Taschentuch), das Tragen einer Gesichtsmaske/-bedeckung, physische Distanzierung und Selbstisolation, wenn sich Symptome entwickeln oder wenn kürzlich ein enger Kontakt zu einer Person bestand, welche Symptome verspürte oder bei der der Verdacht besteht, dass sie sich mit COVID-19 infiziert haben könnte.

Eine im Juni 2020 veröffentlichte Untersuchung kam zu dem Schluss, dass die Quarantäne wichtig ist, um sowohl die Zahl der Fälle als auch die Zahl der Todesfälle zu verringern⁴⁵. Die Ergebnisse mehrerer Modellstudien deuten darauf hin, dass die Quarantäne wirksamer war und weniger kostete, wenn sie früher eingeführt wurde. Es wird angenommen, dass die Einhaltung der Quarantäne durch Personen, die Kontakt mit einem bestätigten oder vermutete-

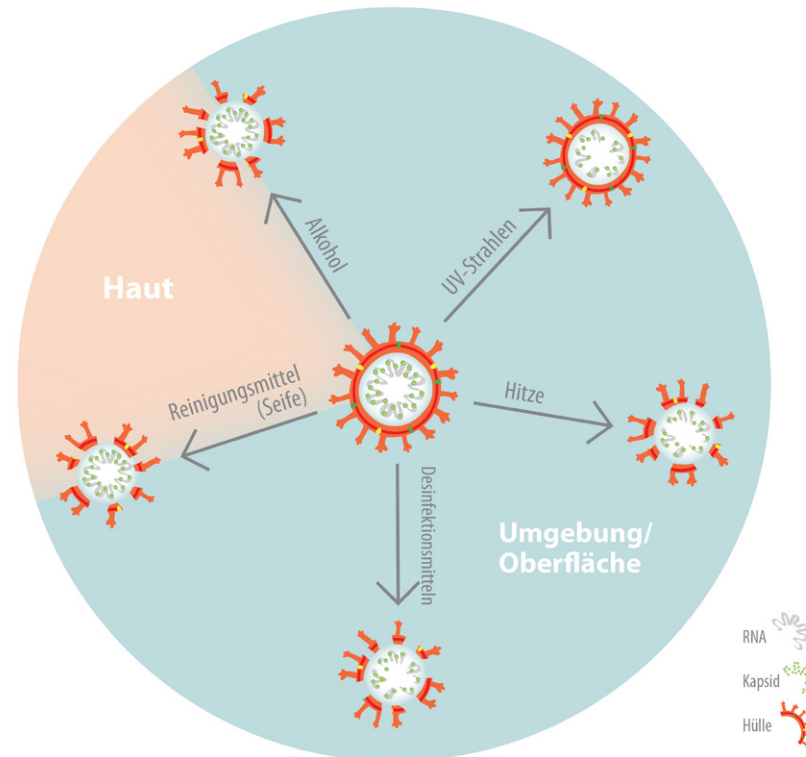


Abb. 13 – Methoden der Virusinaktivierung und ihre Wirksamkeiten. In Anlehnung an Pfänder et al. 2015⁶³.



Was sind die Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO), um die Verbreitung von COVID-19 von Mensch zu Mensch zu verhindern?

- 1 – engen Kontakt zwischen infizierten Personen und anderen einschränken;
- 2 – Sorgen Sie für einen physischen Abstand von mindestens 1 Meter zwischen Personen, die nicht zum selben Haushalt gehören, am Arbeitsplatz und im öffentlichen Raum;
- 3 – Tragen Sie eine Maske, wenn die soziale Distanzierung nicht garantiert werden kann;
- 4 – Infizierte schnell identifizieren, deren Isolierung vornehmen und gegebenenfalls die Behandlung erleichtern. Isolieren Sie alle ihrer letzten engen Kontakte;
- 5 – Hände häufig waschen und desinfizieren (Maßnahmen, die die mikrobielle Belastung der Hände reduzieren und das Virus direkt inaktivieren);
- 6 – Vermeiden Sie überfüllte Orte und geschlossene oder beengte Räume mit schlechter Belüftung;
- 7 – Sorgen Sie für eine gute Belüftung in Innenräumen, einschließlich Wohnungen und Büros;
- 8 – Bleiben Sie zu Hause, wenn Sie sich krank fühlen, und wenden Sie sich so schnell wie möglich an Ihren/Ihre Arzt/Ärztin, um festzustellen, ob ärztliche Hilfe erforderlich ist;
- 9 – In Ländern oder Gebieten, in denen COVID-19 zirkuliert, sollten Angehörige der Gesundheitsberufe während aller Routinetätigkeiten in klinischen Bereichen in Gesundheitseinrichtungen kontinuierlich medizinische Masken tragen;
- 10 – Angehörige der Gesundheitsberufe sollten bei der Pflege von Patient*innen mit COVID-19 auch persönliche Schutzausrüstung und zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen verwenden;
- 11 – Arbeitsplätze müssen den bestehenden Schutzmaßnahmen entsprechen.

Welche Bedeutung hat die Händedesinfektion bei der Prävention von COVID-19?

Die Infektion mit SARS-CoV-2 erfolgt auf oralem Weg durch Inhalation und Aufnahme von Viruspartikeln. Aber auch die Augenbindehaut ist eine Eintrittsmöglichkeit für das Virus. Selbst wenn wir eine Maske tragen, kann es zu einem Kontakt zwischen dem Virus und unseren Schleimhäuten kommen, wenn unsere Hände einen kontaminierten Gegenstand und dann unseren Mund oder unsere Augen berühren¹⁸, was dann zu einer Infektionen führen kann.

Weshalb sollen für die Desinfektion Ihrer Hände Seife und 70 % Alkohol verwendet werden?

Das Händewaschen mit Seife ist die effektivste mechanische Methode zur Beseitigung der meisten auf der Haut vorhandenen Mikroorganismen. Die Verwendung von 70% Alkohol (7 Teile Alkohol, 3 Teile Wasser) gewährleistet die Inaktivierung eines breiteren Spektrums von Mikroorganismen, einschließlich behüllter Viren wie SARS-CoV-2. Wichtig ist, dass die Hände bei sichtbarer Verschmutzung vor der Anwendung der alkoholischen Lösung gründlich gewaschen werden, da übermäßiger Schmutz (organische Stoffe) die antimikrobielle Wirkung der alkoholischen Verbindungen beeinträchtigt. Seife und Alkohol lösen sich auf und verändern die Lipide der Virushülle, wodurch verhindert wird, dass das Virus an die Rezeptoren der Wirtszelle bindet und eine Infektion verursacht.

Warum ist 70% Alkohol effektiver als reiner Alkohol?

Die desinfizierende Wirkung von auf 50-80% mit Wasser verdünntem Alkohol ist höher als die von unverdünntem Alkohol. Alkohol denaturiert Proteine und löst die Fette in Bakterien, Pilzen und einigen Viren auf. Wenn er jedoch rein aufgetragen wird, denaturiert Alkohol schnell nur die äußersten Schichten des Erregers, umhüllt und schützt sein Inneres und ermöglicht so sein Überleben. Damit Alkohol tiefer in Mikroorganismen eindringen kann, muss er mit Wasser gemischt werden, das als Vehikel dient, damit ein direkter Kontakt zwischen den Molekülen stattfinden kann.

Warum sollte verdünntes Bleichmittel für die Flächendesinfektion verwendet werden?

In Wasser verdünntes Bleichmittel (0,5% bis 1%) ist wirksamer bei der Abtötung von Mikroorganismen als unverdünntes Bleichmittel. Außerdem reizt Bleichmittel in hohen Konzentrationen Schleimhäute (Augen, Nase, Mund), Haut und Atemwege. Unverdünnt zersetzt sich Bleichmittel mit Hitze und Licht und reagiert schnell mit anderen Chemikalien, daher sollte es bei der Desinfektion von Oberflächen mit großer Sorgfalt und immer verdünnt verwendet werden..

Ist die Verwendung von Masken wirksam, um eine Übertragung zu verhindern?

Die Maske erzeugt eine wesentliche Barriere für die Begrenzung der Kontamination und muss zusammen mit anderen Maßnahmen verwendet werden, um die Übertragung des Virus zu verhindern. Das Tragen einer Maske dient im Wesentlichen dem Schutz anderer und ist daher eine Geste des Respekts und des sozialen Bewusstseins. Masken sind physische und elektrostatische Barrieren, die Tröpfchen aus Mund und Nase aufhalten, die infektiöse Coronaviren enthalten können. Die Maske trägt dazu bei, die Ausbreitung von SARS-CoV-2-Partikeln in die Atmosphäre zu reduzieren, die von infizierten (auch asymptomatischen) Personen abgegeben werden¹⁹ und ist daher besonders wichtig für die Reduzierung der Abgabe an die Umwelt. Die Maske schützt auch diejenigen, die sie verwenden, da sie die Atemluft filtert. Somit reduziert sie die Infektionsdosis (also die Konzentration von Viren, die uns infizieren können), was wiederum den Schweregrad der Infektion verringert. Allerdings bietet die Maske keinen zusätzlichen Schutz gegen das Risiko einer indirekten Übertragung durch die Hände.

Die Zusammensetzung der Maske und ihre Versiegelung sind sehr wichtige Faktoren, die ihre Wirksamkeit beeinflussen. Die Verwendung von Stoffmasken (handgefertigt, waschbar) und OP-Masken (Einweg) reduziert die Emission von Tröpfchen und Aerosolen durch die tragenden Personen erheblich, bietet so einen gewissen Schutz für die umliegenden Personen und trägt zu einer wirksamen Reduzierung der Virenbelastung bei. Jedoch filtern weder Gesichtsbedeckungen noch chirurgische Masken wirksam Aerosole aus der unmittelbar umgebenden Luft heraus. Nur Masken oder Atemschutzmasken der Kategorie N95/FFP2 können etwa 95% der Umweltaerosole filtern (d. h. sowohl die Benutzer*innen als auch ihre Umgebung schützen) und werden für medizinisches Fachpersonal empfohlen, welches in Umgebungen mit hohen Viruslasten arbeitet, oder für Menschen, die in Umgebungen mit großen Menschenmengen und schlechter Belüftung arbeiten.



Ist die Verwendung von Handschuhen wichtig zur Vorbeugung einer Übertragung?

Obwohl SARS-CoV-2 uns nicht transdermal infizieren kann, transportieren die Hände Viren häufig an anerkannte Eintrittspforten wie die Schleimhäute in Mund, Nase und Augen. Durch häufiges Waschen und Desinfizieren der Hände reduzieren wir die Ansteckungsgefahr durch unbewusstes Berühren von Mund, Nase oder Augen deutlich. Während Handschuhe die Hände effektiv schützen können, kann ihre äußere Oberfläche dennoch kontaminiert werden und das Virus transportieren, genau wie mit den bloßen Händen. Die Verwendung von Handschuhen kann daher ein falsches Sicherheitsgefühl vermitteln.

Welche anderen Maßnahmen werden empfohlen, um die Übertragung des Virus zu stoppen?

Das Tragen von Masken allein reicht nicht aus, um die Übertragung des Virus zu verhindern. Zu den anderen Maßnahmen, welche die Übertragung wirksam reduzieren, gehören die Einhaltung der körperlichen Distanz, das Händewaschen und die Desinfektion von Oberflächen. Darüber hinaus sollten wir, wenn wir niesen, auch mit Maske, dies in unsere Armbeuge tun und dann unsere Hände desinfizieren.

Wie kann eine Impfung die Infektion kontrollieren?

Eine Impfung gegen SARS-CoV-2 kann den Schweregrad der Erkrankung deutlich reduzieren. Geimpfte Menschen können sich zwar immer noch infizieren, aber im Gegensatz zu nicht geimpften Menschen entwickeln sie schnell spezifische Antikörper, die das Virus neutralisieren und so die Infektion kontrollieren und beseitigen. Impfstoffe helfen dabei die Übertragbarkeit des Virus erheblich zu verringern. Dadurch wird die Infektionskette unterbrochen, welches zu einer Verringerung der Anzahl der im Umlauf befindlichen Viren führt. Die Häufigkeit der Impfungen hängt davon ab, wie lange der Impfstoff in der Lage ist, eine Immunität zu verleihen.

Wie erfolgt die Behandlung einer COVID-19-Erkrankung?

Es gibt noch keine zugelassenen Therapien für COVID-19. Die unterstützende Behandlung zielt auf eine Linderung der Symptome ab und umfasst Antipyretika, Analgetika, entzündungshemmende Medikamente und gegebenenfalls Sauerstoffsupplementierung. Remdesivir ist derzeit das am häufigsten verwendete antivirale Mittel und scheint die Genesungszeit von Patient*innen mit Infektionen der unteren Atemwege von 15 auf 10 Tage zu verkürzen²⁰. In schwereren Fällen wird eine Immunmodulationstherapie eingesetzt

ten Fall von COVID-19 hatten, 44-96% der Vorfälle und 31-76% der Todesfälle verhinderte⁴⁶. Von Vorteil ist ebenfalls die Quarantäne von Personen, die aus einem Land mit einem COVID-19-Ausbruch oder mit einer deutlich höheren Anzahl von COVID-19-Fällen einreisen. Einige Studien zeigten, dass die Rt (der Indikator, der den Grad der Übertragbarkeit einer Infektion definiert) um 37-88% aufgrund der Quarantäne-Implementierung reduziert werden konnte⁴⁷. Die Studie schlussfolgert zudem, dass die Wirkung der Quarantäne in Kombination mit anderen Präventions- und Kontrollmaßnahmen noch größer ist (Abbildung 12).

Wissenschaftliche Befunde bestätigen die Wirkung des Händewaschens. Die mechanische Wirkung des Waschens an sich ist wichtig für die Beseitigung einer beträchtlichen Anzahl von Viren und erleichtert die anschließende Wirkung von Reinigungs- und Desinfektionsmitteln, die auf ihre äußere Schicht einwirken. Coronaviren benötigen eine intakte Virushülle, um anfällige Wirtszellen zu infizieren und ihren Replikationszyklus zu starten. Aufgrund der zerbrechlichen Lipidnatur dieser Hülle wird sie leicht durch fettemulgierende Detergenzien oder Desinfektionslösungen auf Alkoholbasis zerstört, die sie beschädigen und zu einer schnellen und irreversiblen Denaturierung der Proteine führen (Änderung ihrer Struktur, wie beim Kochen von Eiweißen) (Abbildung 13).

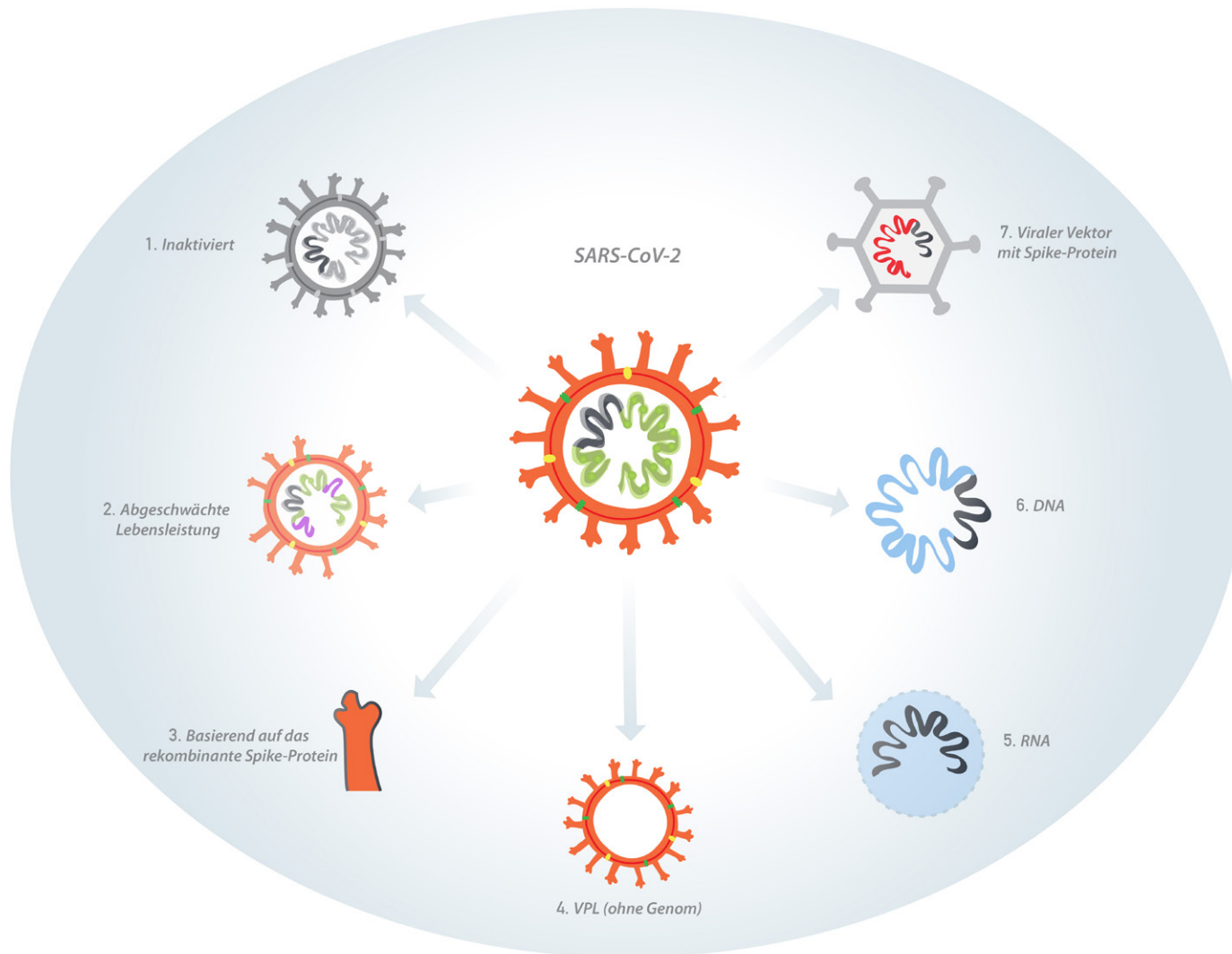


Abb. 14 – Schematische Darstellung der derzeit verfügbaren Impfstoffe gegen Covid-19. In der Mitte der Abbildung ist ein Partikel von SARS-CoV-2 dargestellt, umgeben von den Arten von Impfstoffen, die aus SARS-CoV-2 oder seinen Komponenten hergestellt wurden: 1- Inaktivierte Impfstoffe (totes Virus); 2- Attenuierte Lebendimpfstoffe (niedrig pathogenes Virus); 3- Rekombinante Impfstoffe (bestehend aus S-Protein oder der Rezeptorbindungsdomäne des S-Proteins); 4- Impfstoffe auf Virus-Like-Protein-Basis (VLP), bestehend aus leeren Kapsiden; 5- Impfstoffe auf Messenger-RNA-Basis (RNA, die für das S-Protein kodiert, das an einem Lipid-Nanopartikel beteiligt ist); 6- Impfstoffe auf DNA-Basis, die das S-Protein exprimieren; 7- Virusvektor-Impfstoffe, die das S-Protein exprimieren. Angepasst von Krammer, 2020⁴⁹.

3.3.2. Impfstoffe

Weltweit wurden mehr als 180 Impfstoffkandidaten gegen SARS-CoV-2 entwickelt. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) führt ein Arbeitsdokument, welches die meisten der, in der Entwicklung befindlichen, Impfstoffe enthält⁴⁸. Die Entwicklungsansätze für SARS-CoV-2-Impfstoffe lassen sich in „traditionelle“, zu denen inaktivierte oder Lebendvirus-Impfstoffe gehören, „rekombinante Protein-Impfstoffe“, „Vektor-Impfstoffe“, „DNA-“ und „RNA-Impfstoffe“ einteilen.

Inaktivierte Impfstoffe werden durch Vermehrung von SARS-CoV-2 in VERO-Zellen oder in anderen Zelllinien in Laboren der Biosicherheitsstufe 3 (BSL-3) hergestellt, gefolgt durch eine chemische Inaktivierung des Virus, beispielsweise mit Betapropiolacton (einer organischen denaturierenden Verbindung)^{50,51}. Da das gesamte Virus in den RNA-Impfstoffen enthalten ist (Abbildung 14), werden dann Immunantworten gegen alle Strukturproteine (nicht nur das S-Protein, sondern auch die M-, N- und E-Proteine) entwickelt. Diese Impfstoffe werden normalerweise intramuskulär verabreicht und können Adjuvantien wie Aluminiumhydroxid enthalten. Beispiele für inaktivierte Impfstoffe gegen COVID-19 sind die Impfstoffe BBIBP-CorV (Sinopharm), CoronaVac (SinoVac) und Covaxin (Bharat Biotech).

Attenuierte Lebendimpfstoffe verwenden eine schwächere Lebendversion des Virus, die sich nur in begrenztem Umfang repliziert und eine Infektion, aber keine manifeste Krankheit verursacht. Dies induziert eine Immunantwort ähnlich der, die bei einer natürlichen Infektion auftreten würde. Eine Abschwächung kann ebenfalls durch die Anpassung des Virus an ungünstige Bedingungen oder durch genetische Veränderungen erreicht werden^{48,52}. Diese Impfstoffe können über den intranasalen Weg verabreicht werden und induzieren mukosale Immunantworten, welche die oberen Atemwege, den primären natürlichen Eintrittsweg des SARS-CoV-2, schützen können. Während sich das Virus in der geimpften Person repliziert, werden starke humane und zelluläre Reaktionen gegen die strukturellen und nicht-strukturellen viralen Proteine (die nur vorhanden sind, wenn die virale Replikation auftritt) induziert. Einer der Nachteile dieser Art von Impfstoff sind Bedenken hinsichtlich der Sicherheit des Impfstoffs⁵³.

Rekombinante Proteinimpfstoffe werden aus viralen Proteinen produziert, die durch biotechnologische Verfahren hergestellt werden. Dazu gehören zumeist das S-Protein, welches sich auf der Rezeptorbindungsdomäne des Virus befindet, oder eine Reihe von Strukturproteinen, die sich spontan zu einem virusähnlichen Partikel (VLP) zusammenfügen. Dessen Struktur ist dem natürlichen Virus nachempfunden, wobei es dennoch kein genetisches Material enthält und sich daher nicht reproduziert. Alle diese rekombinanten Proteine können in verschiedenen Systemen exprimiert werden, einschließlich der Säugerzellen, Hefe, den Pflanzen oder Insektenzellen⁵³⁻⁵⁵. Ähnlich wie inaktivierte Impfstoffe werden diese intramuskulär injiziert und führen voraussichtlich nicht zu einer robusten Schleimhautimmunität. Der Impfstoff NVX-CoV2373 (VLP, Novavax) ist ein rekombinanter Proteinimpfstoff gegen COVID-19.

Virale Vektorimpfstoffe bestehen aus einem Virus (dem Vektor), das verändert wird, um ein spezifisches Protein/Antigen zu exprimieren, welches zu dem

Virus gehört. Der Impfstoff schützt gegen das spezifische Virus. Da virale Vektorenzellen sehr effektiv infizieren und Antigene (Protein S, in SARS-CoV-2-Impfstoffen⁴⁸) einschleusen können, lösen sie eine starke Immunantwort aus. Die meisten dieser Impfstoffe werden intramuskulär verabreicht.

Es gibt zwei Arten von viralen Vektoren; nicht-replikative und replikative virale Vektoren. Bei nicht-replizierenden viralen Vektoren ist das Vektorvirus, normalerweise ein Adenovirus (AdV), welches sich nicht vermehren und Krankheiten verursachen kann⁵⁶. Der Vorteil dieses Ansatzes besteht darin, dass der Inaktivierungsprozess des Vektors selbst in einem immungeschwächten Wirten erfolgreich ist, weil die Replikation verhindert wird. Durch die Verwendung von inaktivierten vektorisierten Impfstoffen kann die zu verabreichende Antigenmenge standardisiert werden, wie dies bei inaktivierten oder rekombinanten Proteinvakzinen der Fall ist. Beispiele für nicht-replizierende Virusvektoren von COVID-19 sind die Impfstoffe von Johnson & Johnson, Oxford-AstraZeneca und Sputnik V.

Die replikativen viralen Vektor-Impfstoffe verwenden abgeschwächte virale Vektoren, die zur Replikation fähig sind. Da sich der Vektor in der geimpften Person bis zu einem gewissen Grad vermehren kann, wird eine robustere Immunität im Vergleich zu inaktivierten, rekombinanten oder nicht replizierenden Vektorimpfstoffen erwartet. Einige dieser Impfstoffe können auch über Schleimhautoberflächen verabreicht werden, welches eine robuste Immunantwort der Schleimhaut auslösen kann. Influenzavirus⁴⁸, Tollwutvirus⁴⁸, vesikuläres Stomatitisvirus (VSV)⁶⁰, Vacciniavirus und Newcastle-Krankheitsvirus (NDV)^{61,62} werden derzeit verwendet⁴⁵. Diese Impfstoffe können mit ähnlichen Technologien hergestellt werden, die ebenfalls einen Einsatz bei Herstellung der Grippeimpfstoffe finden⁵⁹.

Einer der Nachteile ist die Möglichkeit einer vorbestehenden Immunität gegen den Vektor⁵⁷, die den Impfstoff neutralisieren kann, bevor dieser die Produktion eines Viruspartikels induzieren kann. Dies kann jedoch überwunden werden, indem tierische Viren⁵⁸ als Vektoren verwendet werden, denn dadurch ist sichergestellt, dass der Mensch zuvor nicht mit dem Virus in Berührung gekommen oder immun dagegen ist.

DNA-Impfstoffe basieren auf Plasmid-DNA (kleiner als die sich selbst replizierenden Moleküle der Chromosomen), die in großen Mengen in Bakterien hergestellt werden können. Diese Plasmide enthalten Säuger-Expressionspromotoren und das S-Gen, das in der geimpften Person exprimiert wird. Zu den großen Vorteilen dieser Technologie gehört die hohe Stabilität der Plasmid-DNA. DNA-Impfstoffe weisen jedoch häufig eine geringe Immunogenität auf und müssen über Verabreichungsgeräte verabreicht werden, um ihre Effizienz zu steigern.

RNA-Impfstoffe sind die neuesten Impfstoffe, die aus einem Teil der viralen RNA bestehen, die aufgrund der Labilität dieses Moleküls normalerweise über Lipid-Nanopartikel (LNPs) abgegeben wird. In diesem Fall wird die genetische Information, die das Antigen (das S-Protein) kodiert, in Form von mRNA (mit bestimmten Modifikationen) oder selbstreplizierender RNA anstelle des S-Proteins selbst geliefert. Das S-Protein wird dann nach der Impfung innerhalb der Zellen exprimiert. Durch diese Technologie kann der Impfstoff vollständig *in vitro* hergestellt werden. Allerdings ist eine Tiefkühlagerung erforderlich. Darüber hinaus werden diese Impfstoffe durch Injektion verabreicht und es ist daher unwahrscheinlich, dass sie eine starke Schleimhautimmunität hervorrufen⁶³. Beispiele für diese Impfstoffe sind BNT162b2 von Pfizer BioNTech und die mRNA-1273 von Moderna.

4. CORONAVIREN IN DER WELT

Die meisten tierischen (z. B. FCoV, CCoV und TGE) und menschlichen (z. B. HCoV2-229E, HCoV-HKU1, HCoV-NL63 und HCoV-OC43) Coronaviren wurden weltweit gefunden.

Der erste gemeldete Ausbruch von SARS-CoV, dem Erreger von SARS beim Menschen, trat zwischen 2002 und 2003 auf. Dieser Ausbruch betraf etwa 8096 Menschen aus 33 Ländern und verursachte 774 Todesfälle⁶⁵. Einige Studien deuten darauf hin, dass die ersten Fälle in der Provinz Guangdong aufgetreten seien, wo das Virus etwa 2 Monate lang zirkulierte, bevor es in der Stadt Guangzhou einen größeren Ausbruch auslöste⁶⁶. Die internationale Übertragung erfolgte später aus dem 9. Stock des Metropole Hotels in Hongkong nach Kontakten mit einem von SARS-CoV infizierten Arzt. Die Infektion übertrug sich auf andere Gäste in derselben Etage, welche später auf verschiedenen Kontinenten in ihre Herkunftsländer zurückkehrten und somit die weltweite Verbreitung des Virus schnell förderten^{67,68}.

MERS-CoV wurde erstmals 2012 bei einem Patienten in Saudi-Arabien (Naher Osten) nachgewiesen. Am 1. März 2020 bestätigte die Weltgesundheitsorganisation etwa 2553 Fälle und 856 Todesfälle, die seither aufgetreten seien⁶⁹. Obwohl sich dieses Coronavirus (MERS-CoV) durch Personen, die in den Nahen Osten gereist waren oder vorübergehend im Nahen Osten gearbeitet hatten, auf andere Teile der Welt wie Frankreich, Deutschland, Italien, Tunesien und Großbritannien ausgebreitete, begrenzen sich die meisten historischen und neuen Fälle weiterhin auf die der Arabischen Halbinsel.



Wie hoch ist die Sterblichkeitsrate im Zusammenhang mit einer COVID-19-Infektion?

Obwohl die tatsächliche COVID-19-Sterblichkeit nicht genau bekannt ist, deuten aktuelle Daten darauf hin, dass die rohe Sterblichkeitsrate (die Gesamtzahl der Todesfälle von Einwohnern in einem bestimmten geografischen Gebiet (Land, Bundesstaat, Landkreis usw.) dividiert durch die Gesamtbevölkerung für dasselbe geografische Gebiet (für einen bestimmten Zeitraum, in der Regel ein Kalenderjahr) und multipliziert mit 100.000) liegt zwischen 3-4%, variiert jedoch stark zwischen den Ländern bei Werten zwischen 0,1% und 25%²¹. Aufgrund der Fälle, die nicht identifiziert oder aufgezeichnet werden, ist jedoch die tatsächliche Sterblichkeitsrate niedriger. Die Sterblichkeitsrate wird durch die Zugänglichkeit und der Qualität der Gesundheitsversorgung, der infektiösen Dosis des Virus und der Virulenz der Stämme beeinflusst.

Wie wird sich die Pandemie entwickeln?

Die Zukunft der Pandemie ist noch unbekannt und hängt vom Gleichgewicht zwischen der Entwicklungsfähigkeit des Virus und der Immunantwort der Bevölkerung ab. Letztere wird entweder auf natürliche Weise durch eine Infektion oder künstlich durch einen Impfstoff erworben. Da unsere Immunität die Entwicklung des Virus weiterhin vorantreibt, kennen wir das Ergebnis dieser Koevolution noch nicht.

Die aktuelle COVID-19-Pandemie hat 213 Länder und Regionen erreicht und Millionen von Menschen infiziert. Seine Verbreitung ist deutlich höher als die von SARS und MERS. Die Zahl der Infizierten beträgt zum 10.12.2020 68 Millionen Menschen.

5. WAS JETZT?

Viren sind sehr eigenartig. Nicht zuletzt wegen der anhaltend umstrittenen Frage, ob es sich um Lebewesen handelt oder nicht. Obwohl sie von den lebenden Zellen abhängig sind, auf die sie über Oberflächenrezeptoren zugreifen, sind sie bei der Replikation wesentlich effizienter als Bakterien, Parasiten und Pilze. Gerade wenn Wissenschaftler*innen glauben, eine Lösung für die Herausforderungen eines Virus gefunden zu haben, werden sie oft von einer neuen Mutation oder einem schnellen Auftreten eines neuen Virus überrascht, die eben diese Lösungen zunichte machen.

Kein menschliches, tierisches oder zoonotisches Virus wurde jemals so ausführlich besprochen und in den internationalen Medien hervorgehoben wie das SARS-CoV-2, obwohl sich parallel zu uns Viren, wie Pocken, HIV und saisonale Influenzaviren, entwickelt haben, welche die Menschen und Gesellschaften prägen und bis heute weiterhin einen großen Einfluss haben. Das Auftreten des COVID-19-Coronavirus Ende 2019 stellte für die Regierungen und Gesundheitsdienste weltweit eine beispiellose Herausforderung dar, auf ein tödliches unbekanntes Virus mit hoher Verbreitungskapazität zu reagieren.

Die internationale und multiinstitutionelle Zusammenarbeit ermöglichte die schnelle Sequenzierung des SARS-CoV-2-Genoms. Der Austausch dieser Informationen war für die schnelle Entwicklung von diagnostischen Tests und Impfstoffen auf Basis von RNA oder DNA unerlässlich. Die internationale Sammlung und Veröffentlichung von Gesundheits- und epidemiologischen Daten ermöglichte die Überwachung der Zahl der Neuerkrankungen in Echtzeit. Die Informationen, die zwischen der überwiegenden Mehrheit der betroffenen Länder ausgetauscht werden, umfassen Todeszahlen und Daten aus Studien, einschließlich der Auswirkungen der Regulierung von Reisen über nationale Grenzen hinweg, der Verhängung von Quarantänen und der Selbstisolation auf die Verringerung der Übertragungsraten und der Ausbreitung von Krankheiten.

Die Häufigkeit, mit der allgemein verfügbare Informationen aktualisiert werden, ist beispiellos. Dies wird durch die Vielfalt und den Umfang aktueller Technologien erleichtert. Die Informationen schärfen das Bewusstsein für die Identifizierung der Krankheit sowie für Praktiken und Verhaltensweisen, die Personen befolgen sollten, wenn sie Symptome entwickeln oder engen Kontakt mit einer infizierten Person hatten.

Mehr als ein Jahr nach den ersten COVID-19-Todesfällen gibt es immer noch keine spezifische empfohlene antivirale Behandlung. Die Patient*innen erhalten eine symptomatische Behandlung mit Antipyretika und Analgetika. In schwereren Fällen konzentriert sich die medizinische Versorgung auf die Behandlung von Komplikationen durch COVID-19, einschließlich schwerer Lungenentzündung, akutem Atemnotsyndrom und Sepsis. Wenn die Atemfunktion beeinträchtigt ist, ist die Sauerstofftherapie die erste Maßnahme.

Bei respiratorischer Insuffizienz kann eine nicht-invasive und invasive mechanische Beatmung erforderlich sein. In diesen Fällen scheinen entzündungshemmende Kortikosteroide eine positive Wirkung zu haben und die Sterblichkeitsrate um 35% zu senken⁷⁰. Die Vorteile der Anwendung einiger



Remdesivir ist ein Vorläufer des Adenosin-nukleotids, welches zu pharmakologisch aktivem Nucleosidtriphosphat metabolisiert wird, sobald es sich in Zellen befindet. Remdesivirtriphosphat wirkt als Analogon von Adenosintriphosphat, das im Wettbewerb um den Einbau in die, von viralem RpRd synthetisierte, RNA-Kette einen vorzeitigen Kettenabbruch während der viralen RNA-Replikation induziert. Obwohl Coronaviren über einen Fehlerkorrekturprozess verfügen, der andere Nucleosidanaloga während der RNA-Synthese erkennt, entfernt und somit zu einer Arzneimittelresistenz führt, scheint Remdesivir von diesem Mechanismus nicht betroffen zu sein¹⁷.

antiviraler Wirkstoffe wie Remdesivir⁷¹, Lopinavir/Ritonavir und Arbidol sowie von Arzneimitteln mit immunmodulatorischer Wirkung wie Chloroquin und Hydroxychloroquin werden noch untersucht.

In aussichtsreichen Forschungen werden neue Angriffspunkte für das Arzneimitteldesign gesucht. Eine neue Studie in Portugal zeigte, dass die virale Ribonuklease nsp14 ein vielversprechendes Ziel für die Entdeckung neuer Medikamentenhemmer, die die Replikation von Coronaviren stören und die Prognose schwerer Krankheitsfälle verbessern, darstellt⁷².

Obwohl diese Pandemie die Welt überrascht hat, wurde das Auftreten und die interkontinentale Ausbreitung eines neuen pathogenen Virus seit langem erwartet und die Notwendigkeit tiefgreifender Veränderungen in der Art und Weise, wie der Mensch mit dem Planeten interagiert, erforderlich. Tatsächlich wird die unerbittliche und heimtückische Invasion natürlicher Ökosysteme zusammen mit der Zerstörung wilder Lebensräume unweigerlich zum Auftreten neuer Krankheitserreger führen. Dies ist auf die zunehmende Nähe zu zuvor isolierten exotischen Arten zurückzuführen, die als Reservoir für diese Erreger fungieren und die Übertragung zwischen den Arten erleichtern. Zusammen mit dem internationalen Reise- und Handelsverkehr fördert dies die schnelle Ausbreitung neu auftretender Krankheitserreger, die zu Epidemien und Pandemien führen.

Lange nach der Meldung des ersten mutmaßlichen COVID-19-Falls im November 2019 gibt es noch viele Unsicherheiten über seinen Ursprung und seine zukünftige Entwicklung⁷³. Erfreulich ist jedoch die Feststellung, dass Neuinfizierte mit SARS-CoV-2 die Infektion nun eher überleben als diejenigen, die Anfang 2020 infiziert waren. Seitdem klärten sich viele Unsicherheiten über die beste Krankenhausbehandlung und Infektionsprävention. Daher ist es unerlässlich, die von der WHO hervorgehobenen Vorsichtsmaßnahmen und Ratschläge einzuhalten, welche auf evidenzbasierten wissenschaftlichen Erkenntnissen beruhen. Insbesondere darunter die Verwendung von Masken, häufiges Händewaschen und körperliche Distanz zwischen Menschen, besonders zu Personen mit Verdacht auf oder bestätigte Infektion. Diese Maßnahmen zur Infektionsprävention reduzieren die Übertragung aller respiratorischen Infektionserreger, wie des anderen oben genannten respiratorischen Coronavirus und des Influenzavirus.

Der Zugang zu aktualisierten, klar und einfach kommunizierten Informationen ist für ein angemessenes Verständnis und eine bewusste Anpassung von Verhaltensweisen unerlässlich, um letztendlich die Infektionsketten zu durchbrechen und die Schwächsten zu schützen.



Könnte SARS-CoV-2 im Labor entstanden sein?

Die Idee, dass das Coronavirus in einem Labor in China hergestellt wurde, aus dem es aufgrund fehlender Bedingungen für die biologische Sicherheit oder Nachlässigkeit entkommen war, entstand als Verschwörungstheorie, die die öffentliche Meinung destabilisierte.

Die überwiegende Mehrheit der Wissenschaftler*innen ist sich einig, dass dieses Virus von einer Tierart, wahrscheinlich einer Fledermaus, stammt und sich dann auf natürliche Weise zu einer Zwischenart entwickelt hat, vielleicht sogar beim Menschen. Dies wird durch die Evolutionsgeschichte des Virus und das Verständnis der Ökologie der Reservoir-Arten unterstützt²². Das Genom von SARS-CoV-2 ist dem anderer Fledermaus-Coronaviren und Pangolin-Coronaviren sehr ähnlich. Sie alle teilen die gleiche genomische Organisation/Struktur, aber ihre Unterschiede zeigen ihre Divergenzen während des natürlichen Evolutionsmusters²³.

Die Analyse seines genetischen Materials ergab den Beweis, dass SARS-CoV-2 einen natürlichen zoonotischen Ursprung hat. Es zeigte, dass das „Rückgrat“ des SARS-CoV-2-Genoms neu ist und nicht dem, eines bereits existierenden, Coronavirus entspricht, das als genetische Vorlage für die künstliche Konstruktion verwendet worden wäre. Darüber hinaus gibt es keine offensichtlich eingefügten oder entfernten genetischen Elemente, welche mit hoher Wahrscheinlichkeit bei einer genetischen Manipulation von SARS-CoV-2 vorhanden wären.

6. GLOSSAR

ACE2 – Angiotensin-Converting-Enzym 2. Ein enzymatisches Protein auf der Oberfläche vieler menschlicher Zellen, das an der Blutdruckkontrolle beteiligt ist, indem es die Hydrolyse von Angiotensin II (ein vasokonstriktorisches Peptid) zu Angiotensin (einem Vasodilatator) katalysiert. Einige Coronaviren erkennen es und verwenden es als Rezeptor, um menschliche Zellen zu infizieren.

Antikörper – Ein, von B-Lymphozyten produziertes, Protein, das fremde (nicht-eigene) Moleküle, die eine potenzielle Bedrohung für den Körper darstellen, erkennt, sich anhaftet und sie neutralisiert.

Antigen – Ein, für den Organismus fremdes, Molekül (normalerweise Proteine oder Polysaccharide), das, sobald es von den B-Zellen des Immunsystems des Wirts erkannt wird, eine Reihe von Abwehrmechanismen auslöst, einschließlich der Entwicklung von Antikörpern.

Antiviral – Medikamente zur Behandlung von Virusinfektionen.

COVID-19 – Coronavirus-Krankheit 2019. Die durch SARS-CoV-2 verursachte Infektion.

CRISPR – Geclusterte, regelmäßig angeordnete, kurze palindromische Wiederholungen. CRISPR/CAS9 ist ein RNA-gesteuertes zielgerichtetes Genom-Editing-Tool, welches Forscher*innen ermöglicht, Gen-Knockouts, Insertionen und Deletionen in Zelllinien und in Tieren durchzuführen.

DNA – Desoxyribonukleinsäure. Ein Makromolekül, das die Gene aller Zellen und Lebensformen enthält, mit Ausnahme einiger Viren, bestehend aus den Nukleotiden A, T, G und C.

ELISA – Immunoenzymatischer Test.

Endemische Krankheit – Krankheit, die den Menschen befällt und in einer bestimmten Region mit einer geringen und stabilen Prävalenz auftritt (Anzahl der Fälle); das gleiche wie enzootische Krankheit bei Tieren.

Enzootische Krankheit oder Enzootie – Tierkrankheit, die in einer bestimmten Region mit einer niedrigen und stabilen Prävalenz (Anzahl der Fälle) auftritt; das gleiche wie endemische Krankheiten beim Menschen.

Enzym – Protein, dessen Funktion es ist, eine chemische Reaktion zu katalysieren.

Epidemische Krankheit – Eine Krankheit, die sich schnell ausbreitet, bis sie eine große Anzahl von Menschen in einem bestimmten Gebiet erreicht, und die nach einer gewissen Zeit ausstirbt oder endemisch wird; bei Tieren spricht man von Tierseuchen.

Evolution – Allmähliche Veränderungen in Populationen im Laufe der Generationen.

Exponentielles Wachstum – Wenn ein Wert proportional zu seiner aktuellen Größe steigt, d. h., wenn der Wert steigt, steigt auch die Wachstumsrate. Im Zusammenhang mit einer Krankheit bedeutet dies, dass je mehr infizierte Personen in den frühen Stadien eines Krankheitsausbruchs vorhanden sind, desto mehr Personen werden infiziert, und die Zahl der Fälle steigt.

Gene – DNA-Regionen, die für Proteine kodieren.

Genom – Ein Satz von Genen, aus denen das genetische Material eines lebenden Organismus besteht.

Infektiöse Dosis – Anzahl der Mikroorganismen, die eine Infektion auslösen können.

LAMP – Loop-Mediated Isothermal Amplification ist eine Nukleinsäure-Nachweisteknik, die auf DNA-Amplifikation bei niedriger Temperatur basiert.

Microarray – Ein DNA-Chip, der aus einer Sammlung mikroskopischer DNA-Spots (spezifische DNA-Sequenzen, bekannt als Sonden) besteht, die auf einer festen Oberfläche befestigt sind und die zur Messung der Expressionsgrade einer großen Anzahl von Genen oder zur Genotypisierung mehrerer Regionen des Genoms verwendet werden. Die Sonden-Target-Hybridisierung wird nachgewiesen und quantifiziert, um die relative Häufigkeit von Nukleinsäure-Sequenzen in der Probe zu bestimmen.

Mutation – Veränderung in der Nukleotid-Sequenz von DNA oder RNA, die den Austausch, die Insertion oder die Entfernung (Deletion) von Nukleotiden beinhalten kann.

Nukleinsäure – Molekül, das genetische Informationen speichert und an verschiedenen Phasen der Genexpression beteiligt ist. Es besteht aus Nukleotiden und kann zwei Arten haben: DNA oder RNA.

Pandemie – Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation WHO handelt es sich um „eine Epidemie, die weltweit oder in einem sehr großen Gebiet auftritt, internationale Grenzen überschreitet und im Allgemeinen eine große Anzahl von Menschen betrifft“; bei den Tieren wird dies als panzootische Krankheit bezeichnet.

Krankheitserreger – Ein Mikroorganismus, welcher Krankheiten verursachen kann.

Pathogen – Verursacher von Verletzungen oder Krankheiten.

PCR – Polymerisationskettenreaktion. Ermöglicht die Synthese mehrerer Kopien einer Region des Genoms unter Verwendung einer thermoresistenten Polymerase.

Polymerase – Enzym, das Nukleinsäure-Moleküle (Polymere) synthetisiert.

Protein – Essentielle Moleküle für alle lebenden Systeme. Sie haben zahlreiche Funktionen wie Strukturbildung (Strukturproteine), Steuerung chemischer Reaktionen (Katalysatoren oder Enzyme), Senden und Empfangen von Nachrichten. Sie bestehen im Wesentlichen aus langen Ketten einfacherer Moleküle – Aminosäuren – ähnlich einem Rosenkranz, die sich zu sekundären und tertiären, dreidimensionalen, komplexeren Strukturen falten. Es gibt 20 Hauptaminosäuren und ihre Sequenz in einem Protein wird von Genen kodiert.

RdRp – RNA-abhängige RNA-Polymerase. Ein virales Enzym, welches die Synthese einer RNA-Kette unter Verwendung einer RNA-Kette als Matrize fördert.

Rekombination – Veränderung der DNA- oder RNA-Sequenz durch Austausch von Segmenten zwischen Molekülen.

Reservoir – Tierarten, die anfällig für Infektionen sind, bei denen sich das Virus repliziert, ohne eine klinische Krankheit zu verursachen. Der Reservoir-Wirt fungiert als Virusquelle für die Infektion anderer Wirte.

Ribosom – Eine in allen lebenden Zellen vorkommende Zellorganelle, welche die in den Genen enthaltenen Anweisungen in Proteine übersetzt.

RNA – Ribonukleinsäure.

Subklinische Infektion – Eine Infektion ohne Symptome.

Taxonomie – Disziplin, die sich mit der Organisation und Klassifizierung lebender Organismen befasst.

Transmembranprotein – Integrales Membranprotein, welches die Membran von einer Seite zur anderen durchquert.

Virushülle – Bei einigen Viren vorhandene äußere Schicht, bestehend aus einer Phospholipid-Membran, ähnlich der Plasmamembran, modifiziert durch die Zugabe von transmembranen viralen Proteinen.

Virulenz – Fähigkeit, in neue Nischen einzudringen und sie zu kolonisieren, namentlich die Infektion eines Wirts. Pathogenitätsgrad eines Mikroorganismus.

Zoonotische Krankheiten – Krankheiten, die von Tieren auf den Menschen übertragen werden.

7. LITERATUR (Haupttext)

1. Wertheim JO, Chu DKW, Peiris JSM, Pond SLK, Poon LLM. A Case for the Ancient Origin of Coronaviruses. *Journal of Virology*. 2013;87(12):7039-7045. doi:10.1128/JVI.03273-12
2. An Apparently New Respiratory Disease of Baby Chicks. Published 1931. Accessed April 15, 2021. <https://www.cabi.org/isc/abstract/19312200297>
3. Tyrrell DA, Almeida JD. Direct electron-microscopy of organ culture for the detection and characterization of viruses. *Arch Gesamte Virusforsch*. 1967;22(3):417-425. doi:10.1007/BF01242962
4. Almeida J, Berry D, Cunningham C, et al. Virology: Coronaviruses. *Nature*. 1968;220(5168):650-650. doi:10.1038/220650b0
5. Tyrrell DAJ, Almeida JD, Cunningham CH, et al. Coronaviridae. *Intervirology*. 1975;5(1-2):76-82. doi:10.1159/000149883
6. Burrell CJ, Howard CR, Murphy FA. Coronaviruses. In: Fenner and White's Medical Virology. Elsevier; 2017:437-446. doi:10.1016/B978-0-12-375156-0.00031-X
7. Spaan W, Cavanagh D, Horzinek MC. Coronaviruses: structure and genome expression. *J Gen Virol*. 1988;69 (Pt 12):2939-2952. doi:10.1099/0022-1317-69-12-2939
8. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*. 2015;1282:1-23. doi:10.1007/978-1-4939-2438-7_1
9. Banner LR, Mc Lai M. Random nature of coronavirus RNA recombination in the absence of selection pressure. *Virology*. 1991;185(1):441-445. doi:10.1016/0042-6822(91)90795-D
10. Fenner's Veterinary Virology - 5th Edition. Accessed October 1, 2020. <https://www.elsevier.com/books/fenners-veterinary-virology/maclachlan/978-0-12-800946-8>
11. Lam TT-Y, Jia N, Zhang Y-W, et al. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*. 2020;583(7815):282-285. doi:10.1038/s41586-020-2169-0
12. Decaro N, Lorusso A. Novel human coronavirus (SARS-CoV-2): A lesson from animal coronaviruses. *Veterinary Microbiology*. 2020;244:108693. doi:10.1016/j.vetmic.2020.108693
13. Maclachlan NJ, Dubovi EJ. Fenner's Veterinary Virology - 5th Edition. Accessed October 1, 2020. <https://www.elsevier.com/books/fenners-veterinary-virology/maclachlan/978-0-12-800946-8>
14. Kipar A, Meli ML. Feline Infectious Peritonitis. *Veterinary Pathology*. 2014;51(2):22.
15. Vijgen L, Keyaerts E, Moës E, et al. Complete genomic sequence of human coronavirus OC43: molecular clock analysis suggests a relatively recent zoonotic coronavirus transmission event. *J Virol*. 2005;79(3):1595-1604. doi:10.1128/JVI.79.3.1595-1604.2005
16. Saif L, Sestak K. Transmissible gastroenteritis and porcine respiratory coronavirus. *Diseases of Swine*. Published online January 1, 2006:489-516.
17. Decaro N, Mari V, Campolo M, et al. Recombinant Canine Coronaviruses Related to Transmissible Gastroenteritis Virus of Swine Are Circulating in Dogs. *Journal of Virology*. 2009;83(3):1532-1537. doi:10.1128/JVI.01937-08
18. Guy JS. Turkey coronavirus is more closely related to avian infectious bronchitis virus than to mammalian coronaviruses: A review. *Avian Pathology*. 2000;29(3):207-212. doi:10.1080/03079450050045459
19. Woo PCY, Lau SKP, Lam CSF, et al. Discovery of Seven Novel Mammalian and Avian Coronaviruses in the Genus Deltacoronavirus Supports Bat Coronaviruses as the Gene Source of Alphacoronavirus and Betacoronavirus and Avian Coronaviruses as the Gene Source of Gammacoronavirus and Deltacoronavirus. *Journal of Virology*. 2012;86(7):3995-4008. doi:10.1128/JVI.06540-11
20. Gaunt ER, Hardie A, Claas ECJ, Simmonds P, Templeton KE. Epidemiology and clinical presentations of the four human coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex real-time PCR method. *J Clin Microbiol*. 2010;48(8):2940-2947. doi:10.1128/JCM.00636-10
21. Pene F, Merlat A, Vabret A, et al. Coronavirus 229E-Related Pneumonia in Immunocompromised Patients. *Clinical Infectious Diseases*. 2003;37(7):929-932. doi:10.1086/377612
22. Woo PCY, Lau SKP, Chu C, et al. Characterization and Complete Genome Sequence of a Novel Coronavirus, Coronavirus HKU1, from Patients with Pneumonia. *J Virol*. 2005;79(2):884-895. doi:10.1128/JVI.79.2.884-895.2005
23. Vabret A, Mourez T, Gouarin S, Petitjean J, Freymuth F. An outbreak of coronavirus OC43 respiratory infection in Normandy, France. *Clin Infect Dis*. 2003;36(8):985-989. doi:10.1086/374222
24. Os coronavírus dos animais e do Homem: das infeções assintomáticas às síndromes respiratórias agudas. *Veterinaria Atual*. Published April 7, 2020. Accessed April 2, 2021. <https://www.veterinaria-atual.pt/destaques/os-coronavirus-dos-animais-e-do-homem-das-infecoes-assintomaticas-as-sindromes-respiratorias-agudas/>
25. Ferrari D, Sabetta E, Ceriotti D, et al. Routine blood analysis greatly reduces the false-negative rate of RT-PCR testing for Covid-19. *Acta Bio Medica Atenei Parmensis*. 2020;91(3):e2020003. doi:10.23750/abm.v91i3.9843
26. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ*. 2020;371. doi:10.1136/bmj.m3862
27. Zheng S, Fan J, Yu F, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ*. Published online April 21, 2020:m1443. doi:10.1136/bmj.m1443
28. Coronavirus Dashboard. Accessed October 1, 2020. <https://ncov2019.live/#%20africa>
29. Childhood Multisystem Inflammatory Syndrome — A New Challenge in the Pandemic | NEJM. Accessed April 3, 2021. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMe2023158>
30. Grant MC, Geoghegan L, Arbyn M, et al. The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries. Hirst JA, ed. *PLoS ONE*. 2020;15(6):e0234765. doi:10.1371/journal.pone.0234765
31. Mortality Risk of COVID-19 - Statistics and Research. Our World in Data. Accessed October 1, 2020. <https://ourworldindata.org/mortality-risk-covid>
32. Arora RK, Joseph A, Van Wyk J, et al. SeroTracker: a global SARS-CoV-2 seroprevalence dashboard. *The Lancet Infectious Diseases*. Published online August 4, 2020. doi:10.1016/S1473-3099(20)30631-9
33. Immune responses and immunity to SARS-CoV-2. European Centre for Disease Prevention and Control. Accessed October 12, 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/immune-responses>
34. GeurtsvanKessel CH, Okba NMA, Igloi Z, et al. An evaluation of COVID-19 serological assays informs future diagnostics and exposure assessment. *Nature Communications*. 2020;11(1):3436. doi:10.1038/s41467-020-17317-y
35. McCarthy KR, Rennick LJ, Nambulli S, et al. Recurrent Deletions in the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein Drive Antibody Escape. *Microbiology*; 2020. doi:10.1101/2020.11.19.389916
36. Kemp SA, Meng B, Ferreira IA, et al. Recurrent Emergence and Transmission of a SARS-CoV-2 Spike Deletion H69/V70. *Microbiology*; 2020. doi:10.1101/2020.12.14.422555
37. NERVTAG Note on B.1.1.7 Severity. Alliance for Pandemic Preparedness. Accessed March 30, 2021. <https://depts.washington.edu/pandemicalliance/2021/01/25/nervtag-note-on-b-1-1-7-severity/>

38. Investigation of novel SARS-CoV-2 variant: Variant of Concern 202012/01. :19.
39. Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, et al. Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa. medRxiv. Published online December 22, 2020:2020.12.21.20248640. doi:10.1101/2020.12.21.20248640
40. mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants | bioRxiv. Accessed March 30, 2021. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.25.427948v1>
41. Genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in Manaus: preliminary findings - SARS-CoV-2 coronavirus / nCoV-2019 Genomic Epidemiology. Virological. Published January 12, 2021. Accessed March 30, 2021. <https://virological.org/t/genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-manauas-preliminary-findings/586>
42. Spike E484K mutation in the first SARS-CoV-2 reinfection case confirmed in Brazil, 2020 - SARS-CoV-2 coronavirus / nCoV-2019 Genomic Epidemiology. Virological. Published January 10, 2021. Accessed April 3, 2021. <https://virological.org/t/spike-e484k-mutation-in-the-first-sars-cov-2-reinfection-case-confirmed-in-brazil-2020/584>
43. SARS-CoV-2 reinfection by the new Variant of Concern (VOC) P.1 in Amazonas, Brazil - SARS-CoV-2 coronavirus / nCoV-2019 Genomic Epidemiology. Virological. Published January 18, 2021. Accessed April 3, 2021. <https://virological.org/t/sars-cov-2-reinfection-by-the-new-variant-of-concern-voc-p-1-in-amazonas-brazil/596>
44. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. JAMA. 2020;323(22):2249-2251. doi:10.1001/jama.2020.8259
45. Nussbaumer-Streit B, Mayr V, Dobrescu AI, et al. Quarantine alone or in combination with other public health measures to control COVID-19: a rapid review. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020;(9). doi:10.1002/14651858.CD013574.pub2
46. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. Virology Journal. 2019;16(1):69. doi:10.1186/s12985-019-1182-0
47. mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants | bioRxiv. Accessed April 2, 2021. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.25.427948v1>
48. Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines. Accessed April 2, 2021. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
49. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. Nature. 2020 Oct;586(7830):516-527. doi: 10.1038/s41586-020-2798-3. Epub 2020 Sep 23.
50. Wang H, Zhang Y, Huang B, et al. Development of an Inactivated Vaccine Candidate, BBIBP-CorV, with Potent Protection against SARS-CoV-2. Cell. 2020;182(3):713-721.e9. doi:10.1016/j.cell.2020.06.008
51. Gao Q, Bao L, Mao H, et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. Science. 2020;369(6499):77-81. doi:10.1126/science.abc1932
52. Talon J, Salvatore M, O'Neill RE, et al. Influenza A and B viruses expressing altered NS1 proteins: A vaccine approach. PNAS. 2000;97(8):4309-4314. doi:10.1073/pnas.070525997
53. Broadbent AJ, Santos CP, Anafu A, Wimmer E, Mueller S, Subbarao K. Evaluation of the attenuation, immunogenicity, and efficacy of a live virus vaccine generated by codon-pair bias de-optimization of the 2009 pandemic H1N1 influenza virus, in ferrets. Vaccine. 2016;34(4):563-570. doi:10.1016/j.vaccine.2015.11.054
54. Amanat F, Stadlbauer D, Strohmeier S, et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. Nature Medicine. 2020;26(7):1033-1036. doi:10.1038/s41591-020-0913-5
55. Chen W-H, Tao X, Agrawal A, et al. Yeast-Expressed SARS-CoV Recombinant Receptor-Binding Domain (RBD219-N1) Formulated with Aluminum Hydroxide Induces Protective Immunity and Reduces Immune Enhancement. bioRxiv. Published online July 5, 2020. doi:10.1101/2020.05.15.098079
56. Zhu F-C, Li Y-H, Guan X-H, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. The Lancet. 2020;395(10240):1845-1854. doi:10.1016/S0140-6736(20)31208-3
57. Zhu F-C, Guan X-H, Li Y-H, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. The Lancet. 2020;396(10249):479-488. doi:10.1016/S0140-6736(20)31605-6
58. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. The Lancet. 2020;396(10249):467-478. doi:10.1016/S0140-6736(20)31604-4
59. Sun W, McCroskery S, Liu W-C, et al. A Newcastle Disease Virus (NDV) Expressing a Membrane-Anchored Spike as a Cost-Effective Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine. Vaccines (Basel). 2020;8(4). doi:10.3390/vaccines8040771
60. Case JB, Rothlauf PW, Chen RE, et al. Replication-Competent Vesicular Stomatitis Virus Vaccine Vector Protects against SARS-CoV-2-Mediated Pathogenesis in Mice. Cell Host Microbe. 2020;28(3):465-474. e4. doi:10.1016/j.chom.2020.07.018
61. Sun W, Leist SR, McCroskery S, et al. Newcastle Disease Virus (NDV) Expressing the Spike Protein of SARS-CoV-2 as Vaccine Candidate. Microbiology; 2020. doi:10.1101/2020.07.26.221861
62. Rohaim MA, Munir M. A Scalable Topical Vectored Vaccine Candidate against SARS-CoV-2. Vaccines. 2020;8(3):472. doi:10.3390/vaccines8030472
63. Vogel AB, Lambert L, Kinnear E, et al. Self-Amplifying RNA Vaccines Give Equivalent Protection against Influenza to mRNA Vaccines but at Much Lower Doses. Molecular Therapy. 2018;26(2):446-455. doi:10.1016/j.ymthe.2017.11.017
64. Pfaender S, Brinkmann J, Todt D, et al. Mechanisms of Methods for Hepatitis C Virus Inactivation. Griffiths MW, ed. Appl Environ Microbiol. 2015;81(5):1616. doi:10.1128/AEM.03580-14
65. WHO | Update 95 - SARS: Chronology of a serial killer. WHO. Accessed April 2, 2021. https://www.who.int/csr/don/2003_07_04/en/
66. Xu R-H, He J-F, Evans MR, et al. Epidemiologic Clues to SARS Origin in China. Emerg Infect Dis. 2004;10(6):1030-1037. doi:10.3201/eid1006.030852
67. RECOVERY Trial. Accessed April 2, 2021. https://www.recoverytrial.net/%20les/recovery_dexamethasone_statement_160620_v2%20nal.pdf
68. Threats I of M (US) F on M, Knobler S, Mahmoud A, et al. OVERVIEW OF THE SARS EPIDEMIC. National Academies Press (US); 2004. Accessed April 6, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92478/>
69. WHO | Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) – Saudi Arabia. WHO. Accessed October 1, 2020. <http://www.who.int/csr/don/05-may-2020-mers-saudi-arabia/en/>
70. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. New England Journal of Medicine. 2020;0(0):null. doi:10.1056/NEJMoa2007764
71. Arba M, Wahyudi ST, Brunt DJ, Paradis N, Wu C. Mechanistic insight on the remdesivir binding to RNA-Dependent RNA polymerase (RdRp) of SARS-cov-2. Computers in Biology and Medicine. 2021;129:104156. doi:10.1016/j.combiomed.2020.104156
72. Saramago M, B arrica C, Costa VG, et al. New targets for drug design: Importance of nsp14/nsp10 complex formation for the 3'-5' exoribonucleolytic activity on SARS-CoV-2. FEBS J. Published online March 11, 2021. doi:10.1111/febs.15815
73. Anand KB, Karade S, Sen S, Gupta RM. SARS-CoV-2: Camazotz's Curse. Medical Journal Armed Forces India. 2020;76(2):136-141. doi:10.1016/j.mjafi.2020.04.008

Literatur



1. Bar-On YM, Flamholz A, Phillips R, Milo R. SARS-CoV-2 (COVID-19) by the numbers. *Elife*. Apr 2 2020;9doi:10.7554/eLife.57309
2. van Dorp L, Acman M, Richard D, et al. Emergence of genomic diversity and recurrent mutations in SARS-CoV-2. *Infect Genet Evol*. Sep 2020;83:104351. doi:10.1016/j.mee-gid.2020.104351
3. Wang LP, Wang J, Zhao HY, et al. Modelling and assessing the effects of medical resources on transmission of novel coronavirus (COVID-19) in Wuhan, China. *Math Biosci Eng*. Mar 30 2020;17(4):2936-2949. doi:10.3934/mbe.2020165
4. Adam D. THE LIMITS OF R. What the reproduction number can and can't tell us about managing COVID-19. *Feature. Nature*. 16th July 2020 2020;583:346-348.
5. Levin M. Childhood Multisystem Inflammatory Syndrome — A New Challenge in the Pandemic. *New England Journal of Medicine*. 2020/07/23 2020;383(4):393-395. doi:10.1056/NEJMe2023158
6. Pruc M, Smereka J, Dzieciatkowski T, Jaguszewski M, Filipiak KJ, Szarpak L. Kawasaki disease shock syndrome or toxic shock syndrome in children and the relationship with COVID-19. *Med Hypotheses*. Nov 2020;144:109986. doi:10.1016/j.mehy.2020.109986
7. Ovsyannikova IG, Haralambieva IH, Crooke SN, Poland GA, Kennedy RB. The role of host genetics in the immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 susceptibility and severity. *Immunol Rev*. Jul 2020;296(1):205-219. doi:10.1111/imr.12897
8. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. May 5 2020;172(9):577-582. doi:10.7326/m20-0504
9. Li H, Wang Y, Ji M, et al. Transmission Routes Analysis of SARS-CoV-2: A Systematic Review and Case Report. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:618-618. doi:10.3389/fcell.2020.00618
10. Widders A, Broom A, Broom J. SARS-CoV-2: The viral shedding vs infectivity dilemma. *Infect Dis Health*. Aug 2020;25(3):210-215. doi:10.1016/j.idh.2020.05.002
11. Sallam M, Mahafzah A. Molecular Analysis of SARS-CoV-2 Genetic Lineages in Jordan: Tracking the Introduction and Spread of COVID-19 UK Variant of Concern at a Country Level. *Pathogens*. Mar 5 2021;10(3)doi:10.3390/pathogens10030302
12. Mahase E. Covid-19: Novavax vaccine efficacy is 86% against UK variant and 60% against South African variant. *Bmj*. Feb 1 2021;372:n296. doi:10.1136/bmj.n296
13. Zhou D, Dejnirattisai W, Supasa P, et al. Evidence of escape of SARS-CoV-2 variant B.1.351 from natural and vaccine-induced sera. *Cell*. 2021:S0092-8674(21)00226-9. doi:10.1016/j.cell.2021.02.037
14. Ferrari D, Sabetta E, Ceriotti D, et al. Routine blood analysis greatly reduces the false-negative rate of RT-PCR testing for Covid-19. *Acta Biomed*. Sep 7 2020;91(3):e2020003. doi:10.23750/abm.v91i3.9843
15. Isho B, Abe KT, Zuo M, et al. Persistence of serum and saliva antibody responses to SARS-CoV-2 spike antigens in COVID-19 patients. *Sci Immunol*. Oct 8 2020;5(52)doi:10.1126/sciimmunol.abe5511
16. Immune responses and immunity to SARS-CoV-2. European Centre for Disease Prevention and Control. Accessed October 12th, 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/immune-responses>
17. Callow KA, Parry HF, Sergeant M, Tyrrell DA. The time course of the immune response to experimental coronavirus infection of man. *Epidemiol Infect*. Oct 1990;105(2):435-46. doi:10.1017/s0950268800048019
18. Lu CW, Liu XF, Jia ZF. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet*. Feb 22 2020;395(10224):e39. doi:10.1016/s0140-6736(20)30313-5
19. Ueki H, Furusawa Y, Iwatsuki-Horimoto K, et al. Effectiveness of Face Masks in Preventing Airborne Transmission of SARS-CoV-2. *mSphere*. Oct 21 2020;5(5)doi:10.1128/mSphere.00637-20
20. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. Nov 5 2020;383(19):1813-1826. doi:10.1056/NEJMoa2007764
21. Estimating mortality from COVID-19. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/estimating-mortality-from-covid-19>
22. Wacharapluesadee S, Tan CW, Maneeorn P, et al. Author Correction: Evidence for SARS-CoV-2 related coronaviruses circulating in bats and pangolins in Southeast Asia. *Nat Commun*. Feb 25 2021;12(1):1430. doi:10.1038/s41467-021-21768-2
23. Nakagawa S, Miyazawa T. Genome evolution of SARS-CoV-2 and its virological characteristics. *Inflamm Regen*. Aug 10 2020;40(1):17. doi:10.1186/s41232-020-00126-7

Literatur



1. Family - Coronaviridae. In: King AMQ, Adams MJ, Carstens EB, Lefkowitz EJ, eds. *Virus Taxonomy*. Elsevier; 2012:806-828.
2. Modrow S, Falke D, Truyen U, Schätzl H. Viruses with Single-Stranded, Positive-Sense RNA Genomes. In: Modrow S, Falke D, Truyen U, Schätzl H, eds. *Molecular Virology*. Springer Berlin Heidelberg; 2013:185-349.
3. Klumperman J, Locker JK, Meijer A, Horzinek MC, Geuze HJ, Rottier PJ. Coronavirus M proteins accumulate in the Golgi complex beyond the site of virion budding. *Journal of Virology*. 1994;68(10):6523.
4. Turoňová B, Sikora M, Schürmann C, et al. In situ structural analysis of SARS-CoV-2 spike reveals flexibility mediated by three hinges. *Science*. Oct 9 2020;370(6513):203-208. doi:10.1126/science.abd5223
5. Millet JK, Jaimes JA, Whittaker GR. Molecular diversity of coronavirus host cell entry receptors. *FEMS Microbiol Rev*. Oct 28 2020;doi:10.1093/femsre/fuaa057
6. Posthuma CC, Te Velthuis AJW, Snijder EJ. Nidovirus RNA polymerases: Complex enzymes handling exceptional RNA genomes. *Virus Res*. Apr 15 2017;234:58-73. doi:10.1016/j.virusres.2017.01.023
7. Snijder EJ, Decroly E, Ziebuhr J. The Nonstructural Proteins Directing Coronavirus RNA Synthesis and Processing. *Advances in virus research*. 2016;96:59-126. doi:10.1016/bs.aivir.2016.08.008
8. Lai MM, Cavanagh D. The molecular biology of coronaviruses. *Advances in virus research*. 1997;48:1-100. doi:10.1016/s0065-3527(08)60286-9
9. Liu Z, Xiao X, Wei X, et al. Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2. *J Med Virol*. Jun 2020;92(6):595-601. doi:10.1002/jmv.25726
10. Kipar A, Meli ML. Feline infectious peritonitis: still an enigma? *Veterinary pathology*. 2014;51(2):505-526. doi:10.1177/0300985814522077
11. Pedersen NC. An update on feline infectious peritonitis: virology and immunopathogenesis. *Vet J*. Aug 2014;201(2):123-32. doi:10.1016/j.tvjl.2014.04.017
12. Pairo-Castineira E, Clohisey S, Klaric L, et al. Genetic mechanisms of critical illness in COVID-19. *Nature*. Mar 2021;591(7848):92-98. doi:10.1038/s41586-020-03065-y
13. Chen LYC, Quach TTT. COVID-19 cytokine storm syndrome: a threshold concept. *The Lancet Microbe*. 2021/02/01/ 2021;2(2):e49-e50. doi:https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30223-8
14. Pedersen SF, Ho YC. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J Clin Invest*. May 1 2020;130(5):2202-2205. doi:10.1172/jci137647
15. Pruc M, Smereka J, Dzieciatkowski T, Jaguszewski M, Filipiak KJ, Szarpak L. Kawasaki disease shock syndrome or toxic shock syndrome in children and the relationship with COVID-19. *Med Hypotheses*. Nov 2020;144:109986. doi:10.1016/j.mehy.2020.109986
16. Tomar N, De RK. A brief outline of the immune system. *Methods Mol Biol*. 2014;1184:3-12. doi:10.1007/978-1-4939-1115-8_1
17. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. Nov 5 2020;383(19):1813-1826. doi:10.1056/NEJMoa2007764

8. BIBLIOGRAPHIE

Brooks, George F., Janet S. Butel, Stephen A. Morse, Ernest Jawetz, Joseph Louis Melnick, e Edward Allen Adelberg. *Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology*. 22. ed., intern. ed. A Lange Medical Book. New York: McGraw-Hill, 2001.

Cyranoski, David. «Profile of a Killer: The Complex Biology Powering the Coronavirus Pandemic». *Nature* 581, n. 7806 (Maio de 2020): 22–26. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-01315-7>.

Decaro, Nicola, Viviana Mari, Marco Campolo, Alessio Lorusso, Michele Camero, Gabriella Elia, Vito Martella, Paolo Cordioli, Luis Enjuanes, e Canio Buonavoglia. «Recombinant Canine Coronaviruses Related to Transmissible Gastroenteritis Virus of Swine Are Circulating in Dogs». *Journal of Virology* 83, n. 3 (1 de Fevereiro de 2009): 1532–37. <https://doi.org/10.1128/JVI.01937-08>.

«COVID-19 - Página Inicial». Acedido 1 de Outubro de 2020. <https://covid19.min-saude.pt/>.

Ferreira, Wanda F. Canas, e João Carlos Sousa. *Microbiologia*. Vol. 3. Lisboa: Lidel, 2002. ISBN 972-757-136-0

Groot, RJ de, SC Baker, R Baric, L Enjuanes, AE Gorbalenya, KV Holmes, S Perlman, L Poon, e PJM Rottier. «Virus Taxonomy: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses: Family Coronaviridae», 2012.

Guy, James S. «Turkey Coronavirus Is More Closely Related to Avian Infectious Bronchitis Virus than to Mammalian Coronaviruses: A Review». *Avian Pathology* 29, n. 3 (Junho de 2000): 207–12. <https://doi.org/10.1080/03079450050045459>.

IHMT. «O que sabemos sobre a COVID-19 e como reorganizar os sistemas de saúde», 10 de Setembro de 2020. <https://www.ihmt.unl.pt/web-seminares-serie-1-o-que-sabemos-sobre-a-covid-19/>.

Kipar, A, e M L Meli. «Feline Infectious Peritonitis». *Veterinary Pathology* 51, n. 2 (2014): 505-26.

Khailany, Rozhgar A., Muhamad Safdar, e Mehmet Ozaslan. «Genomic Characterization of a Novel SARS-CoV-2». *Gene Reports* 19 (1 de Junho de 2020): 100682. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2020.100682>.

Maclachlan, N. James, e Edward J Dubovi. «Fenner's Veterinary Virology - 5th Edition». Acedido 1 de Outubro de 2020. <https://www.elsevier.com/books/fenners-veterinary-virology/maclachlan/978-0-12-800946-8>.

Saif, L., e Karol Sestak. «Transmissible gastroenteritis and porcine respiratory coronavirus». *Diseases of Swine*, 1 de Janeiro de 2006, 489–516.

Sikkema, R. S., E. A. B. A. Farag, Mazharul Islam, Muzzamil Atta, C. B. E. M. Reusken, Mohd M. Al-Hajri, e M. P. G. Koopmans. «Global status of Middle East respiratory syndrome coronavirus in dromedary camels: a systematic review». *Epidemiology and Infection* 147 (21 de Fevereiro de 2019). <https://doi.org/10.1017/S095026881800345X>.

Vijgen, Leen, Els Keyaerts, Elien Moës, Inge Thoelen, Elke Wollants, Philippe Lemey, Anne-Mieke Vandamme, e Marc Van Ranst. «Complete Genomic Sequence of Human Coronavirus OC43: Molecular Clock Analysis Suggests a Relatively Recent Zoonotic Coronavirus Transmission Event». *Journal of Virology* 79, n. 3 (Fevereiro de 2005): 1595–1604. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.3.1595-1604.2005>.

Zimmer, Carl. «The Coronavirus Unveiled». *The New York Times*, 9 de Outubro de 2020, sec. Health. <https://www.nytimes.com/interactive/2020/health/coronavirus-unveiled.html>.

