MIKROORGANISMEN, VIREN, INFEKTIONSKRANKHEITEN

GRUNDLAGEN, HISTORISCHES UND AKTUELLES

OPEN SCIENCE
Lebenswissenschaften im Dialog

Impressum:
Herausgeber: Open Science – Lebenswissenschaften im Dialog, MQM 3.4, Maria Jacobi Gasse 1, 1030 Wien, www.openscience.or.at
Copyright: Open Science – Lebenswissenschaften im Dialog • Design: dform, Wien • Jänner 2022

Mit finanzieller Unterstützung durch:

VIENNA RNA BIOLOGY

Bundesministerium Bildung, Wissenschaft und Forschung

Bundesministerium Digitalisierung und Wirtschaftsstandort

KAPITEL 1 VON DER KEIMTHEORIE ZUR HEUTIGEN IMPFUNG 6

1. DIE ERFORSCHUNG VON INFEKTIONSKRANKHEITEN 6
2. DIE ÜBERTRAGUNG VON INFEKTIONSKRANKHEITEN AM BEISPIEL DES KINDBETTFIEBERS: IGNAZ SEMMELWEIS 6
3. DIE ENTDECKUNG DER MIKROORGANISMEN DURCH LOUIS PASTEUR UND ROBERT KOCH 8
4. IMPFEN: VON DER VARIOLATION ZUR HEUTIGEN IMMUNISIERUNG 9
5. EXKURS: DIE GESCHICHTE VON MENSCHENVERSUCHEN IN DER MEDIZIN UND DIE ENTWICKLUNG ETHISCHER STANDARDS 11
   - Die Tropenmedizin im Dienst europäischer Kolonialherrschaft in Afrika 11
   - Menschenversuche mit dem Malaria-Erreger in der Nazizeit 11
   - Ethische Standards als Antwort auf Menschenversuche 12

KAPITEL 2 GRUNDLAGEN: MIKROORGANISMEN UND VIREN 14

1. MIKROORGANISMEN 14
   - Der Stammbaum des Lebens 14
   - Einteilung der Bakterien 15
2. VIREN 15
   - Was sind Viren? 15
   - Einteilung der Viren 16
   - Freunde oder Feinde des Menschen? 17
   - Möglicher Nutzen von Viren 17
3. DAS MIKROBIOM DES MENSCHEN 17
   - Lokalisation und Funktion 17
   - Anzahl und Diversität 18
   - Formen des Zusammenlebens 19
   - Mikroorganismen im Verdauungstrakt 19
   - Unterstützung der Darmgesundheit 20
   - Einsatz von Mikroorganismen zur Therapie 20
   - Antibiotika 20

KAPITEL 3 FUNKTION UND WIRKUNGSWEISE DES IMMUNSYSTEMS 24

1. DAS IMMUNSYSTEM DES MENSCHEN 24
   - Angeborenes und erworbenes Immunsystem 25
   - B-Zellen: Wächter der Immunabwehr 27
   - Aktivierung von B-Zellen und Bildung von Plasmazellen 27
   - Plasmazellen bilden Antikörper 27
   - Antikörper: Abwehrmechanismus des Immunsystems 28
   - Gedächtniszellen 28
   - Exkurs: Ablauf einer Virusinfektion im Körper 29
2. DIE IMPFUNG ALS SCHUTZ VOR INFEKTIONSKRANKHEITEN 30
   - Prinzip einer Impfung 30
   - Arten der Immunisierung 30
   - Verabreichungsformen von Impfungen 32
   - Impfreaktion, Nebenwirkung, Komplikation oder Impfschaden? 33

KAPITEL 4 INFEKTIONSKRANKHEITEN HEUTE / DREI BEISPIELE 36

1. TUBERKULOSE 36
   - Hintergrund und Geschichte 36
   - Diagnose und Behandlung 37
   - Immunisierung 37
   - Öffentliche Maßnahmen 38
2. INFLUENZA 39
   - Hintergrund und Geschichte 39
   - Diagnose und Behandlung 39
   - Immunisierung 39
   - Öffentliche Maßnahmen 40
3. COVID-19 41
   - Hintergrund 41
   - Diagnose 41
   - Behandlung 43
   - Immunisierung 44
   - Öffentliche Maßnahmen 45
4. EXKURS: DIE RNA UND IHRE VIELEN FUNKTIONEN 46
   - DNA und RNA: Wo liegt der Unterschied? 46
   - Funktionen der RNA und wo kommt sie vor? 47
   - RNA Impfstoffe/ RNA in der Forschung 48

KAPITEL 1
VON DER KEIMTHEORIE ZUR HEUTIGEN IMPFUNG

1. DIE ERFORSCHUNG VON INFEKTIONSKRANKHEITEN 6

2. DIE ÜBERTRAGUNG VON INFEKTIONSKRANKHEITEN AM BEISPIEL DES KINDBETTFIEBERS: IGNAZ SEMMELWEIS 6

3. DIE ENTDECKUNG DER MIKROORGANISMEN DURCH LOUS PASTEUR UND ROBERT KOCH 8

4. IMPFEN: VON DER VARIOLATION ZUR HEUTIGEN IMMUNISIERUNG 9

5. EXKURS: DIE GESCHICHTE VON MENSCHENVERSUCHEN IN DER MEDIZIN UND DIE ENTWICKLUNG ETHISCHER STANDARDS 11
Die Tropenmedizin im Dienst europäischer Kolonialherrschaft in Afrika 11
Menschenversuche mit dem Malaria-Erreger in der Nazizeit 11
Ethische Standards als Antwort auf Menschenversuche 12

OPEN SCIENCE
Lebenswissenschaften im Dialog

KAPITEL 1
VON DER KEIMTHEORIE ZUR HEUTIGEN IMPFUNG

1. DIE ERFORSCHUNG VON INFEKTIONSKRANKHEITEN

Menschen leben seit Jahrhunderten mit Infektionskrankheiten, aber lange Zeit blieben deren Erreger unbekannt. Erst im 19. Jahrhundert begann man zu verstehen, welche Organismen Krankheiten verursachen und wie eine Übertragung genau abläuft. Zu dieser Zeit waren Tuberkulose, Cholera, Diphtherie oder Wundinfektionen die Haupttodesursache weltweit. In der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts, als die Bakteriologie zunehmend an Bedeutung gewann, entstand die so genannte Keimtheorie. Diese besagt, dass Krankheiten durch Mikroorganismen verursacht und dann über unterschiedliche Wege wie Husten, Niesen, Geschlechtsverkehr, Abfälle und verunreinigte Nahrungsmittel oder Wasser übertragen werden können.

Trotz solider Daten aus Beobachtungen und Experimenten wurden viele neue Entdeckungen nicht sofort von Wissenschaft und Bevölkerung anerkannt. Es gab Uneinigkeit, und verschiedene Faktoren beeinflussten, welcher Theorie zu welchem Zeitpunkt Glauben geschenkt wurde.

Für die Erforschung von Infektionskrankheiten waren drei Fragestellungen besonders relevant:

1. Wie findet die Übertragung statt?
2. Welche Mikroorganismen bzw. Viren sind beteiligt?
3. Wie können Menschen davor geschützt werden?

Diese Themen werden in diesem Kapitel an historischen Beispielen von Krankheiten erläutert und mit den damals prägenden AkteurInnen/ForscherInnen verknüpft.

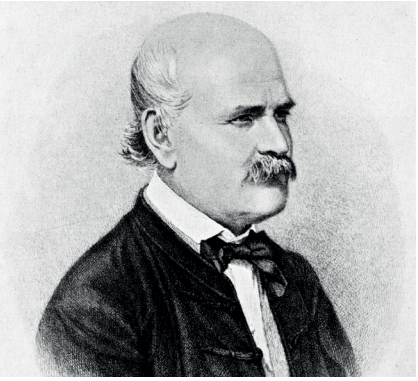


Abbildung 1 :
Ignaz Semmelweis

Photo Credit: Content Provider(s): Eugen Doby (1834-1907[1]), Public domain, via Wikimedia Commons, https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ignaz_Semmelweis.jpg

2. DIE ÜBERTRAGUNG VON INFEKTIONSKRANKHEITEN AM BEISPIEL DES KINDBETTFIEBERS

Nach der Geburt sind Frauen anfällig für Infektionen. Nichtsdestotrotz waren komplizierte Infektionen über Jahrhunderte hinweg relativ selten. Frauen gebaren zu Hause mit der Hilfe von weiblichen Verwandten und/oder dem medizinischen Wissen von Hebammen oder HausärztInnen. Im späten 18. Jahrhundert entstanden in den großen Städten sogenannte Gebärhäuser, die hauptsächlich von jenen Frauen für die Geburt aufgesucht wurden, die keine andere medizinische Unterstützung hatten oder sich diese nicht leisten konnten. In diesen Institutionen erkrankten und starben besonders viele Frauen an starken Infektionen direkt nach der Geburt. Sie litten an hohem Fieber, Entzündungen des Bauchraums, Erbrechen, Krämpfen und starken Schmerzen. Diese Krankheit wurde als Kindbettfieber bezeichnet und kostete zu ihrem Höhepunkt einer von fünf Frauen, die in europäischen Krankenhäusern gebaren, das Leben. Es gab intensive Debatten darüber, wie diese Krankheit entstehen konnte. Und obwohl bereits Charles White in Großbritannien und Oliver Wendell Holmes in den USA davon überzeugt waren, dass ÄrztInnen und Krankenschwestern hierbei eine Rolle spielten, gab es eine Person, die maßgeblich an der Aufklärung dieses Rätsels beteiligt war: den ungarische Arzt Ignaz Philipp Semmelweis.

Ignaz Semmelweis

In Wien wurde neben dem Gebärhaus im Jahr 1834 noch eine zweite Gebärklinik im Wiener Allgemeinen Krankenhaus eingerichtet. Dort starben in den Jahren 1841 bis 1843 fast 30 % der Gebärenden. Semmelweis arbeitete von Februar bis Oktober 1846 und noch einmal von März 1847 bis März 1849 als Assistent in diesem Haus. Zu dieser Zeit gab es zwei Abteilungen an der Geburtsklinik: In der Abteilung 1 wurden MedizinstudentInnen ausgebildet, in Abteilung 2 arbeiteten die Hebammen. Die Sterbefälle wurden hauptsächlich in Abteilung 1 beobachtet. In dieser "Ära der pathologischen Anatomie" arbeiteten PathologInnen und KlinikerInnen eng zusammen bzw. waren ein und dieselbe Person. Auch die MedizinstudentInnen waren im Rahmen ihrer Ausbildung beim Sezieren der Leichen stark eingebunden. Semmelweis beschäftigte die Frage, warum in Abteilung 1, in der auch seziert wurde, um so viel mehr Frauen starben als in Abteilung 2. Im Gegensatz zu der vorherrschenden Meinung, das Kindbettfieber würde sich epidemisch, also seuchenartig, verbreiten, ging er von endemischen Einflussfaktoren aus, also Gegebenheiten, die an den Ort gebunden waren, und untersuchte diese akribisch. Darunter verstand er beispielsweise Überfüllung, mangelnde Ventilation, unzureichend gereinigte Wäsche und Diätfehler, aber auch verletztes Schamgefühl der Frauen durch die männlichen Ärzte. Keine dieser Vermutungen erhärteten sich jedoch in seinen empirischen Auswertungen.

Erst der Tod seines Kollegen Jakob Kolletschka im Jahr 1847 brachte Semmelweis auf die richtige Spur. Kolletschka starb an einer Sepsis, nachdem ihn ein Student bei einer Sektion versehentlich mit einer Nadel gestochen hatte. Semmelweis untersuchte das Krankheitsbild des verstorbenen Arztes und stellte fest, dass dieses mit jenem des Kindbettfiebers übereinstimmte. Basierend auf weiteren Untersuchungen resümierte er bald darauf:

„Bei der anatomischen Richtung der Wiener medizinischen Schule haben die Professoren, Assistenten und Schüler häufig Gelegenheit, mit Leichen in Berührung zu kommen. Dass nach der gewöhnlichen Art des Waschens der Hände mit Seife die an der Hand klebenden Cadavertheile nicht sämtlich entfernt werden, beweist der cadaveröse Geruch, welchen die Hand für längere … Zeit behält. Bei der Untersuchung der Schwangeren, Kreißenden und Wöchnerinnen wird die mit Cadavertheilen verunreinigte Hand mit den Genitalien dieser Individuen in Berührung gebracht, … , dadurch die Möglichkeit der Resorption, und … Einbringung von Cadavertheilen in das Gefäßsystem…" (Leven, 1997 nach Györi, 1905: S. 130).

Damit war für Semmelweis bewiesen, dass das Kindbettfieber zum Hauptteil durch die von der Sektion, aber auch durch die Versorgung anderer eitriger Wunden verunreinigten Hände der ÄrztInnen verursacht wurde. Hierbei plagten ihn auch persönliche Schuldgefühle, weil auch er viele tote Frauen seziert und danach Patientinnen untersucht hatte. Interessanterweise hatte er keine spezifische Theorie zur Art des Erregers, der die Krankheit auslöste. Er ging vielmehr fälschlicherweise davon aus, dass *"der Charakter dieses Stoffes nur vom Fäulnisgrad der Leiche bzw. der Krankheit, von der dieser Stoff herrührte"* abhing und folgte damit einer umstrittenen Theorie des Chemikers Liebig. Diese ging davon aus, dass Totes und Zersetztes auch in einem anderen Körper zur Zersetzung führen würde. Erst Mitte des 20. Jahrhunderts fand man heraus, dass das Kindbettfieber durch *Staphylokokken, Streptokokken, Coli-* oder *Neisseria-*Bakterien verursacht wird und mit Antibiotika erfolgreich behandelt werden kann. Nichtsdestotrotz setzte Semmelweis die richtigen Maßnahmen zur Eindämmung der Krankheitsfälle, nämlich das Waschen der Hände und Instrumente mit Chlorkalk, was bereits innerhalb von zwei Monaten zu großen Erfolgen führte. Er ging sogar noch darüber hinaus, indem er forderte:

„So wende ich mich an sämtliche Regierungen mit der Bitte um die Erlassung eines Gesetzes, welches jedem im Gebärhause Beschäftigten für die Dauer seiner Beschäftigung verbietet, sich mit Dingen zu beschäftigen, welche geeignet sind, seine Hände mit zersetzenden Stoffen zu verunreinigen" (Leven, 1997 nach Györi, 1905: S. 260).

Endemie:

Erkrankung, die in einer bestimmten Region dauerhaft auftritt.

Epidemie:

Erkrankung, die in einer bestimmten Region und in einem begrenzten Zeitraum ungewöhnlich häufig vorkommt.

Pandemie:

Erkrankung, die über Länder und Kontinente hinweg oder sogar auf der ganzen Welt über einen begrenzten Zeitraum auftritt.

Quellen und weitere Informationen zu Ignaz Semmelweis:

Leven K.H.(1997). Die Geschichte der Infektionskrankheiten: von der Antike bis ins 20. Jahrhundert. Landsberg/Lech, ecorned.

Durnová A. (2015). In den Händen der Ärzte. Ignaz Philipp Semmelweis — Pionier der Hygiene. St. Pölten [u. a.], Residenz Verlag im Niederösterreichischen Pressehaus.

AUFGABE/FRAGE
Übertragung

Durch welche wissenschaftliche Methode kam Semmelweis zu seinen Erkenntnissen? Wie erklärte er diese?

Welche Rolle spielen Hygienemaßnahmen in der heutigen medizinischen Praxis sowie im Alltag der Menschen?

Überlegen Sie:

Warum wurden seine Theorien nicht sofort von der gesamten medizinischen Fachwelt anerkannt?

Recherchieren Sie:

Tritt das Kindbettfieber auch heute noch auf? Wenn ja, warum? Wie können diese Fälle verhindert werden?

Trotz dieser sensationellen Entdeckung bekam er keinen neuen Vertrag am Wiener Allgemeinen Krankenhaus und nahm 1850 eine Stelle in Budapest in Ungarn an. Historiker vermuten dahinter die Fehde zweier Professoren und ein hochschulpolitisches Kräftespiel, dem Semmelweis´ Karriere zum Opfer fiel. Seine Untersuchungen zum Kindbettfieber wurden kritisch betrachtet, auch weil er relativ lange dazu benötigte, seine Ergebnisse zu veröffentlichen.

Nur langsam, für Semmelweis zu langsam, setzte sich die Methode der Chlorwaschung zur Abtötung der Keime in den nächsten Jahren an den Kliniken durch. Semmelweis selbst fühlte sich ungerecht behandelt und wetterte gegen seine KollegInnen, bezeichnete sie gar als Mörder. Im Jahr 1860 erlitt er einen Nervenzusammenbruch und wurde in eine psychiatrische Anstalt in Wien eingewiesen, in der er wenig später unter ungeklärten Umständen starb.

3. DIE ENTDECKUNG DER MIKROORGANISMEN

Etwa zur gleichen Zeit, als Semmelweis die Ursache des Kindbettfiebers untersuchte, wurden auch die Mikroorganismen entdeckt. An der Erforschung der Frage, ob und danach welche Mikroorganismen an der Übertragung von Krankheiten beteiligt sind, waren in Europa zwei Forscher maßgeblich beteiligt: der französische Wissenschaftler Louis Pasteur (1822-1895) und der deutsche Arzt Robert Koch (1853-1910).

Louis Pasteur

Als Chemieprofessor an der Universität Lille beschäftigte sich Pasteur zunächst mit den Gärungsprozessen bei der Essigherstellung. Er arbeitete akribisch an dem Beweis dafür, dass Gärung durch Hefezellen entsteht und es sich nicht um eine bloß abiotische, chemische Reaktion handelt. Zu dieser Zeit nahm man an, dass Hefepilze ein Produkt der Gärung waren, Pasteur konnte jedoch zeigen, dass sie dessen Ursache sind und unterschiedliche Gärungsorganismen verschiede Arten der Gärung bewirken. Im Jahr 1857 veröffentlichte er seine Erkenntnisse in einem Bericht, der bis heute als „Geburtsurkunde der Mikrobiologie“ gilt.

Trotz anderer Erkenntnisse (z.B. von dem italienischen Biologen Lazzaro Spallanzani) hielt sich zur damaligen Zeit die gängige Theorie der “spontanen Generation” von Mikroben, die davon ausging, dass lebendige Dinge quasi „zufällig“ aus toten Dingen entstehen können. Pasteur wollte diese widerlegen oder zumindest zeigen, dass es keinen Beweis für deren Richtigkeit gibt. Zu diesem Zweck führte er im Jahr 1859 eine Reihe an mittlerweile weltberühmten Experimenten mit gläsernen Flaschen, die schwanenhalsartig ausgezogenen waren, durch (siehe Abbildung 2).

Schwanenhalsexperiment

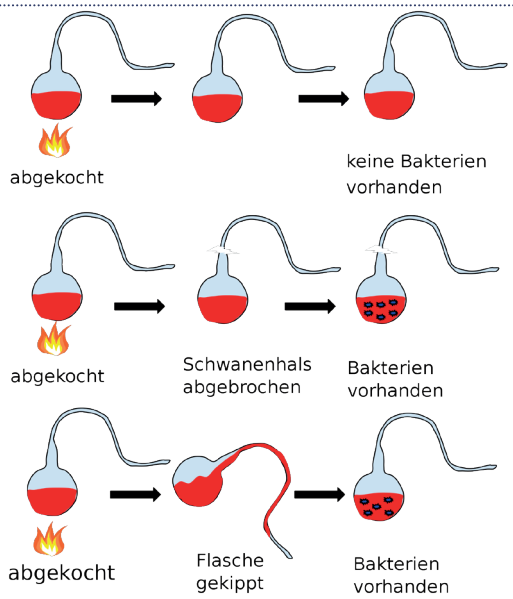


Abbildung 2 :
Louis Pasteurs Experimente über Gärung

Photo Credit: Content Provider(s): Kgerow16, translated by Kopiersperre, CC BY-SA 4.0 <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0>, via Wikimedia Commons, https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Louis_Pasteur_Experiment-de.svg

Pasteur sterilisierte zunächst drei Schwanenhalsflaschen mit einer Nährlösung durch Erhitzen. Den ersten Kolben beließ er so, wie er war, beim zweiten brach er den Flaschenhals ab, und den dritten kippte er. Beim zweiten und dritten Kolben kam somit auch Luft dazu, und deren Inhalt fing bald an zu gären. Die Lösung des intakten aufrechten Kolbens gärte jedoch nicht. Mit diesem Experiment wurde Pasteur zum „Vater der Keimtheorie", welche beweist: Es sind die Partikel in der Luft und nicht die Luft selbst, die zur Gärung führen. Leben ensteht also nur aus bereits existierendem Leben und nicht spontan. Pasteur war also maßgeblich an der Etablierung der Keimtheorie beteiligt, wusste aber nicht, wie die beteiligten Keime identifiziert und klassifiziert werden können. Er konnte jedoch zeigen, dass durch das kurzzeitige Erhitzen von Lebensmitteln ein Großteil der darin enthaltenen Keime abgetötet wird. Pasteur forschte außerdem am Milzbrand und entwickelte Impfstoffe gegen Geflügelcholera, Milzbrand, Schweinerotlauf und Tollwut.

Robert Koch

Ein weiterer Mitbegründer der Mikrobiologie war Robert Koch - ein deutscher Arzt, der ebenfalls Ende des 19. Jahrhunderts Mikroben erforschte. Koch verwendete für seine Arbeit stärkere Mikroskope, die mittlerweile zur Verfügung standen. Daneben entwickelte er die Techniken zur Vermehrung und Kultivierung von Bakterien weiter. So etwa führte er die Kulturplatten-Technik mit festen, transparenten Agar-Agar-Nährböden ein - bis dahin waren Bakterien entweder in Fleischbrühe oder auf Kartoffelscheiben gezüchtet worden. Mit diesen Methoden konnte Koch 1876 zeigen, dass Milzbrand von einem einzigen Erreger ausgelöst wird und somit ein Mikroorganismus die Ursache für diese Infektionskrankheit ist. Koch und seine MitarbeiterInnen konnten die Keime von insgesamt elf Krankheiten identifizieren, darunter auch die von Cholera und Tuberkulose. Koch untersuchte eingehend deren Vermehrung und die Konditionen, welche diese verzögern oder aufhalten können. Für seine Entdeckungen erhielt er im Jahr 1905 den Nobelpreis für Medizin und wird heute noch als Vater der Bakteriologie betrachtet.

Abbildung 3 :
Robert Koch vor dem Mikroskop
Photo Credit: Content Provider(s): RKI

4. IMPFEN: VON DER VARIOLATION ZUR HEUTIGEN IMMUNISIERUNG

Nach der Entdeckung der Mikroorganismen als Verursacher von Krankheiten war es ein logischer nächster Schritt, sich dagegen schützen zu wollen. Heute spielen hier vor allem Schutzimpfungen eine wichtige Rolle und zählen zu den größten Errungenschaften der Präventivmedizin. Mit der Ausnahme von sauberem Trinkwasser bewahrte im Lauf der letzten 200 Jahre keine andere Gesundheitsmaßnahme so viele Menschen vor dem Tod wie diese [1]. Doch von der Entdeckung der Mikroorganismen bis zur Entwicklung von Schutzimpfungen war es ein weiter Weg.

Der Mensch schützte sich bereits im 14. Jahrhundert nachweislich durch Quarantäne vor ansteckenden Krankheiten und Seuchen, war diesen jedoch lange Zeit relativ schutzlos ausgeliefert. Auch der Ursprung von Krankheiten war lange unbekannt. Erst als die Pocken Ende des 18. Jahrhunderts in Europa wüteten und hunderttausende Tote forderten, startete die Erfolgsgeschichte der Schutzimpfung - also noch geraume Zeit, bevor Mikroorganismen überhaupt als Verursacher der Krankheiten entdeckt wurden. Pockenviren riefen schwere Erkrankungen mit hohem Fieber, Entzündungen und eitrigen Pusteln hervor, und rund ein Drittel der Erkrankten starb daran. Bekanntes Beispiel für Opfer der Pocken ist die Familie von Maria Theresia: Die Regentin verlor drei ihrer Kinder an diese Krankheit.

In der zweiten Hälfte des 18. Jahrhunderts schaffte es dann die so genannte Variolation (Variolae = Pocken) – eine sehr alte Methode zur Immunisierung, die ursprünglich aus Indien stammt – nach Europa. Dafür wurde das Pustelsekret von Erkrankten auf die aufgeritzte Haut der zu Impfenden aufgetragen. Diese Methode war jedoch sehr riskant und unbeliebt.

Karikatur Pockenimpfung

Abbildung 4 :
Edward Jenner impft PatientInnen gegen Pocken.

Photo Credit: Content Provider(s): Karikatur, Wellcome Images/ Welcome blog post, https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Edward_Jenner_vaccinating_patients_against_smallpox_Wellcome_V0011069.jpg

Der englische Arzt Edward Jenner änderte diese Art der Immunisierung leicht ab: Er beobachtete, dass Personen, die sich mit mild verlaufenden Kuhpocken infizierten, von den echten Pocken verschont blieben. In seinem berühmten Experiment im Jahr 1796 übertrug Jenner deshalb das Sekret einer Kuhpockenblase einer Stallmagd über einen Schnitt im Oberarm auf einen Jungen, der daraufhin leicht erkrankte. Einige Wochen später infizierte er den Jungen mit den echten Pocken, und der Junge blieb gesund. Dieses Experiment – das aus heutiger Sicht höchst unethisch ist – galt damals als großer Durchbruch und stellt die Geburtsstunde der ersten Schutzimpfung dar. Ein Bekannter Jenners, Richard Dunning, prägte um die Jahrhundertwende herum den Begriff Vakzination – nach dem lateinischen Wort für Kuh (vacca) – für die von Jenner entwickelte Methode [2]. Die Impfung setzte sich in Europa schnell durch und schützte in weiterer Folge Menschen weltweit vor den potenziell tödlichen Pocken. In Österreich trug vor allem Kaiserin Maria Theresia zur Verbreitung der Pockenimpfung bei: Sie ließ drei ihrer Kinder impfen und errichtete ein „Inokulationshaus“ [3]. Im Jahr 1800 fand in Brunn am Gebirge (Niederösterreich) die erste Massenimpfung Kontinentaleuropas statt, und, ein Jahr später wurde in Wien das erste „Schutzpockenimpfungs-Hauptinstitut“ gegründet.

Im Jahr 1807 führten Bayern und Hessen eine Impfpflicht gegen Pocken ein, ab 1874 galt in ganz Deutschland die Impfpflicht für Kinder, ansonsten drohten Geld- und Haftstrafen. Im 20. Jahrhundert führten die Entdeckung von Krankheitserregern und die Erfahrungen mit der Pockenimpfung zur Entwicklung weiterer Impfstoffe. Allen voran sind hier Louis Pasteur und Robert Koch zu nennen. Pasteur und Koch beschrieben beide den Milzbrand-Erreger. Pasteur entwickelte außerdem Impfstoffe gegen Geflügelcholera, Milzbrand, Schweinerotlauf und Tollwut und etablierte damit die Impfung zu einem allgemeinen Prinzip. Ein weiterer Meilenstein war die Entwicklung von Impfstoffen gegen Diphterie und Tetanus durch Emil van Behring und Paul Ehrlich.

Seit diesen bahnbrechenden Entwicklungen zählen Impfungen zu den erfolgreichsten Gesundheitsmaßnahmen, die je erfunden wurden. Die letzten Fälle der Pocken wurden Mitte der 1970er-Jahre gemeldet, und 1980 verkündete die WHO die weltweite Ausrottung der Pocken. Heute schützen uns Impfungen auch vor vielen anderen Krankheiten. Laut Schätzungen retten Impfungen weltweit jährlich etwa sechs Millionen Menschenleben [4].

Referenzen zu „4. Impfen“:

[1] Plotkin S. A., Mortimer E. A. (1988). Vaccines. Philadelphia, PA: Saunders.

[2] Bailey I. (1996). Edward Jenner (1749-1823): naturalist, scientist, country doctor, benefactor to mankind. Journal of medical biography, 4(2), 63–70. https://doi.org/10.1177/096777209600400201

[3] Flamm H. and Vutuc C. (2010). Geschichte der Pocken-Bekämpfung in Österreich. Wiener Klinische Wochenschrift, 122(9-10), 265–275. doi:10.1007/s00508-010-1379-0

[4] Ehreth J. (2003). The value of vaccination: a global perspective. Vaccine, 21(27-30), 4105–4117. https://doi.org/10.1016/s0264-410x(03)00377-3

5. EXKURS: DIE GESCHICHTE VON MENSCHENVERSUCHEN IN DER MEDIZIN UND DIE ENTWICKLUNG ETHISCHER STANDARDS

Im Laufe der Jahrhunderte wandelte sich die Medizin von einer erfahrungsbasierten Heilkunde hin zur wissenschaftlichen Disziplin. Naturwissenschaftliche Entdeckungen wie z.B. Körperzellen und Krankheitserreger brachten vor allem im 19. Jahrhundert große Fortschritte für die Medizin. In dieser von Seuchen wie den Pocken und der Pest geprägten Zeit experimentierten ForscherInnen mit verschiedenen Methoden zur Heilung dieser Infektionskrankheiten. Selbstversuche genauso wie Versuche an (eigenen) Kindern waren für die ForscherInnen damals die gängige Methode, ihre Therapien zu testen. Der Versuch von Edward Jenner, der einen Jungen mit Pocken infizierte, um zu zeigen, dass seine Impfung mit Kuhpocken vor den echten Pocken schützt, veranschaulicht die Praxis der Medizin im 19. Jahrhundert.

Mit dem Fortschreiten der medizinischen Forschung und der Verfügbarkeit neuer Wirkstoffe reichten Selbstversuche und Tests an einzelnen Menschen jedoch nicht mehr aus. Große Versuchsgruppen wurden notwendig, um Therapien zu testen und von deren Wirksamkeit zu überzeugen. In der Medizin sind Versuche am Menschen ein sensibles Thema, da in der Vergangenheit wiederholt das Leid von Menschen ausgenutzt wurde, um medizinische Versuche an ihnen durchzuführen. Durch die Geschichte zieht sich, dass medizinische Versuche vor allem an jenen Menschen vorgenommen wurden, die sich nicht wehren können, wie arme Menschen, Gefangene oder Waisenkinder.

Im Folgenden werden zwei Beispiele näher erläutert:

Die Tropenmedizin im Dienst europäischer Kolonialherrschaft in Afrika

Diese Entwicklungen in der Medizin trafen Ende des 19. Jahrhunderts auf ein expandierendes Europa, das weltweit Kolonien errichtete. Für Deutschland, das zu dieser Zeit seine afrikanischen Kolonien ausbreitete, war die Erforschung von Tropenkrankheiten ein erklärtes Ziel.

Der Infektiologe Robert Koch unternahm mehrere Forschungsexpeditionen in Afrika, um Therapien gegen die von der Tsetse-Fliege übertragene Schlafkrankheit zu entwickeln. Seine medizinische Forschung unterstützte die deutschen Truppen bei der Kolonialisierung und spielte eine große Rolle bei der Ausbeutung Afrikas: Um Medikamente gegen die Schlafkrankheit zu testen, wurden riesige Lager errichtet, in denen Menschen in Hütten ohne Wasserversorgung unter elendigen Zuständen untergebracht wurden. Der Tod von hunderten Menschen wurde bei den Tests dabei billigend in Kauf genommen. Ziel war es nicht, Menschen in Not zu helfen, sondern Therapien und Medikamente weiterzuentwickeln und die Kolonien ökonomisch zu erhalten. Diese Versuche an Menschen waren in Deutschland verboten und wurden maximal an Tieren durchgeführt. In afrikanischen Kolonien hingegen konnte Koch im Auftrag der Wissenschaft Versuche an Menschen durchführen. In Folge dieser Menschenexperimente breitete sich in Afrika ein berechtigtes Misstrauen gegenüber westlicher Medizin aus, das bis heute anhält. Die Volksgruppen der Herero und Nama aus Namibien waren von den Menschenexperimenten in der Kolonialzeit betroffen und verklagten 2017 Deutschland für den Völkermord. Die Klage wurde 2019 abgelehnt.

Menschenversuche mit dem Malaria-Erreger in der Nazizeit

Auch in der Zeit des Nationalsozialsimus wurde im Namen der Medizin an Menschen experimentiert. Das Nazi-Regime klassifizierte bestimmte Menschengruppen als minderwertig und entkräftete so moralische Hemmungen vor qualvollen Experimenten. Die Folge waren zahlreiche medizinische Versuche und Morde zu Forschungszwecken an KZ-Häftlingen. Unter Anweisung von Heinrich Himmler und Reichsärzteführern wurde im Konzentrationslager Dachau mit dem Malariaerreger experimentiert, um Infektionswege und Therapien zu erproben. Das gesamte KZ fungierte als Versuchslabor, über 1.000 Häftlinge wurden dafür mit dem Erreger infiziert und mit verschiedenen Therapien oder als Kontrollgruppe gar nicht behandelt.

AUFGABE/FRAGE

Wissenschaftliche Methoden

Welche Methoden werden aktuell in der Wissenschaft genutzt?

Worauf basieren wissenschaftliche Erkenntnisse?

Wie wurden Experimente früher durchgeführt? Wie heute?

Ethische Standards

Recherchieren Sie den Fall der CRISPR-Babies im Jahr 2018.

Reflektieren Sie mögliche ethische Probleme in diesem Zusammenhang.

Abbildung 5 :
Foto der Unterzeichnung der sogenannten Nordischen Helsinki Dekleration in Helsinki.

Photo Credit: Content Provider(s): Olavi Kaskisuo / Lehtikuva, Public domain, via Wikimedia Commons, https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Nordic-Treaty-1962.jpg

Beim Dachau-Hauptprozess im November 1945 wurde der Tropenmediziner Claus Schilling, der die Malariastudien in Dachau leitete, gemeinsam mit anderen Lagerärzten zum Tode verurteilt.

Ethische Standards als Antwort auf Menschenversuche

Im Zuge von Prozessen gegen die Kriegsverbrechen des Nationalsozialismus wie dem Dachauer und dem Nürnberger Prozess erfuhr die Welt, was unter dem Deckmantel der Medizin in Konzentrationslagern geschehen war. Als Antwort auf die in den Prozessen nachgewiesenen Medizinverbrechen wurde 1946 der „Nürnberger Kodex" formuliert. Dabei handelt es sich um eine ethische Richtlinie, die festlegt, dass bei medizinischen Versuchen am Menschen die Aufklärung und freiwillige Zustimmung ohne äußeren Druck unbedingt erforderlich ist.

Eine weitere Antwort auf diese medizinischen Gräueltaten war die Neuformulierung des Hippokratischen Eids. Das seit der Antike bestehende Gelöbnis für Ärzte und Ärztinnen wurde 1948 auf der Generalversammlung des Weltärztebundes in Genf neu formuliert und um PatientenInnenrechte ergänzt. Als „Genfer Gelöbnis" wurde es seitdem mehrmals überarbeitet und ist heute Teil der Berufsordnung für ÄrztInnen.

Um das sensible Thema Forschung am Menschen besonders zu behandeln, verfasste der Weltärztebund 1964 in Helsinki die Deklaration zu den ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen. Die „Deklaration von Helsinki" setzt die Gesundheit der PatientInnen als oberstes Gebot fest. Medizinische Forschung darf nie Vorrang vor Rechten und Interessen der PatientInnen haben. Besondere Sorgfalt ist bei vulnerablen Gruppen wie Kindern, Menschen mit Behinderung oder Demenz geboten, und klinische Studien dürfen nur mit der informierten Einwilligung (informed consent) der PatientInnen durchgeführt werden. Als weitere Anforderungen legt die Deklaration die Genehmigung von Studien durch Ethikkommissionen sowie die wissenschaftliche Protokollierung des Studienverlaufs und aller Ergebnisse fest.

Seit ihrer Entstehung wurde die Deklaration von Helsinki mehrmals überarbeitet und ergänzt. Sie gilt allgemein als Standard ärztlicher Ethik und wird von Ethikkommissionen zur Bewertung von klinischen Studien herangezogen. Obwohl die Deklaration von Helsinki kein rechtlich bindendes Regelwerk ist, beziehen sich weltweit Gesetze auf sie.

KAPITEL 2
GRUNDLAGEN: MIKROORGANISMEN UND VIREN

1. MIKROORGANISMEN **14**
Der Stammbaum des Lebens 14
Einteilung der Bakterien 15

2. VIREN **15**
Was sind Viren? 15
Einteilung der Viren 16
Freunde oder Feinde des Menschen? 17
Möglicher Nutzen von Viren 17

3. DAS MIKROBIOM DES MENSCHEN **17**
Lokalisation und Funktion 17
Anzahl und Diversität 18
Formen des Zusammenlebens 19
Mikroorganismen im Verdauungstrakt 19
Unterstützung der Darmgesundheit 20
Einsatz von Mikroorganismen zur Therapie 20
Antibiotika 20

KAPITEL 2
GRUNDLAGEN: MIKROORGANISMEN UND VIREN

1. MIKROORGANISMEN

Die Welt der Mikroorganismen – mit freiem Auge nicht zu erkennen und doch so wichtig und einflussreich – hat die Menschen schon immer fasziniert. Auch die Wissenschaft beschäftigt sich schon lange mit mikroskopisch kleinem Leben. Die Ursprünge der Mikrobiologie gehen ins 17. Jahrhundert zurück: Im Jahr 1677 entdeckte der Niederländer Antoni von Leeuvenhoek mit dem von ihm erfundenen Mikroskop erstmals Bakterien.

Heute wissen wir, dass Mikroorganismen, auch als Kleinstlebewesen oder Mikroben bekannt, auf unserem Planeten eine wichtige Rolle spielen. Sie kommen überall vor – in der Luft, im Wasser, im Boden sowie in und auf anderen Organsimen. Sie werden daher als ubiquitär bezeichnet, ihre Lebensräume nennt man Habitate.

ubiquitär: überall verbreitet, allgegenwärtig

eukaryotisch (oder eukaryontisch): mit echtem Zellkern.

Eukaryoten (oder Eukaryonten): Lebewesen mit echtem Zellkern.

Die Gruppe der Mikroorganismen besteht aus Bakterien, Archaeen (Archaea, früher auch als Archaebakterien bezeichnet) und Protisten (eukaryotische Einzeller, die keine Pflanzen, Tiere oder Pilze sind) sowie Pilzen und Algen aus einer oder wenigen Zellen. Es war lange umstritten, ob auch Viren den Mikroorganismen zugerechnet werden sollen. Aus aktueller Sicht zählt man sie nicht dazu.

Der Stammbaum des Lebens

Ende der siebziger Jahre untersuchte der US-Amerikanische Biophysiker Carl Woese Verwandtschaftsbeziehungen unter allen Organismen – von den einfachsten Bakterien bis hin zu den komplexesten Tieren – und erstellte den abgebildeten phylogenetischen Stammbaum, der auf dem Vergleich von Erbgut beruht. Dieser unterteilt die Lebewesen in die drei großen Reiche der Bakterien, Archaebakterien und Eukaryoten und zeigt ihre Beziehungen untereinander.

Die Bakterien und Archaeen zählen zu den Prokaryoten, da sie keinen Zellkern besitzen. Beide stellen am Stammbaum des Lebens ein eigenes Reich dar. Das Reich der Lebewesen mit Zellkern (Eukaryoten) umfasst neben Tieren, Pflanzen und Pilzen auch

Stammbaum des Lebens

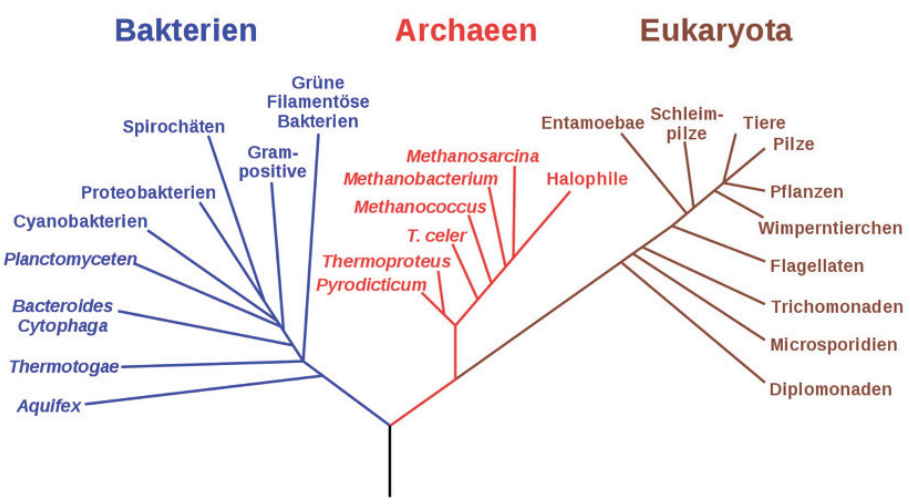


Abbildung 6 :
Phylogenetischer Stammbaum des Lebens (nach Carl Woese),

Photo Credit: Content Provider(s): This vector version: Eric Gaba (Sting, fr:Sting), Cherkash, Public domain, via Wikimedia Commons, https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Phylogenetic_tree.svg

Mikroorganismen: ein- oder wenigzellige Pilze und Algen sowie Protisten - das sind eukaryotische Einzeller, die nicht zu den Pflanzen, Tieren oder Pilzen zählen. Die Vollständigkeit und Richtigkeit dieses Stammbaums werden laufend diskutiert, die Einteilung in die drei großen Reiche ist aber nach wie vor gängig.

Einteilung der Bakterien

Bakterien zählen zu den wichtigsten Vertretern der Mikroorganismen. Sie spielen beim Menschen eine wichtige Rolle in Krankheit und Gesundheit. Um die große Vielfalt der Bakterien einzuteilen, wurden anfangs deren Aussehen und ihre Physiologie herangezogen:

- Der Aufbau ihrer Zellwände
- Das Temperaturoptimum für ihr Wachstum (psychrophil: lieben Kälte; mesophil: wachsen am besten bei mittleren Temperaturen; thermophil: Optimum bei 40 bis 80 Grad Celsius)
- Ihre Art der Energiegewinnung (phototroph: erlangen Energie aus Sonnenlicht; chemotroph: beziehen Energie aus chemischen Reaktionen)
- Die Art des Kohlenstoffeinbaus in die Zelle (autotroph: fixieren CO2; heterotroph: nehmen organische Verbindungen auf, um körpereigene Stoffe aufbauen zu können
- Ihre Morphologie, also Form und Struktur (z.B. Kokken, Stäbchen, schraubenförmige Bakterien)

Aufgrund der neuen Möglichkeiten wird heute auch eine Einteilung anhand der Analyse des Erbguts vorgenommen, wie es auch für das Erstellen des oben abgebildeten Stammbaums der Fall war .

Interessante Fakten zu Mikroorganismen

In uns und um uns herum gibt es überall Mikroorganismen in unglaublich großer Anzahl und Diversität. Einige Beispiele sollen dies veranschaulichen:

- 1 Gramm Boden enthält mehr als 1 Milliarde Zellen und mehr als 100.000 mikrobielle Arten.
- 1 Gramm menschliche Fäkalien enthält mehr als 100 Milliarden Zellen und einige 100 mikrobielle Arten.
- Die Erde beherbergt ca. 10^{30} Zellen und ca. 10^{12} (1 Billion) 1.000.000.000.000 mikrobielle Arten.
- Mikroben machen 50 % der Biomasse - das ist die Masse aller Lebewesen - unserer Erde aus.

2. VIREN

Obwohl Viren erst sehr spät als solche erkannt wurden, begann die Geschichte der Virologie bereits vor mehr als tausend Jahren. Denn schon lange, bevor Louis Pasteur und Robert Koch durch ihre Arbeit im 19. Jahrhundert spezifische Erreger als Ursache von Infektionskrankheiten nachwiesen und so den Weg für die Schutzimpfung bereiteten, wurden Viren zum Schutz gegen Krankheiten eingesetzt. So wurde bereits im 11. Jahrhundert in Indien und China die sogenannte Variolation gegen Pocken angewandt. Bei dieser primitiven Form der Impfung wurde das Sekret von Pocken-Bläschen von erkrankten Menschen mit leichtem Krankheitsverlauf in Wunden gesunder Menschen eingebracht – Viren wurden als Lebendimpfstoff genutzt. Das Verfahren der Variolation schaffte es erst in der zweiten Hälfte des 18. Jahrhunderts dann auch nach Europa, wo Edward Jenner 1796 mit seinem berühmten Experiment den entscheidenden Durchbruch erzielte (siehe S. 10) und die Geburtsstunde der Schutzimpfung schuf.

Bis Viren jedoch als spezifische Erreger von Krankheiten erkannt wurden, dauerte es noch einige Zeit. Im Jahr 1883 untersuchte Adolf Mayer eine Krankheit von Tabakpflanzen und konnte zeigen, dass diese durch eine Substanz verursacht wurde, die durch Filtration nicht entfernt werden konnte. Bakterien waren zu diesem Zeitpunkt schon bekannt, doch um diese konnte es ich nicht handeln – es musste ein deutlich kleinerer Erreger sein. Im Jahr 1898 entdeckten Friedrich Loeffler und Paul Frosch mit dem Erreger der Maul-und-Klauenseuche das erste tierische Virus. Das Pockenvirus wurde 1905 von Oddo Casagrandi und Adelchi Negri entdeckt. Erst mit der Entwicklung des Elektronenmikroskops in den Jahren um 1940 konnten die Viren dann auch als solche sichtbar gemacht werden.

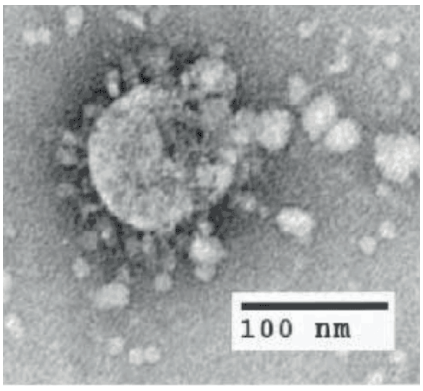


Abbildung 7 :
Elektronenmikroskopische Aufnahme von SARS-CoV, einem Vertreter der Coronaviren. nm=Nanometer (10^{-6} Millimeter).

Photo Credit: Content Provider(s): CDC/C.S. Goldsmith, Public domain, via Wikimedia Commons, https://commons.wikimedia.org/wiki/File:SARS_virion.gif

Was sind Viren?

Bei Viren handelt es sich um infektiöse organische Strukturen, die oft auch als Partikel oder Einheiten bezeichnet werden. Viren gibt es überall, und sie wurden mittlerweile als die am häufigsten vorkommenden biologischen Einheiten auf der Erde identifiziert [1].

Viren sind winzige Strukturen und nur unter dem Elektronenmikroskop sichtbar. Ihre Größe variiert von 16 Nanometer (Circoviren) bis rund 350 Nanometer (Pockenviren), wobei ein Nanometer einem Millionstel Millimeter entspricht. Im Vergleich dazu: Bakterienzellen sind im Durchschnitt rund 1 bis 10 Mikrometer (=Tausendstel Millimeter) groß und somit etwa tausendmal größer als Viren. Eine Ausnahme bei der geringen Größe bilden die sogenannten Tupanviren: Diese Viren können bis zu 2,3 Mikrometer groß werden. Mit der Entdeckung dieser Riesenviren wurde die einfache, bis dahin gängige, auf Größe basierende Unterscheidung von Viren und Zellen aufgehoben [2,3].

Unter ExpertInnen gehen schon lange die Meinungen auseinander, ob Viren zu den Lebewesen zählen oder nicht. Viren besitzen keinen eigenen Stoffwechsel und können sich außerhalb von Zellen zwar verbreiten, ohne geeignete Wirtszellen aber nicht vermehren. Dies gilt als Hauptargument gegen ihre Einstufung als Lebewesen und für ihre Einstufung als „parasitäre Elemente". Viren können eine Vielzahl von Lebewesen infizieren: Menschen, Tiere, Pflanzen, selbst andere Mikroorganismen wie Bakterien können von Viren befallen werden. Im Fall von Bakterien werden die Viren dann als Bakteriophagen bezeichnet. Jede Virusart nutzt dabei bestimmte Zellen, Organe und Lebewesen für die eigene Vermehrung.

Wirtszelle: als Wirtszelle wird eine lebende Zelle bezeichnet, die von einem Virus infiziert wird. Einen befallenen Organismus nennt man Wirt.

Einteilung der Viren

Es gibt mehrere Möglichkeiten, Viren anhand bestimmter Merkmale in Gruppen zu unterteilen. So unterscheidet man etwa zwischen DNA- und RNA-Viren, je nachdem, welche Art der Nukleinsäure im Virus vorliegt. Die äußere Struktur von Viren kann ebenfalls zur Klassifikation herangezogen werden, die Einteilung erfolgt dann in behüllte und unbehüllte Viren. Auch die von den Viren befallenen Wirtszellen, ihr Eindringmechanismus, ihre Art der Vervielfältigung sowie die Überträgerorganismen können als Grundlage zur Einteilung verwendet werden.

Es gibt jedoch auch eine offiziell gültige Virus-Taxonomie (international verbindliche Benennung), bei der die Viren je nach dem Grad ihrer Verwandtschaft in Ordnungen, Familien, Unterfamilien, Gattungen und Arten eingeteilt werden. Ihr Verwandtschaftsgrad wird meist durch einen Genomvergleich ermittelt.

Einige bekannte Beispiele für Virenfamilien, die humanpathogen sind – also Menschen befallen können – und damit verbundene Erkrankungen, eingeteilt anhand ihres Erbmaterials:

DNA-Viren:
- Adenoviren: Infekte der Atemwege und des Verdauungstrakts sowie Bindehautentzündungen
- Herpesviren: verschiedene Formen von Herpes
- Pockenviren: Pocken
- Humane Papillomaviren: HPV; Krebserkrankungen der Genitalien
- Parvoviren: Ringelröteln
- Hepatitisviren: Hepatitis B

RNA-Viren:
- Picornaviren: Hepatitis A, Kinderlähmung, Hand-Fuß-Mund-Krankheit
- Flaviviren: Hepatitis C, FSME, Gelbfieber, Denguefieber
- Coronaviren: Infektionen der oberen Atemwege und des Verdauungstrakts, SARS, MERS, COVID-19
- Orthomyxoviren: Influenza A, B und C
- Paramyxoviren: Mumps, Masern, Pseudokrupp, Bronchiolitis
- Retroviren: Immundefizienz bis hin zur Entwicklung von AIDS
- Rhabdoviren: Tollwut
- Togaviren: Röteln

Freunde oder Feinde des Menschen?

Unsere Sichtweise auf Viren hat sich im Laufe der Zeit verändert. Wurden sie lange Zeit lediglich als Krankheitserreger von Tieren und Pflanzen angesehen, kennt man heute ihre wichtige Rolle in der Evolution: Viren gibt es schon sehr lange auf unserem Planeten, und sie haben die Entwicklung des Lebens, wie wir es heute kennen, entscheidend vorangetrieben.

Wie man heute annimmt, haben Viren und ihre Wirte eine „Ko-Evolution" durchlaufen: Wirte mussten ständig neue Verteidigungsmechanismen entwickeln, um Viren abzuwehren, und Viren wiederum mussten sich daran anpassen. Dazu nahmen die Viren teilweise Gene vom Wirt in ihr Genom auf. Aber auch Wirtszellen eigneten sich im Lauf der Zeit virale Gene an – mit dem Resultat, dass wir seit mehreren Jahrmillionen Erbgut von Viren in uns tragen: Ein großer Teil des menschlichen Genoms besteht aus viraler DNA, die so genannte Retroviren dort einbauten, als sie unsere Vorfahren infizierten. Es wird vermutet, dass Viren, die sich schnell weiterentwickeln, die Haupt-Quelle für neue Gene in unserer Biosphäre darstellen [4].

Möglicher Nutzen von Viren

Heute wissen wir, dass der Mensch dicht mit Mikroorganismen und Viren besiedelt ist. Über den Vorteil von Bakterien, die mit dem Menschen assoziiert sind, ist mittlerweile schon relativ viel bekannt. Über den Nutzen von Viren im menschlichen Körper ist im Gegensatz dazu noch relativ wenig bekannt.

Einer der Gründe dafür ist die große Diversität der Viren im Menschen: Wir kennen neben Viren, die menschliche Zellen infizieren, auch solche, die Bakterien und Pilze im Körper befallen. Auch Pflanzenviren gelangen mit der Nahrung in den Darm. Zum Nutzen der komplexen viralen Gesellschaft im Körper gibt es aktuell folgende Vermutungen: Harmlose Virusinfektionen, die chronisch verlaufen, könnten ein wichtiges Training für das Immunsystem darstellen und schwereren Virusinfektionen vorbeugen. Vermutlich spielen Viren auch eine Rolle bei Autoimmunerkrankungen, indem sie das Immunsystem ständig fordern und es so davon abhalten, sich gegen körpereigene Zellen zu richten. Bakteriophagen – Viren, die Bakterien infizieren – kontrollieren vermutlich auch im menschlichen Körper das Gleichgewicht unter den Bakterien und haben so vielleicht indirekt eine wichtige Rolle für unsere Gesundheit. Obwohl Viren häufig mit der Entstehung von Krebserkrankungen in Zusammenhang gebracht werden, könnten sie bei Krebs auch einen positiven Effekt haben: Durch ihre Vorliebe für Zellen, die sich schnell teilen, könnten sie das Immunsystem dabei unterstützen, Krebszellen zu eliminieren.

Der Mensch hat auch bereits gelernt, sich Viren zunutze zu machen. So werden beispielsweise bei der Phagentherapie Bakteriophagen zum Kampf gegen krankheitsverursachende Bakterien eingesetzt. Die Phagentherapie ist schon länger bekannt, hat aber in Zeiten der steigenden Antibiotikaresistenzen einen neuen Aufschwung erlebt.

Referenzen zu „2. Viren":

[1] Rosario, K., & Breitbart, M. (2011). Exploring the viral world through metagenomics. Current opinion in virology, 1(4), 289–297. https://doi.org/10.1016/j.coviro.2011.06.004

[2] Abrahão J., Silva L., Santos Silva L.et al. (2018). Tailed giant Tupanvirus possesses the most complete translational apparatus of the known virosphere. Nature communications, 9(1), 749. https://doi.org/10.1038/s41467-018-03168-1

[3] Colson, P., de Lamballerie, X., Fournous, G., & Raoult, D. (2012). Reclassification of giant viruses composing a fourth domain of life in the new order Megavirales. Intervirology, 55(5), 321–332. https://doi.org/10.1159/000336562

[4] Koonin, E. V., & Dolja, V. V. (2013). A virocentric perspective on the evolution of life. Current opinion in virology, 3(5), 546–557. https://doi.org/10.1016/j.coviro.2013.06.008

2. DAS MIKROBIOM DES MENSCHEN

Der Mensch ist in seinem Inneren und auch außen dicht mit Mikroorganismen – und auch Viren – besiedelt. Die Gesamtheit der mit dem Menschen assoziierten Mikroorganismen bezeichnet man als humane Mikrobiota. Zum Mikrobiom des Menschen werden zusätzlich auch noch die Viren des Menschen dazugerechnet, die Definition ist hier allerdings nicht ganz einheitlich [1]. Für viele ist der Begriff Mikroorganismen negativ behaftet, und sie assoziieren damit Lebensmittelverderb, Krankheiten oder Infektionen. Tatsache ist jedoch, dass die meisten Mikroorganismen, die den Menschen besiedeln, für diesen harmlos sind bzw. ihm nützen.

Referenz zur Definition Mikroorganismen:

[1] Berg, G., Rybakova, D., Fischer, D. et al. (2020). Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. Microbiome, 8(1), 103. https://doi.org/10.1186/s40168-020-00875-0

Lokalisation und Funktion der Mikroorganismen im Menschen

Die meisten Mikroorganismen, die den Menschen besiedeln, sind für diesen harmlos, und viele nützen ihm sogar.

Details zur Mikrobiomforschung (Analysemethoden, Sequenziermethoden,...) finden Sie hier:

https://www.openscience.or.at/link/Mikrobiomforschung

Die meisten Kleinstlebewesen befinden sich beim Menschen im Darm, sie sind aber auch auf der Haut und den Schleimhäuten, im Verdauungstrakt, im Urogenital-Trakt sowie im respiratorischen Trakt zu finden. Der Mensch und sein Mikrobiom werden häufig als „Super-Organismus" bezeichnet.

Verdauungstrakt

Im Verdauungstrakt – dem Ort, an dem die meisten Mikroorganismen im menschlichen Körper zu finden sind – werden grundlegende Vorgänge von diesen gesteuert. So sind bestimmte Mikroorganismen für das Zerlegen von Nahrung und das Bereitstellen von essenziellen Vitaminen und Nährstoffen im Magen-Darm-Trakt zuständig. Mikroorganismen bilden hier auch einen Schutz gegen Krankheitserreger und stärken das Immunsystem. Vertreter von nützlichen Mikroorganismen im Verdauungstrakt sind beispielsweise Laktobazillen, Bifidobakterien und *Akkermansia*.

Heute weiß man, dass Mikroorgansimen aus dem Verdauungstrakt bestimmte Botenstoffe aussenden und so über die Blutbahn und das Nervensystem mit dem Gehirn kommunizieren. Man spricht von der so genannten „Darm-Hirn-Achse", welche das Verhalten und die Stimmung eines Menschen beeinflussen kann und auch bei bestimmten Erkrankungen eine entscheidende Rolle spielt. So konnten beispielsweise bereits Depressionen, pathologisches Essverhalten und Ängste, Hirnentwicklung, Multiple Sklerose und auch Autismus mit bestimmten Anomalien der Darm-Mikrobiota assoziiert werden. Der Darm wird oft auch als „zweites Gehirn" bezeichnet, da er Neuronen (Nervenzellen) enthält, die den Verdauungstrakt wie ein dünnes Netz umspannen.

Haut

Auch auf der Haut haben Mikroorganismen wichtige Funktionen: Sie sorgen dafür, dass der Säureschutzmantel der Haut intakt ist und bieten Schutz gegen Krankheitserreger von außen. *Staphylokokken* und Corynebakterien sind beispielsweise Vertreter, die für den Schutzmantel der Haut wichtig sind.

Anzahl und Diversität der Mikroorganismen im Menschen

Die Diversität der Mikroorganismen, die den Menschen besiedeln, ist je nach Körperregion unterschiedlich. So etwa finden sich in der Nase rund 40 verschiedene Mikroben-Arten, im Urogenital-Trakt sind es rund 50 Arten. Auf den Händen tummeln sich rund 200 Arten von Mikroorganismen und im Mund über 500 Arten. Im Mund ist auch die Anzahl der Mikrorganismen beeindruckend: Bei einem einzigen Kuss werden rund 80 Millionen Bakterienzellen übertragen! Der Verdauungstrakt ist Spitzenreiter bei der Mikroben-Diversität: Hier konnten über 1.000 verschiedene Arten nachgewiesen werden.

Die Zusammensetzung des menschlichen Mikrobioms ändert sich im Lauf des Lebens. Bereits bei der Geburt wird festgelegt, von welchen Mikroorganismen das Neugeborene besiedelt wird. So bekommen Babys bei einer natürlichen Geburt andere Bakterien der Mutter (vaginale Mikroorganismen) mit als Babys, die per Kaiserschnitt entbunden werden (Mikroorganismen der Haut). In der frühen Kindheit kommt es zur Besiedelung durch neue Mikroorganismen. Die Diversität der Mikroben im Körper steigt schnell. Veränderungen erfolgen vor allem als Reaktion auf Ernährung oder Krankheit oder aufgrund der Lebensumstände. Bei Erwachsenen sind je nach Individuum unterschiedliche Mikroorganismen und somit eine differenzierte Mikrobiota zu finden, und auch bei ihnen kann sich die Zusammensetzung der Mikroorganismen ändern – dies erfolgt aber generell langsamer als in der Kindheit. Bei älteren Menschen wird der Unterschied zu jungen Menschen hinsichtlich der Zusammensetzung der Darm-Mikroorganismen immer ausgeprägter. Die Diversität der Mikroorganismen wird mit zunehmendem Alter geringer.

Lange Zeit wurde in der Wissenschaft die Ansicht vertreten, dass im menschlichen Körper zehnmal mehr Mikroben-Zellen als menschliche Zellen zu finden sind. Das Gewicht der Mikroben im Menschen wurde bis vor kurzem dementsprechend meist

Referenz zur Anzahl der Mikroorganismen:

[1] Sender, R., Fuchs, S., & Milo, R. (2016). Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. PLoS biology, 14(8), e1002533. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533g

mit ein bis zwei Kilogramm angegeben. Neue Berechnungen haben jedoch ergeben, dass diese Werte nicht stimmen. So wurde für einen Referenzmann (20-30 Jahre; 70 kg; 1,70 m) folgendes Verhältnis errechnet: 30 Billionen menschliche Zellen (3×10^{13}) stehen in seinem Körper 39 Billionen Mikroorganismen-Zellen ($3{,}9 \times 10^{13}$) gegenüber, was in etwa einem Verhältnis von 1:1 entspricht. Die geschätzte Masse der Mikroorganismen in unserem Körper wurde auf 200 Gramm korrigiert [1].

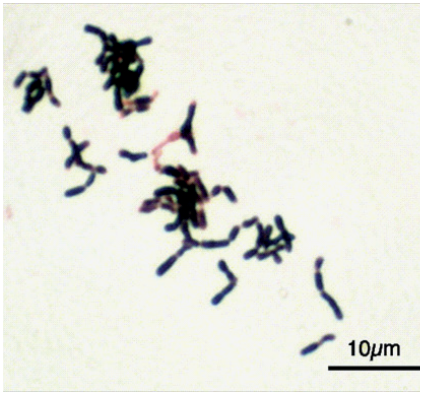


Abbildung 9 :
Lichtmikroskopische Aufnahme von *Bifidobacterium adolescentis*, nach Gram gefärbt, Vergrößerung 1:1.000.

Photo Credit: Content Provider(s): Y tambe, CC BY-SA 3.0, https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Bifidobacterium_adolescentis_Gram.jpg.

Formen des Zusammenlebens von Mikroorganismen mit dem Menschen

Generell kann man folgende Formen des Zusammenlebens von Mikroben mit dem Menschen unterscheiden:

- Gegenseitiger Nutzen für Mensch und Mikroorganismen (Symbiose).
  Beispiele: Schutzhülle der Haut, Darmbakterien für Verdauung. Man spricht auch von „guten Mikroorganismen". Gelangen gute Mikroorganismen allerdings an falsche Stellen im Körper, kann das „schlechte" Auswirkungen haben (z.B. *E. coli* im Urogenitaltrakt).
- Mikroorganismen profitieren vom Mensch (Kommensalismus; Kommensale = „Tischgenossen"): Dieser profitiert selbst nicht, wird aber auch nicht geschädigt. Diese Form des Zusammenlebens ist am häufigsten beim Menschen und seinem Mikrobiom. Man spricht auch von „harmlosen Mikroorganismen".
- Mikroorganismen profitieren vom Menschen und schädigen diesen (Parsitismus).

Bei den Pathogenen gibt es solche, die gefährlich, aber nicht unbedingt lebensbedrohlich sind. Beispiele dafür sind:

- Die meisten pathogenen Vertreter der Kolibakterien (Magen-Darm-Beschwerden)
- Vertreter der Streptokokken (Angina)
- Vertreter der Enterokokken (Harnwegsinfekte)

Einige wenige Bakterien sind lebensbedrohlich, sind aber in der Regel nicht Bestandteil des Mikrobioms, wie beispielsweise:

- *Bacillus anthracis* (Milzbranderreger)
- *Clostridium perfringens* (Lebensmittelvergiftungen)
- *Pseudomonsas aeroginosa*, *Clostridium difficile* (Krankenhauskeime)
- Alle multiresistenten Bakterien sind lebensbedrohlich, da herkömmliche Antibiotika hier nicht zur Bekämpfung eingesetzt werden können.

pathogen: Krankheiten verursachend

Taxa: Gruppen von Organismen, die von anderen Organismengruppen unterscheidbar und die durch bestimmte, verallgemeinernde Aussagen beschreibbar sind.

Mikroorganismen im Verdauungstrakt: Korrelation mit Erkrankungen

Die Darmbakterien machen den Großteil des menschlichen Mikrobioms aus. Der menschliche Verdauungstrakt stellt ein komplexes und sensibles Ökosystem dar, in dem sich mehrere Billionen Mikroorganismen und über 1.000 verschiedene Arten befinden. Eine gesunde Darmflora ist ein wichtiger Schutz gegen Krankheiten: Die „guten" Bakterien im Darm verhindern das Ausbreiten von krankmachenden Erregern.

Die häufigsten Taxa im menschlichen Darm stellen die Bacteroidetes, Firmicutes und die Actinobacteria dar. Die Art der Ernährung beeinflusst die Zusammensetzung des Mikrobioms im Darm, und diese ist bei jedem Menschen anders.

Heute ist bekannt, dass sich bei Erkrankungen die Zusammensetzung der Mikroorganismen im Magen-Darm-Trakt ändern kann. Die wichtige Frage in diesem Zusammenhang, nämlich ob es sich dabei um die Ursache der Erkrankung handelt oder um eine Auswirkung, ist bis dato immer noch nicht eindeutig geklärt und Gegenstand intensiver Untersuchungen.

Bei folgenden Krankheiten konnte bereits eine Korrelation mit Veränderungen der Zusammensetzung des Darm-Mikrobioms bei Erkrankten gezeigt werden: Entzündliche Darmerkrankungen, Übergewicht, Diabetes, Krebs und Autismus. Allerdings bleibt hier eindeutig zu klären, was die Ursache ist, und was die Wirkung. Da hier enormes vorbeugendes und therapeutisches Potential für die menschliche Gesundheit verborgen ist, wird aktuell intensiv in diese Richtung geforscht.

Unterstützung der Darmgesundheit

Die richtige Ernährung stellt eine einfache Möglichkeit dar, um den Darm zu stärken. Zusätzlich dazu gibt heute auch noch andere Möglichkeiten zur Unterstützung der Darmflora:

- Functional food ist heute vielen ein Begriff. Dabei handelt es sich um Lebensmittel, die mit zusätzlichen Inhaltsstoffen angereichert sind und einen posi-tiven Effekt auf die Gesundheit haben sollen.
- Probiotika werden aus lebenden Mikroorganismen, wie beispielsweise Milchsäurebakterien und Hefen, zubereitet, die eine gesundheitsfördernde Wirkung haben. Sie können Lebensmitteln beigemengt werden, als Nährungsergänzungsmittel oder in Form von Arzneimitteln aufgenommen werden. Mikroorganismen in Probiotika sind widerstandsfähig genug, um den Verdauungsprozess im Magen und Dünndarm zu überstehen und in ausreichender Menge den Dickdarm zu erreichen. Beispiel: Laktobazillen, Bifidobakterien (z. B. im probiotischen Joghurt).
- Präbiotika bestehen aus unverdaulichen Ballaststoffen, die von den Darmbakterien im Verdauungstrakt fermentiert werden können und ihnen somit als Nahrung dienen. Sie fördern selektiv das Wachstum der positiven Darmbakterien und erzielen dadurch eine positive, gesundheitsfördernde Wirkung. Präbiotische Ballaststoffe kommen beispielsweise in Chicorée, Artischocken, Porree, Zwiebeln oder Schwarzwurzeln vor.

Einsatz von Mikroorganismen zur Therapie

Erste Ansätze zur Bakterientherapie gab es schon vor langer Zeit. So verwendeten der Alchemist Ge Hong und der Arzt Li Shizhen aus China schon im 4. bzw. 16. Jahrhundert „gelbe Suppe“ (auch als „goldene Suppe“ bekannt) aus frischem, getrocknetem oder fermentiertem Stuhl, um Bauchbeschwerden zu behandeln. Damals wusste man allerdings noch nicht, dass die Wirkung auf Bakterien zurückzuführen ist. Der deutsche Arzt Christian Franz Paullini veröffentlichte mit seiner „Heilsamen Dreck-Apotheke“ im Jahr 1696 eine Sammlung von Rezepturen für innere und äußere medizinische Anwendung menschlicher und tierischer Ausscheidungen. Im Jahr 1958 behandelte ein Chirurgen-Team aus Colorado erstmals Infektionen mit *Clostridium difficile* mit einer Fäkaltransplantation und erzielte damit den gewünschten Heilungs-Erfolg.

Die Fäkaltransplantation (micribiota transplant = FMT, auch Stuhltransplantation oder Mikrobiomtransfer genannt) und die mikrobielle Ökosystem-Therapie (microbial ecosystem therapeutics, MET) stellen heute die wichtigsten Ansätze für die medizinische Behandlung mit Mikroorgansimen (Microbiota therapeutics) dar.

Bei der Fäkaltransplantation wird der Stuhl eines gesunden Spenders oder einer gesunden Spenderin in Lösung gebracht und mittels Einlauf oder Koloskopie (Darmspiegelung) in den Dickdarm des Patienten/der Patientin eingebracht. Um die Mikroorganismen in den Dickdarm zu bekommen, ist auch die orale Einnahme von Kapseln („poop pills“, „Kacka-Pillen“) möglich. Dabei handelt es sich um dreifach umhüllte Pillen, die Fäkalien enthalten.

Die mikrobielle Ökosystem-Therapie verwendet definierte, sichere (personalisierte) Mischungen von effektiven intestinalen Kommensalen, um das Gleichgewicht der Darm-Mikrobiota wieder herzustellen.

Bei beiden Methoden reparieren die Mikroorganismen des Spenders/der Spenderin in Folge die geschädigte Darmmikrobiota des Patienten/der Patientin.

Antibiotika

Im Kampf gegen gefährliche bakterielle Infektionen und Erkrankungen stellen heute Antibiotika das wirksamste Mittel dar. Antibiotika sind ursprünglich Stoffwechselprodukte von Bakterien oder Pilzen, die das Wachstum anderer Mikroorganismen hemmen oder diese töten. Heute wird der Begriff allerdings allgemeiner für Arzneimittel zur Behandlung bakterieller Infektionskrankheiten verwendet, die synthetisch hergestellt werden.

Antibiotika bringen allerdings Fluch und Segen mit sich:

- Durch ihren überlegten Einsatz können bakterielle Infektionsherde im menschlichen Körper eingedämmt und so Menschenleben gerettet werden.
- Da Antibiotika aber nicht nur schlechte, sondern auch gute Bakterien im Körper zerstören, wird mit jeder Anwendung das Gleichgewicht der Mikroorganismen im Körper zerstört. Daher sollte der Einsatz von Antibiotika nur wohlüberlegt bzw. in Notfällen erfolgen.
- Der gesteigerte Einsatz von Antibiotika und non-compliance bei der Einnahme kann auch zur Entstehung von Resistenzen führen. Dies ist beispielsweise bei den „Krankenhauskeimen" ein Problem, da die resistenten Bakterien mit den standardmäßig eingesetzten Antibiotika nicht mehr bekämpft werden können.

non-compliance: das Nichteinhalten der ärztlichen Verordnung bzw. Therapie

KAPITEL 3
FUNKTION UND WIRKUNGSWEISE DES IMMUNSYSTEMS

1. DAS IMMUNSYSTEM DES MENSCHEN 24
Angeborenes und erworbenes Immunsystem 25
B-Zellen: Wächter der Immunabwehr 27
Aktivierung von B-Zellen und Bildung von Plasmazellen 27
Plasmazellen bilden Antikörper 27
Antikörper: Abwehrmechanismus des Immunsystems 28
Gedächtniszellen 28
EXKURS: Ablauf einer Virusinfektion im Körper 29

2. DIE IMPFUNG ALS SCHUTZ VOR INFEKTIONSKRANKHEITEN 30
Prinzip einer Impfung 30
Arten der Immunisierung 30
Verabreichungsformen von Impfungen 32
Impfreaktion, Nebenwirkung, Komplikation oder Impfschaden? 33

KAPITEL 3
FUNKTION UND WIRKUNGSWEISE DES IMMUNSYSTEMS

1. DAS IMMUNSYSTEM DES MENSCHEN

Unser Körper wird laufend mit krankmachenden Erregern wie Bakterien oder Viren konfrontiert. Auch Fremdstoffe – wie beispielsweise Schmutzpartikel bei Verletzungen oder Schadstoffe aus der Luft – müssen wieder aus dem Körper entfernt werden. Oberstes Ziel ist es in beiden Fällen, „Fremdes" so rasch wie möglich (I) zu erkennen, (II) zu markieren und (III) zu eliminieren. Diese wichtige und komplexe Aufgabe übernimmt das Immunsystem des Menschen, das stets auf der Suche nach „Fremdem" ist, aber auch fehlerhafte Zellen des eigenen Körpers zerstört.

Die verschiedenen Zelltypen und Proteine des Immunsystems befinden sich in den so genannten lymphatischen (=lympoiden) Organen des Körpers. Dazu zählen die primären lymphatischen Organe - das Knochenmark und der Thymus - in denen Abwehrzellen gebildet werden. Diese wandern dann in die sekundären lymphatischen Organe - die Lymphknoten, die Milz, die Mandeln und bestimmte Gewebe in verschiedenen Schleimhäuten des Körpers. Die Zellen des Immunsystems und deren Produkte, wie beispielsweise Antikörper, zirkulieren aber auch über das Blut und die Lymphe im

Organe und Immunsystem

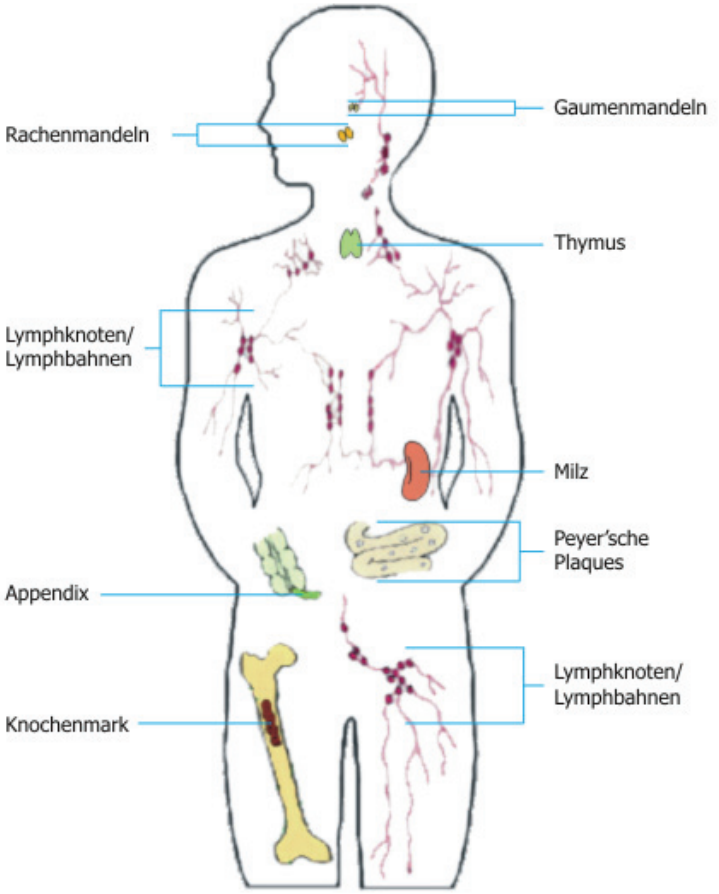


Abbildung 10 :
Schematische Zeichnung der Organe mit Bedeutung für das Immunsystem.

Photo Credit: Content Provider(s): Dr. med. Mario Schubert, Heidelberg, Germany, CC BY-SA 2.5 <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/2.5>, via Wikimedia Commons. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Immun-Organe.png

gesamten Körper und sind in Körpersekreten zu finden (siehe Abbildung 10). Neben dem Gehirn ist das Immunsystem eines der komplexesten Systeme des menschlichen Körpers.

Angeborenes und erworbenes Immunsystem

Das Immunsystem arbeitet prinzipiell auf zwei Ebenen: Das unspezifische (angeborene) Immunsystem verhindert als erster Schutzschild des Körpers das Eindringen von Krankheitserregern und Fremdpartikeln in den Körper bzw. leitet rasch erste Schritte gegen diese ein. Wird diese erste Barriere überwunden, kommt das spezifische (adaptive, erworbene) Immunsystem zum Einsatz. Das unspezifische und das spezifische Immunsystem arbeiten nicht isoliert voneinander, sondern greifen ineinander, um den Körper vor Krankheiten zu schützen [5].

Angeborenes und erworbenes Immunsystem

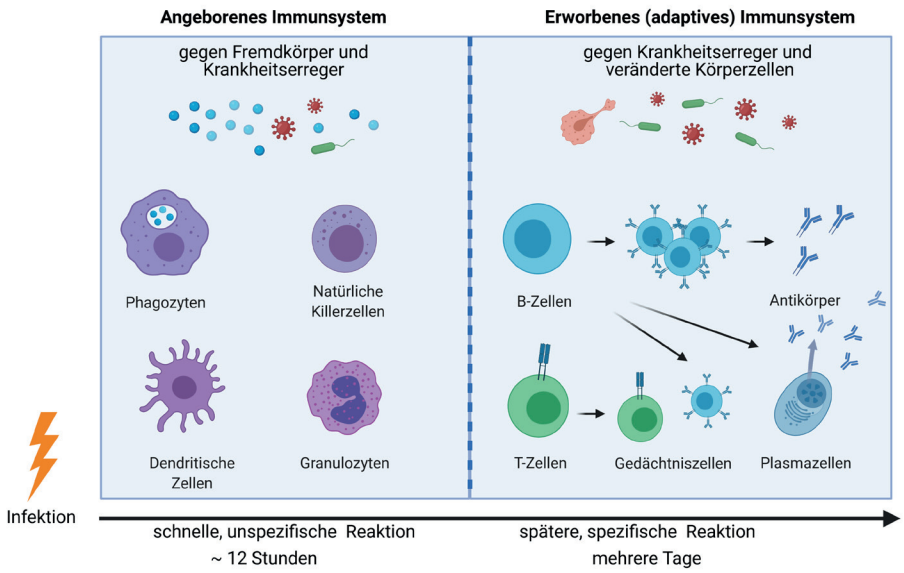


Abbildung 11 :
Angeborenes und erworbenes Immunsystem des Menschen im Überblick.

Photo Credit: Content Provider(s): Open Science – Lebenswissenschaften im Dialog (CC-BY-SA 3.0 AT). Created with BioRender.com.

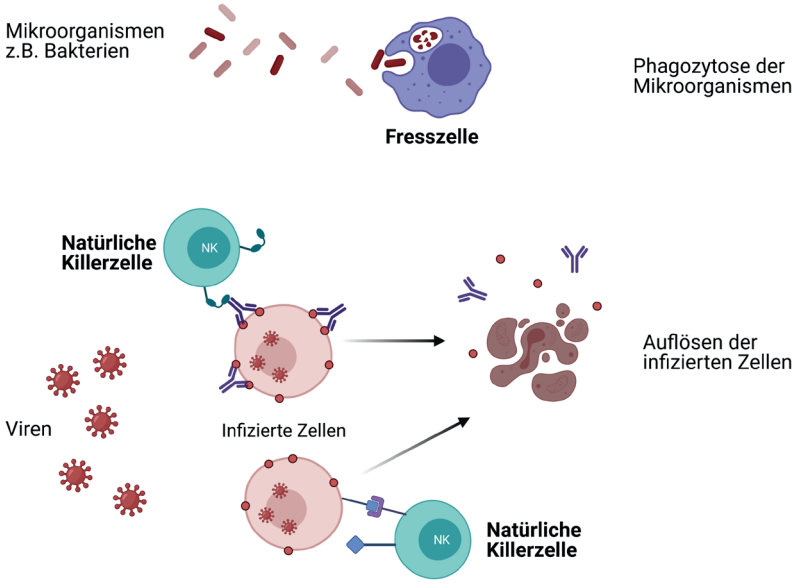
Das unspezifische (angeborene) Immunsystem ist – wie auch sein Name schon verrät – nicht spezifisch für Erreger. Rasch – meist innerhalb von Stunden – setzen hier unspezifische zelluläre und nicht-zelluläre Abwehrmechanismen ein, die komplementär arbeiten – also aufeinander aufbauen und sich ergänzen:

- Mechanische und biochemische Barrieren bilden die erste Verteidigungslinie unseres Körpers gegen Krankheitserreger. Dazu zählt beispielsweise der Säureschutzmantel der Haut, der saure pH-Wert im Magen, Sekrete an der Oberfläche der Schleimhäute sowie die Tränenflüssigkeit. Diese verhindern das Eindringen von Erregern und Partikeln in den Körper.
- Werden diese Barrieren jedoch überwunden, kommen verschiedene spezialisierte Zellen zum Einsatz (siehe Abb. 12): Fresszellen wie beispielsweise Granulozyten können Erreger durch so genannte Phagozytose aufnehmen und in ihrem Inneren verdauen. Auch natürliche Killerzellen (NK-Zellen) sind in der frühen Phase einer Immunantwort wichtig, da sie virusinfizierte Zellen – und auch Tumorzellen – erkennen und abtöten. Dendritische Zellen, die vor allem in der Haut sitzen, transportieren Antigene über die Lymphe zu den Lymphknoten und stellen so die Verbindung zum spezifischen Teil des Immunsystems dar.
- Auch nicht-zelluläre, gelöste Bestandteile der Immunabwehr wie Proteine oder körpereigene Botenstoffe werden gebildet. Diese steuern die Immunreaktion des Organismus und dirigieren andere Abwehrzellen zum Ort der Entzündung.

Phagozytose

Abbildung 12 :
Fresszellen und Natürliche Killerzellen (NK-Zellen) zählen zum angeborenen Immunsystem und können Mikroorganismen sowie mit Viren infizierte Zellen eliminieren.

Photo Credit: Content Provider(s): Open Science – Lebenswissenschaften im Dialog (CC-BY-SA 3.0 AT). Created with BioRender.com.



Im Gegensatz zum unspezifischen Immunsystem wird das spezifische (= erworbene, adaptive) Immunsystem im Laufe des Lebens stetig erweitert und richtet sich gezielt gegen bestimmte Erreger. Es besitzt große Anpassungsfähigkeit gegenüber neuen oder veränderten Krankheitserregern, muss aber erst aktiviert werden und wirkt nicht sofort ab dem Eindringen eines Erregers.

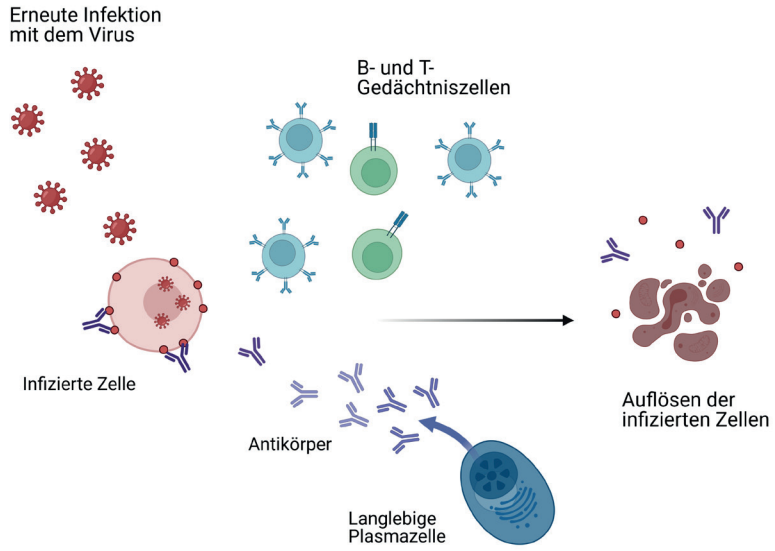
Es gibt viele verschiedene Zelltypen der spezifischen Immunabwehr. Hier spielen vor allem zwei Vertreter der weißen Blutkörperchen eine wichtige Rolle: Die B-Zellen und die T-Zellen. Diese sind in der Lage, Antigene oder Fremdkörper zu erkennen und gezielt spezifische Abwehrmechanismen dagegen zu entwickeln. Eine spezifische Immunantwort tritt später ein als eine unspezifische, sie wirkt etwa ab sieben Tage nach dem Auftreten einer Infektion.

Nur bei einer spezifischen Immunreaktion kann ein immunologisches Gedächtnis aufgebaut werden: Gedächtniszellen „merken" sich Erreger. Sie reagieren dann im Fall einer erneuten Infektion schneller und besser darauf, sodass der Erreger sofort bekämpft wird und es im besten Fall zu gar keinem Ausbruch der Krankheit bzw. nur zu einem milden Verlauf kommt (siehe Abb. 14). Meistens bewirkt diese Gedächtnisantwort auch, dass die betroffene Person nicht mehr oder weniger infektiös ist. Dieses Prinzip bildet die Grundlage für das Impfen (Immunisieren).

Immunologisches Gedächtnis

Abbildung 14 :
Neutralisierung eines Virus bei Neuinfektion durch das immunologische Gedächtnis.

Photo Credit:Content Providers(s): Open Science – Lebenswissenschaften im Dialog (CC-BY-SA 3.0 AT). Created with BioRender.com.



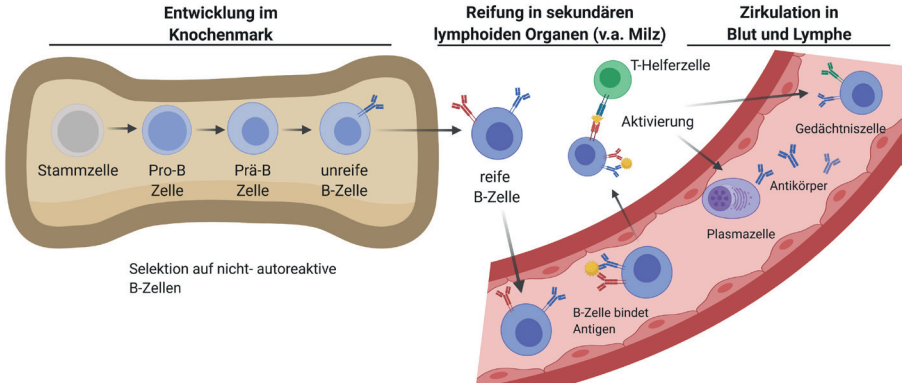
B-Zellen: Wächter der Immunabwehr

Bei den so genannten B-Zellen handelt es sich um eine spezielle Untergruppe der weißen Blutkörperchen (Lymphozyten), die den Körper laufend auf Krankheitserreger prüfen. B-Zellen entwickeln sich anfangs im Knochenmark und wandern dann zur Reifung in die Milz und Lymphknoten. Reife B-Zellen haben eine zentrale Funktion in der Immunabwehr: Wenn sie aktiviert werden, können sie sich zu Plasmazellen weiterentwickeln, welche dann spezielle Proteine, die so genannten Antikörper, bilden.

Aktivierung von B-Zellen und Bildung von Plasmazellen

Die Aktivierung von B-Zellen erfolgt in mehreren Schritten: Reife B-Zellen tragen an ihrer Oberfläche so genannte B-Zell-Rezeptoren (BCR). Das faszinierende an diesen Proteinen ist folgendes: Eine B-Zelle besitzt mehrere tausend BCR an iherer Oberfläche, die jedoch alle dasselbe Antigen erkennen. Jede B-Zelle erkennt somit nur ein einziges, aber jede B-Zelle dafür ein anderes Antigen. Durch die große Anzahl der B-Zellen, die laufend gebildet werden, kann so ziemlich jedes Antigen erkannt werden, das in den Körper eintritt.

Die reifen B-Zellen sind also schon im Vorfeld für den Kampf gegen Antigen gewappnet. Ihre Aufgabe ist es, den Körper laufend auf Antigene zu überprüfen und diese für das Immunsystem zu kennzeichnen. Es gibt nun zwei Möglichkeiten: Trifft eine B-Zelle nicht auf ein passendes Antigen, so stirbt sie. Da dies das Schicksal der meisten B-Zellen ist, werden täglich mehrere Millionen neuer B-Zellen gebildet. Der Körper rüstet sich Tag für Tag neu für den Kampf gegen Krankheitserreger.



B-Zell-Entwicklung

Abbildung 12:
Überblick über B-Zell-Entwicklung und -Aktivierung beim erwachsenen Menschen.

Photo Credit: Content Provider(s): Open Science – Lebenswissenschaften im Dialog (CC-BY-SA 3.0 AT). Created with BioRender.com.

Plasmazellen bilden Antikörper

Tritt jedoch die zweite – im Vergleich eher seltene Möglichkeit – ein, dass eine B-Zelle auf „ihr" passendes Antigen trifft, passiert folgendes: Die B-Zelle bindet das Antigen – der BCR und das Antigen passen zusammen wie Schlüssel und Schloss. Dann nimmt die B-Zelle das Antigen in ihr Inneres auf, zerstückelt dieses und präsentiert Teile davon an ihrer Oberfläche. So wandert sie zu Milz und Lymphknoten, wo sie auf T-Helferzellen, eine andere Untergruppe der weißen Blutkörperchen, trifft. T-Helferzellen haben ebenfalls Rezeptoren, mit denen sie das von der B-Zelle präsentierte Antigen spezifisch erkennen und binden können. Auch hier gilt: Eine T-Helferzelle, ein Antigen. Durch das Binden der T-Helferzelle wird die B-Zelle aktiviert und beginnt sich zu vermehren. Es entsteht eine ganze „Zellarmee aus Klonen" von B-Zellen, die alle dasselbe Antigen erkennen können. In einem weiteren Schritt entwickeln sich aus B-Zellen so genannte Plasmazellen. Plasmazellen produzieren große Mengen von Antikörpern und schütten diese aus, sodass sie in Blut und Lymphe zirkulieren.

Einen umfangreichen und detaillierteren Artikel sowie Quellenangaben und Referenzen zu Antikörpern finden Sie hier:

https://www.openscience.or.at/link/Antikoerper-detailliert

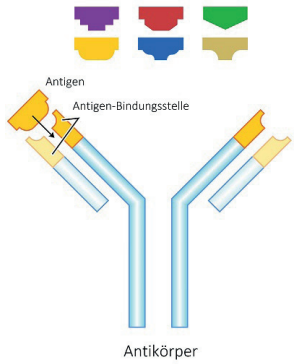


Abbildung 11:
Antikörper besitzen eine Y-förmige Struktur und können Antigene binden.

Photo Credit: Content Provider(s): Fvasconcellos, Public domain, via Wikimedia Commons, https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/2/2d/Antibody.svg

QUIZZ
Antikörper-Wissen

https://www.openscience.or.at/de/quizze/antikoerper-quiz-fuer-einsteigerinnen/

https://www.openscience.or.at/de/quizze/antikoerper-quiz-fuer-profis/

Antikörper: Abwehrmechanismus des Immunsystems

Bei Antikörpern handelt es sich um spezielle Proteine, die im Blut und in der Lymphe zirkulieren und auch in Körpersekreten zu finden sind.

Sie werden auch als Immunglobuline (Ig) bezeichnet. Es handelt sich dabei um Proteine, die eine typische Y-förmige Struktur aufweisen (Abbildung 11). Antikörper binden an so genannte Antigene – so werden Oberflächenstrukturen oder Substanzen bezeichnet, die vom Immunsystem als „fremd" erkannt und bekämpft werden.

Generell können Antikörper entweder an die Oberflächen von Zellen gebunden oder frei vorkommen. Beim Menschen gibt es fünf verschiedene Antikörper-Klassen (Isotypen): IgM, IgD, IgG, IgE und IgA. Diese unterscheiden sich in ihrem Vorkommen und ihrer Funktion. Die im Zuge einer Immunantwort produzierten Antikörper haben folgende Funktionen: Sie (I) markieren Krankheitserreger, (II) neutralisieren diese und (III) aktivieren die weitere Immunabwehr.

Treffen Antikörper auf ein passendes Antigen, binden sie dieses, um es so für andere Zellen sichtbar zu machen. Verschiedene Zellen des Immunsystems erkennen und binden ein mit Antikörpern „markiertes" Antigen über spezielle Strukturen an ihrer Oberfläche. Dadurch werden Reaktionen zur Bekämpfung des Antigens in Gang gesetzt. So wird beispielsweise ein mit Antikörpern besetzter Erreger durch Fresszellen besser beseitigt als ohne Antikörper-Signal. Binden Antikörper an die Oberfläche von Viren oder Bakterien oder an deren Produkte, kann es außerdem zur so genannten Neutralisation kommen: Der Erreger oder seine Produkte werden durch das Binden der Antikörper neutralisiert, also unschädlich gemacht. Bei einer Virusinfektion können solche „neutralisierenden Antikörper" das Binden des Virus an oder dessen Eintritt in die Zelle verhindern. Auch die schützende Wirkung einer Impfung basiert auf dem Prinzip der Antikörperproduktion als Antwort auf den Impfstoff.

Gedächtniszellen

Ein Teil der antikörperproduzierenden Plasmazellen entwickelt sich zu so genannten B-Gedächtniszellen (Memory-B-Zellen) weiter, welche für das immunologische Gedächtnis unseres Körpers zuständig sind: Bei einem Folgekontakt mit demselben Erreger (Antigen) werden B-Gedächtniszellen schneller als andere B-Zellen aktiviert und können sofort Antikörper produzieren, die das Antigen besonders gut binden.

B-Zellen können auch ohne die Hilfe von T-Zellen aktiviert werden, dies kommt aber seltener vor. In diesem Fall entstehen keine B-Gedächtniszellen. Es entstehen auch T-Gedächtniszellen bei einer Immunreaktion.

Auch das Prinzip der Impfung beruht - neben der Antikörperproduktion - auf der Bildung von Gedächtniszellen und deren schützender Wirkung bei einer Infektion mit dem echten Erreger. Obwohl an der Entwicklung und Funktion des Immunsystems schon lange geforscht wird, gibt es noch viele offene Fragen. Das Immunsystem ist und bleibt somit ein Hot Topic von Forschung und Entwicklung. Die weltweite Corona-Pandemie hat deutlich gezeigt, wie wichtig ein grundlegendes Verständnis des Immunsystems zur Bekämpfung von Krankheiten ist.

EXKURS: Ablauf einer Virusinfektion beim Menschen

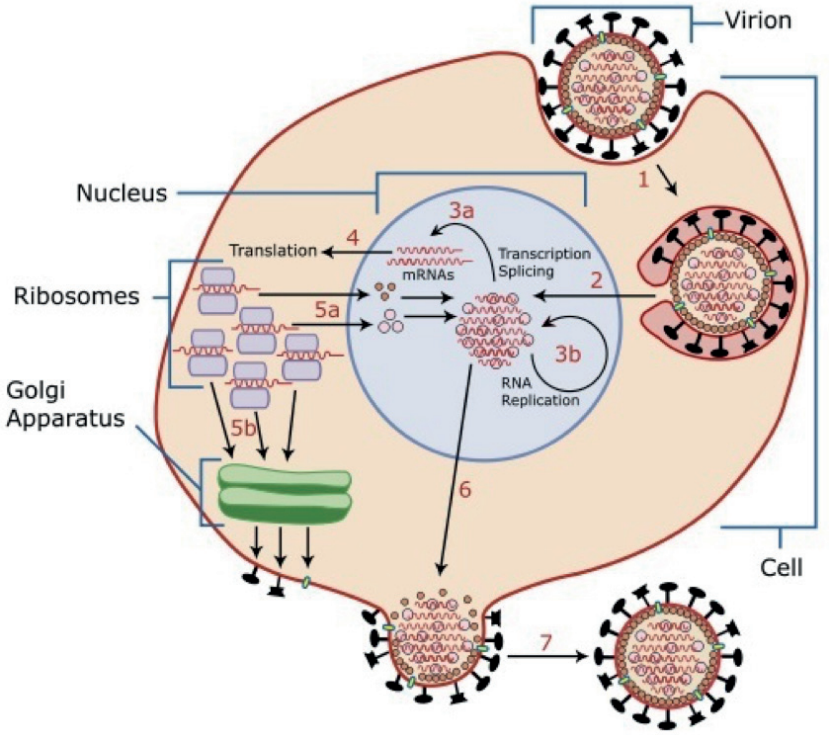
Der Vermehrungszyklus eines Virus startet mit seiner Aufnahme in die Wirtszelle und endet mit der Freisetzung von Virionen – als Virion wird ein komplettes, infektiöses Viruspartikel außerhalb einer Wirtszelle bezeichnet. Den Prozess der Vermehrung eines Virus nennt man auch Replikation, und läuft in verschiedenen Schritten ab (siehe Abbildung 8):

1) Ein Virion heftet sich an die Oberfläche der Wirtszelle. Die Zellmembran der Wirtszelle wird eingestülpt, und das Virion gelangt ins Zellinnere.
2) Die Hülle des Viruspartikels wird entfernt. Seine Nukleinsäure wird freigesetzt und wandert in den Zellkern.
3) Im Zellkern wird die Nukleinsäure des Virus - DNA oder RNA - vervielfältigt (Replikation des viralen Erbmaterials) . Bei RNA-Viren muss die RNA zuvor mithilfe eines speziellen Enzyms, der reversen Transkriptase, in DNA umgeschrieben werden.

Durch Transkription wird virale mRNA hergestellt, die den Zellkern verlässt.

4) Im Zytoplasma findet dann die Proteinbiosynthese (Translation) statt: Hüllproteine und weitere Bestandteile der Virionen werden synthetisiert, dafür wird die Maschinerie des Wirtes genutzt.
5) Ein Teil der viralen Proteine gelangt über den Golgi-Apparat zur Zellmembran der Wirtszelle und lagert sich dort ein. Ein anderer Teil wandert in den Zellkern und bindet an neu synthetisiertes virales Erbmaterial.
6) Aus den Nukleinsäure- und Proteinbestandteilen werden neue Viruspartikel zusammengesetzt.
7) Virionen werden freigesetzt. Dies geschieht bei behüllten Viren durch sogenannte Knospung, bei der die Wirtszelle intakt bleibt, bei unbehüllten Viren wird die Wirtszelle zerstört. Der Infektionszyklus kann nun wieder von neuem beginnen

Eine Virusinfektion beim Menschen kann je nach Art des Virus sehr unterschiedlich verlaufen. Hier gibt es prinzipiell folgende Möglichkeiten: Das Virus dringt wir im oben beschriebenen Fall ind ie Wirtszelle ein, vermehrt sich darin, und es werden Virionen freigesetzt, ohne dass die Wirtszelle zerstört wird. Es gibt aber auch Viren, die sich in der Wirtszelle vermehren und diese dann beim Verlassen sofort zerstören - man spricht von einem lytischen Infektionszyklus.



Virusreplikation

Abbildung 8 :
Schematischer Ablauf der Virusreplikation am Beispiel eines behüllten Virus. Dieses besitzt im Gegensatz zu unbehüllten Viren noch eine äußere Hülle, die das Erbgut und das Capsid (=Schicht aus Proteinen) verpackt.

Photo Credit: Content Provider(s): User:YK Times / CC BY-SA 3.0, https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Virus_Replication.svg

Bei einer lysogenen Infektion hingegen wird die Wirtszelle nicht gleich zerstört. Stattdessen vermehrt sich das Virus nicht mehr und schlummert im Wirten. Durch einen bestimmten Auslöser kann das Virus wieder reaktiviert werden, was oft erst nach vielen Jahren passiert. Dies ist beispielsweise beim *Herpes-simplex*-Virus, beim *Variella-Zoster*-Virus, beim *Cytomegalovirus* und beim *Eppstein-Barr*-Virus der Fall, die meisten Menschen sind latent mit diesen Viren infiziert. Generell lösen virale Infektionen – egal, wie sie verlaufen – beim Menschen immer Entzündungsreaktionen aus und aktivieren das Immunsystem, das die Viren bzw. die von ihnen befallenen Zellen eliminieren soll. Dabei werden im Blut Antikörper gegen das Virus gebildet. Diese Tatsache dient als Grundlage für Tests auf durchlaufene Viruserkrankungen, bei denen das Vorhandensein von Antikörpern überprüft wird.

2. DIE IMPFUNG ALS SCHUTZ VOR INFEKTIONSKRANKHEITEN

Der Mensch hat im Lauf der Zeit gelernt, mit Infektionskrankheiten umzugehen und diesen vorzubeugen bzw. diese zu bekämpfen. Schutzimpfungen sind eine der wichtigsten präventiven Maßnahmen gegen Infektionskrankheiten. Durch sie können jährlich etwa sechs Millionen Menschenleben gerettet werden. Auch Medikamente für Erkrankte sind wichtig, um im Fall einer Erkrankung die Symptome zu behandeln oder Erreger bekämpfen zu können. Antibiotika werden gegen bakterieller Infektionen eingesetzt, Virostatika hemmen die Virusvermehrung.

Abgesehen von Schutzimpfungen wirken auch andere Maßnahmen gegen Infektionen: Das Tragen von Masken, das Einschränken der sozialen Kontakte, das Schließen von öffentlichen Plätzen sowie Quarantäne und Absonderung von Erkrankten können zum Schutz vor Infektionskrankheiten beitragen.

Ebenso können Hygienemaßnahmen wie beispielsweise Küchenhygiene, Schädlingsbekämpfung oder richtiges Händewaschen vor Infektionskrankheiten schützen (auf die videos zum richtigen Händeaschen verweisen).

Langfristig führen aber auch die Verbesserung der Wohnsituationen, ein funktionierendes Kanal- und Abfallsystem, aufbereitetes Trinkwasser, Aufklärungskampagnen, generelle Armutsbekämpfung und ein gut ausgebautes Gesundheitssystem zu einer geringeren Verbreitung und Übertragung von Infektionskrankheiten.

Prinzip einer Impfung

Als Impfen oder Immunisieren bezeichnet man allgemein das gezielte Herbeiführen der Immunität gegen einen bestimmten Krankheitserreger. Impfstoffe werden auch Vakzine genannt.

Alle Impfungen basieren auf folgendem Grundprinzip: Durch die Impfung soll die körpereigene Immunabwehr mit dem Impfantigen – einem bestimmten Erreger bzw. Bestandteilen von diesem – bekannt gemacht und aktiviert werden. Die Abläufe nach einer Impfung im Körper ähneln der Reaktion des Immunsystems auf eine „echte" Infektion: Es werden Antikörper gegen die Antigene produziert und Gedächtniszellen gebildet. Bei einer Infektion mit dem echten Erreger kennt das Immunsystem diesen dann bereits und kann ihn schnell und effizient bekämpfen. Damit Impfungen auf diese Weise einen Schutz vor Krankheitserregern bieten können, ist allerdings ein intaktes Immunsystem vonnöten.

Arten der Immunisierung

Prinzipiell unterscheidet man zwischen aktiver und passiver Immunisierung.

Die **aktive Immunisierung** erfolgt entweder durch eine Erkrankung selbst oder durch eine Schutzimpfung, und es wird ein langfristiger Schutz gegen eine Infektion aufgebaut. Bei manchen Immunisierungen wirkt der Impfschutz lebenslang, bei anderen muss er aufgefrischt werden. Es ist jedoch von Impfstoff zu Impfstoff unterschiedlich, wie viele Impfdosen benötigt werden und wie lange der Impfschutz anhält. Dies hängt davon ab, wie effizient die Immunreaktion nach einer ersten Impfung ist. Bei der Grippeimpfung verhält es sich hier anders: Da sich der Grippeerreger durch Mutationen laufend verändert, muss der Immunschutz jährlich mit einem neu zusammengesetzten Impfstoff angepasst werden. Diese Vorgehensweise könnte es in Zukunft vielleicht auch gegen die vom Coronavirus SARS-CoV-2 hervorgerufene Erkrankung COVID-19 geben.

Gerade für Kinder werden häufig so genannte Kombinationsimpfstoffe verabreicht, welche die Antigene mehrerer, unterschiedlicher Krankheitserreger enthalten. Somit kann gleichzeitig ein Schutz gegen mehrere Krankheiten herbeigeführt und die Anzahl an Injektionen verringert werden. Zu diesen Impfungen zählt beispielsweise die Sechs-fach Impfung gegen Diphtherie, Wundstarrkrampf (Tetanus), Keuchhusten, Kinderlähmung, Haemophilus influenzae B und Hepatitis B, welche laut Österreichischem Impfplan Kindern in den ersten beiden Lebensjahren empfohlen wird.

Lebendimpfstoffe

Lebendimpfstoffe enthalten vermehrungsfähige Erreger, die jedoch keine krankmachenden Eigenschaften mehr besitzen. Die abgeschwächten Erreger lösen im Körper eine Abwehrreaktion aus, die zu schwachen Krankheitssymptomen führen kann. Beispiele für Lebendimpfstoffe mit abgeschwächten Erregern sind Vakzine gegen Masern, Mumps und Röteln.

Totimpfstoffe

Totimpfstoffe enthalten abgetötete oder abgeschwächte, nicht vermehrungsfähige Erreger. Auch Impfstoffe, die nur Bestandteile oder einzelne Moleküle eines Erregers enthalten, zählen zu dieser Klasse. Häufig werden für solche Impfstoffe so genannte Adjuvantien benötigt – das sind Hilfsstoffe, die die Immunantwort auf die verabreichte Substanz steigern. Adjuvantien können allerdings Impfreaktionen wie eine Verhärtung an der Einstichstelle oder erhöhte Körpertemperatur hervorrufen.

Totimpfstoffe lösen in der Regel schwächere Immunantworten aus als Lebendimpfstoffe und müssen daher aufgefrischt werden. Beispiele für Totimpfstoffe sind Vakzine gegen Hepatitis A und Influenza.

Seit einigen Jahren werden auch neue Impftechnologien eingesetzt. Dabei werden nicht der Krankheitserreger selbst oder Teile davon injiziert, sondern stattdessen ein Teil der genetischen Information des Erregers. Nach dieser Vorlage stellt dann der Körper die Impfantigene selbst her. Zu dieser Art von Impfstoffen zählen Vektorimpfstoffe sowie DNA- und RNA-Impfstoffe (vgl. Abbildung 5). Ihr Herstellungsprozess ist schneller und kostengünstiger als der von Lebend- und Totimpfstoffen.

Vektorimpfstoffe

Das genetische Material, das den Bauplan für ein oder mehrere Antigene des Erregers liefert, wird in so genannte Trägerviren (Vektorviren) eingebracht. Dabei handelt es sich um Viren, die so verändert wurden, dass sie nicht mehr krank machen, aber menschliche Zellen infizieren können. Das gewünschte Genmaterial kann so in den Körper eingeschleust werden: Die Vektorviren heften sich an die Oberfläche ihrer Zielzellen und bringen den Antigen-Bauplan ins Zellinnere ein. Die infizierten Zellen produzieren daraufhin das Erreger-Antigen, und die geimpfte Person entwickelt einen Impfschutz gegen den betreffenden Erreger. Vektorbasierte Impfstoffe wurden bereits zur Bekämpfung des Ebola-Virus zugelassen [6] und kommen auch in der aktuellen Corona-Pandemie zum Einsatz. In Europa war AZD1222 von AstraZeneca/University of Oxford der erste Vektorimpfstoff gegen SARS-Cov-2 [7, 8].

DNA- und RNA-Impfstoffe

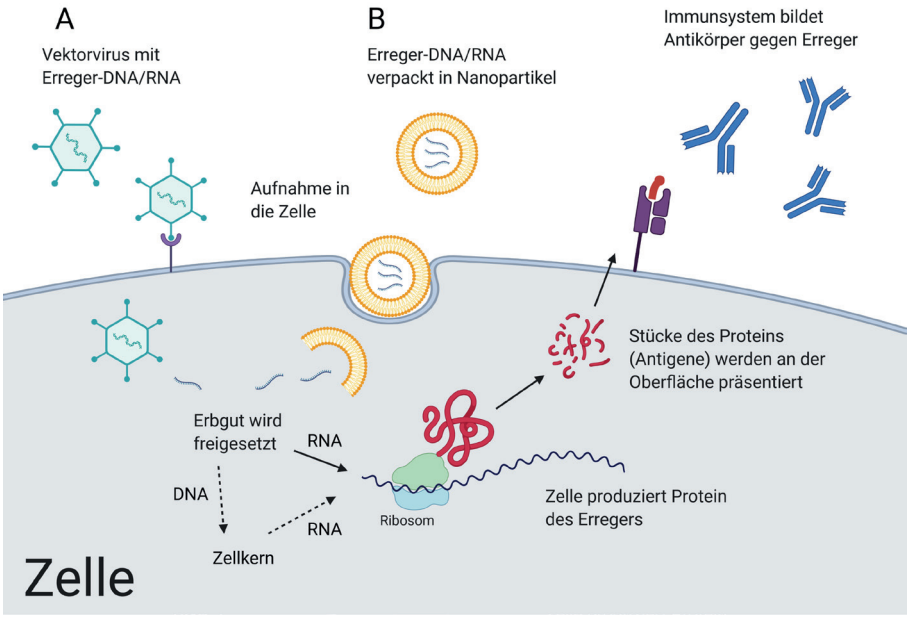
Bei dieser Art von Impfstoffen werden ausgewählte Gene des Erregers in Form von Nukleinsäuren – DNA oder RNA – in den Körper eingebracht. Die Nukleinsäure liegt nicht nackt vor, sondern ist umhüllt – beispielsweise von Lipidnano-Partikeln, die man sich wie kleine, schützende Fetttröpfchen vorstellen kann. DNA oder RNA liefern in den menschlichen Zellen dann den Bauplan für die Herstellung des entsprechenden Proteins. So können beliebige Antigene des Erregers von der Maschinerie des Menschen hergestellt und seine Körperzellen als Impfstofffabriken genutzt werden. Das Immunsystem erkennt die fremden Antigene.

Wie bei herkömmlichen Impftechnologien stimulieren diese eine Immunreaktion, sind ansonsten aber harmlos. Die COVID-19-Impfstoffe Comirnaty (BNT-162b2) von BioNTech/Pfizer und Spikevax (mRNA-1273) von Moderna waren die ersten mRNA-Impstoffe am Markt, um den Kampf gegen SARS-CoV-2 aufzunehmen [7, 8].

Virusreplikation

Abbildung 15 :
Schematische Darstellung der Wirkungsweise von A) Vektorimpfstoffen und B) DNA- oder RNA-Impfstoffen, die in Nanopartikel verpackt sind.

Photo Credit: Content Provider(s): Open Science – Lebenswissenschaften im Dialog (CC-BY-SA 3.0 AT). Created with BioRender.com.



Eine **passive Immunisierung** dient dazu, eine bereits bestehende Infektion zu behandeln. Dazu werden dem Körper anstatt des Erregers die Antikörper dagegen und somit „fertige" Abwehrstoffe geimpft. Diese markieren den Erreger für das Immunsystem, welches ihn unschädlich macht. So können Ausbruch und Verlauf einer Krankheit gemildert werden. Die Antikörper werden vom Körper jedoch abgebaut und bleiben nicht wie langlebige Plasmazellen oder Gedächtniszellen erhalten. Deshalb hält der Schutz nach einer passiven Immunisierung nur wenige Monate an. Passive Immunisierungen gibt es zum Beispiel gegen Tetanus und Tollwut.

Verabreichungsformen von Impfungen

- Injektion: Die meisten aktiven Impfstoffe werden in Form einer Injektion verabreicht: Der Impfstoff wird mit einer Nadel in den Muskel (intramuskulär), unter die Haut (subkutan) oder in die Haut (intradermal) gespritzt. Bei den meisten Impfstoffen ist heute die intramuskuläre Anwendung üblich. Als beste Impfstelle gilt hier grundsätzlich der Deltamuskel am Oberarm, bei Babys auch der Oberschenkel. In den Gesäßmuskel wird heute nicht mehr injiziert, da dieser von einer mehr oder weniger dicken Fettschicht bedeckt ist und von wichtigen Nervenbahnen durchzogen wird.
- Bei Schluckimpfungen erfolgt die Verabreichung oral, und der Körper nimmt den Impfstoff anschließend über den Magen-Darm-Trakt auf. Die Impfung gegen Kinderlähmung (Polio) kann beispielsweise im Fall des Lebendimpfstoffs als Schluckimpfung verabreicht werden. Heute wird allerdings eher zur Injektion eines Totimpfstoffs gegen Polio geraten, da hier weniger Komplikationen auftreten. Auch gegen Rotaviren und Cholera gibt es Schluckimpfungen.
- Die Spray-Impfung und das Inhalieren stellen relativ neue Entwicklungen dar. Der Impfstoff gelangt in beiden Fällen über die Atemwege in den Körper. Für den her-kömmlichen Impfstoff gegen Grippe (Influenza) gibt es bereits eine wirksame Nasenspray-Variante.
- An einer Verabreichung über die Haut mittels Impfpflaster wird ebenfalls gearbeitet. In Tests schnitt ein Grippe-Pflaster mit Mikronadeln bereits genauso gut ab wie die Spritze [9, 10].
- Auch an essbaren Impfstoffen aus gentechnisch veränderten Pflanzen wird geforscht. So sollen etwa Bananen, Kartoffeln oder Tomaten direkt einen Wirkstoff bilden, der dann durch deren Verzehr in den Körper gelangt. Ebenfalls entwickelt werden Pflanzen als Produktionsstätten für Impfstoffe, die dann aus diesen gewonnen werden [11].

Bei der gängigsten Methode des Impfens, der intramuskulären Injektion, gelangt der Impfstoff über die feinen Gefäße, die den Muskel durchziehen, nach und nach in die Blutbahn. Der Impfstoff wird langsam abgegeben, was ihn gut verträglich macht. Bei subkutaner und intradermaler – und zu einem bestimmten Anteil auch bei intramuskulärer – Injektion hingegen spielt eine bestimmte Gruppe der weißen Blutzellen eine entscheidende Rolle: die dendritischen Zellen. Diese Wächterzellen haben die Aufgabe, die Erreger bzw. Teile davon aufzuspüren, aufzunehmen und zu den umliegenden Lymphknoten zu transportieren. Dort wird eine ganze Kaskade von Reaktionen ausgelöst, was zur Produktion von Antikörpern gegen den Erreger führt.

Dendritische Zellen befinden sich in großer Dichte in der Haut, aber auch in den Schleimhäuten der Atemwege und in der Lunge. Daher sind sie auch bei der Impfstoffapplikation über die Haut und über die Schleimhäute – wie beispielsweise die der Atemwege und des Magens – wichtig. Im Muskel dagegen kommen dendritische Zellen in deutlich geringerer Zahl vor. Daher gibt es Überlegungen, von der intramuskulären Injektion, bei der dendritische Zellen weniger involviert sind, generell auf subkutane oder intradermale Anwendung umzusteigen.

Es gibt aber auch eine organspezifische Immunantwort, besonders bei den Schleimhäuten in der Lunge oder im Darm. Deshalb versucht man aktuell auch, Impfstoffe zu entwickeln, die über diesen Weg aufgenommen werden. Beispiele dafür sind ein Nasenspray gegen Influenza oder eine Schluckimpfung gegen Rotaviren/Cholera. Da so der Infektionsweg des Erregers nachgeahmt wird und die Zielorgane des Impfstoffs auch die der Erreger sind, schützen Impfungen in dieser Form optimal.

Impfreaktion, Nebenwirkung, Komplikation oder Impfschaden?

Zwischen Impfreaktionen und Nebenwirkungen einer Impfung sowie Komplikationen und Impfschäden muss klar unterschieden werden [12, 13]. Reaktionen können prinzipiell nicht nur auf Erreger-Bestandteile des Impfstoffs bzw. auf dessen Nukleinsäure, sondern auch auf andere Inhaltsstoffe erfolgen. Dazu zählen beispielsweise Adjuvantien, also Bestandteile des Impfstoffs, die selbst nicht wirksam sind, aber die Wirkung des Hauptbestandteilsunterstützen.

Impfstoffbestandteile

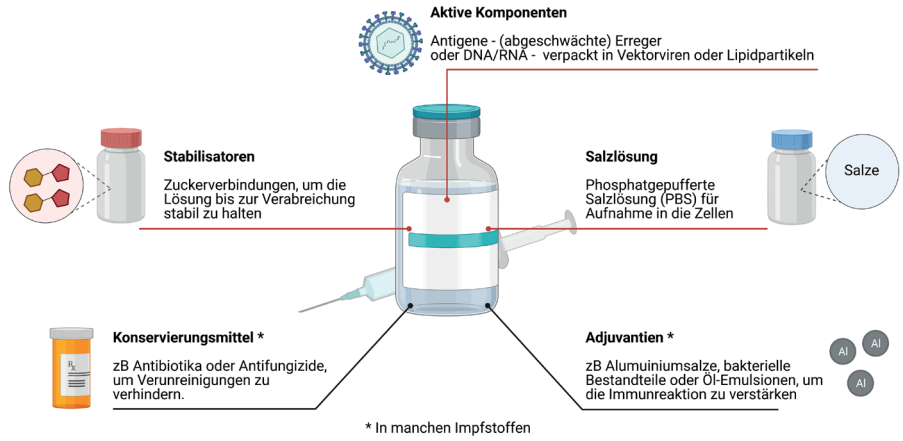


Abbildung 16 :
Übliche Bestandteile von Impfstoffen.

Photo Credit: Content Provider(s): Open Science – Lebenswissenschaften im Dialog (CC-BY-SA 3.0 AT). Created with BioRender.com.

- Impfreaktionen sind relativ häufig und normal. Darunter versteht man harmlose Beschwerden, die im Rahmen der Immunantwort auf eine Impfung auftreten können. Bis zu einem gewissen Grad sind diese sogar wünschenswert, da sie zeigen, dass sich der Organismus mit dem Impfstoff auseinandersetzt. Zu den Impfreaktionen zählen Lokalreaktionen wie Brennen oder das Entstehen einer Rötung an der Einstichstelle. Auch Reaktionen wie (leichtes) Fieber, Abgeschlagenheit oder grippeartige Beschwerden können auftreten. In seltenen Fällen kann die Erkrankung, gegen die geimpft wurde, in abgeschwächter Form als sogenannte Impfkrankheit (z.B. Impfmasern) ausbrechen. Die Symptome sollten jedoch innerhalb weniger Tage wieder abklingen.

- Als Nebenwirkung hingegen wird laut Arzneimittelgesetz eine „schädliche und unbeabsichtigte Reaktion auf das Arzneimittel" bezeichnet [13].
- Von einer schwerwiegenden Nebenwirkung spricht man, wenn diese „tödlich oder lebensbedrohend ist, eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität, einer kongenitalen Anomalie oder einem Geburtsfehler führt" [12, 13].
- Auch von Impfkomplikationen hört man öfter. Dabei handelt es sich um eine Rarität, damit sind beispielsweise allergische Reaktionen gemeint, die etwa mit einer Häufigkeit von 1 pro 500.000 bis 1 Million Geimpfte auftreten, oder Anaphylaxie (akute, allergische Reaktion, die den gesamten Organismus betrifft) bei 1 bis 1,5 Millionen verimpfter Dosen [13].
- Als Impfschaden wird eine durch eine Impfung verursachte schwere, bleibende Behinderung definiert. Dabei handelt es sich um einen rechtlichen und nicht um einen medizinischen Begriff.

Prinzipiell führen Erkrankungen, gegen die geimpft werden kann, selbst weitaus häufiger zu schweren Komplikationen und bleibenden Schäden als die Impfungen dagegen [14]. In Österreich erstellt das Gesundheitsministerium gemeinsam mit dem nationalen Impfgremium, einer unabhängigen ExpertInnenkommission, jährlich einen Impfplan. Dieser richtet sich an ÄrztInnen sowie alle Interessierten und gibt einen Überblick über aktuelle zur Verfügung stehende und empfohlene Impfungen zum Schutz vor Infektionskrankheiten. Derzeit gibt es für 16 Impfungen eine nationale Impfempfehlung, der Großteil davon wird im Kindesalter verabreicht [15].

Referenzen zu „3. Impfen":

[5] Marshall, J. S., Warrington, R., Watson, W., & Kim, H. L. (2018). An introduction to immunology and immunopathology. Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology, 14(Suppl 2), 49. https://doi.org/10.1186/s13223-018-0278-1

[6] Henao-Restrepo AM, Camacho A., Longini IM et al. (2017). Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!). Lancet (London, England), 389(10068), 505–518. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32621-6

[7] Vrba, S. M., Kirk, N. M., Brisse, M. E., Liang, Y., & Ly, H. (2020). Development and Applications of Viral Vectored Vaccines to Combat Zoonotic and Emerging Public Health Threats. Vaccines, 8(4), 680. https://doi.org/10.3390/vaccines8040680

[8] Ura, T., Yamashita, A., Mizuki, N., Okuda, K., & Shimada, M. (2021). New vaccine production platforms used in developing SARS-CoV-2 vaccine candidates. Vaccine, 39(2), 197–201. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.11.054

[9] Rouphael NG, Paine M., Mosley R. et al. (2017). The safety, immunogenicity, and acceptability of inactivated influenza vaccine delivered by microneedle patch (TIV-MNP 2015): a randomised, partly blinded, placebo-controlled, phase 1 trial. Lancet (London, England), 390(10095), 649–658. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30575-5

[10] Rodgers, A. M., Cordeiro, A. S., & Donnelly, R. F. (2019). Technology update: dissolvable microneedle patches for vaccine delivery. Medical devices (Auckland, N.Z.), 12, 379–398. https://doi.org/10.2147/MDER.S198220

[11] Kurup, V. M., & Thomas, J. (2020). Edible Vaccines: Promises and Challenges. Molecular biotechnology, 62(2), 79–90. https://doi.org/10.1007/s12033-019-00222-1

[12] Österreichisches Bundesministerium für Gesundheit; Wiedermann-Schmidt U., Kollaritsch H., Bachinger G. et al. (2013). Reaktionen und Nebenwirkungen nach Impfungen. Erläuterungen und Definitionen in Ergänzung zum Österreichischen Impfplan.

[13] AGES, Medizinmarktaufsicht – BASG, Tucek B. (2020). Impfnebenwirkungen versus Impfschäden.

[14] Öffentliches Gesundheitsportal Österreichs: Nebenwirkungen von Impfungen.

[15] Österreichisches Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz: Impfplan Österreich 2021.

KAPITEL 4
INFEKTIONSKRANKHEITEN HEUTE: DREI BEISPIELE

1. TUBERKULOSE **36**
Hintergrund und Geschichte 36
Diagnose und Behandlung 37
Impfung 37
Öffentliche Maßnahmen 38

2. INFLUENZA **39**
Hintergrund und Geschichte 39
Diagnose und Behandlung 39
Impfung 39
Öffentliche Maßnahmen 40

3. COVID-19 **41**
Hintergrund 41
Diagnose 41
Behandlung 43
Impfung 44
Öffentliche Maßnahmen 45

4. EXKURS: DIE RNA UND IHRE VIELEN FUNKTIONEN **46**
DNA und RNA: Wo liegt der Unterschied? 46
Welche Funktionen hat die RNA und wo kommt sie vor? 47
RNA Impfstoffe / RNA in der Forschung 48

OPEN SCIENCE
Lebenswissenschaften im Dialog

KAPITEL 4
INFEKTIONSKRANKHEITEN HEUTE: DREI BEISPIELE

1. TUBERKULOSE

Hintergrund und Geschichte

Tuberkulose wird durch Bakterien aus der Familie der Mykobakterien augelöst. Der häufigste Erreger beim Menschen ist das *Mycobacterium tuberculosis*, welches durch Tröpfcheninfektion verbreitet wird. Diese erfolgt meist, wenn eine an Lungentuberkulose erkrankte Persone hustet. Damit es zu einer Ansteckung kommen kann, ist im Regelfall ein mehrstündiger Kontakt im selben Zimmer erforderlich.

Tuberkulose betrifft am häufigsten die Lunge und führt zu Husten, Auswurf, Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust. Zu Beginn kann diese Erkrankung monatelang sehr mild verlaufen, was oft das Erkennen erschwert und den Behandlungsbeginn verzögert. Einige Wochen nach der Ansteckung bildet sich in der Lunge ein entzündungsbedingter Zellkomplex, der verkalken und inaktiv bleiben kann. Im Fall einer aktiven Tuberkulose zerfallen diese Zellen und bilden Hohlräume im Lungengewebe. Daraus kann eine offene Tuberkulose entstehen, die ans Bronchialsystem angeschlossen ist, oder eine geschlossene Tuberkulose. Bei dieser bleiben die Erreger in knotigen Schwellungen aktiv, kommen aber nicht nach außen. Mit der Zeit wird das gesamte Lungengewebe zerstört, und die PatientInnen werden immer schwächer. Sie schwinden sozusagen dahin, woraus sich die frühere Bezeichnung der Krankheit als „Schwindsucht“ ableiten lässt. Es existieren viele verschieden Formen der Tuberkulose, sie kann auch andere Organe als die Lunge betreffen.

Tuberkulosebehandlung, 1926

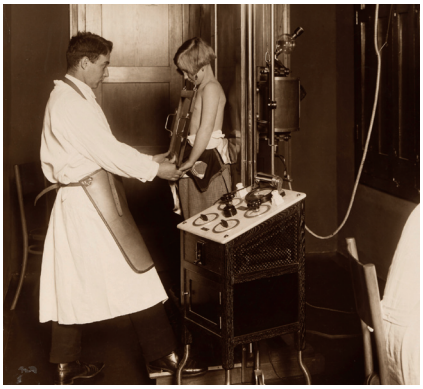
Abbildung 17 :
Grimmenstein - Pavillon für chirurgische Tuberkulosebehandlung - Kinderabteilung, um 1926

Photo Credit: Content Provider(s): Unbekannt, Wien Museum Inv.-Nr. 57986, CC0, https://sammlung.wienmuseum.at/objekt/524214/

Nicht alle davon sind gefährlich und gleich ansteckend. Weltweit ist heute mehr als ein Drittel der Bevölkerung mit dem Tuberkulose-Erreger infiziert, doch nur jeder Zehnte erkrankt daran. Vor allem kleine Kinder, Personen mit geschwächtem

Immunsystem und PatientInnen mit Diabetes können die Einschlüsse in der Lunge nicht formen und sind damit gefährdet, schwere Verläufe zu entwickeln. Bleibt die Krankheit unbehandelt, endet sie meist tödlich. Aktuell steigt die Zahl der Erkrankten, die mit antibiotikaresistenten Bakterien infiziert sind.

Tuberkulose wird als eine der ältesten Krankheiten der Menschheit betrachtet. Insbesondere bei mumifizierten Toten aus der ägyptischen Kultur konnte Tuberkulose im Lungengewebe gut nachgewiesen werden. In der Antike wurden vom Arzt Hippokrates bereits unterschiedliche Formen der Tuberkulose klassifiziert und systematisch untersucht. Sklaven und Soldaten suchten schon erste Kurstätten zur Genesung auf. Die Zahl der an Tuberkulose Erkrankten stieg mit dem dichter werdenden Siedlungsraum und abrupten Wanderungsbewegungen wie dem 30-jährigen Krieg. Ab Mitte des 19. Jahrhunderts bis zum Anfang des 20. Jahrhunderts entwickelte sich die Tuberkulose in Europa zu einer gefürchteten Volkskrankheit und wurde auch als die Weiße Pest bezeichnet. Ein anderer Name war Wiener Krankheit, weil die Stadt Wien im 19. Jahrhundert besonders viele Fälle zu verzeichnen hatte. In ganz Österreich kann im 19. Jahrhundert von etwa 1,2 Millionen Toten infolge der Tuberkulose ausgegangen werden. Die starke Verbreitung zu dieser Zeit war hauptsächlich auf den Bevölkerungszuwachs in Städten und die damit verbundenen schlechten hygienischen Bedingungen zurückzuführen. Aufgrund besserer Lebensbedingungen und Hygienestandards, aber auch intensiven Maßnahmen zur Tuberkulosebekämpfung in der Öffentlichkeit, sanken die Zahlen bis zum 2. Weltkrieg kontinuierlich. Mit der Einführung der Antibiotikatherapie flachte die Erkrankungskurve in Österreich in der Folge auf ein sehr niedriges Niveau ab.



Abbildungen 18 und 19 :
Gerichtsgasse 10 - Tuberkulosefürsorgestelle - Innenansicht – Röntgenzimmer und Untersuchungszimmer, 1927

Photo Credit: Content Provider(s): Theo Bauer (Fotograf), Wien Museum Inv.-Nr. 98680 und 98678, CC0, https://sammlung.wienmuseum.at/objekt/784010/

Diagnose und Behandlung

In den 1940er Jahren wurde das damals entwickelte Antibiotikum Streptomycin zum Bekämpfen der Tuberkulose eingesetzt. Es hatte jedoch starke Nebenwirkungen, insbesonders auf die Ohrennerven. Heute werden meist Kombinationen von vier verschiedenen Antibiotika verabreicht, die über einen Zeitraum von 6 bis 12 Monaten eingenommen werden müssen. Diese Vorgehensweise trägt dem wachsenden Problem der Resistenzen mancher Bakterien Rechnung.

Resistenzen entstehen primär durch falsche Behandlung einer Tuberkulose und im Fall von non-compliance - also wenn wenn PatientInnen die Medikamente falsch einnehmen (z.B. über einen zu kurzen Zeitraum). Trotz der guten Behandlungsmöglichkeiten sterben weiterhin jährlich rund 1,5 Millionen Menschen an dieser Krankheit.. 2014 wurden fast 10 Millionen Tuberkulosekranke registriert. Die Dunkelziffer liegt weit höher, da eine Vielzahl der Erkrankungen unentdeckt bleibt.

Für eine Therapie von Krankheitsverläufen, die durch resistente Bakterien verursacht werden, können neue Diagnoseverfahren einen wertvollen Beitrag leisten. Die herkömmlichen Verfahren beinhalten bei hoher Bakteriendichte die klassische Analyse des Hustensekretes unter dem Mikroskop, Röntgenaufnahmen, auf denen man ein mottenfraßartiges Bild der Lungen sehen kann, und sogenannte Tuberkulin Hauttests, die eine Infektion, aber nicht zwangsläufig eine Erkrankung nachweisen. Anhand von molekulardiagnostischen Verfahren kann man Tuberkulose und mögliche resistente Bakterienstämme rasch und zuverlässig nachweisen. Dazu zählen beispielsweise aussagekräftige Blut- und Gewebekulturen. Diese können jedoch nur in gut ausgestatteten Laboren durchgeführt werden und dauern bis zu drei Monaten. Gerade in den am stärksten betroffenen Ländern sind allerdings die dazu benötigten Geräte kaum oder nur in großen Ballungsräumen verfügbar.

Impfung

Bis heute gibt es keine gut wirksame Impfung gegen die Tuberkulose. Die 1921 entwickelte BCG (*Bacillus-Calmette-Guérin*) Impfung enthält lebende Bakterien der Rindertuberkulose und ist in ihrer Wirkung stark limitiert: Sie reduziert die Wahrscheinlichkeit und Schwere einer Infektion bei Kleinkindern, was besonders in Ländern wichtig ist, in denen es viele Fälle gibt. Erwachsene schützt sie aber nicht mehr davor.

Quellen und weitere Informationen zur Tuberkulose:

Leven K.H. (1997). Die Geschichte der Infektionskrankheiten: von der Antike bis ins 20. Jahrhundert. Landsberg/Lech, ecorned.

BUKO Pharma-Kampagne/Gesundheit und Dritte Welt e.V.: Pharma-Brief Spezial (1/2016): Tuberkulose weltweit – ein globales Gesundheitsproblem im Fokus, ROOT.

Tuberkulosegesetz Österreich

In Österreich fällt Tuberkulose unter die meldepflichtigen Krankheiten, und der Umgang damit wird in einem eigenen Gesetz (Tuberkulosegesetz) geregelt: https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10010326

Die Tuberkulose-Impfung wurde in Österreich nach einer Entscheidung des Obersten Sanitätsrates 1989 nicht mehr oder nur in besonderen Fällen durchgeführt. Die AGES (Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit), welche die nationale Referenzzentrale für Tuberkulose inne hat, empfiehlt aktuell: „Da es keinen wirksamen Impfschutz gegen Tuberkulose gibt, ist die wichtigste Maßnahme, erkrankte Personen möglichst rasch zu entdecken und effektiv zu behandeln."

Öffentliche Maßnahmen

Ein großes Risiko, sich mit Tuberkulose zu infizieren und daran zu erkranken, besteht, wenn man mit einer infizierten Person in einem Haushalt lebt, ein schwaches Immunsystem z.B. durch eine HIV Infektion oder Chemotherapie hat oder andere chronische Krankheiten vorhanden sind. Ein Drittel der mit HIV assoziierten Sterbefälle sind das direkte Ergebnis einer Tuberkulose-Erkrankung. Alkoholismus, Drogenmissbrauch, Obdachlosigkeit und Unterernährung erhöhen das Risiko ebenfalls. Der Zusammenhang zwischen Armut und Erkrankung war und ist also sehr hoch. Die meisten Fälle gibt es heute in den Regionen Indien, Südostasien, Afrika und Russland. Gerade in ärmeren Ländern führt eine hohe Anzahl an Tuberkulosekranken zu einem großen ökonomischen Schaden, weil die Krankheit viele Menschen im Alter zwischen 14 und 54 trifft, was als die Phase höchster Produktivität gesehen wird. Das hat anhaltende soziale Folgen für Betroffene und deren Familien, aber auch die Wirtschaft einer ganzen Region. Die Tuberkulose wurde schon vor fast 30 Jahren von der WHO zum Gesundheitsnotstand erklärt. Es gibt weitreichende aufeinander aufbauende Strategiepapiere und öffentliche Maßnahmen, die die weltweite Verbreitung eindämmen sollen.

Tuberkulose Schutzmaßnahmen

Abbildung 20:
Plakat zu den Verbreitungswegen der und Schutzmaßnahmen gegen die Tuberkulose

Photo Credit: Content Provider(s): Unbekannt, Wien Museum

AUFGABE/FRAGE
EndTB Strategie der WHO

Recherchieren Sie, welche Maßnahmen diese Strategie zur Bekämpfung von Tuberkulose empfiehlt.

Wie steht es mit der Umsetzung?

Betrachten Sie die historischen Maßnahmen auf dem Plakat und vergleichen Sie sie mit den heutigen.

2. INFLUENZA

Hintergrund und Geschichte

Die echte Grippe (Influenza) ist eine der häufigsten Erkrankungen der Atemwege des Menschen. Vor allem in den Wintermonaten, die passenderweise auch als „Grippesaison“ bezeichnet werden, verbreiten sich Influenzaviren von Mensch zu Mensch. Sie verursachen Symptome wie Husten, Fieber und Kopfschmerzen. In seltenen Fällen kann Influenza aber auch zur Lungenentzündung und bis zum Tod führen. Vor allem Kinder, alte Menschen und Schwangere sind für einen schweren Verlauf der Grippe anfällig. Im Durchschnitt sterben in Österreich jährlich rund 1.000 Menschen an Influenza.

Die Grippe wird von Influenzaviren ausgelöst, ist hoch ansteckend und schwer zu bekämpfen, weil sich das Virus ständig verändert (mutiert). Es gibt drei Gruppen des Influenzavirus – A, B und C. Vor allem Influenzaviren der Gruppe A und seltener auch jene der Gruppe B mutieren, verändern also ihr Erbmaterial. Als Folge davon können sich unter anderem Moleküle an der Oberfläche des Virus verändern. Beim Influenzavirus sind jene Gene am häufigsten von Mutationen betroffen, welche die Information für die Oberflächenproteine Hämagglutinin (H) und Neuramidinase (H) tragen. Diese werden für die Klassifizierung von Influenza-Subtypen verwendet, z.B. A/H1N1 (*Influenzavirus Gruppe A*, Hämagglutinin1, Neuraminidase1).

Die Mutationen können dazu führen, dass das Immunsystem das Grippevirus trotz bereits duchgemachter Infektion zu einem späteren Zeitpunkt nicht mehr erkennt und sind die Ursache für die alljährlichen Grippewellen. Ist die Ausbreitung von Influenza lokal oder regional begrenzt, spricht man von einer Epidemie. Bei gravierenden Veränderungen des Viruserbguts kann es aber auch zu einer weltweiten Verbreitung des Virus kommen, dann spricht man von einer Pandemie. Der in der Geschichte der Menschheit schwerste weltweite Ausbruch der Influenza war die “Spanischen Grippe“ mit dem Subtyp A/H1N1. Diese tödlichste aller Influenzapandemien verbreitete sich zwischen Frühjahr 1918 und Anfang 1919 in drei Wellen auf der Welt und kostete bis zu 50 Millionen Menschen das Leben, das ist mehr als beim ersten Weltkrieg. Derselbe Subtyp verursachte auch die russische Grippe (1977/78) und die Schweinegrippe 2009. Das Influenzavirus verbreitet sich auch heute noch vor allem in den kalten Monaten und infiziert nach Schätzungen der WHO jährlich 10-20 % der Weltbevölkerung.

Quellen und weitere Informationen zur Influenza:

https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Impfen/Influenza-Impfung.html

https://www.gesundheit.gv.at/leben/gesundheitsvorsorge/impfungen/grippe

Diagnose und Behandlung

Die echte Grippe - Influenza - wird oft mit Erkältungen verwechselt, die umgangssprachlich auch als „Grippe“ bezeichnet werden. Dabei handelt es sich jedoch meist um grippale Infekte, die langsamer als Influenza beginnen und deren Verlauf und Symptome viel harmloser sind. Die Diagnose Influenza stellt ein Arzt oder eine Ärztin aus der Krankheitsgeschichte und einer Untersuchung. Nur in manchen Fällen werden Laboruntersuchungen durchgeführt, um das Virus und den Subtyp genau zu ermitteln. Wenn eine Influenzainfektion schnell erkannt wird, kann diese mit Medikamenten bekämpft werden. Die gängigsten Medikamente gegen Influenza sind Neuraminidasehemmer. Diese hemmen die Vermehrung der Viren im Körper, indem sie die Freisetzung neuer Viren aus infizierten Zellen verhindern. Neuraminidasehemmer wirken allerdings nur in den ersten 12 Stunden nach Auftreten der ersten Grippesymptome und verkürzen die Dauer der Grippe nur um ca. einen Tag.

Aufgrund der schlechten Wirksamkeit akuter Therapien werden bei Influenzaerkrankungen vorwiegend die Symptome behandelt. Gegen Kopfschmerzen und Fieber werden fiebersenkende Schmerzmittel verabreicht, und der Körper soll mit Bettruhe und genügend Flüssigkeitszufuhr geschont werden.

Hühnersuppe gegen Grippe? Ob dieses alte Hausmittel hilft, ist hier nachzulesen:

https://www.openscience.or.at/hungryforscienceblog/hilfthuehnersuppe-bei-grippe/

Impfung

Das wirksamste Mittel gegen Influenza ist die Grippeimpfung. Diese schützt vor einer Ansteckung mit dem Influenzavirus und verhindert somit den Ausbruch der Grippe und die Verbreitung der Viren.

So schützt die Grippeimpfung nicht nur die geimpften Personen, sondern auch Menschen, die nicht geimpft werden können.

Die Grippeimpfung wird als Lebend- oder Totimpfstoff verabreicht. Dadurch kommt der Körper mit abgeschwächten oder abgetöteten Viren in Kontakt. Sie sind harmlos und können keine Grippe auslösen, das Immunsystem erkennt sie aber und bildet Antikörper dagegen. Da Influenzaviren häufig mutieren, muss die Impfung jedes Jahr an die neuen Virenvarianten angepasst werden. Auf Basis der vorherrschenden Virenstämme entwickeln WissenschaftlerInnen jedes Jahr Kombinationsimpfstoffe gegen verschiedene Varianten. Da jedoch nie genau vorhersehbar ist, welche Virustypen sich in der kommenden Saison tatsächlich verbreiten, variiert die Wirksamkeit der Schutzimpfung jedes Jahr etwas. Deshalb muss die Grippeimpfung auch jedes Jahr neu aufgefrischt werden. Empfohlen wird, sich im Oktober/November impfen zu lassen, um vor der „Grippesaison" im Dezember/Jänner geschützt zu sein. Die Grippeimpfung wird allen Erwachsenen empfohlen. Personen ab 60 Jahren, chronisch Kranke und Schwangere sind durch die Grippe besonders gefährdet und sollten sich deshalb unbedingt impfen lassen. Für unterschiedliche Altersgruppen sind verschiedene Impfstoffe besonders geeignet. So kann Kindern ab zwei Jahren der Impfstoff zum Beispiel als Nasenspray verabreicht werden. Geimpfte Personen sind vor einer Ansteckung mit Influenzaviren geschützt. Mit einer geringen Wahrscheinlichkeit können sie sich dennoch anstecken, dann verläuft die Grippe jedoch milder und kürzer.

In Österreich wird jedes Jahr im Spätsommer, vor Beginn der Grippesaison, eine Empfehlung zur Influenzaimpfung vom Bundesministerium für Gesundheit herausgegeben.

Öffentliche Maßnahmen

Influenza ist eine der bedeutendsten Infektionskrankheiten und stellt auf der ganzen Welt eine Herausforderung für die öffentliche Gesundheit auf der ganzen Welt dar. Daher werden die Verbreitung von Influenzaviren und der Ausbruch von Grippewellen genau überwacht. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat mit dem GISRS - Global Influenza Surveillance and Response System eine eigene Plattform eingerichtet, die seit 1952 Influenza-Ausbrüche und die Entstehung neuer Virenstämme überwacht. Influenzazentren auf der ganzen Welt arbeiten dafür zusammen und tauschen Wissen und Daten zur jeweiligen Influenza-Lage aus. Da die Grippesaison auf der Nordhalbkugel und auf der Südhalbkugel der Erde zu anderen Zeitpunkten stattfinden (jeweils im Winter), gibt die WHO zweimal jährlich eine Empfehlung für die Zusammensetzung neuer Influenzaimpfstoffe heraus.

Neben der Impfung spielen Hygienemaßnahmen eine wichtige Rolle, um die Verbreitung von Influenzaviren und Ansteckungen zu verhindern. Influenzaviren werden durch Tröpfchen beim Husten und Niesen in der Luft verbreitet. In der Grippesaison sollte man deshalb besonders gründlich Händewaschen, immer in ein Taschentuch oder in den Ellenbogen niesen und Abstand zu erkrankten Personen halten. Dass strikte Hygienemaßnahmen sehr wirksam gegen die Verbreitung von Influenzaviren sind, hat sich in der „Corona-Zeit" gezeigt: In der Saison 2020/2021 blieb die Grippewelle wegen der Kontaktreduktion und der Maskenpflicht aus.

GISRS - Global Influenza Surveillance and Response System

https://www.who.int/initiatives/global-influenza-surveillance-and-response-system

AUFGABE/FRAGE
Aktuelle Influenzasituation

Recherchieren Sie die Lage der aktuellen Influenzasituation in Österreich, Europa und der Welt: https://www.virologie.meduniwien.ac.at/wissenschaft-forschung/virus-epidemiologie/influenza-projekt-diagnostisches-influenzanetzwerk-oesterreich-dinoe/

Wie viele Influenzafälle gibt es derzeit in Österreich?

Wo gibt es aktuell Influenza-Epidemien?

Wie lautet die Empfehlung zur Impfstoffzusammensetzung der WHO in dieser Saison?

3. COVID-19

Hintergrund

Am 31.12.2019 informierte die Weltgesundheitsorganisation über eine Reihe von Lungenentzündungen mit unklarer Ursache in der chinesischen Stadt Wuhan. In Folge untersuchten die chinesischen Behörden die Fälle und identifizierten ein neuartiges Coronavirus, das zu Beginn als „2019-nCoV" bezeichnet wurde. Anfang 2020 wurde dieses als Auslöser von COVID-19 identifiziert – einer Erkrankung, die unter anderem die Atemwege betrifft. Daher stammt auch der heute geläufige Name *Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2* (SARS-CoV-2) für das Virus. Weitere häufige Symptome von COVID-19 sind Husten, Fieber, Schnupfen sowie Störung des Geruchs- und/oder Geschmackssinns. Auch Halsschmerzen, Atemnot, Kopf- und Gliederschmerzen, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen, Durchfall, Konjunktivitis, Hautausschlag, Lymphknotenschwellung, Apathie (andauernde Teilnahmslosigkeit) und Somnolenz (beständige Schläfrigkeit, starke Benommenheit) wurden mittlerweile mit SARS-CoV-2 bzw. COVID-19 in Verbindung gebracht.SARS-CoV-2 verbreitete sich schnell und löste eine Pandemie aus. Am 30.1.2020 rief die WHO eine gesundheitliche Notlage mit internationaler Tragweite aus (98 Fälle in 18 Ländern außerhalb Chinas). Nachdem bereits 118.000 Fälle aus 114 Ländern und insgesamt 4291 Todesfälle gemeldet worden waren, bezeichnete die WHO am 11.3.2020 die Verbreitung von COVID-19 offiziell als Pandemie. Bereits Mitte März befanden sich 40 % der bestätigten Fälle in Europa. Am 28. April 2020 wurden 63 % der virusbedingten Todesfälle in der Europäischen Union verzeichnet.

SARS-CoV-2 ist ein sehr einfach aufgebautes Virus: Sein Erbgut liegt in Form von RNA vor und wird von einer Schicht aus Proteinen, dem Capsid, umgeben. Im Gegensatz zu unbehüllten Viren besitzt das Coronavirus auch noch eine äußere (Membran) Hülle aus einer Lipidschicht (Fettschicht).

Woher stammt SARS-CoV-2, und wie konnte es von Tieren auf den Menschen übertragen werden?

https://www.openscience.or.at/link/CoronavirusZwischenwirt

Aufbau von SARS-CoV-2

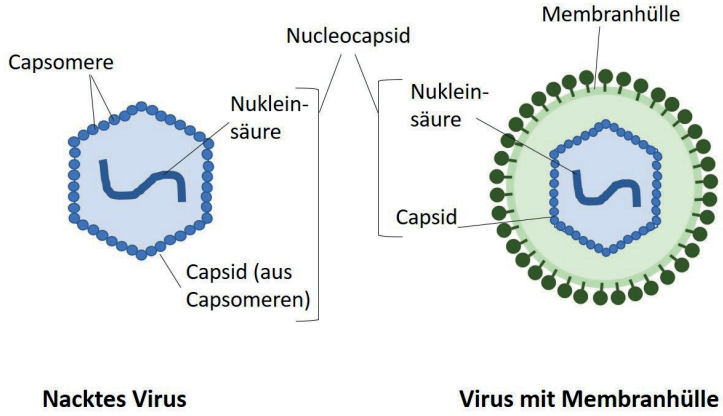


Abbildung 21 :
Darstellung eines nackten (unbehüllten) Virus und eines behüllten Virus (wie SARS-CoV-2) mit Membranhülle.

Photo Credit: Content Provider(s): Open Science – Lebenswissenschaften im Dialog (CC-BY-SA 3.0 AT). Created with BioRender.com.

Seine Lipidhülle macht SARS-CoV-2 angreifbar: Die in Seife enthaltenen Tenside können die Virushülle aufbrechen, und die entstehenden Virusfragmente sind nicht mehr infektiös. Daher beugt richtiges und gründliches Händewaschen mit Seife der Verbreitung des Virus vor. Auch Desinfektionsmittel mit einem Alkohol-Anteil ab etwa 60 Prozent haben einen ähnlichen Effekt: Auch sie können Fette (Lipide) lösen und so die Virushülle zerstören.

Ein Video zum richtigen Händewaschen finden Sie hier:

https://www.openscience.or.at/link/Haendewaschen

Diagnose

Tests sind eine wichtige Maßnahme, um infizierte Personen möglichst schnell identifizieren und isolieren und so eine unkontrollierte Verbreitung des Virus und von COVID-19 verhindern zu können. Seit dem Ausbruch der Pandemie wurden verschiedene Testmethoden entwickelt. Zum Nachweis einer Infektion mit SARS-CoV-2 wurden einerseits bestehende Testverfahren optimiert, andererseits wurden gänzlich neue Testmethoden entwickelt.

Die einzelnen Verfahren unterscheiden sich in der Art der Erkennung von SARS-CoV-2 und in ihrer Anwendung: Während PCR-Tests und Antigentests dem Nachweis einer akuten Infektion dienen, kann mit Antikörpertests eine bereits durchgemachte Infektion bestätigt werden.

PCR-Tests

Tests, die auf der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) beruhen, dienen zum Nachweis des Erbguts – beim Coronavirus ist das RNA – in einer Gurgelprobe, einem Abstrich oder einer Speichelprobe. Dafür muss zuerst die Virus-RNA aufgereinigt und mittels Reverser Transkriptase in DNA umgeschrieben werden. Im Zuge der Polymerase Kettenreaktion werden Teile der DNA dann in großer Menge vervielfältigt. Dies erfolgt durch das Binden kleiner DNA-Stücke – der so genannten Primer – an spezifische DNA-Sequenzen des Virus.

Wie funktioniert eine PCR?

https://www.openscience.or.at/link/PCR

Soll auch die Menge der Nukleinsäure nachgewiesen werden, kommt heute vor allem die quantitativen Echtzeit-PCR (qPCR, auch RTD-PCR) zum Einsatz. Bei dieser Methode werden fluoreszierende Farbstoffe verwendet, um die Menge der vervielfältigten Virus-DNA gleich direkt während der PCR-Zyklen messen zu können. Hierbei gibt es verschiedene Möglichkeiten. So sind beispielsweise Fluoreszenz-markierte Primer oder probenspezifische fluoreszierende Sonden hier üblich. Da die Fluoreszenz in der Probe proportional mit der Menge der entstehenden PCR-Produkte zunimmt, kann durch die Messung der Fluoreszenzsignale schlussendlich die Menge der in der Probe enthaltenen Viren ermittelt werden. PCR-Tests werden prinzipiell in Laboren durchgeführt, und es wird die entsprechende, verhältnismäßig teure Ausstattung dafür benötigt. Das Testergebnis liegt je nach Auslastung der Labore nach rund einem bis zwei Tagen vor.

Was bedeutet der Ct-Wert bei der PCR?

https://www.openscience.or.at/link/CtWert

Durch die starke Vervielfältigung des Erbguts sind PCR-Tests generell sehr sensitiv und können schon kleine Virenmengen im Körper nachweisen.

Eine Weiterentwicklung der PCR für große Probenmengen stellt die in Wien entwickelte Methode SARSeq dar. Diese erlaubt es, parallel bis zu 36.000 Proben in 24 Stunden zu testen. SARSeq ist so designt, dass gleichzeitig auf mehrere Viren getestet werden kann. So können die Proben beispielsweise zusätzlich zum Test auf SARS-CoV-2 auch auf Influenzaviren und Rhinoviren untersucht werden, um eine Grippe (Influenza) oder eine Erkältung mit ähnlichen Symptomen wie COVID-19 ausschließen zu können.

Genaueres zur SARSeq Methode finden Sie hier:

https://www.openscience.or.at/link/SARSeq

Antigentests

Im Gegensatz zu PCR-Tests erkennen Antigentests nicht das Erbgut, sondern bestimmte Proteinstrukturen (Eiweißfragmente) an der Oberfläche des Coronavirus, so genannte Antigene. Für den Test wird ein Abstrich aus dem Nasen- oder Nasen-Rachenraum genommen, der dann – ähnlich wie bei einem Schwangerschaftstest – auf einen Streifen aufgetragen wird. Es wird auf das Vorhandensein eines Virus-Antigens getestet – in dem Fall einer Oberflächenstruktur von SARS-CoV-2, die vom Immunsystem als „fremd" erkannt und durch die Bildung von Antikörpern bekämpft wird. Ist dieses Antigen in ausreichender Menge in der Probe vorhanden, wird es von spezifischen Antikörpern, die im Test enthalten sind, gebunden. Das Ergebnis wird als Streifen in einem Anzeige-Fenster sichtbar und liegt schon nach fünf bis 30 Minuten vor.

Antigen-Schnelltests mittels Nasen-Rachen-Abstrich kommen vor allem in Krankenhäusern, bei Teststraßen und bei Massentests zum Einsatz. So genannte „Nasenbohrertests" finden vor allem in Schulen Einsatz. Die selbst durchgeführten Coronatests, die im Wohnzimmer oder in der Schule gemacht werden, sind ein geringerer Aufwand und können dabei helfen, das Infektionsgeschehen im Land zu verfolgen.

Für einen Antigentest werden keine Laborgeräte benötigt, deshalb kann er vor Ort durchgeführt werden. Antigentests sind jedoch weniger genau als die PCR-Tests und können bei geringer Virenzahl zu falsch-negativen Ergebnissen führen.

Der Zeitpunkt der Testung ist beim Antigentest äußerst wichtig: Zu einem frühen Zeitpunkt einer Infektion mit SARS-CoV-2 oder ab der zweiten Woche nach Symptom-

beginn kann aufgrund der niedrigen Viruslast das Ergebnis eines Antigentests negativ ausfallen. Ein positiver Test spricht jedoch mit großer Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Infektion. Gelegentlich kann es bei Antigentests vorkommen, dass ein positives Ergebnis nicht auf SARS-CoV-2, sondern auf andere Vertreter der Familie der Coronaviren zurückzuführen ist, da sich diese stark ähneln. Daher ist jedenfalls die Bestätigung eines positiven Antigentests durch einen PCR-Test nötig.

Antikörpertests

Antikörpertests dienen dem indirekten Erregernachweis: Sie sind nicht gegen SARS-CoV-2 selbst, sondern gegen spezifische Proteine gerichtet, die das menschliche Immunsystem als Antwort auf eine Infektion mit dem Virus bildet. Diese sind im Blut nachweisbar und geben Auskunft darüber, ob die Testperson bereits mit dem Coronavirus infiziert war oder nicht. Antikörpertests sind besonders geeignet, um die Ausbreitung des Virus und die Immunisierung in der Bevölkerung zu verfolgen. Für die Identifikation einer akuten Infektion allerdings und die Diagnose von COVID-19 sind sie nicht geeignet.

Es gibt Antikörper-Schnelltests und Antikörper-Labortests, wobei die WHO von einer Diagnosestellung durch Schnelltests aufgrund ihrer schlechten Qualität abrät. Im Labor durchgeführte Antikörpertests hingegen können Antikörper ab etwa zwei Wochen nach Symptombeginn mit hoher Spezifität und Sensitivität nachweisen.

In einer Kooperation der MedUni Wien, BOKU Wien und Vetmeduni Wien wurde der erste quantitative und massentaugliche SARS-CoV-2-Antikörpertest entwickelt.

Ob man bei einem positiven Antikörpertest gegen eine Infektion mit SARS-CoV-2 - und hier auch gegen neue Virusvarianten - geschützt ist, sorgt aktuell noch für Diskussionen. Ein Schutz vor einer erneuten Infektion besteht wahrscheinlich für eine gewisse Zeitspanne, die Dauer dieser ist allerdings noch nicht bekannt. Ein positives Ergebnis beim Antikörpertest könnte unter Umständen jedoch auch durch eine Kreuzreaktion mit Antikörpern gegen ähnliche Viren zustande kommen, was eine gewisse Unsicherheit bei diesem Testverfahren mit sich bringt.

PAC-MAN gegen Pandemien: Der Einsatz von CRISPR bei Corona

https://www.openscience.or.at/link/CRISPRundCorona

Behandlung

Die medikamentöse Behandlung einer schweren COVID-19 Erkrankung ist bis dato schwierig und Gegenstand von Studien und der experimentellen klinischen Praxis. Grundsätzlich wird ähnlich wie bei Influenza symptomspezifisch therapiert. Die Symptome der Erkrankung werden dabei mit unterstützenden Maßnahmen, zum Beispiel durch die Gabe von Sauerstoff oder Schmerzmitteln, behandelt. Falls bakterielle Infektionen hinzukommen, werden auch Antibiotika verabreicht. Sind Grunderkrankungen vorhanden, werden diese mitbehandelt.

Aktuell wird getestet, ob und wie bereits bestehende Medikamente, die ursprünglich für andere Erkrankungen entwickelt wurden, verwendet werden können (z.B. Remdesivir mit seinen virostatischen Eigenschaften). Diese haben den Vorteil, dass sie zugelassen sind und ihre Wirkung und Nebenwirkungen bekannt sind.

Eine weitere Möglichkeit stellt die Behandlung mit Antikörpern gegen das Coronavirus dar, die zu einem gewissen Immunschutz führen sollen. Diese eignen sich einerseits für PatientInnen mit Vorerkrankungen, die einen schweren Verlauf entwicken könnten. Auch für Personen, die Medikamente zur Immunsuppression einnehmen – z.B. nach einer Organtransplantation – und die somit keinen Impfschutz aufbauen können, stellt die Behandlung mit Antikörpern eine Möglichkeit dar.

Auch immun-modulierende Medikamente wie beispielsweise Dexamethason, ein lange bewährtes Cortison-Derivat, werden bei COVID-19 Erkrankungen eingesetzt. Cortison wirkt einerseits entzündungshemmend, unterdrückt aber auch die überschießende Immunreaktion. Diese macht oft mehr Probleme als die eigentliche Erkrankung bzw. führt zu einer neuerlichen Verschlechterung nach sieben bis zehn Tagen. In Kombination mit Tocilizumab, einem Interleukin-6-Rezeptor-Antikörper, kann es eine Verbesserung bei Schwerstkranken herbeiführen.

Quellen zu Behandlung

Befragung Wiener Intensivmedizinerin, 9/2021

https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Therapieuebersicht.pdf?_blob=publicationFile

Virostatika

Gruppe von Medikamenten, welche die Vermehrung oder Freisetzung von Viren hemmt. Wird zur Therapie oder Prävention von viralen Erkrankungen eingesetzt.

QUIZZ
Testen Sie Ihr Corona Wissen

Quizz für Kinder:

https://www.openscience.or.at/de/quizze/corona-quiz-fuer-kinder/

Quizz für Erwachsene:

https://www.openscience.or.at/de/quizze/corona/

Da es bei einer Infektion mit SARS-CoV-2 auch zu Problemen bei der Blutgerinnung kommen kann, werden in manchen Fällen blutverdünnende Medikamente eingesetzt. So soll der Bildung von Mikrothomben (kleinen Blutgerinnseln) vorgebeugt werden, die zu verminderter Durchblutung diverser Organsysteme führen und beispielsweise eine Lungenembolie hervorrufen können.

Neben der medikamentösen Therapie ist die Lagerungstherapie sehr wichtig. PatientInnen sollen möglichst nicht am Rücken liegen. Bauchlage, Seitenlage, Sitzen bzw. häufige Lagewechsel sind zu bevorzugen, weil dabei die gesamte Lunge besser durchlüftet wird. Die am schwersten betroffenen PatientInnen brauchen eine Atemunterstützung, für die teilweise spezielle Maschinen benötigt werden. Im Extremfall muss das Blut der Erkrankten außerhalb des Körpers mit Sauerstoff angereichert werden.

Impfung

Das plötzliche Auftreten von SARS-CoV-2 und der Ausbruch der damit verbundenen Pandemie haben den Fokus von ForscherInnen und Pharmaunternehmen weltweit auf die Entwicklung geeigneter Impfstoffe gelenkt. Forschungsunternehmen wie BioNTech und Moderna, die schon seit vielen Jahren an der mRNA-Technologie forschen, nutzten ihre Erfahrung und begannen sofort mit der Impfstoffentwicklung gegen das Coronavirus. Bereits im Mai 2020 gab es weltweit über 150 Impfstoffprojekte, die mit den verschiedensten Technologien arbeiteten [1].

Video zu SARS-CoV-2: Corona-Impfstoffe im Vergleich (mRNA und Vektor)

https://www.youtube.com/watch?v=d02eSeePwRI

Webinar: „SARS-CoV-2: Hintergrund, Impfstoffe, Ausblick“

https://www.youtube.com/watch?v=kPsqVM2ZI9M

Q&A zu Webinar: „SARS-CoV-2: Hintergrund, Impfstoffe, Ausblick“

https://www.openscience.or.at/link/QA-Webinar-SARS-CoV-2

Auch Totimpfstoffe werden gegen COVID-19 eingesetzt. Nähere Infos dazu:

https://youtu.be/G0PxgeBw95k

Darunter sind einige bekannte Technologien, wie die Impfung mit inaktivierten Erregern, aber auch die neue mRNA-Technologie. An dieser wird schon seit rund 20 Jahren geforscht, vor Corona kam sie aber nie für Impfungen zum Einsatz. Die ersten beiden in der EU zugelassenen Impfstoffe der Firmen BioNTech/Pfizer bzw. Moderna sind mRNA-Impfstoffe.

Das Prinzip von mRNA-Impfstoffen wurde bereits im Kapitel 3 erklärt. Die aktuell für die Corona-Schutzimpfung entwickelte mRNA trägt den Code für das Spike-Protein, das SARS-CoV-2 benötigt, um an Körperzellen zu binden. Um die Aufnahme der mRNA in die Körperzellen zu erleichtern, wird sie für die Impfung in Lipidnanopartikel, also kleine Fettbläschen, verpackt [2].

Der mRNA-Impfstoff wird in den Oberarmmuskel injiziert und wird über die feinen Gefäße, die den Muskel durchziehen, nach und nach in die Blutbahn abgegeben. In weiterer Folge gelangt er so in die sekundären lymphoiden Organe. Dort werden die Nanopartikel von Immunzellen erkannt, verschmelzen mit der Zellmembran und werden ins Innere aufgenommen. Eine spezifische Immunreaktion dagegen wird eingeleitet. An der Einstichstelle nehmen außerdem so genannte dendritischen Zellen den Impfstoff auf dieselbe Art und Weise auf. Im Inneren der Zelle werden die mRNA-Moleküle freigesetzt und genauso wie körpereigene mRNA-Moleküle behandelt: Mit Hilfe von zellulären Proteinkomplexen (Ribosomen) wird der mRNA-Code abgelesen und das Virusprotein produziert.

Das Spike-Protein wird daraufhin von zelleigenen Mechanismen als fremd erkannt, zerstückelt und als Antigen an der Zelloberfläche präsentiert [2]. Die Immunzellen reagieren auf das Antigen und starten eine Abwehrreaktion. Unter anderem werden Antikörper gegen das Antigen gebildet, die im Körper für längere Zeit erhalten bleiben. Auch Gedächtniszellen entstehen. Um sicherzustellen, dass eine ausreichende Immunreaktion erfolgt, wird der mRNA Impfstoff zweimal verabreicht.

Kommt es dann später zu einer Infektion mit SARS-CoV-2, kann der Körper auf die schon vorliegenden Antikörper dagegen und die Gedächtniszellen zurückgreifen und das Virus sofort bekämpfen.

Vorteile der mRNA-Technologie

mRNA-Impfstoffe haben den Vorteil, dass sie relativ einfach und günstig in großen Mengen produziert werden können. Während für herkömmliche Lebend- oder Totimpfstoffe die Erreger im Labor unter aufwändigen Bedingungen gezüchtet und inaktiviert werden müssen, kommt die Produktion von mRNA-Impfstoffen ganz ohne einen Kontakt mit dem Virus aus. Die mRNA-Sequenzen, die für die Virusproteine

codieren, lassen sich gentechnisch leicht herstellen und können auch im Fall von Virusmutationen schnell angepasst werden.

Im Körper werden die mRNA-Moleküle und die daraus produzierten Virusproteine relativ schnell wieder abgebaut, was das Risiko langfristiger negativer Auswirkungen minimiert. Befürchtungen, dass die mRNA in das menschliche Genom eingebaut werden könnte, können ausgeschlossen werden: Die mRNA kommt mit der im Zellkern befindlichen genomischen DNA gar nicht in Berührung. Außerdem gibt es in menschlichen Zellen keine Mechanismen, die RNA in DNA umschreiben oder einfügen. [4]

Artikel zu Mutationen von SARS-CoV-2: Wie funktioniert eine Anpassung von Impfstoffen an neue Virus-Varianten?

https://www.openscience.or.at/link/Corona-Impfstoffanpassung

Nutzen-Risiko-Abwägung

Impfungen zielen darauf ab, das Immunsystem des Körpers zu trainieren, damit es für einen Angriff mit dem Erreger vorbereitet ist. Der Körper reagiert auf das Impfantigen mit den gleichen Mitteln wie auf eine tatsächliche Infektion: Immunzellen und Abwehrmechanismen werden aktiviert, was zu Schmerzen an der Einstichstelle oder auch Fieber führen kann. Diese vorübergehenden Krankheitssymptome sind ein Zeichen dafür, dass das Immunsystem „anspringt".

Studien zeigten, dass rund 70-80 % der TeilnehmerInnen mit milden bis mittleren Symptome wie Kopfschmerzen, Müdigkeit und leichtem Fieber auf die bereits zugelassenen mRNA-Impfstoffe reagierten. In der Testgruppe von über 20.000 Personen traten jedoch keine mit der Impfung verbundenen schweren Nebenwirkungen auf.

Das Risiko für leichte Nebenwirkungen und das Risiko für seltene schwere Nebenwirkungen, die erst bei größeren Testgruppen sichtbar werden, stehen im Gegensatz zur 95 %igen Wirkung der Schutzimpfung gegen einen schweren Verlauf von COVID-19 [5]. Hinzu kommt, dass COVID-19 eine bedrohliche Krankheit ist, gegen die es derzeit kein geeignetes Medikament gibt und deren weltweite Auswirkungen enorm sind.

Von der Technologie zur Impfung

Wie alle Medikamente müssen Impfstoffe zuerst präklinisch im Labor und an Tieren getestet werden. Mit der Zustimmung einer Ethikkommission müssen sie dann in drei Phasen an freiwilligen Personen klinisch getestet werden, bevor sie von Gesundheitsbehörden zugelassen werden können. Angesichts der dringlichen Lage im Kampf gegen COVID-19 wurde die Impfstoffentwicklung zeitlich beschleunigt, ohne jedoch Abstriche bei den Sicherheitsanforderungen zu machen. Die Zulassungsbehörden setzten ihren Fokus auf die kontinuierliche Begutachtung der aktuellen Daten von COVID-19-Impfstoffen. Besonders vielversprechende Impfstoffkandidaten wurden parallel zur laufenden Entwicklung geprüft und konnten unter Bedingungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur EMA zugelassen werden [6].

Corona-Schutzimpfung in Österreich

In Österreich fanden die ersten Corona-Schutzimpfungen mit mRNA-Impfstoffen am 27.12.2020 statt. In den ersten Jännerwochen 2021 wurde in Altersheimen und COVID-Stationen mit dem Impfen von Risikogruppen gestartet. Auch mit einem Vektorimpfstoff wurde in Österreich geimpft, und seit Ende 2021 gibt es auch Zulassungen für Totimpfstoffe gegen COVID-19. Die Hochrechnungen und Informationen über bereits geimpfte Personen und angeforderte Impfdosen kann im Dashboard des Gesundheitsministeriums verfolgt werden [7].

Öffentliche Maßnahmen

Die umfangreichen Maßnahmen, die seit Beginn der Pandemie in unterschiedlicher Zusammensetzung und Intensität gegen die Ausbreitung des Corona Virus eingesetzt werden, beinhalten:

- Klassische Hygienemaßnahmen (Desinfektion, Händewaschen, richtiges Husten und Niesen, Gesicht und Augen nicht berühren, etc.)
- Das Tragen von Masken (Mund-Nasenschutz, FFP2-Maske) in gewissen Situationen oder an bestimmten Orten

Referenzen zu „COVID-19/Immunisierung":

[1] https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines

[2] Reichmuth, A. M., Oberli, M. A., Jaklenec, A., Langer, R., & Blankschtein, D. (2016). mRNA vaccine delivery using lipid nanoparticles. Therapeutic delivery, 7(5), 319–334. https://doi.org/10.4155/tde-2016-0006

[3] Pardi, N., Hogan, M. J., Porter, F. W., & Weissman, D. (2018). mRNA vaccines - a new era in vaccinology. Nature reviews. Drug discovery, 17(4), 261–279. https://doi.org/10.1038/nrd.2017.243

[4] Zylka-Menhorn, V., Grunert, D.(2020). Genbasierte Impfstoffe. Deutsches Ärzteblatt 117(21), 1100–1106.

[5] Thomas S.J., Moreira E.D. Jr., Kitchin N. et al. (2021). Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. The New England journal of medicine, 385(19), 1761–1773. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110345

[6] https://www.ages.at/themen/krankheitserreger/coronavirus/entwicklung-und-zulassung-von-impfstoffen/

[7] https://info.gesundheitsministerium.gv.at/

- Soziale Distanzierung und Abstandhalten
- Absondern von Infizierten und deren Kontakten (Quarantäne) für einen gewissen Zeitraum
- Testen
- Herunterfahren des öffentlichen Lebens (Lockdown): Ausgangsbeschränkungen, Schließen von Schulen, Universitäten, Handel, Tourismus, Gaststätten, Veranstaltungen, etc.

AUFGABE/FRAGE
Unterschiede Tuberkulose, Influenza, COVID-19

Arbeiten Sie in Gruppen die Unterschiede der in diesem Kapitel vorgestellten Infektionskrankheiten heraus. Beziehen Sie folgende Überlegungen mit ein:

Der Ursache der Krankheit, die Übertragung, Methoden zur Vermeidung, Mögliche Behandlungen, Faktoren, die es schwierig machen, die Krankheit weltweit unter Kontrolle zu bringen, Auswirkungen auf die Betroffenen/Familien und die Gesellschaft.

- Welche gesellschaftlichen Auswirkungen können öffentliche Maßnahmen in einer Pandemie haben?
- Welche Herausforderungen ergeben sich bei großflächigen Impfprogrammen bei einer Pandemie? Recherchieren Sie zum COVID-19-Impfplan in Österreich.
- Welche Herausforderungen ergeben sich bei der Entwicklung und Verteilung von Medikamenten bei Infektionskrankheiten?
- Wo gibt es bei der COVID-19-Pandemie Ähnlichkeiten zu früheren Pandemien, wo Unterschiede?

4. EXKURS: Die RNA und ihre vielen Funktionen

Die DNA und die RNA zählen neben den Proteinen zu den wichtigsten Bausteinen des Lebens. Die beiden Nukleinsäuren haben unterschiedliche Funktionen: Während die DNA den genetischen Code des Erbguts und somit den Bauplan des Lebens speichert, hat die RNA eine zentrale Rolle bei der Proteinbiosynthese sowie wichtige regulatorische Funktionen. Bei manchen Viren dient sie auch als Speicher der Erbinformation. Dieser Exkurs erklärt die Unterschiede zwischen DNA und RNA und gibt einen Einblick in die vielfältigen Funktionen der RNA und ihre Rolle in der Forschung und Impfstoffentwicklung.

DNA und RNA: Wo liegt der Unterschied?

Sowohl die Desoxyribonukleinsäure (DNS oder DNA, Abkürzung für den englischen Begriff deoxyribonucleic acid) als auch die Ribonukleinsäure (RNS oder RNA für den englischen Begriff ribonucleic acid) zählen zu den Nukleinsäuren. Bei beiden handelt es sich um Makromoleküle, die aus einzelnen Bausteinen, den Nukleotiden, bestehen. Nukleotide können vom Körper selbst aufgebaut und zu langen Ketten verknüpft werden. Im Fall der DNA bilden die Nukleotide eine Doppelhelix, bei der RNA handelt es sich – mit wenigen Ausnahmen – um eine einfache Helix.

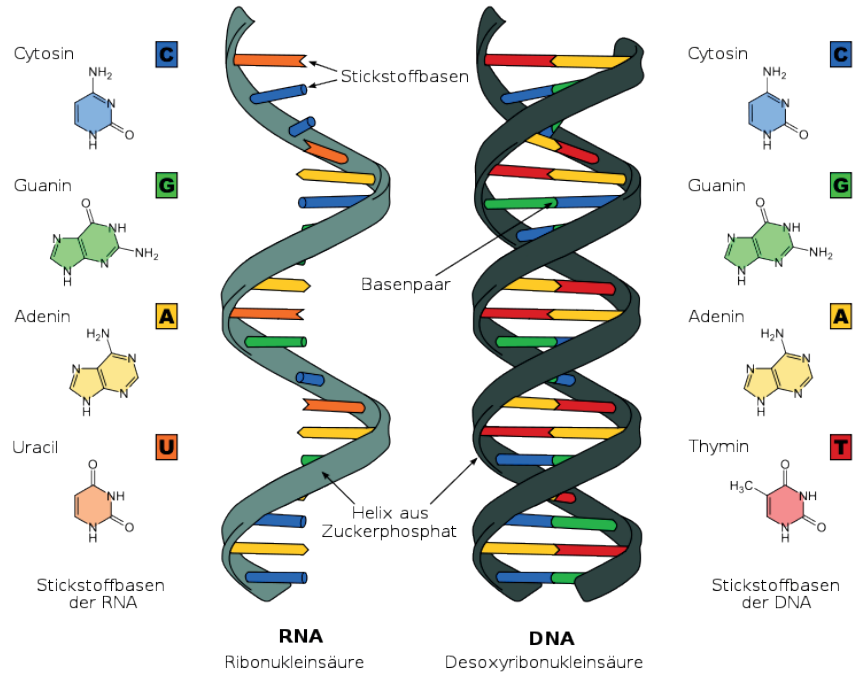
Sowohl bei der DNA als auch bei der RNA besteht jedes Nukleotid aus einem Basen-, einem Zucker- und einem Phosphatteil. Der Zucker- und Phosphatteil bilden dabei das sogenannte „Rückgrat" der Nukleinsäure. Die RNA liegt vorwiegend als Einzelstrang vor, sie kann aber auch Doppelstrangabschnitte bilden.

In der RNA kommen – wie auch in der DNA – die (Nucleo)Basen Adenin (A), Guanin (G) und Cytosin (C) vor. Das in der DNA enthaltene Thymin (T) ist jedoch in der RNA durch Uracil (U) ersetzt. Die RNA enthält als Zucker Ribose, die um eine Hydroxy (OH-) Gruppe mehr besitzt als die Deoxyribose in der DNA. Deshalb ist RNA auch weniger stabil als DNA.

Welche Funktionen hat die RNA und wo kommt sie vor?

Die RNA übernimmt bei allen Lebewesen als Informationsträger und Werkzeug wichtige Aufgaben beim Eiweißaufbau (Proteinbiosynthese). Außerdem weiß man heute, dass sie auch regulatorische Funktionen hat. Bei manchen Viren dient die RNA auch als Speicher der Erbinformation.

Proteinbiosynthese



Chemischer Aufbau von DNA und RNA

Abbildung 23 :
Gegenüberstellung eines RNA-Strangs und eines DNA-Doppelstrangs mit Darstellung der jeweiligen Nukleobasen

Photo Credit: Content Provider(s): Sponk, CC BY-SA 3.0 <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0>, via Wikimedia Commons, https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Difference_DNA_RNA-DE.svg

Als Proteinbiosynthese wird die Neubildung von Proteinen aus Aminosäuren in Zellen bezeichnet. Dafür wird zunächst die Information der DNA in messenger RNA (mRNA) übersetzt. Dies geschieht im Zuge der Transkiption im Zellkern.

Als Bote (messenger) überträgt die mRNA die Information für die jeweiligen Proteine aus der DNA im Zellkern in das Zytoplasma. Dort binden Ribosomen (Komplexe, an denen Proteine hergestellt werden) an die mRNA. Die Nukleotidsequenz der mRNA wird in die Aminosäuresequenz des jeweiligen Proteins übersetzt – ein Prozess, der als Translation bezeichnet wird. Für die Proteinbiosynthese wird eine weitere wichtige Form von RNA benötigt: die transfer RNA (tRNA). Diese ist dafür zuständig, das Ribosom mit Aminosäuremolekülen zu beliefern.

Aufgrund ihrer doppelsträngigen Bereiche haben tRNAs eine typische „kleeblattartige" Struktur. Ein wichtiger Teil des Ribosoms ist die ribosomale RNA (rRNA). Diese hat enzymatische Funktionen und katalysiert das Aneinanderknüpfen der einzelnen Aminosäuren zu Proteinen. Die rRNA macht bis zu 90% aller RNA-Moleküle einer Zelle aus. Bei der Proteinbiosynthese spielen somit folgende Arten von mRNA eine wichtige Rolle:

- Messenger-RNA (mRNA): Kopie der in der DNA vorliegenden Information eines Gens. Die mRNA wird am Ribosom in das entsprechende Protein „übersetzt".
- Transfer-RNA (tRNA): Hilfsmolekül bei der Neubildung von Proteinen, transportiert einzelne Aminosäuren zum Ribosom.
- Ribosomale RNA (rRNA): Teil des Ribosoms.

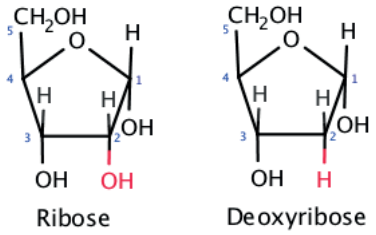


Abbildung 24 :
Der Unterschied zwischen Ribose und Desoxyribose ist das Vorhandensein einer 2' OH-Gruppe

Photo Credit: Content Provider(s): Miranda19983$!, CC BY-SA 4.0 <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0>, via Wikimedia Commons, https://commons.wikimedia.org/wiki/File:The_difference_between_ribose_and_deoxyribose.png

Regulatorische Funktionen

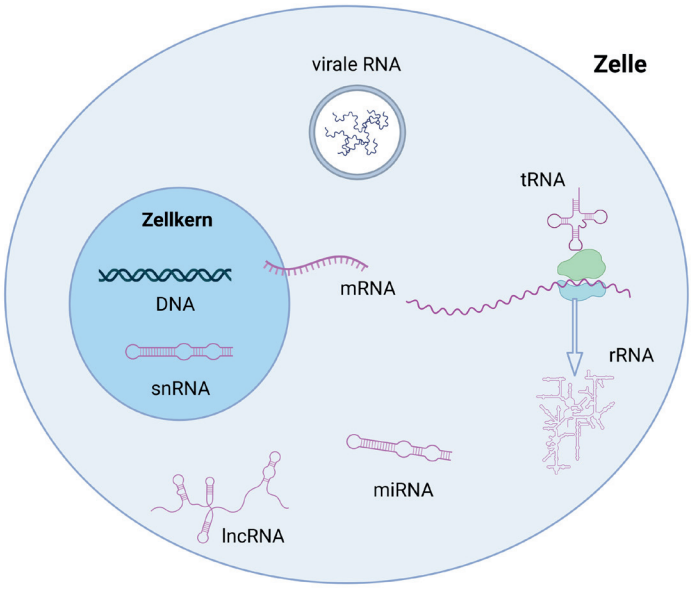
An den regulatorischen Funktionen von RNA wird aktuell intensiv geforscht, und es gibt laufend neue Entdeckungen dazu. Zu den regulatorischen RNAs zählen beispielsweise die micro-RNAs (miRNA), die bereits seit 1993 bekannt sind. miRNA kann mit mRNA interagieren und spielt bei vielen zellulären Mechanismen eine wichtige Rolle. Von der small nuclear RNA (snRNA) weiß man, dass sie im Zellkern enzymatische Funktionen hat. Bestimmte lange, nicht-codierende RNAs (lncRNA) sind außerdem bei weiblichen Säugetieren dafür verantwortlich, eine Kopie des X-Chromosoms stillzulegen, um eine Überfunktion der Gene zu verhindern.

Speicher der Erbinformation von Viren

Manche Viren speichern ihre Erbinformation in Form von RNA, man spricht dann von RNA-Viren. Zu diesen zählt zum Beispiel SARS-CoV-2. RNA-Viren bringen ihre RNA in die Zellen von Lebewesen ein und nutzen die zelleigenen Mechanismen, um sich zu vermehren.

RNA-Typen in einer (mit einem Virus infizierten) Zelle

Abbildung 25 :
Photo Credit: Content Provider(s): Open Science – Lebenswissenschaften im Dialog (CC-BY-SA 3.0 AT). Created with BioRender.com.



RNA Impfstoffe / RNA in der Forschung

Nachdem die RNA als Bote Informationen für Proteine in jede Zelle übertragen kann, ist sie ein interessantes Werkzeug für die Wissenschaft. Schon seit über 30 Jahren wird daran geforscht, wie RNA für Impfstoffe oder Krebstherapien eingesetzt werden kann. Auch bei der Genschere CRISPR/Cas9 spielen RNAs eine Rolle. Ein wichtiger Meilenstein in der RNA-Forschung war es, die an sich relativ unstabile RNA durch gezielte Veränderungen stabiler zu machen. Nur so kann man sicherstellen, dass über RNA eingebrachte Information bei diversen Technologien auch in den Zielzellen ankommt. Einen Durchbruch hatte die RNA-Technologie im Zuge der COVID-19 Pandemie. Auf der weltweiten Suche nach Impfstoffen setzten sich einige mRNA-Impfstoffe durch, die im Gegensatz zu herkömmlichen Lebend-, Tot- oder Vektorimpfstoffen einige Vorteile bieten: Sie sind relativ einfach und günstig in großen Mengen zu produzieren, und die mRNA-Sequenz kann bei Mutationen des Coronavirus angepasst werden.

Weitere Informationen zu aktueller Forschung und Entwicklung auf dem Gebiet der RNA gibt es hier:

https://www.openscience.or.at/link/Genomeditierung-Proteomik-RNAs