

Sie trugen den Tod in sich

Ein halbes Jahrhundert ist es her, dass in Marburg eine tödliche Seuche grassierte, übertragen von Affen. Noch heute erforschen Virologen den Erreger, um ihm seine letzten Geheimnisse zu entreißen.

Grüne Meerkatzen dienen dem Marburgvirus als Zwischenwirte.

Wären da nicht die Menschen in den bizarren Raumanzügen, könnte man fast meinen, man befände sich in einem Heizungskeller, vielleicht auch in einer modernen Großküche: blitzblanke Flächen glänzen im kalten Licht, dicke Blechrohre winden sich wie Schlangen aus Metall unter der Decke. So muss es aussehen, wenn sich der Mensch irgendwann auf fernen Planeten einrichtet, von einer unbewohnbar gewordenen Erde vertrieben, gelandet in einer lebensfeindlichen Umgebung. Das Reich der Viren ist eine fremde Welt.

Der Raum ist keine Station im All, sondern ein Labor, die jungen Leute darin sind keine Astronauten, sondern Virologen, von Kopf bis Fuß eingehüllt in knallgelbe Schutzanzüge. Mitten im Wald, am Rand von Marburg, nehmen sie Krankheitserreger unter die Lupe, die zum Aufregendsten gehören, was die Wissenschaft heute zu bieten hat, so gefährlich sind sie: Keime wie das Marburgvirus. „Bei einem schweren Krankheitsverlauf bluten die Betroffenen aus allen Körperöffnungen“, sagt Stephan Becker. „Es handelt sich um eine der schlimmsten Infektionskrankheiten.“ Der Virologe leitet das Marburger Hochsicherheitslabor, an dem er zusammen mit Kolleginnen und Kollegen die gefährlichen Erreger studiert. Wären sie mehr als ein paar tote Moleküle, man müsste sie heimtückisch nennen. Vielleicht trägt das zu ihrem Reiz als Forschungsobjekte bei: Dass man sich kaum vorstellen kann, wie sie immer und immer wieder die Abwehr des Körpers umgehen, ohne einem böswillig ausgeheckten Plan zu folgen.

Wer herausfinden will, wie sie es schaffen, ihre Opfer zu überlisten und sich zu verbreiten, muss durch luftdichte Schleusen in eine abgeschiedene

Welt eintreten, eine Welt mit abgesenktem Luftdruck und sterilen Gerätschaften, in der Schutzanzüge die Beweglichkeit einschränken und die Arbeit mit kleinsten Partikeln zu einer schweißtreibenden Angelegenheit machen.

Marburg im Jahr 1967: Um Zellkulturen zu gewinnen, haben die Behringwerke strenge Vorkehrungen gegen Keime getroffen. Wer in die Betriebsräume hinein will, muss seine Kleidung ablegen, sorgfältig duschen und sterile Arbeitskleidung anlegen, von der Unterhose bis zu Kitteln und Schuhen. Die Organe der Versuchstiere werden in speziellen Kabinen aufbereitet, sämtliche Gerätschaften müssen mit einem Bunsenbrenner abgeflammt werden, wobei die Beschäftigten Handschuhe und Mundschutz tragen – nicht zu ihrer eigenen Sicherheit, sondern um die Zellkulturen vor Kontamination zu bewahren.*

„Die schlimmsten Infektionskrankheiten, die wir kennen, gehen auf Erreger zurück, die vom Tier auf den Menschen übertragen werden“, sagt Stephan Becker. Die Fachleute sprechen bei solchen Erkrankungen von Zoonosen. Als das Marburgvirus im Jahr 1967 zum ersten Mal auftritt, kennt man noch keine vergleichbaren Krankheitserreger, die wie aus dem Nichts kommen, sich epidemisch verbreiten und Todesopfer fordern. „Dass ein so gefährliches Virus aus Afrika nach Deutschland eingeschleppt wird, hatte es zuvor noch nicht gegeben“, urteilt der Marburger Institutsleiter. Der Ausbruch vor 50 Jahren ging an der Universi-

Eine Welt für sich: Blick in das Hochsicherheitslabor des Marburger Instituts für Virologie

Anno Schopf für „Hessen speißt Wissen“

tät nicht spurlos vorüber: Das Studium gefährlichster Viren und ihrer Ausbreitung sowie die Suche nach Gegenmitteln bildet hier inzwischen einen Schwerpunkt der Lebenswissenschaften. Marburg entwickelte sich zu einem Zentrum dieser Forschung, nicht zuletzt dank des Hochsicherheitslabors.

Dass sich Zoonosen besonders gravierend auswirken, liegt nicht in erster Linie am Erreger, erläutert Becker, sondern am befallenen Körper: „Es kommt zu einer Überreaktion des menschlichen Immunsystems, weil es nicht mit diesen Infektionen vertraut ist.“ Die Viren trickens die körpereigene Abwehr gewissermaßen aus – statt die Eindringlinge zu bekämpfen, helfen Immunzellen ihnen, sich zu verbreiten. Die Erreger dringen in Fresszellen des Immunsystems ein, in Makrophagen, die ihre blinden Passagiere dann in jeden Winkel des Körpers verfrachten – in die Lymphknoten, in die Leber und so fort.

Die Marburger Behringwerke produzieren Ende der 1960er Jahre Impfstoffe gegen Masern und Kinderlähmung. Dafür nutzt das Unternehmen Zellkulturen, die seine Angestellten aus den Nieren von Affen gewinnen; allein im Jahr 1967 opfert es dafür mehr als Dreieinhalbtausend Tiere. Am 8. August meldet sich einer der Mitarbeiter krank, dessen Aufgabe darin besteht, Hirn aus den Schädeln getöteter Spendertiere zu entnehmen. Er ist 27 Jahre alt.

„Die Krankheit beginnt mit sehr starken Muskelschmerzen, Kopfschmerzen, dann einer sehr ausgeprägten Bindehautentzündung, Übelkeit, die auch mit Erbrechen einhergehen kann, Durchfällen und schließlich einem Hautausschlag, der ähnlich aussehen kann wie ein Masernausschlag“, berichtet Gustav Adolf Martini, Direktor der Marburger Medizinischen Klinik, im „Hessischen Rundfunk“.

Der Killer macht nicht viel von sich her. Sieben eigene Gene reichen dem Marburg-Virus, um sein tödliches Geschäft zu betreiben: neue Wirte zu befallen und krank zu machen, bis sie sterben. 900 Nanometer misst so ein Virus, nicht ganz ein tausendstel Millimeter. Das ist hundertmal weniger als der Durchmesser eines menschlichen Haars. Elektronenmikroskopische Bilder zeigen wurmartig verschlungene Partikel, etwa zehnfach so lang wie breit. Die ausgefallene Form verhält einer ganzen Virenfamilie zu ihrem Namen: Filoviren, also Fadenviren. Neben dem Marburgvirus gehört etwa das Ebola-virus zu dieser Gruppe.

Nur sieben Gene, aber noch immer bieten sie genügend Stoff für die Forschung: Wie schafft es das Virus, sich in den Zellen seiner Wirte einzunisten? Wie kommt es, dass es dessen Stoffwechsel umprogrammiert, so dass dieser der Vermehrung und Verbreitung des Eindringlings dient?

Freilich: Sie bleiben auch gar nicht gleich, die sieben Gene – sie ändern sich, und manchmal macht das die Viren gefährlicher, aggressiver. Der Wirt lässt sich ja auch immer wieder etwas Neues einfallen, um den Eindringling loszuwerden.

Im Laufe des Monats August 1967 stecken sich in Marburg 23 Menschen mit der „mysteriösen Erkrankung“ an, wie die „Oberhessische Presse“ titelt. Die meisten arbeiten bei den Behringwerken mit Grünen Meerkatzen. Sechs Patienten sterben, weitere Infektionen und Todesfälle treten in Frankfurt am Main sowie in Belgrad auf; die Betroffenen dort haben mit Affen aus derselben Lieferung hantiert. Die Boulevardpresse spricht bald von der „Marburger Affenseuche“.

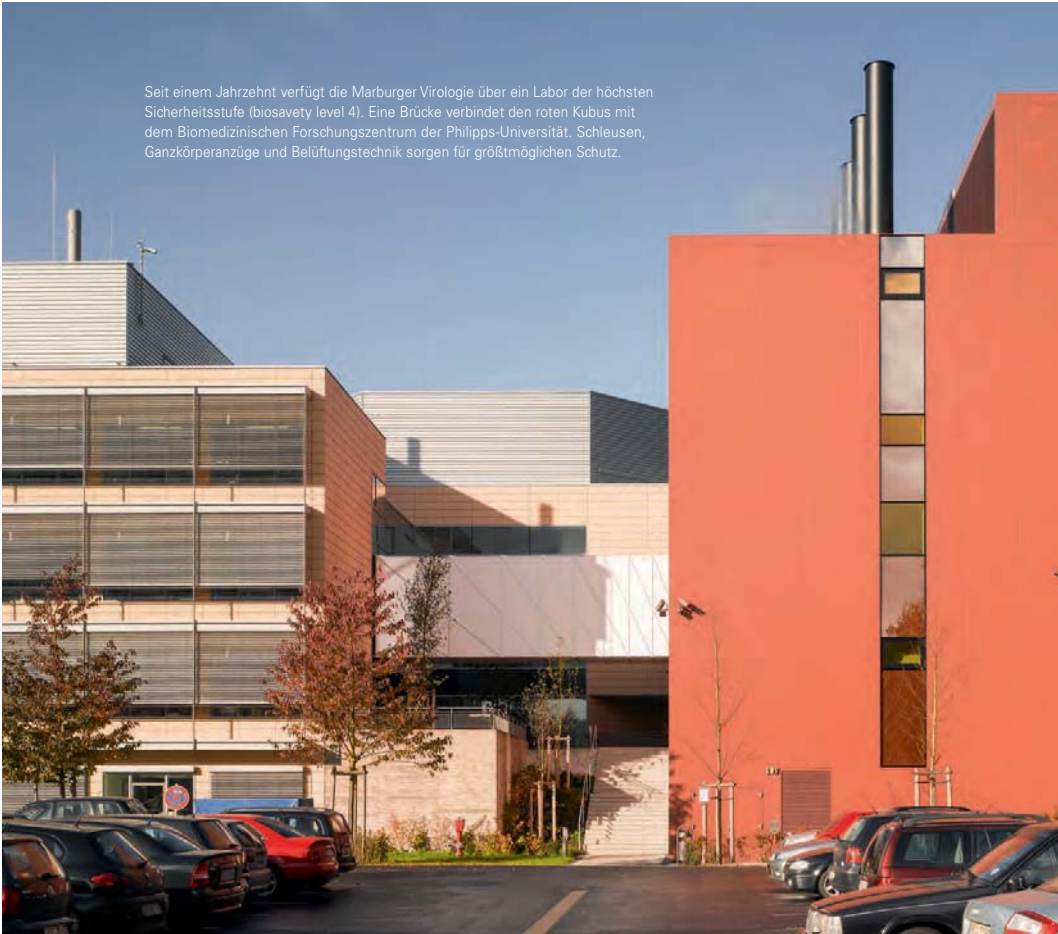
Die Chemie seiner Gene erleichtert es dem Marburgvirus, sich

schnell an neue Umgebungen anzupassen: Der Erreger gehört zu einer Virengruppe, deren Erbgut nicht auf DNA-Molekülen basiert wie die Chromosomen in unseren Zellen, sondern auf RNA-Molekülen. „Die überwiegende Mehrheit derjenigen Viren, die sich neu ausbreiten, hat ein Genom auf RNA-Basis“, berichtet Stephan Becker.

RNA-Viren weisen eine ungewöhnlich große genetische Vielfalt auf; wenn sich die Umweltbedingungen ändern, steht daher schneller eine passende Variante zur Verfügung. Die Erreger profitieren von einem Enzym, der Polymerase, die das Erbgut des Virus vervielfältigt. Es unterscheidet sich in einem entscheidenden Punkt von den Polymerasen anderer Viren: Das Enzym korrigiert keine Fehler, die bei der Vervielfältigung immer wieder vorkommen. Auf diese Weise entstehen in kurzer Zeit zahlreiche neue Virusvarianten, die in vielen Fällen auch neue Eigenschaften besitzen.

Es ist also die Unzuverlässigkeit beim Kopieren der Gene, die dafür sorgt, dass sich RNA-Viren besonders schnell an neue Wirte anpassen, dass sie neue Merkmale entwickeln können, die krank machen. „Die besonderen biologischen Eigenschaften dieser Erreger begünstigen, dass sie sich über Artengrenzen hinweg von einem Wirt zu einem anderen ausbreiten, insbesondere vom Tier zum Menschen“, führt Becker aus. In Marburg gibt es einen eigenen Sonderforschungsbereich, der sich mit RNA-Viren beschäftigt, ein Glanzstück der Partnerschaft mit der benachbarten Universität Gießen im „Forschungscampus Mittelhessen“. Becker amtiert als Sprecher des Verbunds.

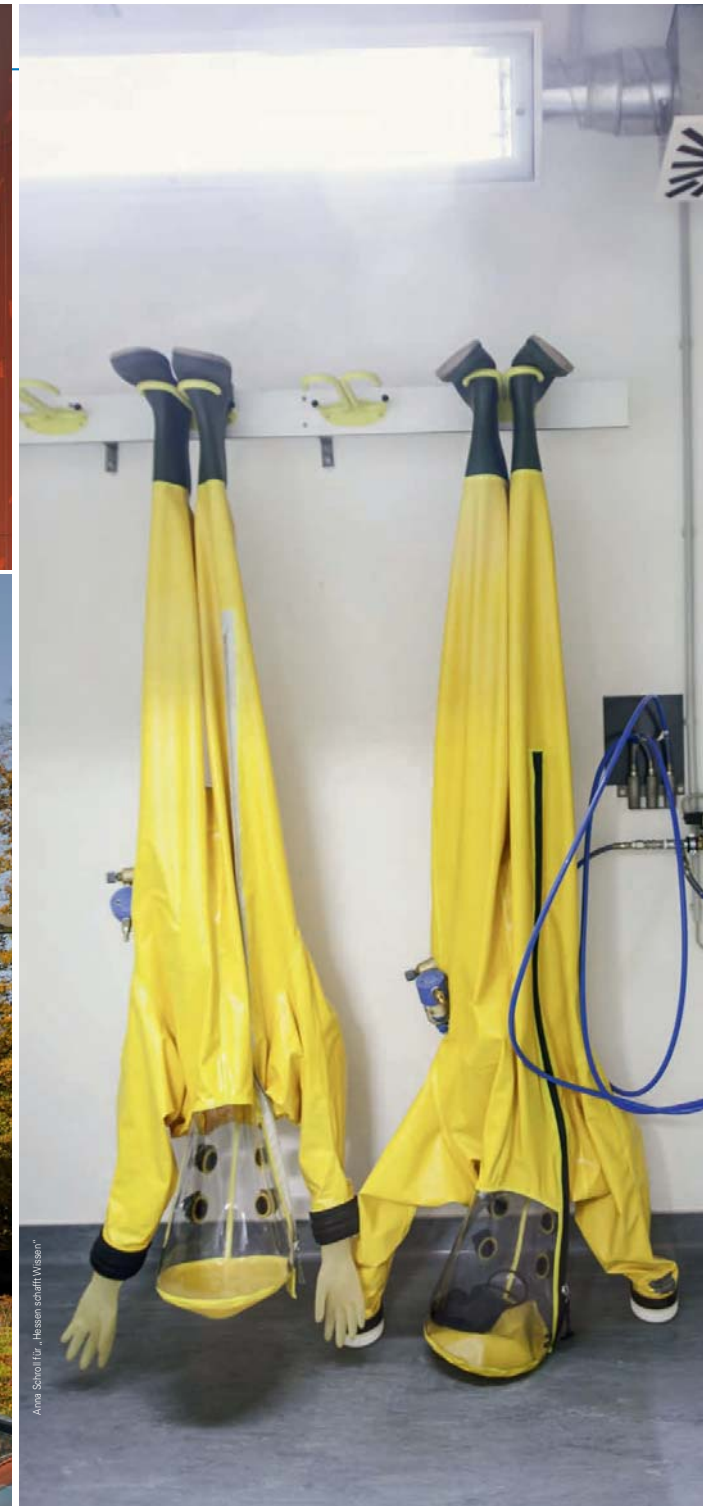
Kaum sind die ersten Erkrankten Mitte August 1967 ins Marburger Klinikum eingeliefert worden, greifen seuchenhygienische Maßnahmen. Die Klinik schirmt die Patienten in der Isolierstation strikt von der Außenwelt ab. Nicht einmal Ange-



Seit einem Jahrzehnt verfügt die Marburger Virologie über ein Labor der höchsten Sicherheitsstufe (biosafety level 4). Eine Brücke verbindet den roten Kubus mit dem Biomedizinischen Forschungszentrum der Philipps-Universität. Schleusen, Ganzkörperanzüge und Belüftungstechnik sorgen für größtmöglichen Schutz.



Cristian Rotaru 31



Anna Schroll für „Hessen schafft Wissen“



Laborbild, Behringwerke Marburg, EM-Aufnahme: Dr. Fred Murphy & J. Nakano (PD-USGv-HHS-CDO)

Die Behandlung der Affen erfolgte 1967 ohne Schutzvorkehrungen. – Unterm Elektronenmikroskop legt sich das Marburgvirus in elegante Schleifen.

hörige erhalten Zutritt. Die Privatwohnungen der Betroffenen werden desinfiziert. Gerüchte und Panik greifen um sich. „Viele machten einen großen Bogen um die Beschäftigten der Behringwerke“, berichtet Friederike Moos in ihrem Erinnerungsbuch*. Wird sie an der Bushaltestelle als Mitarbeiterin des Unternehmens erkannt, so steigen die Leute lieber nicht in denselben Bus ein wie sie, sondern warten auf den nächsten.

Nagetiere haben es gut – für sie ist das Marburgvirus harmlos. Der Erreger kann sich aber auch bei ihnen zu einem Killer entwickeln, stellten Fachleute bei Meerschweinchen und Mäusen

fest: Nimmt man Gewebe von einem leicht erkrankten Tier, um damit ein anderes zu infizieren, so verstärkt sich die Infektion mit jeder neuen Ansteckungsrunde; nach wenigen Wiederholungen – man nennt sie Passagen – endet die Erkrankung tödlich.

Offenbar passt sich das Virus an den Wirt an. Wie kommt es dazu? Becker und seine Arbeitsgruppe suchten die Antwort in den Mutationen, die sich im Lauf der Passagen anreichern – also im Austausch einzelner Bausteine, aus denen sich die Viren-Gene zusammensetzen. Ganze vier solcher Änderungen reichen, um aus einem Virus, das für Meerschweinchen unschädlich ist, eine todringende Variante zu formen.

Allein drei der Mutationen betreffen die Polymerase L – da-

bei handelt es sich um das Enzym, das dafür zuständig ist, das Virenerbgut zu vervielfältigen. Jede der Mutationen äußert sich im Austausch genau einer einzigen Aminosäure – eine von über 2.300, aus denen das Enzym aufgebaut ist.

Seit Beginn der Epidemie im Sommer 1967 fahnden Wissenschaftler des Marburger Hygieneinstituts fieberhaft nach dem Erreger. Aber das Labor liegt damals mitten in der Stadt – zu gefährlich, befinden die Verantwortlichen. Erst als sie überzeugt sind, dass keine weitere Verbreitung zu befürchten ist, nimmt man die Suche wieder auf. „Bisher sind keine Kontaktinfektionen zwischen

Menschen bekannt geworden“, erklärt Institutsleiter Rudolf Siegert im Fernsehen. „Wir können daraus die Hoffnung schöpfen, dass auch weitere Übertragungen auf andere Personen nicht stattfinden werden.“

Vierzig Jahre nach dem Marburgvirus-Ausbruch erhielt Beckers Institut ein Forschungslabor der höchsten Sicherheitsstufe; zehn Jahre ist das nun her. Die Anlage ermöglicht es Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern, mit dem Marburgvirus zu hantieren, es umzubauen und in Zellen auf seine Wirksamkeit zu testen. Reicht es, nur eine einzige Aminosäure auszutauschen, um die Aktivität der Polymerase zu beeinflussen

– mit der Folge, dass sich das Virus in Meerschweinchen rascher ausbreitet?

Beckers Arbeitsgruppe griff tief in die Trickkiste der Molekularbiologie: Es konstruierte ein Mini-Genom – ein solches Gen-Paket enthält nur die unverzichtbaren Steuerungssignale des Virusgenoms. Der Clou: In diesem Fall umfasst das Minigenom auch eine Anleitung, wie die Zelle ein farbig leuchtendes Protein herstellen kann – die Fachleute nennen dies ein Reporter-gen. Wenn die Polymerase funktioniert, erzeugt sie Kopien des Reportergens, das die Zelle sodann in ein Farbsignal umsetzt. Je intensiver dieses Farbsignal aufleuchtet, desto erfolgreicher hat die Polymerase gearbeitet. „Das Besondere an diesem System ist, dass es nicht gefährlich ist, weil keine infektiösen Viren entstehen können“, erläutert Becker.

In die Polymerase schleuste Beckers Team die drei Mutationen ein, die nach der Passage des Marburgvirus in Meerschweinchen gefunden wurden – einzeln sowie in allen möglichen Kombinationen. Die Gruppe nutzte Zelllinien von Mensch und Meerschweinchen, um zu ermitteln, wie die Änderungen des Enzyms sich auswirken. Und siehe da: Eine der Mutationen führt zu einer 2,5-fach erhöhten Polymerase-Aktivität

in menschlichen Zellen; in Meerschweinchenzellen arbeitet das Enzym sogar 4,5-mal besser als die ursprüngliche, nicht abgewandelte Version des Enzyms. Alle anderen Mutationen und deren Kombinationen bewirkten hingegen das glatte Gegenteil, nämlich den Komplettausfall der Polymerase.

Im September 1967 nimmt der 33-jährige Virologe Werner Slenczka die Aufgabe wieder auf, den Erreger des Marburgfiebers zu finden. Um andere nicht zu gefährden, erledigt er die Arbeit in Nachtschichten. Auf der Suche nach dem unbekanntem Keim hatten Slenczkas Kollegen Meerschweinchen mit infektiösem Material geimpft, das von Patienten stammte. Aber alle Vermutungen – das Fieber der Tiere sei von Bakterien oder Gelbfiebertviren verursacht – liefen ins Leere. Slenczka benötigt nur wenige Wochen, um das bislang unbekannte Virus in Blutproben nachzuweisen. Er bedient sich hierfür eines brandneuen Verfahrens: Bei der Technik der Immunfluoreszenz koppelt man Antikörper an einen Farbstoff, der unter ultraviolettem Licht

aufleuchtet. Die Antikörper stammen von der Immunantwort infizierter Versuchstiere und dienen dazu, die Zielmoleküle zu markieren. Am 20. Oktober ist es soweit, gut zehn Wochen nach dem ersten Auftreten der Krankheit: Eine Zelle weist Einschlusskörper auf, die von dem Erreger herrühren. Weil in Marburg kein geeignetes Elektronenmikroskop zur Verfügung steht, schickt Slenczka seine Proben ans Hamburger Tropeninstitut. Dort schießt ein Kollege ein paar Tage später die erste fotografische Aufnahme des Marburgvirus.

Nach drei Stunden haben die Forscher genug geschwitzt und werden abgelöst, sie passieren die Schleuse und verlassen das Labor. Die Schutzanzüge hängen einer neben dem anderen kopfunter von der Decke, so dass die Handschuhe fast auf dem Boden schleifen. Die Arbeit ist getan – fürs Erste.

Erst seit dem Jahr 2007 weiß man, dass Nilflughunde das natürliche Reservoir für das Marburgvirus bilden. Für diesen Wirt stellt es keine Gesundheitsgefahr dar; von ihm springt es auf Meerkatzen über, von dort auf den Menschen. „Es wird im-

mer wieder Fälle geben, bei denen sich die Anpassung von Tier-Viren an den Menschen im Geheimen vollzieht und dann wie aus dem Nichts eine Epidemie entsteht“, sagt Stephan Becker voraus. „Als Schmelztiegel für solche Ereignisse scheinen Gebiete prädestiniert, in denen sich die Lebensräume von Tieren und Menschen verschieben, so dass sich Menschen und Tiere plötzlich mit neuen Viren der Gegenseite konfrontiert sehen – etwa dort, wo Regenwald massiv abgeholzt wird.“ In so einer Situation könne es vorkommen, dass Viren den Sprung auf den neuen Wirt schaffen, macht der Virologe. „Wenn sich dann durch Mutationen neue Typen entwickeln, die leicht von Mensch zu Mensch übertragbar sind, sind die Folgen nur schwer zu kontrollieren.“

>> Johannes Scholten

Originalveröffentlichung: Alexander Koehler, Larissa Kolesnikova & Stephan Becker: *J.Gen.Virol.* 97/2016, 2494ff, DOI: 10.1099/jgv.0.000564

*Die Schilderung der MARV-Epidemie 1967 folgt den Erinnerungen von Friederike Moos: *In uns und um uns. Meine Begegnung mit dem Marburg-Virus, Frankfurt a. M. (Mabuse-Vig.) 2015, ISBN 978-3-86321-222-3, 144 Seiten, 16,90 Euro*

RECHTSANWÄLTE DR. GEILHOF & PARTNER MB&B

Rechtsanwälte • Fachanwälte • Notare

Seit fast 85 Jahren in Marburg und der Region
kompetente und professionelle rechtliche Beratung und Betreuung

<p>FRIDHELM FAECKS Notar a.D. Fachanwalt für Arbeitsrecht Fachanwalt für Medizinrecht</p>	<p>DR. FRIEDHELM RISSEL Fachanwalt für Bau- und Architektenrecht</p>	<p>DR. RANDOLF BOETZKES Notar Fachanwalt für Familienrecht Fachanwalt für Verwaltungsrecht</p>	<p>JÜRGEN WÖLFLEIN Notar Fachanwalt für Arbeitsrecht Fachanwalt für Miet- und Wohnungseigentumsrecht</p>
<p>DR. ALEXANDER KOBERG Fachanwalt für Verkehrsrecht Fachanwalt für Versicherungsrecht Fachanwalt für Medizinrecht</p>	<p>MARKUS PLETTENBERG Fachanwalt für Familienrecht Fachanwalt für Erbrecht</p>	<p>DR. TARIK EL-SHABASSY Notar Fachanwalt für Bau- und Architektenrecht Fachanwalt für Handels- und Gesellschaftsrecht</p>	<p>EVA-MARIA RUDEWIG Rechtsanwältin</p>

Wilhelmstraße 27, 35037 Marburg, Telefon: (06421) 17 11 0, Telefax: (06421) 21 98 5
www.kanzlei-geilhof.de • anwalt@kanzlei-geilhof.de • notar@kanzlei-geilhof.de