

Das SARS-assoziierte Coronavirus – Die erste Pandemie des 21. Jahrhunderts

The SARS-associated coronavirus – The first pandemic of the 21st century

Annemarie Berger^{1,*}, Christian Drosten², Hans W. Doerr¹ and Wolfgang Preiser¹

¹ Institut für Medizinische Virologie, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main, Deutschland

² Abteilung für Virologie, Bernhard Nocht-Institut für Tropenmedizin, Hamburg, Deutschland

Zusammenfassung

Das erstmals Ende 2002 im Süden Chinas aufgetretene schwere akute respiratorische Syndrom (SARS) führte bis zum August 2003 zu insgesamt über 8000 Erkrankungen und über 700 Todesfällen. Eine von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ins Leben gerufene Kooperation verschiedener Laboratorien weltweit ermöglichte innerhalb von nur vier Wochen die Identifizierung des kausalen Agens, eines bislang unbekanntes Coronavirus (vorläufig bezeichnet als SARS-assoziiertes Coronavirus oder SARS-CoV), welches die Koch'schen Postulate erfüllt. Der Erreger lässt sich (unter Hochsicherheitsbedingungen) gut in Zellkulturen vermehren, was weitere Studien zur Stabilität sowie die Entwicklung von antiviral wirksamen Substanzen und Impfstoffen erleichtert.

Obwohl schon rasch diagnostische Labortests, insbesondere zum Nachweis der viralen Nukleinsäure und virusspezifischer Antikörper, zur Verfügung standen, basiert die Falldefinition von SARS weiterhin auf klinisch-epidemiologischen Kriterien. In Hinblick auf die Gefahr eines (saisonalen) Wiederauftretens der Infektion müssen die verfügbaren Labormethoden dringend überprüft und weiter verbessert werden.

SARS ist ein gutes Beispiel dafür, wie schnell sich eine Infektionskrankheit über den internationalen Reiseverkehr ausbreiten kann, aber auch dafür, wie wichtig in einem solchen Falle eine gut koordinierte internationale Kooperation ist; durch Einsatz neuester, aber auch bewährter konventioneller Labormethoden und ständigen Austausch aktueller (Zwischen-)Ergebnisse sowie von

*Korrespondenz: Annemarie Berger, Institut für Medizinische Virologie, Paul Ehrlich-Str. 40, 60596 Frankfurt am Main, Deutschland. Fax: +49 69 63 01 64 77
E-mail: Annemarie.Berger@em.uni-frankfurt.de

Patientenproben und Reagenzien führte eine bisher einmalige Zusammenarbeit schnell zu einem Durchbruch. Dies lässt auf ähnliche Fortschritte beim Kampf gegen weitere neuartige Infektionserreger hoffen.

Schlüsselwörter: respiratorische Infektion; Labordiagnose; Isolierung; Zellkultur.

Abstract

The severe acute respiratory syndrome (SARS) first occurred in southern China at the end of 2002 and has caused more than 8000 illnesses in total with over 700 fatalities as of end of August 2003. A unique collaborative effort, led by the World Health Organization (WHO) and uniting several laboratories from around the world, allowed the identification of the causative agent within only one month. It is a hitherto unknown novel coronavirus (provisionally termed SARS-associated coronavirus or SARS-CoV) that fulfills Koch's postulates. The virus is easily propagated in cell culture (under suitable high-security laboratory conditions) which should facilitate further studies into its stability as well as the development of antivirally active substances and vaccines.

Although diagnostic laboratory tests, particularly for the detection of viral nucleic acid and virus-specific antibodies, were quickly available, the case definition for SARS continues to be based on clinical and epidemiological criteria. In view of the threat of a (seasonal) recurrence of the infection it is urgently necessary to evaluate and to further improve the available laboratory methods.

SARS is a good example of how rapidly an infectious disease may spread through international travel activities; but it also demonstrates the importance of a well-coordinated international cooperation in such a case. Through the use of the latest advances together with more traditional laboratory methods and the constant exchange of (interim) results, patient samples and reagents, an unprecedented collaborative effort soon achieved a breakthrough. This should provide encouragement in the struggle against other novel infectious agents.

Tabelle 1 SARS-Falldefinitionen der WHO-Revision vom 1. Mai 2003.

Wahrscheinlicher Fall (Probable Case)	
1.	Erkrankung nach dem 1. November 2002 mit hohem Fieber ($>38^{\circ}\text{C}$) UND Husten oder Atembeschwerden SOWIE
2.	mindestens eine der folgenden Expositionen innerhalb von 10 Tagen vor Symptombeginn: enger Kontakt mit einem SARS-Fall Reiseanamnese in einem betroffenen Gebiet Wohnsitz in einem betroffenen Gebiet SOWIE
3.	radiologisch nachgewiesene Pneumonie oder Respiratorisches Distress Syndrome (RDS) ODER
4.	Nachweis von SARS-Coronavirus.

Ausschlusskriterium: Eine alternative Diagnose, die die Erkrankung vollständig zu erklären vermag.

Keywords: respiratory infection; laboratory diagnosis; PCR; isolation; cell culture.

Die seit März 2003 als schweres akutes respiratorisches Syndrom (SARS) bezeichnete neuartige Erkrankung trat erstmals gegen Jahresende 2002 in Südchina auf, wie retrospektiv festgestellt wurde [1]. Die Ausbreitung dieser Erkrankung in zuletzt über 30 Länder mit zum Teil sehr großen Infektionsausbrüchen insbesondere in Krankenhäusern veranlasste die Weltgesundheitsorganisation WHO im März 2003 dazu, einen weltweiten Alarm auszulösen.

Die Ausbreitungsgeschwindigkeit von SARS zeigt sehr eindringlich, wie leicht und schnell durch den modernen internationalen Reiseverkehr Infektionserreger über die ganze Welt transportiert werden können. Gleichzeitig ist diese Epidemie ein Beispiel für die Möglichkeiten moderner Informations- und Laboratoriumstechnologie, eine solche Infektion schnell aufzuklären und effektiv einzudämmen.

Falldefinition und Epidemiologie

SARS ist klinisch charakterisiert durch Fieber ($>38^{\circ}\text{C}$), gefolgt von respiratorischen Symptomen, die im weiteren Krankheitsverlauf zu einem progressivem Lungenversagen führen können. Bei anfänglich unbekannter Ursache wurde für praktische Zwecke eine internationale Falldefinition für verdächtige ("suspected") und wahrscheinliche ("probable") Infektionsfälle entwickelt, basierend auf klinischen und epidemiologischen Kriterien, und im Laufe der Epidemie modifiziert (Tabelle 1). In einzelnen Ländern kamen teilweise davon abweichende Falldefinitionen zum Einsatz.

Erste Fälle einer neuartigen, ansteckenden "atypischen" (d.h. nicht-bakteriellen infektiösen) Pneumonie traten seit November 2002 in der südchinesischen Provinz Guangdong (früher Kanton) auf. Rückblickend ließ sich bestätigen, dass diese die später von der WHO entwick-

elten Falldefinition für SARS erfüllten und somit als Beginn des SARS-Ausbruches angesehen werden müssen [2].

Binnen weniger Monate breitete sich SARS fast weltweit aus. Über Hongkong erreichte der Erreger weit entfernte Gebiete wie Kanada, Vietnam, Singapur und Deutschland – und zwar verschleppt von einem chinesischen Nephrologen, der sich in Guangdong bei Patienten angesteckt hatte. Kurz darauf erkrankte er während eines Besuches in Hongkong und steckte bis zu seinem Tode zahlreiche weitere Personen an [3]. Zugleich verbreitete sich das Virus aber auch in verschiedenen Provinzen des chinesischen Festlandes, mit Schwerpunkt in Peking. Diese Ausbreitungswege lassen sich durch Genomanalysen der verschiedenen Isolate nachvollziehen [4]. Eine chronologische Auflistung der wesentlichsten Ereignisse während der SARS-Epidemie findet sich im Anhang.

Immer wieder kam es dabei zu explosionsartigen Erkrankungshäufungen, oft unter Personalangehörigen, Patienten und Besuchern von Krankenhäusern, in die zunächst unerkannte SARS-Fälle aufgenommen wurden. Einzelne dieser Indexpatienten steckten über 100 Kontaktpersonen an [5]. Man bezeichnet SARS-Patienten, von denen mindestens zehn weitere Infektionen ausgehen, auch als "Super-Spreader" [6]. Diese zuweilen sehr großen Krankenhaus-assozierten Ausbrüche sind ein besonderes Merkmal von SARS gegenüber anderen Infektionserkrankungen.

Eine weitere Besonderheit, die SARS von den zahlreichen anderen neuartigen Viruserkrankungen ("emerging viral diseases") wie Ebola, Lassa, Hantavirus-Lungensyndrom oder Nipah unterscheidet, ist seine Fähigkeit, sich schnell geographisch auszubreiten [7]. Hauptursache hierfür ist sicherlich, dass Infizierte über einen Zeitraum von mehreren Tagen zunächst noch gesund genug sind, um Reisen anzutreten; oftmals wurden die frühen Symptome als die einer "Grippe" oder banalen Erkältung missgedeutet.

Die Epidemie hat nach Angaben der WHO zu insgesamt 8098 Erkrankungen weltweit geführt, die die Kriterien einer "wahrscheinlichen" SARS Infektion erfüllen (Stand September 2003). Von diesen Patienten starben 774, d.h. die Letalität betrug im Schnitt aller Altersgruppen 9,6% (<http://www.who.int/csr/sars/country/en/>).

Seit dem 15. Juni 2003 wurden keine neuen SARS-Infektionsfälle mehr gemeldet [8]; somit galt das Virus als der menschlichen Population verdrängt; eine fortbestehende Zirkulation unter asymptomatisch Infizierten wird für unwahrscheinlich gehalten. Ein kürzlich (Anfang September 2003) gemeldeter Einzelfall in Singapur ist auf eine Laborinfektion zurückzuführen und hat bislang nicht zu einer grundsätzlichen Neubewertung der Situation geführt (http://www.who.int/csr/don/2003_09_16/en/). Im Zuge der zunächst gelungen erscheinenden Eindämmung von SARS musste aber die epidemiologische Verknüpfung in der Falldefinition überdacht werden; denn hiervon wurden Neuausbrüche nicht erfasst, was zu fol-

Tabelle 2 Übersicht über Coronaviren mit Gruppenzugehörigkeit, Wirtsspezies, Krankheitsmanifestation und Verfügbarkeit einer Vakzine.

Gruppe	Virus		Wirt	Krankheits- manifestation	Vakzine verfügbar?
I	TGEV	Virus der transmissiblen Gastroenteritis	Schwein	enteral	(Ja)
	PRCoV	porcines Coronavirus	Schwein	respiratorisch	Nein
	PEDV	Virus der porcinen epidemischen Diarrhoe	Schwein	enteral	Nein
	FIPV	felines infektiöse Peritonitis Virus	Katze	systemisch, Peritonitis	Ja
	FeCoV	felines enterales Coronavirus	Katze	enteral	Nein
	CCoV	canines Coronavirus	Hund	enteral	Nein
	RbCoV HCoV-229E	Kaninchen Coronavirus humanes Coronavirus Stamm 229E	Kaninchen Mensch	enteral respiratorisch	Nein Nein
II	MHV	Mäusehepatitis Virus	Maus	respiratorisch, enteral, Hepatitis, neurologisch	Nein
	SDAV	Sialodacryoadenitis Virus	Ratte	neurologisch	Nein
	RCoV	Ratten coronavirus	Ratte	respiratorisch	Nein
	HEV	hämagglutinierendes Enzephalitis Virus	Schwein	respiratorisch, enteral,	Nein
	BCoV HCoV-OC43	bovines Coronavirus humanes Coronavirus Stamm OC43	Rind Mensch	neurologisch enteral respiratorisch	Ja Nein
III	IBV	infektiös Bronchitis Virus	Huhn	respiratorisch, Hepatitis,	Ja
	TCoV	Puten Coronavirus	Pute	urologisch respiratorisch, enteral	Nein
IV ?	SARS-CoV	SARS-assoziiertes Coronavirus	Mensch, andere?	respiratorisch, enteral	Nein

genschweren Zeitverlusten in der Diagnose und adäquaten Isolierung führen könnte.

Entdeckung und Charakterisierung des SARS-assoziierten Coronavirus

Am 15. März 2003 etablierte das Influenza-Überwachungsprogramm der WHO ein weltweites Netzwerk virologischer Laboratorien mit dem Ziel, den Erreger von SARS zu finden und zu erforschen sowie Testverfahren zu entwickeln [9, 10]. Zu diesen Labors zählten zum einen jene, die mit SARS-Patientenproben zu tun hatten, zum anderen solche, deren besondere Erfahrung in ähnlichen Fällen oder Ausstattung nützlich erschienen.

Rasch wurden Influenzaviren als Ursache von SARS ausgeschlossen. Die zeitnahe Isolierung von aviären Influenzaviren des Stammes A(H5N1) von Patienten in Hongkong (WHO: Influenza A(H5N1) in Hong Kong Special Administrative Region of China, 19 Februar 2003; http://www.who.int/csr/don/2003_2_19/en/) hatten im Lichte der dortigen Ausbrüche von 1997 (ebenfalls

A(H5N1)) und 1999 (A(H9N2)) zunächst an ein neuerliches Überspringen vom Geflügel auf den Menschen in Südchina und schlimmstenfalls eine möglicherweise bevorstehende Pandemie denken lassen.

Nachdem von chinesischer Seite Chlamydien als Ursache des Ausbruchs in Guangdong genannt worden waren und Institute in Hongkong, Kanada und Deutschland Paramyxoviren bei SARS-Patienten festgestellt hatten, wiesen Ende März 2003 Netzwerk-Laboratorien in Hongkong, Deutschland, Kanada und den USA praktisch gleichzeitig, jedoch unabhängig voneinander mittels Zellkultur, Elektronenmikroskopie und Polymerase-Kettenreaktion (PCR) Coronaviren in Patienten mit SARS nach [11–13]. Wie genetische Analysen ergaben, waren diese Viren offensichtlich untereinander praktisch identisch und dabei verschieden von allen anderen bislang bekannten Coronaviren des Menschen (Erreger meist banaler Erkältungen; Gruppe I: 229E und Gruppe II: OC43) und aus dem Tierreich (Tabelle 2). Offenbar handelt es sich sogar um den ersten Vertreter einer zuvor nicht bekannten Coronavirus-Gruppe (Abbildung 1). Eine Serokonversion von SARS-Patienten gegenüber diesem

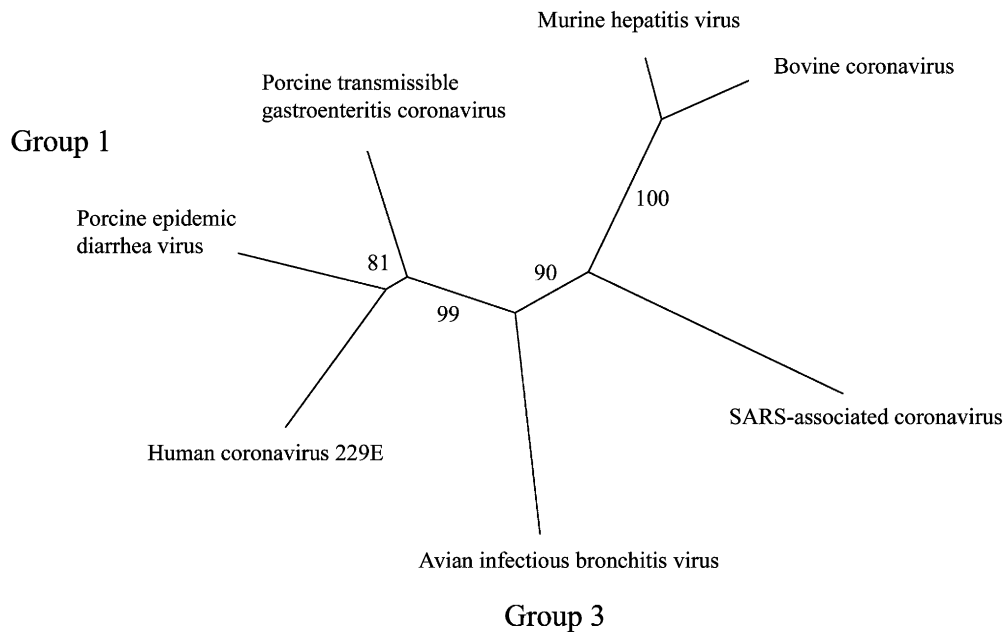


Abbildung 1 Phylogenetische Analyse des neuen Coronavirus basierend auf der BNI-1-Sequenz entsprechenden Fragmenten des Polymerase-Genes (zur Verfügung gestellt von S. Günther, Bernhard Nocht Institut, Hamburg).

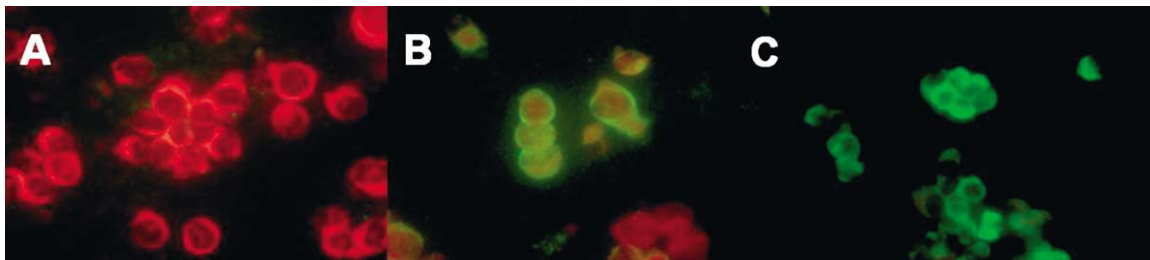


Abbildung 2 Serokonversion im Verlauf einer SARS Infektion, dargestellt in einem IFT mit SARS-CoV infizierten Verozellen.

Tabelle 3 Die Koch'schen Postulate.

1. Agens bei (praktisch) allen Erkrankten nachweisbar
2. Agens kultivierbar
3. Reproduzierbarkeit der Krankheit beim Wirtsorganismus
4. Agens aus dermaßen infizierten Wirtsorganismen wiederum isolierbar

Erreger konnte im indirekten Immunfluoreszenztest (IFT) demonstriert werden [12] (Abbildung 2). Das Antikörper-Screening von "gesunden" Probanden zum Nachweis einer vorhandenen oder abgelaufenen SARS-Infektion verlief dagegen negativ [13]. Mittlerweile haben serologische Studien in China und Hongkong keinen schlüssigen Ergebnisse gebracht. Es gibt Hinweise auf eine Zirkulation des SARS-CoV schon vor November 2002 (Zheng BJ et al. *Emerg. Infect Dis* 2004: <http://adc.gov/ncid/EID/vol10no2/03-0533.htm>).

Dass es sich bei diesem neuen SARS-assoziierten Coronavirus (SARS-CoV) nicht nur um einen "innocent bystander" im Sinne eines noch nicht bekannten, jedoch nicht kausal beteiligten weiteren Erregers handelt, belegt die Erfüllung aller Koch'schen Postulate [14] (Tabelle 3).

Hingegen können weder Chlamydien noch Paramyxoviren (es stellte sich im übrigen heraus, dass es sich dabei meist um das humane Metapneumovirus handelte) als ätiologisches Agens von SARS gelten, da ihre klinischen und epidemiologischen Eigenschaften gänzlich unterschiedlich sind und weder der eine noch der andere Erreger durchgängig bei praktisch allen untersuchten SARS-Patienten nachgewiesen werden konnte. Am 16. April 2003, also einen Monat nach Gründung des Labornetzwerkes, gab die WHO offiziell bekannt, dass ein bisher nicht bekanntes Coronavirus, vorläufig SARS-assoziiertes Coronavirus (SARS-CoV) genannt, die Ursache von SARS ist [10, 15].

Genau in diesem Zeitraum von Mitte März bis April war auch Deutschland von den ersten nach Europa importierten SARS-Fällen betroffen. Drei Patienten wurden aufgrund eines internationalen Alarms auf ihrem Rückflug von New York nach Singapur mit Zwischenlandung in Frankfurt am 15. März 2003 auf die Isolierstation des Universitätsklinikums Frankfurt am Main eingeliefert [16]. Der Indexpatient, ein Arzt, der zuvor vom 3. bis 9. März in Singapur Patienten mit SARS behandelt hatte, litt an

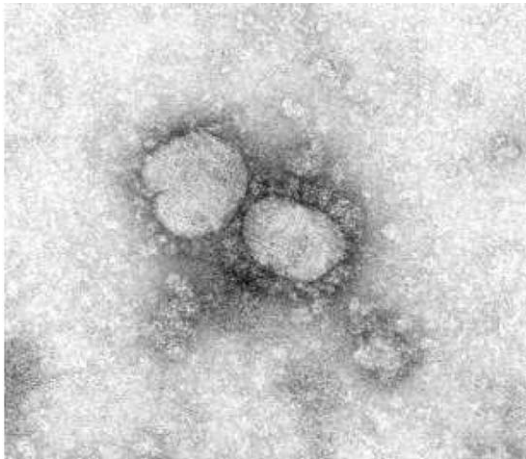


Abbildung 3 Elektronenmikroskopische Abbildung eines SARS-CoV Partikels aus dem Überstand einer infizierten Zellkultur nach Ultrazentrifugation, 2% Formalinfixierung und Uranylacetat Färbung (Photographie von H. R. Gelderblom, Robert Koch Institut, Berlin).

hohem Fieber und schweren respiratorischen Störungen. Seine schwangere Ehefrau erkrankte einen Tag nach Aufnahme, zeigte jedoch einen mildereren Krankheitsverlauf. Die dritte Patientin, die Schwiegermutter des Arztes, entwickelte auch im Verlauf keine für SARS typischen Symptome. Es wurden umgehend zahlreiche Proben an verschiedene Institute in ganz Deutschland und außerhalb weitergeleitet. Erste elektronenmikroskopische Bilder in Marburg und in Frankfurt zeigten Paramyxovirus-ähnliche Strukturen im Rachenabstrich des Indexpatienten. Später konnten in einer Bronchial-Lavage Chlamydien-ähnlich Strukturen nachgewiesen werden, diese Probe war auch in der *Chlamydia pneumoniae*-PCR positiv, und serologisch konnte eine IgG- und IgA-Serokonversion des Patienten nachgewiesen werden. Alle weiteren Antikörper-, Antigen- und PCR-Untersuchung auf eine große Vielzahl insbesondere respiratorischer Erreger waren negativ bzw. unauffällig. Mit Sputum des Indexpatienten beimpfte Verozellen zeigten nach nur wenigen Tagen einen cytopathogenen Effekt (CPE). Ein mit diesen Zellen durchgeführter IFT belegte eine Serokonversion des Indexpatienten und auch seiner Ehefrau gegenüber diesem Erreger (Abbildung 2).

Elektronenmikroskopische Aufnahmen vom Überstand infizierter Zellkulturen zeigten Coronavirus-ähnliche Partikel mit einem Durchmesser von 60 bis 100 nm (Abbildung 3). Am Bernhardt-Nocht-Institut, Hamburg, konnten mittels einer niedrig-spezifischen Screening-PCR aus dem Zellkultur-Überstand zwei DNA-Fragmente amplifiziert werden, deren Sequenzierung Coronavirus-ähnliche Sequenzen aufwies [12, 17]. Auf dieser Basis wurde eine SARS-CoV spezifische PCR etabliert, die mittlerweile auch kommerziell verfügbar ist.

Phylogenetische Analysen der Sequenzen des neuentdeckten humanen SARS-CoV zeigen, dass es sich hierbei weder um eine Mutation noch eine Rekombination bekannter Coronaviren handelt [18]. Sie deuten vielmehr darauf hin, dass dieser Erreger keiner dieser drei Grup-

pen zugeordnet werden kann, sondern eine vierte Gruppe dieser Virusfamilie darstellt [12, 19, 4] (Abbildung 1). Jedoch zeigen neuere Genomanalysen eine entfernte Verwandtschaft des SARS-CoV mit Coronaviren der Gruppe 2 [20].

Sequenzanalysen können bislang zwei Varianten des SARS-CoV unterscheiden, wovon die eine mit Infektionsausbrüchen, die über ein Hotel in Hong Kong in die ganze Welt getragen wurden, assoziiert ist, und die andere, die bei den Ausbrüchen in Hong Kong, Guangdong und Peking nachgewiesen wurde, aber nicht mit diesem Hotel assoziiert sind [21, 22]. Eine unterschiedliche Virulenz der Isolate ist bislang nicht nachweisbar.

Von großem Interesse ist die Suche nach der vermuteten Quelle des neuen Virus. Es wird ein Tierreservoir vermutet, aus dem der Erreger die Fähigkeit entwickelt hat, im Menschen eine produktive Infektion zu verursachen. Ausgehend von der Beobachtung, dass unter den frühen SARS-Fällen überdurchschnittlich viele Köche, Tierhändler etc. waren, konzentriert sich die Suche auf die in China verzehrten Tierarten. Laborversuche konnten in Hauskatzen und Frettchen eine SARS-CoV-Replikation nachweisen. Jedoch werden in China, vor allem in Guangdong, häufig und gerne Wildtiere verschiedenster Spezies gegessen. Wie in *Science* online veröffentlicht [23], wurden bei verschiedenen Wildtieren auf einem Markt in Guangdong sehr ähnliche Coronaviren gefunden. Darunter waren mehrere Individuen des Larvenrollers (*Paguma larvata*, "Zibetkatze", Familie Schleichkatzen = *Viverridae*) sowie ein Marderhund (*Nyctereutes procyonoides*, Familie Hundartige = *Canidae*; diese Art ist mittlerweile als Neozoon auch in Deutschland heimisch).

Es wurden SARS-CoV-ähnliche Viren isoliert und/oder molekularbiologisch nachgewiesen. Interessanterweise zeigen sämtliche dieser Tierisolate eine 29 Nukleotide umfassende Sequenz, die den meisten bekannten menschlichen SARS-CoV-Isolaten fehlt. Interessanterweise tauchte im Verlauf der Zellkulturpassagen des Frankfurter Virusisolates eine Virusvariante mit einer Nukleotiddeletion im ORF7b von 45 Basen auf [24]. Die biologische Signifikanz dieser Beobachtung muss allerdings noch geklärt werden.

Serologisch getestete Tierhändler wiesen in acht von 20 Fällen Antikörper auf gegen eines der tierischen Viren, bei Schlachtern waren es drei von 15. Die Bedeutung dieser Befunde ist derzeit noch unklar; einerseits erhärten sie die Vermutung, dass SARS-CoV seinen Ursprung im Tierreich hat, andererseits haben die oben genannten Tiere vermutlich aber ihre Infektion über andere Tierarten, möglicherweise ihre Nahrung, erworben und sind nicht selbst das gesuchte Reservoir des Erregers [25, 23, 26].

Klinik und Übertragung

Die Inkubationszeit beträgt durchschnittlich 2-11 Tage [27-29]. Es kommt typischerweise zu einem fulminanten Krankheitsbeginn mit hohem Fieber (>38°C) und prod-

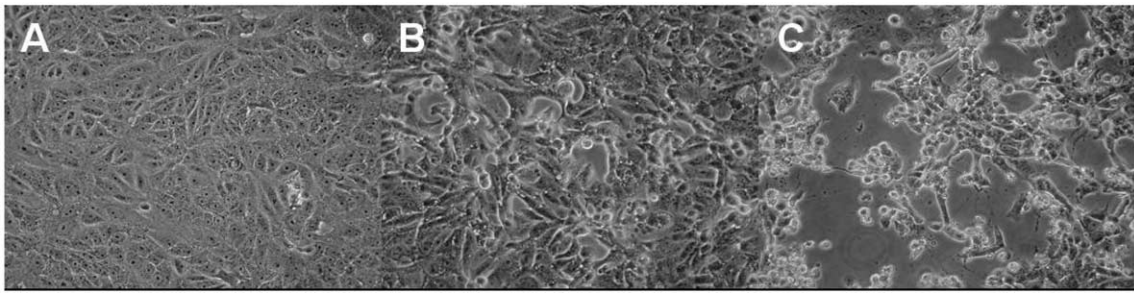


Abbildung 4 Von SARS-CoV verursachter cytopathogener Effekt (CPE) in einer Verozellkultur A: 0 Stunden, B: 24 Stunden, und C: 48 Stunden nach Inokulation.

romalen Symptomen wie Kopfschmerzen, Myalgien und allgemeinem Unwohlsein [16]. Innerhalb weniger Tage treten dann Atemwegssymptome und seltener auch Magen-Darm-Beschwerden auf. Es gibt eine starke Altersabhängigkeit der Rate von schweren bis fatalen Infektionsverläufen. Während es bei weniger als 1% der Patienten unter 24 Jahren zu Todesfällen kam, steigt die Rate auf 6% bei Personen zwischen 25 und 44 Jahren, 15% bei 45 bis 64jährigen und über 50% bei über 64jährigen an [30, 31] (WHO Update 49-SARS case fatality ratio, incubation period; http://www.who.int/csr/sars/archive/2003_05_07a/en/).

Gesichert ist, dass ein an SARS Erkrankter das Virus über respiratorische Sekrete, vor allem Sputum, ausscheidet und teilweise hochansteckend ist [32]. Eine Übertragung setzt den relativ engen Kontakt zu Rachentröpfchen eines symptomatisch Erkrankten voraus [5]. Im Gegensatz zur Influenza sind SARS CoV-Träger vermutlich erst nach dem Fieberanstieg infektiös. Bisher ist unbekannt, ob Gesunde oder mild Erkrankte eine zusätzliche Rolle bei der Übertragung spielen. Auch indirekte Übertragungsmöglichkeiten, z.B. durch mit Stuhl kontaminiertes Trinkwasser, Schmierinfektionen und auch eine rein mechanische Übertragung über Tiervektoren können bislang nicht sicher ausgeschlossen werden [33, 34, 29, 35]. Das Virus kann auch im Urin ausgeschieden werden, die epidemiologische Bedeutung hiervon ist aber unklar. Das SARS-CoV wird zudem im Stuhl ausgeschieden, was mehrere Wochen andauern kann; doch dies bedeutet nicht notwendigerweise, dass es sich hierbei um eine für eine Infektionsübertragung ausreichende Menge infektiöser Partikel handelt [36].

Labordiagnostik

Die Krankheitsdiagnose von SARS basiert auf einer Kombination von klinischen und epidemiologischen Informationen gemäß der Falldefinition der WHO (Tabelle 1).

Sehr viele akute respiratorische Erkrankungen haben eine ähnliche klinische Symptomatik wie SARS. Daher sind differentialdiagnostisch vor allem Infektionen mit den üblichen Pneumonie-Erregern wie Influenza-, Parainfluenza-, Respiratorische Synzytial- u a. Viren und bakteriellen Erregern wie Legionellen, Mykoplasmen, Chlamydien etc. in Betracht zu ziehen. Eine rasche und

umfangreiche Diagnostik ist unentbehrlich, zumal sie in vielen Fällen eine Entwarnung des SARS-Verdachts erlaubt [37].

Die bislang humanmedizinisch relevanten Coronaviren sind relativ schwierig in Zellkultur zu vermehren und verursachen generell lediglich milde respiratorische Erkrankungen ("Erkältung", "common cold"). Daher arbeiteten bislang nur sehr wenige Arbeitsgruppen an dieser Thematik und es existierten nur sehr wenige in der Routine durchgeführte diagnostische Tests. Das SARS-CoV ist jedoch im Gegensatz zu den bisher bekannten Vertretern der Virusgruppe relativ leicht in verschiedenen Zellkulturen anzüchtbar. Sind infektiöse Partikel enthalten, kommt es innerhalb von 2 bis 3 Tagen zu einem massiven cytopathischen Effekt (CPE) (Abbildung 4). Der Nachweis, dass es sich hierbei um einen vom SARS-CoV hervorgerufenen Effekt handelt, muss anschließend über andere Methoden erbracht werden. Aus wissenschaftlicher Sicht sind Virusisolate unverzichtbar. Labordiagnostisch ist der Erregernachweis mittels RT-PCR aus respiratorischen Probenmaterialien (vorzugsweise Sputum) aber Mittel der Wahl, da die Virusvermehrung in der Zellkultur nur in Hochsicherheitslaboratorien der Stufe 3 und darüber durchgeführt werden darf.

Inzwischen sind RT-PCR-Tests kommerziell verfügbar, der in Zusammenarbeit mit dem Bernhard Nocht-Institut für Tropenmedizin in Hamburg (<http://www.bni-hamburg.de>) von der Firma Artus GmbH, Hamburg (<http://www.artus-biotech.de>), entwickelte RealArt™ HPA-Coronavirus LC Test sowie der mit dem Genome Institute of Singapore (<http://www.gis.a-star.edu.sg>) von der Firma Roche Diagnostics, Penzberg (<http://www.roche-diagnostics.com>), entwickelte Test. Beide basieren auf dem LightCycler-"real-time"-Prinzip und verwenden einen Abschnitt des Polymerase-Gens von SARS-CoV als Target.

Obwohl diese Zweitgenerationstests sicherlich gegenüber denen der ersten Generation (WHO: PCR primers for SARS developed by WHO Network Laboratories, 17 April 2003; <http://www.who.int/csr/sars/primers/en/>) einen Fortschritt darstellen, ist ihre Sensitivität weiterhin unzureichend für eine zuverlässige Ausschlussdiagnostik aus leicht zu gewinnendem Abstrichmaterial. Aufgrund der Replikationsstrategie der Coronaviren [38] erhofft man sich von der Verwendung des mehrfach transkri-

Tabelle 4 Zur Zeit verfügbare diagnostische Testmethoden zum Nachweis von SARS-CoV.

Nachweismethode	Probenmaterial	Technische Details	Diagnostische Bedeutung
Direkter Virusnachweis			
Virusisolation in Zellkultur	Proben des Respirationstrakts: Sputum, BAL	Empfänglich Zelllinien z. B. Vero, CaCO2 Sicherheitslabor Stufe 3 (BSL-3)	Zeigt die Anwesenheit infektiöser Viren, im negativen Falle kein Ausschluss von SARS
Polymerase Kettenreaktion	Proben des Respirationstrakts: Sputum, BAL, Rachenabstrich, Rachenspülung Stuhl	Verschiedene Primersequenzen und Protokolle sind über die WHO Web Seite verfügbar*	Zeigt die Anwesenheit viraler RNA an, nicht gleichbedeutend mit infektiösen Viren, ein negativer Test schließt SARS nicht aus!**
Antikörpernachweis			
Immunfluoreszenz Test (IFT)	Serum	Detektion spezifischer IgG oder IgM Antikörper möglich	Serokonversion ca. 10 Tagen nach Beginn klinischer Symptome
Enzyme-linked immunosorbent Assay (ELISA)	Serum	Nachweis spezifischer IgG oder IgM Antikörper	Serokonversion ca. 21 Tage nach Beginn klinischer Symptome
Neutralisationstest (NT)	Serum	Sicherheitslabor der Stufe 3 (BSL-3) notwendig	In Erprobung, zur Zeit nur wissenschaftliche Anwendung

*<http://www.who.int/csr/sars/primers/en/>**<http://www.who.int/csr/sars/coronarecommendations/en/>

bierten viralen Nukleokapsid-Genes eine höhere klinische Sensitivität.

Für diagnostische Zwecke ist über das Europäische Netzwerk für importierte virale Infektionen (ENIVD; <http://www.enivd.de>) eine inaktivierte Standard-Präparation erhältlich, und Ringversuche zur Qualitätssicherung wurden durchgeführt.

Der Erregernachweis mittels PCR gelingt aus einer Vielzahl verschiedener Probenmaterialien, insbesondere respiratorischen Materialien und Stuhl (Tabelle 4). Besonders hohe Viruskonzentrationen sind mit über 100 Millionen RNA Kopien/ml im Sputum nachzuweisen. Abstriche aus dem Rachenraum bringen ein beträchtliches Risiko falsch negativer Resultate mit sich. Der Virusgenomnachweis aus dem Stuhl ist insbesondere bei schon länger bestehender klinischer Symptomatik (ca. 14 Tage nach Beginn der Symptomatik) sehr gut möglich. Das Virus ist frühestens nach drei Tagen, aber anschließend über einen sehr langen Zeitraum (bis zu 40 Tage) mittels RT-PCR nachweisbar. Allerdings handelt es sich dann nicht mehr um infektiöse Viruspartikel, was mit Virusisolierungsversuchen aus dem Stuhl gezeigt werden konnte (ab 10 Tage nach Infektion kein Virus mehr anzüchtbar). Im Plasma ist virale RNA, wenn auch in sehr geringer Menge, während der akuten Infektionsphase detektierbar [12].

Zum Nachweis einer länger zurückliegenden bzw. bestehenden Infektion stehen Antikörpertests (IFT, Neutralisationstest, ELISA) zur Verfügung. Kommer-

ziell verfügbar ist ein IFT der Firma Euroimmun (www.euroimmun.de, Lübeck). Erste klinische Studien konnten zeigen das eine IgG Serokonversion bei ca. der Hälfte der Patienten ca. 15 Tage und bei fast allen (93%) etwa 20 Tage nach Ausbruch der Erkrankung nachweisbar war [36]. Der Neutralisationstest ist zwar am besten geeignet, die infektionsneutralisierende Eigenschaft der Antikörper im Patientenserum zu quantifizieren, benötigt allerdings die Ausstattung eines L3-Hochsicherheitslabors. Übrigens ist aus der gesamten SARS-Epidemie kein einziger Fall einer im Labor erworbenen Infektion bekannt; erst Monate nach ihrem Ende ist es in Singapur und in Taiwan zu zwei Laborinfektionen gekommen (WHO: Severe acute respiratory syndrome (SARS) in Singapore, 10 September 2003; http://www.who.int/csr/don/2003_09_10/en/).

Wenn auch die Elektronenmikroskopie unzweifelhaft eine wichtige Rolle spielt bei der Entdeckung neuer Viren [39], so ist sie für den Routineinsatz bei SARS-Verdachtsfällen zu unempfindlich und zu unspezifisch. Die Empfindlichkeit der unterschiedlichen Nachweisverfahren und die Eignung der verschiedenen Probenmaterialien sowie geeignete Zeitpunkte der Probenentnahme im Krankheitsverlauf müssen noch näher definiert werden.

Trotz Empfehlungen der WHO für die Verwendung von Labormethoden zum Nachweis von SARS-CoV (siehe: <http://www.who.int/csr/sars/labmethods/en/>) gibt es zur Zeit kein allgemein akzeptiertes Ausschlusskriterium, um bei negativen Testresultaten eine SARS-Infektion des

Patienten auszuschließen [40, 36, 41]. In Anbetracht der sehr geringen Virusausscheidung über den oberen Respirationstrakt [12] und der zum Teil noch insuffizienten Sensitivität der derzeitigen Labormethoden oder auch bei falsch gewähltem Zeitpunkt der Probenentnahme könnte ein voreiliger Ausschluss aufgrund negativer Testresultate fatale Konsequenzen haben.

Aber auch ein falsch-positiver PCR Test, sei es durch Kontamination oder aufgrund von Kreuzreaktivitäten mit anderen Coronaviren, kann je nach Methode nicht immer ausgeschlossen werden. So hat eine vermutlich auf das humane Coronavirus OC43 zurückzuführende Ausbruchswelle respiratorischer Erkrankungen in einem kanadischen Pflegeheim Alarm ausgelöst, da hier durch vermutlich falsche Laborresultate zunächst ein (eventuell) mutiertes SARS-CoV vermutet wurde (WHO CSR: Outbreak in British Columbia, Canada is not SARS, 25 August 2003; <http://www.who.int/csr/don/2003-08-25a/en/>). Dies hat gezeigt, wie wichtig es gerade jetzt ist, schon vor der saisonalen Influenzawelle ein adäquates und sicheres System zu etablieren, um SARS-Infektionen zuverlässig und rasch ausschließen zu können. Ein wichtiges Mittel ist der differentialdiagnostische Ausschluss anderer Erreger einer atypischen Pneumonie, sofern er die Erkrankung vollständig erklärt; eine mögliche Doppelinfektion sollte aber nicht von vornherein völlig ausgeschlossen werden. Insbesondere müssen künftig auch bessere Testmethoden zum Nachweis der bislang als "harmlos" eingestuften humanen Coronaviren etabliert werden.

Prophylaxe, Desinfektion und Therapieforschung

Eine kausale Behandlung der Infektion mit SARS-CoV gibt es bislang nicht. Erste Maßnahmen bei Auftreten von Erkrankungen sind die Isolierung der Verdachtsfälle und strikte Maßnahmen zur Infektionskontrolle, um eine weitere Ausbreitung zu verhindern. Eine empirische antimikrobielle Therapie, die typische und atypische respiratorische Erreger umfasst, sollte neben einer konsequenten symptomatischen Therapie (inklusive künstlicher Beatmung in schweren Fällen) eingeleitet werden [42].

Verschiedene potentielle antivirale Wirkstoffe werden derzeit untersucht. Es laufen großangelegte Screeninguntersuchungen von vorhandenen Substanzen auf eine antivirale Wirksamkeit [43, 44], aber auch strukturelle Untersuchungen mit dem Ziel eines "drug design" [45]. Klinische Therapieversuche beinhalteten neben Ribavirin [46] und Kortikosteroiden [47], oft in Kombination mit traditioneller chinesischer Medizin, die Anwendung von Konvaleszentenseren [48] und die Applikation von (keine spezifischen Antikörper gegen SARS-CoV enthaltenden) humanen Immunglobulinen.

Die Impfstoffentwicklung wird zur Zeit intensiv vorangetrieben; ein Impfstoff ist aber in näherer Zukunft nicht

verfügbar, auch wenn die relative Einfachheit der Etablierung des Erregers in Zellkultur und bereits vorhandene Vakzinen für im Tierreich verbreitete Coronaviren Hoffnung geben. Ein adäquates Tiermodell steht vermutlich in einer Makakenaffenart (*Macaca fascicularis*) zur Verfügung [15]. Die einzige Präventionsmöglichkeit von SARS besteht zur Zeit in der strikten und umgehenden Isolierung Erkrankter sowie in der umfassenden Identifizierung von Kontaktpersonen, in Schutzmaßnahmen des medizinischen Personals (Atemmasken, Handschuhe, Schutzbrille, Überkittel, d.h. deutlich über das bislang gewohnte und ausreichende Niveau hinausgehend) und in konsequenter Hygiene einschließlich entsprechender Desinfektion. Bei künftigen regionalen Ausbrüchen muss gegebenenfalls auch wieder eine Gesundheitskontrolle von Ausreisenden eine erneute Ausbreitung verhindern.

Untersuchungen bezüglich der Stabilität des Erregers zeigen, dass das SARS-CoV bei Raumtemperatur stabiler ist als andere Coronaviren [49] (WHO: First data on stability and resistance of SARS-CoV compiled by members of WHO laboratory network; <http://www.who.int/csr/sars/survival-2003-05-04/en/index.html>). Jedoch ist es durch übliche Desinfektionsmittel gut zu inaktivieren.

Ausblick

Dank der international gut koordinierten und in den meisten Fällen zeitigen Reaktion konnte die SARS-Epidemie letztendlich überraschend schnell eingedämmt werden. Seit dem 15. Juni 2003 wurden keine neuen Fälle mehr registriert. Deswegen bestand die Hoffnung, dass der Erreger in der humanen Population nicht mehr präsent ist; jedoch kann natürlich nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden, dass der Erreger in Form von asymptomatischen Infektionen oder bei Langzeitausscheidern weiter zirkuliert. Die aktuellen Einzelfälle in Guangdong könnten zu einer Neubewertung führen (siehe Anhang). Zudem ist weiterhin der Ursprung der Erkrankung, d.h. das vermutete Erregerreservoir im Tierreich, nicht sicher identifiziert, ein erneutes Überspringen auf den Menschen daher kaum vorhersagbar. Ein saisonales Wiederauftreten der Infektion ähnlich der Influenza und anderer Atemwegsinfektionen muss ebenfalls befürchtet werden und wird gewiss in kommenden Influenzasaisons (wenn zahlreiche Atemwegsinfektionen auftreten, darunter auch schwere Fälle, die dann von SARS abgegrenzt werden müssen) zu erheblichen Problemen führen.

Anhang

Chronologie des SARS-Ausbruchs (modifiziert nach: WHO Update 95-SARS: Chronologie eines Serienmörders; basierend auf Pressemitteilungen u.a. Veröffentlichungen der WHO)

16. November 2002: Ein erster Fall einer neuartigen

“atypischen Pneumonie” tritt in der Stadt Foshan, Provinz Guangdong (Kanton) im Südosten Chinas auf. Dies wird erst später durch retrospektive Untersuchungen bekannt. In der Folge kommt es zu mehreren anscheinend sporadischen Krankheitsfällen in verschiedenen Städten Guangdongs und teilweise zu Ausbrüchen.

10. Februar 2003: Das WHO-Büro in Peking erhält eine E-mail, in der von einer “merkwürdigen ansteckenden Krankheit” die Rede ist, die innerhalb einer Woche “bereits mehr als 100 Todesopfer gefordert habe” in der Provinz Guangdong. Es sei Panik ausgebrochen, und die Bevölkerung kaufe hektisch Arzneien und Essig, von dem man sich eine desinfizierende Wirkung verspreche.

Am selben Tag wurde über das weltweite elektronische Meldesystem für Ausbrüche von neuen Infektionen ProMED (Program for Monitoring Emerging Diseases; <http://www.promedmail.org>) folgende Nachricht verbreitet:

This morning I received this e-mail and then searched your archives and found nothing that pertained to it. Does anyone know anything about this problem?

“Have you heard of an epidemic in Guangzhou? An acquaintance of mine from a teacher’s chat room lives there and reports that the hospitals there have been closed and people are dying.”

11. Februar 2003: Die WHO erhält einen Bericht des chinesischen Gesundheitsministeriums über einen Ausbruch eines akuten Atemwegssyndromes mit 300 Fällen und 5 Todesfällen in der Provinz Guangdong. Diese Meldung wird von der Abteilung “Communicable Disease Surveillance & Response (CSR)” als “Outbreak News” international bekanntgegeben.

17. Februar 2003: Ein 33jähriger Mann aus Hongkong stirbt aus unbekannter Ursache kurz nach Rückkehr aus der chinesischen Provinz Fujian, wo bereits seine 8jährige Tochter verstorben war. Deren 9jähriger Bruder liegt im Krankenhaus.

19. Februar 2003: Hongkong meldet einen Ausbruch von “Vogelgrippe”, nachdem von dem 9jährigen ein aviärer Influenzavirusstamm A(H5N1) isoliert wurde. Dasselbe Virus wird in einem Abstrich des verstorbenen Vaters nachgewiesen. Daraufhin aktiviert die WHO das weltweite Influenzavirus-Labornetzwerk.

20. Februar 2003: Das chinesische Gesundheitsministerium meldet, die Ursache des Pneumonie-Ausbruches in Guangdong sei vermutlich *Chlamydia pneumoniae* gewesen.

21. Februar 2003: Ein 64jähriger Arzt der Zhongshan-Universität in Guangzhou (Hauptstadt der Provinz Guangdong) besucht aus familiärem Anlaß Hongkong und bezieht ein Zimmer auf der 9. Etage des Hotels Metropol. Er hatte zuvor in Guangdong Patienten mit “atypischer Pneumonie” behandelt. Obwohl er seit ein paar Tagen unter einer Atemwegsinfektion leidet, geht er mit seinem Schwager auf Besichtigungs- und Einkaufstour.

22. Februar 2003: Der Arzt sucht die Notaufnahme des Kwong Wah-Krankenhauses in Hongkong auf und

wird beatmungspflichtig auf die Intensivstation aufgenommen. Er warnt die Ärzte, daß er sich möglicherweise eine sehr virulente Krankheit zugezogen haben könnte. Erkrankt war er am 15. Februar, noch in Guangdong.

23. Februar 2003: Eine 74jährige Touristin verläßt das Hotel Metropol und kehrt nach Toronto, Kanada, zurück. Ein WHO-Expertenteam trifft in China ein, darf aber nur auf oberer Ebene tätig werden.

24. Februar 2003: Das WHO Global Public Health Intelligence Network (GPHIN) findet einen Bericht, wonach über 50 Krankenhausmitarbeiter in Guangzhou mit einer “rätselhaften Pneumonie” infiziert seien. In Hongkong entwickelt ein 26jähriger eine Atemwegsinfektion; zwischen dem 15. und dem 23. Februar hatte er jemanden auf der 9. Etage des Hotels Metropol besucht.

25. Februar 2003: Der Schwager des Arztes aus Guangdong wird ins Kwong Wah-Krankenhaus aufgenommen und wieder entlassen.

26. Februar 2003: Ein 48jähriger amerikanischer Geschäftsmann chinesischer Herkunft wird in Hanoi, Vietnam, ins Französische Hospital eingeliefert. Er weist Fieber und Symptome einer Atemwegserkrankung auf und war wenige Tage zuvor aus Hongkong eingetroffen, wo er auf der 9. Etage des Hotels Metropol gewohnt hatte. Der WHO-Arzt Dr. Carlo Urbani wird zu dem Fall hinzugezogen.

28. Februar 2003: Dr. Urbani befürchtet einen Fall von Geflügelgrippe und alarmiert die WHO.

1. März 2003: Der Schwager des Arztes aus Guangdong wird erneut ins Kwong Wah-Hospital aufgenommen. Eine 26jährige wird in Singapur mit einer Atemwegsinfektion in ein Krankenhaus eingewiesen; sie hatte bis zum 25.2. Hongkong besucht und im Hotel Metropol auf der 9. Etage gewohnt.

4. März 2003: Der Arzt aus Guangdong verstirbt im Kwong Wah-Hospital an atypischer Pneumonie.

5. März 2003: Der sino-amerikanische Geschäftsmann wird mit einem Rettungsflug aus Hanoi ins Princess Margaret-Hospital in Hongkong verlegt. Sieben Krankenhausmitarbeiter, die sich in Hanoi um ihn gekümmert hatten, erkranken. Dr. Urbani behandelt weiterhin Fälle und versucht, den Ausbruch einzudämmen. Die 78jährige Frau verstirbt im Scarborough Grace-Hospital in Toronto. Fünf ihrer Familienangehörigen sind ebenfalls infiziert und werden eingeliefert.

7. März 2003: Mitarbeiter des Prince of Wales-Hospitals in Hongkong erkranken an Atemwegsinfektionen und Pneumonien; Quelle ist ein 26jähriger Chinese, der am 4. März mit Fieber, Myalgien und Husten aufgenommen worden war und zuvor einen Freund im Hotel Metropol besucht hatte.

8. März 2003: In Taiwan wird ein 54jähriger Geschäftsmann nach einer Guangdong-Reise mit respiratorischen Symptomen hospitalisiert.

10. März 2003: Mindestens 22 Krankenhausmitarbeiter in Hanoi haben Influenza-ähnliche Symptome. Das chinesische Gesundheitsministerium bittet die WHO um

technische und Labor-Hilfe, um die Ursache des Ausbruchs in Guangdong zu klären.

11. März 2003: Dr. Urbani bricht nach Bangkok auf zu einem Kongreß. Bei seiner Ankunft ist er krank, vermutet selbst SARS und läßt sich sofort stationär aufnehmen.

12. März 2003: Die WHO ruft einen weltweiten Alarm ("global alert") aus, nachdem die Berichte über Ausbrüche unter Krankenhausmitarbeitern in Hanoi und Hongkong überhand nehmen. Das Französische Hospital in Hanoi wird für Aufnahmen geschlossen.

13. März 2003: Die WHO warnt ihre Partner im "Global Outbreak Alert and Response Network" (GOARN). Der chinesisch-amerikanische Geschäftsmann verstirbt im Princess Margaret-Hospital. Das Gesundheitsministerium von Singapur berichtet über drei Fälle von atypischer Pneumonie bei jungen Frauen, die kürzlich aus Hongkong zurückgekehrt waren; alle drei hatten dort Ende Februar auf der 9. Etage des Hotels Metropol logiert.

14. März 2003: 39 Krankenhausmitarbeiter in Hongkong werden wegen grippeähnlicher Symptome behandelt; 24 leiden unter einer Pneumonie. Die Gesundheitsbehörden in Ontario, Kanada, warnen Ärzte, Krankenhäuser, Ambulanzdienste etc. wegen vierer Fälle von atypischer Pneumonie – darunter zwei Todesfälle – in einer einzigen Familie. Ein neunköpfiges WHO-Team trifft in Hanoi ein.

15. März 2003: Um 2 Uhr morgens benachrichtigen die Gesundheitsbehörden Singapurs die WHO, daß ein 32jähriger Arzt, der die ersten beiden SARS-Fälle in Singapur behandelt hatte, sich an Bord eines Flugzeuges von New York über Frankfurt nach Singapur befindet. Kurz vor Reiseantritt hatte er telephonisch einen Kollegen in Singapur kontaktiert, der die zuständigen Stellen warnte. Aufgrund eines internationalen Alarmes über das Robert Koch-Institut und das Hessische Sozialministerium (<http://www.sozialministerium.hessen.de/Stichworte/HkIE/einleitung.html>) wird das Kompetenzzentrum für hochkontagiöse Erkrankungen (<http://www.kgu.de/zhyg/virologie/vhf-komp.html>; http://www.frankfurt.de/sis/fr_gesundheitsamt.html → Infektionskrankheiten → Kompetenzzentrum für hochkontagiöse, lebensbedrohliche Erkrankungen) unter Führung des Frankfurter Gesundheitsamtes eingeschaltet. Der Arzt, seine 30jährige schwangere Ehefrau und die ebenfalls mitreisende 62jährige Schwiegermutter werden auf die Isolierstation der Frankfurter Universitätsklinik eingewiesen; es sind die ersten SARS-Fälle Deutschlands und Europas.

Am selben Tag gibt die WHO einen Reisehinweis ("travel advisory") heraus, da sich die Krankheit entlang interkontinentaler Flugrouten ausbreitet. Die WHO tauft die rätselhafte Krankheit nach ihren Kardinalsymptomen "schweres akutes respiratorisches Syndrom" ("severe acute respiratory syndrome", SARS), entwickelt Falldefinitionen und bezeichnet SARS als "weltweite Gesundheitsbedrohung". Aus Kanada sind acht, aus Singapur 16 Fälle gemeldet.

16. März 2003: Weltweit werden mehr als 150 Verdachts- und wahrscheinliche Fälle gemeldet.

17. März 2003: Die WHO organisiert ein Netzwerk von elf führenden Labors in neun Ländern, um die Entdeckung des kausalen Agens zu beschleunigen und einen diagnostischen Test zu entwickeln. Ähnliche internationale Netzwerke werden für klinische und epidemiologische Aspekte von SARS gegründet. Die Teilnehmer konferieren täglich über Telephonkonferenzen und tauschen ihre Ergebnisse über geschützte Internetseiten aus.

18. März 2003: Verdachtsfälle werden jetzt aus Hongkong, Vietnam, Singapur, Kanada, Deutschland, Taiwan, Thailand und Großbritannien gemeldet. Kumulativ sind 219 Fälle mit vier Todesfällen gemeldet. Die große Mehrheit der Fälle betrifft Mitarbeiter des Gesundheitswesens, ihre Familienangehörigen sowie Personen mit engem Kontakt zu Patienten; dies stützt die Ansicht, daß SARS über Tröpfchenkontakt übertragen wird, wenn Patienten husten oder niesen.

20. März 2003: Die ersten Fälle in den USA werden gemeldet. Kumulative Gesamtzahl jetzt 306, mit zehn Todesfällen.

22. März 2003: Wissenschaftler in Hongkong entwickeln ersten Test und verkünden die Isolierung eines möglichen ursächlichen Erregers, dessen genaue Identität aber unklar bleibt. Aus 13 Ländern auf drei Kontinenten sind kumulativ 386 Fälle und elf Todesfälle gemeldet.

23. März 2003: Ein fünfköpfiges GOARN-Team der WHO trifft in Peking ein.

25. März 2003: Neun Passagiere eines Fluges von Hongkong nach Peking am 15.3. entwickeln nach ihrer Rückkehr nach Hongkong SARS.

26. März 2003: 80 Kliniker aus 13 Ländern diskutieren in einer virtuellen Visite Symptomatik, Diagnostik und Behandlungsfragen.

China meldet insgesamt 792 Fälle und 31 Todesfälle in Guangdong zwischen dem 16. November 2002 und dem 28. Februar 2003. Das WHO-Team in China beschäftigt sich mit der während des Ausbruchs von "atypischer Pneumonie" verwendeten Falldefinition und kommt zu dem Schluß, daß es sich hierbei mit großer Wahrscheinlichkeit um dieselbe Krankheit handelt wie SARS.

Inklusive der jüngsten Zahlen aus China beläuft sich die weltweite Gesamtzahl nunmehr auf 1323, darunter 49 Todesfälle.

27. März 2003: Wissenschaftler des WHO-Labornetzwerkes erzielen einen Durchbruch; Ergebnisse mehrerer Labors weisen übereinstimmend auf ein neues Mitglied der Familie Coronaviren hin.

In Hongkong werden die Schulen geschlossen bis zum 6. April und 1080 Personen unter Quarantäne gestellt. China meldet SARS-Fälle aus anderen Landesteilen als Guangdong. Die WHO gibt Reisenden und Fluglinien Verhaltensratschläge und empfiehlt Untersuchungen an einigen Flughäfen.

28. März 2003: China schließt sich den WHO-Netzwerken an.

29. März 2003: Dr. Carlo Urbani, der als erster WHO-Mitarbeiter den Ausbruch der neuen Krankheit erkannt hatte, stirbt in Thailand an SARS.

30. März 2003: Über Tausende von Einwohnern Torontos wird die häusliche Absonderung verhängt. In Hongkong sind 213 Bewohner des Wohnblocks Amoy Gardens an SARS erkrankt.

1. April 2003: Die hohe und weiter steigende Zahl von Fällen in Amoy Gardens zeigt, daß sich SARS über die Krankenhäuser hinaus ausgebreitet hat und zu sekundären wie auch tertiären Übertragungen führt.

Epidemiologen der WHO stellen fest, daß seit dem 19. März neun Einwohner Pekings, Taiwans und Singapurs im Anschluß an Geschäftsreisen nach Hongkong an SARS erkrankt sind.

2. April 2003: Die WHO empfiehlt, daß Reisen nach Hongkong und Guangdong außer in unabdingbaren Fällen verschoben werden sollten. Dies ist die stärkste Reisewarnung in der 55jährigen Geschichte der WHO.

Die chinesischen Behörden melden 361 neue SARS-Fälle für Guangdong im Laufe des März. Die chinesische Regierung gibt dem WHO-Team die Genehmigung zur sofortigen Reise nach Guangdong.

3. April 2003: Das WHO-Team trifft in Guangdong ein und beginnt sofort mit der Arbeit. In den folgenden Tagen besucht es die Städte Foshan, wo der erste bekannte Fall im November 2002 gemeldet wurde, und Guangzhou. Alle Wünsche zum Besuch von Einrichtungen und Gesprächen mit Mitarbeitern werden bereitwillig erfüllt. Der Gesundheitsminister Chinas äußert sich im Fernsehen zu SARS.

4. April 2003: China beginnt mit der täglichen landesweiten elektronischen Fallmeldung nach Provinz.

Untersuchungen in Singapur ergeben 94 SARS-Fälle ausgehend von einem Indexfall, der im Hotel Metropol gewohnt hatte.

6. April 2003: Ein 53jähriger finnischer Mitarbeiter der Internationalen Arbeitsorganisation ILO stirbt in einem Pekinger Krankenhaus an SARS. Er war am 15.3. mit dem bereits erwähnten Flug aus Hongkong nach Peking gereist. Insgesamt haben sich auf diesem Flug 22 Passagiere und zwei Stewardessen infiziert.

7. April 2003: Laut einer Meldung der WHO erweist sich die Entwicklung eines diagnostischen Testverfahrens als schwieriger als erhofft.

Ein führender Wirtschaftsfachmann schätzt den weltweiten Schaden durch SARS auf ca. 30 Milliarden US\$.

8. April 2003: In Singapur wird ein 64jähriger Gemüsehändler notfallmäßig eingewiesen, jedoch erst zwölf Stunden später isoliert, nachdem er SARS-verdächtige Symptome entwickelt.

Kumulativ sind weltweit 2671 Fälle mit 103 Todesfällen aus 17 Ländern gemeldet.

9. April 2003: Der vorläufige Bericht des WHO-Teams in China wird dem Gesundheitsminister vorgelegt. Darin wird bestätigt, daß das Gesundheitswesen in Guangdong den Ausbruch insgesamt gut gehandhabt hat, jedoch die Sorge geäußert über die Fähigkeit anderer Provinzen dazu. Außerdem ist das Team besorgt über die Lage in Peking, wo nur ein Teil der Krankenhäuser täglich SARS-Fälle melden, Fälle in Militärkrankenhäusern offen-

sichtlich gar nicht erfaßt werden, die Ermittlung von Kontaktpersonen nicht gut funktioniert und Gerüchten nicht von offizieller Seite nachgegangen wird.

11. April 2003: Erster wahrscheinlicher SARS-Fall aus Südafrika gemeldet. Mittlerweile sind Fälle aus 19 Ländern auf vier Kontinenten gemeldet.

16. April 2003: Genau einen Monat nach seiner Gründung gibt das WHO-Labornetzwerk die Identifizierung der Ursache von SARS bekannt: ein gänzlich neues Coronavirus, welches keinem der bekannten humanen oder tierischen Coronaviren entspricht.

Das WHO-Team in Peking, welches nunmehr Militäreinrichtungen besuchen, aber die Erkenntnisse nicht veröffentlichten darf, schätzt die Fallzahl in Peking auf 100 bis 200. Demgegenüber stehen 37 offiziell gemeldete Fälle.

17. April 2003: Der SARS-bedingte Schaden für die Staaten des Fernen Ostens wird auf bis zu 15 Milliarden US\$ geschätzt. In Hongkong ist der Einzelhandelsverkauf seit Mitte März um 50% zurückgegangen und die Zahl der Besucher vom chinesischen Festland um 75% bis 80%.

18. April 2003: Eine gründliche Untersuchung des Ausbruchs in Amoy Gardens macht eine Übertragung über Abwässer wahrscheinlich. Zwei Drittel der Betroffenen – gegenüber um die 5% in anderen Ausbrüchen – entwickelte Durchfälle.

20. April 2003: Die Pekinger Behörden melden 339 SARS-Fälle und steigern so die Gesamtzahl für China auf 1959. Der normalerweise einwöchige Maifeiertag soll verkürzt werden, um das Verschleppungsrisiko durch Reisende zu verringern. Der Bürgermeister von Peking und der Gesundheitsminister, die der Bedrohung durch SARS eine zu geringe Bedeutung zugemessen hatten, werden abgelöst.

23. April 2003: Peking schließt die Schulen für zwei Wochen. China meldet 2305 wahrscheinliche SARS-Fälle, davon 693 in Peking, und 106 Todesfälle.

In Singapur werden jetzt 22 Fälle mit einem Gemüsegroßmarkt in Verbindung gebracht und auf den oben erwähnten Händler zurückgeführt.

Die WHO gibt Reisewarnungen heraus für Peking, die chinesische Provinz Shanxi sowie für Toronto. Insgesamt sind jetzt 4288 Fälle gemeldet.

28. April 2003: Vietnam wird als erstes von der Liste der Länder mit lokaler Übertragung gestrichen und gilt als Beispiel einer gelungenen Eindämmung. Weltweit sind über 5000 Fälle gemeldet.

30. April 2003: Die Reisewarnung für Toronto wird aufgehoben. China hat mit 3460 Fällen jetzt mehr als der Rest der Welt zusammengekommen.

3. Mai 2003: Die WHO entsendet ein Team nach Taiwan, von wo 100 Verdachtsfälle gemeldet sind.

7. Mai 2003: Nach Schätzungen der WHO beträgt die Letalität von SARS, je nach Altersgruppe, zwischen 0% und 50%, im Schnitt etwa 15%.

8. Mai 2003: Reisewarnungen werden verhängt über

die Provinzen Tianjin und Innere Mongolei in China sowie über Taipei, Taiwan.

13. Mai 2003: Die Ausbrüche in den als erste betroffenen Ländern kommen anscheinend allmählich unter Kontrolle; dies zeigt, daß SARS prinzipiell erfolgreich bekämpft werden kann.

17. Mai 2003: Eine von der WHO einberufene Konsultation zur Epidemiologie von SARS beendet ihre Arbeit. Sie bestätigt den Wert der von der WHO vorgeschlagenen Maßnahmen, darunter die frühe Identifizierung und Isolierung von Patienten, energische Ermittlung von Kontaktpersonen und deren Absonderung sowie Öffentlichkeitsarbeit, um eine rasche Meldung von Verdachtsfällen zu erreichen.

22. Mai 2003: In Toronto tritt ein erneutes Krankenhaus-Cluster mit fünf Fällen auf. Die weltweite kumulative Fallzahl übersteigt jetzt 8000.

23. Mai 2003: Die Reisewarnungen für Hongkong und Guangdong werden aufgehoben.

Forscher melden den Nachweis eines SARS-ähnlichen Virus bei Zibetkatzen (Larvenrollern) und einem Marderhund auf einem Markt in Guangdong. Wildtiere werden in Südchina gerne und viel verzehrt.

26. Mai 2003: Toronto wird erneut auf die Liste der Gebiete mit lokaler Übertragung gesetzt.

31. Mai 2003: Singapur wird von dieser Liste gestrichen.

3. Juni 2003: Die Zahl der neu gemeldeten Fälle in China sinkt auf etwas über zwei pro Woche.

17. Juni 2003: Eine internationale Konferenz zu SARS wird in Kuala Lumpur, Malaysia, eröffnet.

24. Juni 2003: Die Reisewarnung wird als letztes für Peking aufgehoben.

5. Juli 2003: Nach Toronto am 2.7. wird Taiwan als letztes Gebiet von der Liste der Gebiete mit lokaler Übertragung gestrichen. Somit gelten alle bekannten Mensch-zu-Mensch-Übertragungsketten als unterbrochen.

25. August 2003: Nach gründlicher Untersuchung kommt die WHO zu dem Schluß, daß ein Ausbruch einer milden Atemwegsinfektion in einem Altenheim im kanadischen Vancouver, der Mitte August fast 150 Personen betraf, nicht auf SARS zurückzuführen ist. Zunächst war wegen verschiedener positiver Testergebnisse der Verdacht auf ein-möglicherweise durch Mutation attenuiertes-SARS-Coronavirus aufgekommen. Diese Episode verdeutlicht erneut die dringende Notwendigkeit, weiter an der Verbesserung der virologischen Nachweismethoden zu arbeiten.

2. September 2003: Die WHO gibt Empfehlungen zur Grippeimpfung; es wird befürchtet, daß SARS-möglicherweise in einem saisonalen Muster wie andere Infektionen der Atemwege wieder auftreten könnte, und berücksichtigt die schwierige Abgrenzung von Influenza gegenüber SARS-Fällen.

10. September 2003: Ein 27-jähriger Wissenschaftler wird aufgrund positiver Testergebnisse als isolierter SARS-Fall bestätigt. Vermutlich handelt es sich um den ersten Fall einer im Labor erworbenen Infektion. Wegen

der prompt durchgeführten Isolierung wird nicht mit einer Weiterverbreitung gerechnet.

22. Oktober 2003: Das SARS Scientific Research Advisory Committee der WHO beendet sein erstes Treffen in Genf. Es werden Empfehlungen zur rechtzeitigen Erkennung von SARS-Verdachtsfällen, zum diagnostischen Vorgehen etc. ausgesprochen.

17. Dezember 2003: Taiwan meldet einen SARS-Fall. Wie im September in Singapur handelt es sich auch hier um einen Wissenschaftler, der sich im Labor angesteckt hat; offensichtlich wurden Sicherheitsvorkehrungen eklatant mißachtet. Wiederum kommt es nicht zu einer Infektionsausbreitung.

26. Dezember 2003: Das chinesische Gesundheitsministerium informiert die WHO über einen SARS-Fall in der Provinz Guangdong.

5. Januar 2004: Der neueste Fall wird nach etlichen, mehrfach wiederholten Tests offiziell bestätigt. Es handelt sich um einen 32-jährigen Journalisten ohne Laborkontakt. Sein Virusisolat gleicht Isolat von den als Virusreservoir verdächtigten Larvenrollern auf südchinesischen Tiermärkten, und obwohl der Patient keinerlei entsprechende Kontakte berichtet, wurde eine großangelegte Massentötung dieser Tiere begonnen.

Literatur

1. World Health Organization (WHO). Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS): over 100 days into the outbreak. *Wkly Epidemiol Rec* 2003;78:217–20.
2. Breiman, RF, Evans MR, Preiser W, Maguire J, Schnur A, Bekedam H, MacKenzie JS. Role of China in the quest to define and control severe acute respiratory syndrome. *Emerg Infect Dis* 2003;9(9):1037–41.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2003): Update: Outbreak of severe acute respiratory syndrome--worldwide, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2003 Mar 28;52(12):241–6, 248. Erratum in: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003 Apr 4;52(13):284.
4. Rota PA, Oberste MS, Monroe SS, Nix WA, Campagnoli R, Icenogle JP, Penaranda S, Bankamp B, Maher K, Chen MH, Tong S, Tamin A, Lowe L, Frace M, DeRisi JL, Chen Q, Wang D, Erdman DD, Peret TC, Burns C, Ksiazek TG, Rollin PE, Sanchez A, Liffick S, Holloway B, Limor J, McCaustland K, Olsen-Rasmussen M, Fouchier R, Gunther S, Osterhaus AD, Drosten C, Pallansch MA, Anderson LJ, Bellini WJ. Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science* 2003;300:1394–9.
5. Dwosh HA, Hong HH, Austgarden D, Herman S, Schabas R. Identification and containment of an outbreak of SARS in a community hospital. *CMAJ* 2003;168:1415–20.
6. World Health Organization (WHO). Severe acute respiratory syndrome--Singapore, 2003. *Wkly Epidemiol Rec* 2003;78:157–62.
7. Ludwig B, Kraus FB, Allwinn R, Doerr HW, Preiser W. Viral zoonoses—a threat under control? *Intervirology* 2003;46:71–8.
8. World Health Organization (WHO). Chronology of travel recommendations, areas with local transmission. *Wkly Epidemiol Rec* 2003;78:258–9.

9. World Health Organization (WHO). WHO Multicentre Collaborative Networks for Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) diagnosis. *Wkly Epidemiol Rec* 2003;78:121–2.
10. World Health Organization Multicentre Collaborative Network for Severe Acute Respiratory Syndrome Diagnosis. A multicentre collaboration to investigate the cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003;361:1730–3.
11. Peiris JS, Lai ST, Poon LL, Guan Y, Yam LY, Lim W, Nicholls J, Yee WK, Yan WW, Cheung MT, Cheng VC, Chan KH, Tsang DN, Yung RW, Ng TK, Yuen KY. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003;361:1319–25.
12. Drosten C, Gunther S, Preiser W, van der WS, Brodt HR, Becker S, Rabenau H, Panning M, Kolesnikova L, Fouchier RA, Berger A, Burguiere AM, Cinatl J, Eickmann M, Escriou N, Grywna K, Kramme S, Manuguerra JC, Muller S, Rickerts V, Sturmer M, Vieth S, Klenk HD, Osterhaus AD, Schmitz H, Doerr HW. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1967–76.
13. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, Tong S, Urbani C, Comer JA, Lim W, Rollin PE, Dowell SF, Ling AE, Humphrey CD, Shieh WJ, Guarner J, Paddock CD, Rota P, Fields B, DeRisi J, Yang JY, Cox N, Hughes JM, LeDuc JW, Bellini WJ, Anderson LJ. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1953–66.
14. Fouchier RA, Kuiken T, Schutten M, van Amerongen G, van Doornum GJ, van den Hoogen BG, Peiris M, Lim W, Stohr K, Osterhaus AD. Aetiology: Koch's postulates fulfilled for SARS virus. *Nature* 2003;423:240.
15. Kuiken T, Fouchier RA, Schutten M, Rimmelzwaan GF, van Amerongen G, van Riel D, Laman JD, de Jong T, van Doornum G, Lim W, Ling AE, Chan PK, Tam JS, Zambon MC, Gopal R, Drosten C, van der WS, Escriou N, Manuguerra JC, Stohr K, Peiris JS, Osterhaus AD. Newly discovered coronavirus as the primary cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003;362:263–70.
16. Rickerts V, Wolf T, Rottmann C, Preiser W, Drosten C, Jakobi V, Leong HN, Brodt HR. Clinical presentation and management of the severe acute respiratory syndrome (SARS). *Dtsch Med Wochenschr* 2003;128:1109–14.
17. Drosten C, Preiser W, Günther S, Schmitz H, Doerr HW. Severe acute respiratory syndrome: identification of the etiological agent. *Trends Mol Med* 2003;9:325–7.
18. Holmes KV. SARS coronavirus: a new challenge for prevention and therapy. *J Clin Invest* 2003;111:1605–9.
19. Marra MA, Jones SJ, Astell CR, Holt RA, Brooks-Wilson A, Butterfield YS, Khattri J, Asano JK, Barber SA, Chan SY, Cloutier A, Coughlin SM, Freeman D, Girn N, Griffith OL, Leach SR, Mayo M, McDonald H, Montgomery SB, Pandoh PK, Petrescu AS, Robertson AG, Schein JE, Siddiqui A, Smailus DE, Stott JM, Yang GS, Plummer F, Andonov A, Artsob H, Bastien N, Bernard K, Booth TF, Bowness D, Czub M, Drebot M, Fernando L, Flick R, Garbutt M, Gray M, Grolla A, Jones S, Feldmann H, Meyers A, Kabani A, Li Y, Normand S, Stroher U, Tipples GA, Tyler S, Vogrig R, Ward D, Watson B, Brunham RC, Kraiden M, Petric M, Skowronski DM, Upton C, Roper RL. The Genome sequence of the SARS-associated coronavirus. *Science* 2003;300:1399–1404.
20. Snijder EJ, Bredenbeek PJ, Dobbe JC, Thiel V, Ziebuhr J, Poon LL, Guan Y, Rozanov M, Spaan WJ, Gorbalenya AE. Unique and Conserved Features of Genome and Proteome of SARS-coronavirus, an Early Split-off From the Coronavirus Group 2 Lineage. *J Mol Biol* 2003;331(5):991–1004.
21. Ruan YJ, Wei CL, Ee AL, Vega VB, Thoreau H, Su ST, Chia JM, Ng P, Chiu KP, Lim L, Zhang T, Peng CK, Lin EO, Lee NM, Yee SL, Ng LF, Chee RE, Stanton LW, Long PM, Liu ET. Comparative full-length genome sequence analysis of 14 SARS coronavirus isolates and common mutations associated with putative origins of infection. *Lancet* 2003;361:1779–85.
22. Tsui SK, Chim SS, Lo YM; Chinese University of Hong Kong Molecular SARS Research Group. Coronavirus genomic-sequence variations and the epidemiology of the severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;349:187–8.
23. Guan Y, Zheng BJ, He YQ, Liu XL, Zhuang ZX, Cheung CL, Luo SW, Li PH, Zhang LJ, Guan YJ, Butt KM, Wong KL, Chan KW, Lim W, Shortridge KF, Yuen KY, Peiris JSM, Poon LLM. Isolation and Characterization of Viruses Related to the SARS Coronavirus from Animals in Southern China. www.sciencexpress.org / Published online 4 September 2003;10.1126/science.1087139.
24. Thiel V, Ivanov KA, Putics A, Hertzog T, Schelle B, Bayer S, Weissbrich B, Snijder EJ, Rabenau H, Doerr HW, Gorbalenya AE, Ziebuhr J. Mechanisms and enzymes involved in SARS coronavirus genome expression. *J Gen Virol* 2003;84:2305–15.
25. Cyranoski D, Abbott A. Virus detectives seek source of SARS in China's wild animals. *Nature* 2003;423:67.
26. Normile D, Enserink M. SARS in China. Tracking the roots of a killer. *Science* 2003;301:297–9.
27. Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, Rachlis AR, Rose DB, Dwosh HA, Walmsley SL, Mazzulli T, Avendano M, Derkach P, Ephtimios IE, Kitai I, Mederski BD, Shadowitz SB, Gold WL, Hawryluck LA, Rea E, Chenkin JS, Cescon DW, Poutanen SM, Detsky AS. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA* 2003;289:2801–9.
28. Lee N, Hui D, Wu A, Chan P, Cameron P, Joynt GM, Ahuja A, Yung MY, Leung CB, To KF, Lui SF, Szeto CC, Chung S, Sung JJ. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003;348:1986–94.
29. Tsang KW, Ho PL, Ooi GC, Yee WK, Wang T, Chan-Yeung M, Lam WK, Seto WH, Yam LY, Cheung TM, Wong PC, Lam B, Ip MS, Chan J, Yuen KY, Lai KN. A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2000;348:1977–85.
30. Donnelly CA, Ghani AC, Leung GM, Hedley AJ, Fraser C, Riley S, Abu-Raddad LJ, Ho LM, Thach TQ, Chau P, Chan KP, Lam TH, Tse LY, Tsang T, Liu SH, Kong JH, Lau EM, Ferguson NM, Anderson RM. Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Lancet* 2003;361:1761–6.
31. Hon KL, Leung CW, Cheng WT, Chan PK, Chu WC, Kwan YW, Li AM, Fong NC, Ng PC, Chiu MC, Li CK, Tam JS, Fok TF. Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children. *Lancet* 2003;361:1701–3.
32. Seto WH, Tsang D, Yung RW, Ching TY, Ng TK, Ho M, Ho LM, Peiris JS. Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Lancet* 2003;361:1519–20.
33. Hong Kong Department of Health. Outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) at Amoy Gardens,

- Kowloon Bay, Hong Kong. Main findings of the investigation. Published online 17 April 2003. http://www.info.gov.hk/info/ap/pdf/amoy_e.pdf
34. WHO Environmental Health Team: Report on Amoy Gardens. World Health Organization Regional Office for the Western Pacific. 16 May 2003. Available at <http://www.info.gov.hk/info/ap/who-amoye.pdf>.
 35. Ng SKC. Possible role of an animal vector in the SARS outbreak at Amoy Gardens. *Lancet* 2003;362:570–2.
 36. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, Chan KS, Hung IF, Poon LL, Law KI, Tang BS, Hon TY, Chan CS, Chan KH, Ng JS, Zheng BJ, Ng WL, Lai RW, Guan Y, Yuen KY. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003;361:1767–72.
 37. Kaiser L, Deffernez C, Thomas Y, Koch D, Spicher V, Uckay I, Schultze D, Siegl G, Matter H, Wunderli W. Viral aetiology of acute respiratory illnesses in patients with a suspicion of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2003;133:400–1.
 38. Modrow, S., Falke, D., Truyen, U.: *Molekulare Virologie. Eine Einführung für Biologen und Mediziner*. 2. Aufl. Heidelberg, Berlin: Spektrum Akademischer Verlag, 2003.
 39. Hazelton PR, Gelderblom HR. Electron microscopy for rapid diagnosis of infectious agents in emergent situations. *Emerg Infect Dis* 2003;9:294–303.
 40. McIntosh K. The SARS coronavirus: rapid diagnostics in the limelight. *Clin Chem* 2003;49:953–5.
 41. Poon LL, Wong OK, Chan KH, Luk W, Yuen KY, Peiris JS, Guan Y. Rapid diagnosis of a coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome (SARS). *Clin Chem* 2003 Jun;49(6 Pt 1):953–5. Erratum in: *Clin Chem* 2003;49(7):1234.
 42. So LK, Lau AC, Yam LY, Cheung TM, Poon E, Yung RW, Yuen KY. Development of a standard treatment protocol for severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003;361:1615–7.
 43. Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, Chandra P, Rabenau H, Doerr HW. Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus. *Lancet* 2003b;361:2045–6.
 44. Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, Chandra P, Rabenau H, Doerr HW. Treatment of SARS with human interferons. *Lancet* 2003a;362:293–4.
 45. Anand K, Ziebuhr J, Wadhwani P, Mesters JR, Hilgenfeld R. Coronavirus Main Proteinase (3CLpro) Structure: Basis for Design of Anti-SARS Drugs. *Science* 2003;300:1763–7.
 46. Koren G, King S, Knowles S, Phillips E. Ribavirin in the treatment of SARS: a new trick for an old drug? *Can Med Assoc J* 2003;168:1289–92.
 47. Zhao Z, Zhang F, Xu M, Huang K, Zhong W, Cai W, Yin Z, Huang S, Deng Z, Wei M, Xiong J, Hawkey PM. Description and clinical treatment of an early outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangzhou, PR China. *J. Med. Microbiol* 2003;52:715–20.
 48. Wong VW, Dai D, Wu AK, Sung JJ. Treatment of severe acute respiratory syndrome with convalescent plasma. *Hong Kong Med J* 2003;9:199–201.
 49. Sizun J, Yu MW, Talbot PJ. Survival of human coronaviruses 229E and OC43 in suspension and after drying on surfaces: a possible source of hospital-acquired infections. *J Hosp Infect* 2000;46:55–60.