

# Die Bedeutung von Coronaviren

## Das Beispiel SARS

**B**islang waren Coronaviren bei Menschen vorwiegend als Erreger von grip-palen Infekten und als harmlose Darm-bewohner bekannt. Die Coronavirus-Epi-demie, die zum Jahresende 2002 von Süd-china ausging, hat gezeigt, dass es hoch-pathogene Coronaviren nicht nur beim Tier, sondern auch bei Menschen gibt, die sich schnell durch Interkontinentalflüge weltweit ausbreiten können.

### Coronaviren

Coronaviren sind 1937 zuerst bei Vögeln und erst ca. 30 Jahre später auch beim Menschen [1] nachgewiesen worden. Die menschenpathogenen Stämme sollen nach älteren Studien für 30% aller leichten grippeartigen Erkrankungen in der Bevölkerung verantwortlich sein [2]. Im Vergleich zu RS- (Respiratory-Syncytial) Virusinfektionen treten Coronavirus-In-fektionen beim Menschen jedenfalls sel-ten auf [3]. Bei immunsupprimierten Per-sonen ließen sich diese Viren elektronen-optisch häufig im Stuhl nachweisen, ohne dass sie in Verbindung mit ernsteren Symptomen gebracht werden konnten [4]. Deshalb wurde dieser Virusfamilie zumindest im humanmedizinischen Be-reich bis vor kurzem keine allzu große Beachtung geschenkt. Im veterinärmedi-zinischen Bereich spielen Coronaviren eine große Rolle. Hier rufen sie bei ver-schiedenen Säugern (Serogruppen 1 und 2) schwere Gastroenteritiden/Diarrhöen (Schwein/Rind), Hepatitiden (Maus) und Peritonitiden (Katzen) hervor. Bei Vögeln

lösen Coronaviren der Gruppe 3 Bron-chitiden aus. Es besteht also eine hohe Affinität der Coronaviren zu Epithelzel-len des Respirations- und des Gastroin-testinaltraktes. Einige Stämme befallen auch Leber- und Nervenzellen. Vor eini-gen Jahren wurde beim Schweinevirus ein Tropismenwechsel mit Beteiligung der Lunge beobachtet, der mit einer ho-hen Letalität einherging [5]. Wegen der großen Bedeutung für die Letalität bei Schweinen, Katzen und Hühnern wurden auch schon Impfstoffe entwickelt [6].

### Virusaufbau und Replikationsmechanismus

Coronaviren erscheinen im Elektronen-mikroskop als polymorphe, kugelförmi-ge Partikel von 60–220 nm Durchmesser und zeigen häufig eine typische fragile Co-rona, deren Untereinheiten (Zacken der Krone) Peplomere genannt werden. Die-se vermitteln die Anheftung an die Wirts-zellen. Das Genom besteht aus einer sehr großen einzelsträngigen Plusstrang-RNA von ca. 30.000 Basen. Nach Einbringen der RNA in Zielzellen kann der Replikase-Enzymkomplex direkt abgelesen werden. Die Minusstrang-RNA dient dann als Ma-trize für weitere genomische RNA. Vom Plusstrang werden auch mehrere un-terschiedlich lange subgenomische Minus-strangkopien abgelesen, deren beide En-den durch einen Translokationsmechani-smus mit den Enden des Gesamtgenoms identisch sind. An den Plusstrangkopi-en dieser Intermediate werden alle weite-

ren viralen Proteine synthetisiert. Insgesamt werden 4 Strukturproteine (3 Gly-koproteine: S, E, M und ein Kapsidprote-in: N) und eine Reihe von Nichtstruktur-proteinen abgelesen. Wie bei den Flavivi-ren, die ebenfalls nur eine einzige Plus-strang-RNA enthalten, sind infizierte Zel-len auch nach Azetonfixierung noch infek-tiös (eigene Beobachtung). Möglicherwei-se erklärt sich hieraus teilweise die hohe Restinfektiosität von Coronaviren in ver-schiedenen Ausscheidungen [6].

### Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV)

Das Auftreten eines neuen humanpatho-genen Coronavirus Ende 2002 in Südchi-na hat das Interesse der gesamten Welt-öffentlichkeit auf sich gezogen. Die Ereig-nisse, die eine weltweite Verbreitung des Virus einleiteten, glichen denen, die bei einer Pestepidemie auf St. Hubert Anfang des 20. Jahrhunderts eine Rolle spielten, wobei allerdings statt der Schiffe heute eher Flugzeuge eine Rolle bei der Ver-breitung spielen. Wie bei dieser Epidemie hat auch SARS Opfer bei Ärzten und Pflegepersonal gefunden [7].

### Die globale Ausbreitung der SARS-Infektion war wohl auf einen einzigen erkrankten Menschen zurückzuführen

Der genaue Ablauf der Ausbreitung von SARS wurde bald nach dem Ende der Epidemie im Mai 2003 recherchiert. So

hat das neue Coronavirus wahrscheinlich bereits im November 2002 den ersten Krankheitsfall in der Stadt Fushan in der Provinz Guangdong (Kanton) verursacht. Von dort wurde die Infektion oh-

ne Kenntnis der Weltöffentlichkeit durch Reisende bis nach Peking weitergetragen, wo schließlich über 2.500 Fälle gezählt wurden. Die globale Ausbreitung ist wohl auf einen einzigen Menschen mit einer schweren Virus pneumoniae zurückzuführen. Ein Nephrologe hatte sich in einem Krankenhaus in Guangzhou (Guangdong Provinz) angesteckt, wo insgesamt 28 Personen des medizinischen Personals von einer Indexperson infiziert worden waren. Am 21.2.03 reiste der Nephrologe noch am 5. Krankheitstag nach Hongkong [8,9]. Während er mit einer Lungenentzündung im Hotel M. in Hongkong weilte, infizierte er durch nicht näher geklärte Umstände (Hochzeitsfeier?) auf seiner Hoteletage

eine größere Zahl von Personen aus Hongkong, weiter ein Ehepaar, das nach Toronto (Kanada) [10] zurückkehrte, einen Geschäftsmann, der nach Hanoi (Vietnam) reiste, sowie 3 Personen, die nach Singapur flogen. Schließlich waren zwischen 5.000 und 8.000 Personen weltweit infiziert. Der ganz überwiegende Teil stammte allerdings aus China. Erste Berichte an die Weltgesundheitsorganisation (WHO) über ein schweres akutes respiratorisches Syndrom (Severe Acute Respiratory Syndrome: SARS) als neue klinische Entität stammten von Dr. Carlo Urbani, der im März 2003 während seiner Arbeiten in Hanoi, Vietnam, den Begriff geprägt hat. Er selbst erkrankte Mitte März 2003 in Hanoi an SARS und verstarb am 29. März in Bangkok (Thailand).

Tabelle 1

**Initiale Symptome bei 50 gesicherten SARS-Patienten aus Hongkong. (Nach [12])**

Symptome	Anzahl [%]
Fieber	50 (100)
Husten	31 (62)
Myalgien	27 (54)
Heiserkeit	10 (20)

Tabelle 2

**Verdachtsfälle (suspected), wahrscheinliche (probable) und laborbestätigte (laboratory confirmed) Fälle von SARS im Jahr 2003 in verschiedenen Ländern (Daten von den Internetseiten der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) Homepage: [http://www.who.int/csr/sars/country/en/country2003\\_08\\_15.pdf](http://www.who.int/csr/sars/country/en/country2003_08_15.pdf), <http://www.cdc.gov/od/oc/media/sars/cases/html> und eigene Daten)**

Land	Verdachtsfälle	Wahrscheinliche Fälle	Laborbestätigte Fälle
USA	164	19	8
GB	22	8	1
Frankreich	394	5	4
Deutschland	211	9	3
Kanada	?	251	?
China	?	5.013	?

Tabelle 3

**Teilnehmer der ersten WHO-Telefonkonferenz am 17.3.03. Aus Deutschland wurden später noch die Institute für Virologie in Frankfurt und Marburg eingeschlossen**

USA	Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta GA
Großbritannien	Regional Virus Laboratory, Belfast Aberdeen Royal Infirmary, Aberdeen PHLS Central Public Health Laboratory, London
Hongkong	Government Virus Unit, Kowloon, Hongkong Prince of Wales Hospital, The Chinese University of Hong Kong University Pathology Building, Queen Mary Hospital
Singapur	Singapore General Hospital
Niederlande	National Influenza Centre, Rotterdam
Kanada	Health Canada, Winnipeg Health Canada, Ottawa
Deutschland	Bernhard-Nocht-Institut (BNI), Hamburg
Frankreich	Institut Pasteur, Paris
Japan	National Institute of Infectious Disease, Tokio

**Klinisches Bild und Behandlung**

Wegen der häufigen Infektion des medizinischen Personals ließ sich schon bald eine kurze Inkubationszeit von 2 bis maximal 10 Tagen feststellen. Als erste Symptome werden Fieber, Muskel- und Kopfschmerzen angegeben. Respiratorische Beschwerden finden sich häufig erst am dritten bis fünften Krankheitstag, wobei Fieber, trockener Husten und Atemnot im Vordergrund stehen (■ Tabelle 1). In schweren Fällen zeigt die Blutgasanalyse eine Hypoxie. Im Röntgenbild kommt es fortschreitend zu peripheren Infiltrationen. Auffallend oft ist eine starke Erhöhung der Laktatdehydrogenase (LDH) [11, 12]. Man vermutet eine immunologische Komponente; jedenfalls hat sich die massive Gabe von Kortikosteroiden als hilfreich für die Behandlung von SARS-Patienten herausgestellt [9]. Während bei jungen Patienten die Sterblichkeitsraten relativ gering waren (2–5%), fand sich eine hohe Letalität (bis ca. 40%) bei Menschen über 60 Jahren [13].

**Übertragung**

Schon zu Beginn der Epidemie fiel auf, das vor allem Krankenhauspersonal und Krankenhauspatienten (62% aller Fälle in Hongkong, [14]) betroffen waren. Anfangs wurde offenbar die aerogene Ausbreitung der Erreger unterschätzt, und entsprechende Schutzmaßnahmen (Ge-

sichtsmasken) wurden nicht konsequent verwendet. Obwohl das Virus in späteren Stadien der Erkrankung auch in großen Mengen im Stuhl vorkommt, sind fäkal-orale Übertragungen wohl selten, da die schwerkranken Patienten meist hospitalisiert sind und eine ausgeprägte Diarrhöe mit entsprechenden Kontaminationen nicht im Vordergrund steht. Die Hauptinfektionsgefahr geht also vom Respirationstrakt hospitalisierter Patienten aus. Die Schwerkranken im Krankenhaus sind offenbar besonders infektiös (z. B. viele Infektionen in Kanada bei Intubationen).

### ► Die Hauptinfektionsgefahr geht vom Respirationstrakt hospitalisierter Patienten aus

Dies stimmt mit der Beobachtung überein, dass die Patienten in den ersten Krankheitstagen nur niedrige Viruskonzentrationen im Sputum aufweisen und – im Gegensatz zu Influenzapatienten – erst am 5. Tag ein entsprechendes Maximum erreichen [12]. An dem letzten leicht verlaufenden Fall eines chinesischen Reporters im Dezember 2003 hatte sich von ungefähr 100 Kontaktpersonen niemand angesteckt [15], was zum Teil aber auch an der neuen Wachsamkeit der Bevölkerung liegen kann. Auch im Stuhl können die Viren in infektiöser Form über mehrere Wochen ausgeschieden werden. Schließlich kommen mit der weiten Verbreitung des Virus in Forschungs- und Diagnostiklaboratorien auch Laborinfektionen vor. Ein besonders hoher Aerosolschutz (z. B. Kopfmaste mit gefilterter Luftzufuhr) wäre daher wohl bei Arbeiten mit größeren Virusmengen anzuraten.

### Diagnostik und Epidemiologie

Aufgrund der klinischen Daten wurden die Patienten in Verdachtsfälle (suspected) und wahrscheinliche Fälle (probable) eingeteilt [16]. Kriterien für diese Einteilung waren Aufenthalt in Endemiegebieten innerhalb der Inkubationszeit und klinisch schwere Respirationstraktsymptome einschließlich Röntgenbefund. Es ist verständlich, dass viele Menschen, die mit leichten Grippe-symptomen aus Hongkong kamen, schon als suspected geführt

wurden. Erst durch die Möglichkeit, klinische Daten mit einer virologischen Labordiagnostik zu untermauern, zog mehr Klarheit in die Diagnostik ein. Es gibt inzwischen eine neue Definition für die bestätigten Fälle (laboratory confirmed). Diese schließt die Labordiagnose, also einen positiven Virusnachweis üblicherweise mit der RT-PCR oder einen positiven Antikörpertest 4 Wochen nach Krankheitsbeginn mit ein. Antikörper werden vorzugsweise mit der indirekten Immunfluoreszenz nachgewiesen (► Abb. 1). IgM-Antikörper sind nur kurze Zeit früher als die IgG-Antikörper nachweisbar [17]. Bei akut Erkrankten ist der erfolgreiche Nachweis mit sehr empfindlichen RT-PCR-Techniken fast zu 100% möglich, wenn Auswurf am 3.–6. Krankheitstag untersucht wird. Hier können dann hohe virale RNA-Konzentrationen von bis zu 100 Million Molekülen pro Milliliter gefunden werden. Weniger erfolgreich ist der Nachweis im Rachenabstrich. Eher selten wird Virus auch im Serum nachgewiesen [18]. Im Stuhl kommt es zu einer Ausscheidung nach dem 7. Krankheitstag, die über 2 Wochen andauern kann [19]. Die Zahlen der laborbestätigten Fälle liegen insbesondere in den Nicht-Endemiegebieten dramatisch unter denen, die anfänglich aufgrund der klinischen Daten genannt wurden [16] (► Tabelle 2).

Daten über die serologisch bestätigten Fälle liegen für viele Regionen immer noch nicht vor, obwohl sie leicht über Antikörperteste zu erheben wären. So gibt es für China bislang keine genauen Daten darüber, wie viele der klinisch wahrscheinlichen Fälle am Jahresende 2003 wirklich Antikörper entwickelt haben. Natürlich sind auch alle Mortalitätsdaten unzuverlässig, wenn man nur Zahlen der klinisch wahrscheinlichen, nicht aber die der serologisch bestätigten Fälle kennt. Von den 38 in Europa gemeldeten wahrscheinlichen Fällen sind nach Labortestung auf SARS nur 8 antikörperpositive Personen übrig geblieben, von denen einer erst nach seiner Rückreise von Frankreich nach Vietnam erkrankte. Immerhin sind 552 Patienten weltweit an SARS gestorben, in Europa und den USA übrigens keiner. Man kann aber nicht sicher sein, ob wirklich alle verstorbenen Patienten eine Infektion mit SARS-Co-

Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2004 · 47:647–652  
DOI 10.1007/s00103-004-0868-6  
© Springer-Verlag 2004

H. Schmitz · C. Drosten

## Die Bedeutung von Coronaviren. Das Beispiel SARS

### Zusammenfassung

Die Bedeutung der Coronavirus-Infektionen beim Menschen hat sich durch das Auftauchen des SARS-Coronavirus dramatisch erhöht. In dieser Übersicht werden sowohl die epidemiologischen wie auch die klinischen Aspekte dieser neuen Virusinfektion dargestellt. Ausführlich wird auch die Rolle der virologischen Forschung bezüglich Pathogenese, Diagnostik und Therapie abgehandelt. Die jüngsten Infektionen im Dezember 2003 zeigen, dass das Thema SARS uns auch im Jahr 2004 noch weiterhin beschäftigen wird.

### Schlüsselwörter

Coronaviren · SARS

## Relevance of coronaviruses. The SARS example

### Abstract

The emergence of the new SARS coronavirus has shown dramatically the high relevance of human coronavirus infections. This overview presents data of both epidemiological and clinical studies of this new virus infection. Moreover, details of research on the pathogenesis, diagnostics, and therapy are given. The recent infections in December 2003 clearly document that SARS will be a major topic also in 2004.

### Keywords

Coronaviruses · SARS

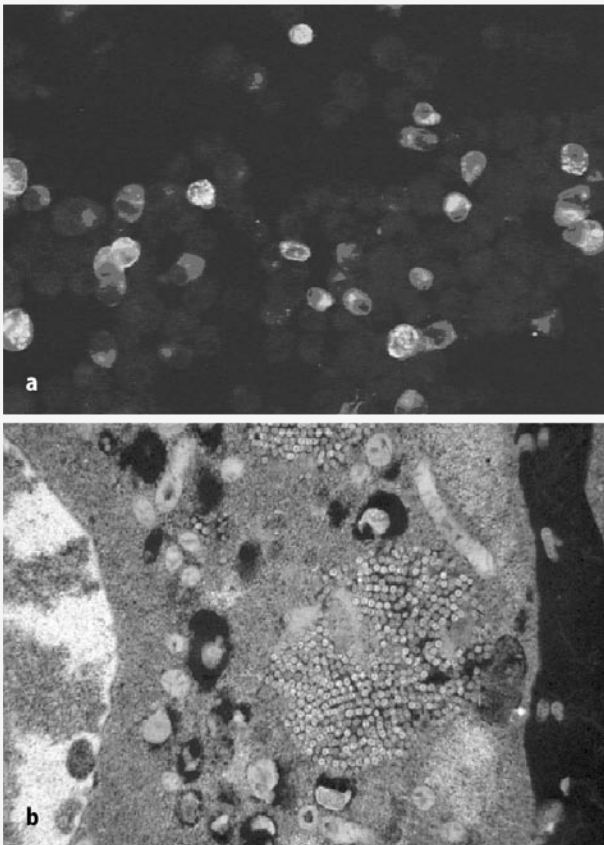


Abb.1 ◀ a Indirekte Immunfluoreszenz von SARS-CoV-infizierten Ver- zellen. b Parakristalline Ablagerung von Corona- virus Kapsiden in Ver- zellen (EM Vergr. 20.000:1)

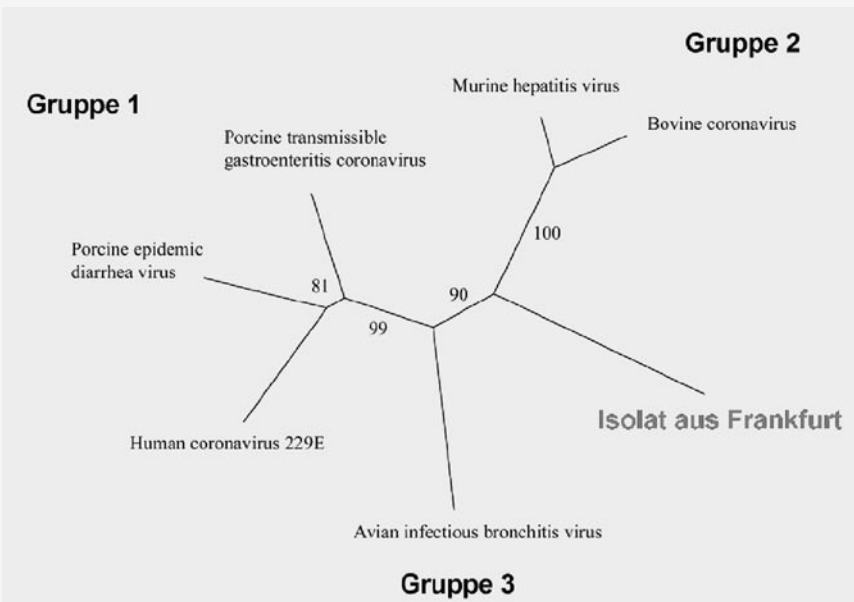


Abb.2 ▲ Phylogene- se der Coronaviren und Einteilung in Gruppen, basierend auf einem der ursprünglich gefundenen Fragmente des SARS-CoV Replikasekomplex-Gens [24]. Das Isolat aus Frankfurt stellt eine eigenständige Gruppe dar, die am nächsten mit Gruppe 2 verwandt ist

ornavirus aufgewiesen haben. Bei den wahrscheinlichen Fällen, die überlebten, muss die anfänglich genannte Zahl von ca. 8.000 aber sicherlich halbiert werden, wenn man die heutigen Kriterien anlegt. Die Identifizierung des Virus und die da-

mit verbundene Möglichkeit einer virologischen Diagnostik werden also die Zahlen über das Ausmaß der Epidemie und über die Todesraten nachhaltig verändern. Immerhin lassen aber die Vergleiche von klinischen und serologischen Da-

ten des Pflegepersonals aus Singapur vermuten, dass die meisten infizierten Personen auch schwer erkrankten [20].

### Identifizierung des Virus

Als die Daten von Dr. Urbani aus Vietnam zur WHO gelangten, wurde durch diese eine Reihe von Laboratorien eingeschaltet, um den Krankheitserreger zu identifizieren. Da man aufgrund der klinischen Symptomatik von einem Influenza-ähnlichen Virus ausging und auch über Hinweise auf eine Influenzavirusinfektion bei Patienten mit SARS-ähnlichen Symptomen berichtet wurde, handelte es sich zunächst um Labore, die sich mit der Epidemiologie und Diagnostik von Influenzaviren beschäftigten. Schon Anfang März 2003 stellte sich jedoch heraus, dass eine Influenzavirusinfektion wegen der vielen negativen Befunde in den Blut- und Sputumproben der Patienten ausgeschlossen werden konnte. Eine Virusinfektion lag aber wegen des Nicht-Ansprechens auf Antibiotika nahe. Wie in Tabelle 3 aufgelistet, wurden nun auch Laboratorien einbezogen, die sich mit der Diagnostik exotischer Virusinfektionen befassen. Diese Laboratorien wurden in einer ersten Telefonkonferenz der WHO zusammengeschaltet [16].

Am 15.3.03 wurde ein Arzt aus Singapur mit seiner Frau und dessen Schwiegermutter in das Universitätskrankenhaus in Frankfurt am Main eingeliefert. Mit großer Wahrscheinlichkeit handelte es sich um SARS-Patienten. Über das WHO-Netzwerk wurden in weiteren Konferenzen Ausschlussdiagnosen erstellt. In den umfangreichen Untersuchungen der Virologie des Bernhard-Nocht-Institutes konnten Infektionen mit hämorrhagischen Fiebertoren und mit Flavivirus ausgeschlossen werden. Im Elektronenmikroskop wurden im Patientensputum Viruspartikel gefunden, die man zuerst für Parainfluenzaviren hielt [10]. Auch Chlamydien sollten eine Rolle spielen [21]. Allerdings konnten andere Laboratorien diese Daten nicht bestätigen [19]. In der Virologie in Frankfurt am Main gab es Hinweise darauf, dass sich in Gewebekulturen (Verzellen), die mit dem Patientenmaterial beimpft worden waren, ein zytopathischer Effekt einstellte. Der Ge-

webekulturüberstand wurde nach Hamburg übermittelt und dort mit einer Random-Priming-Methode auf das Vorhandensein von viraler RNA untersucht. Dabei zeigte sich, dass 2 Sequenzen amplifiziert werden konnten, die eine geringe, aber doch eindeutige Homologie zum Replikase-Genkomplex von tierischen Coronaviren aufwiesen. Aufgrund der Sequenzdaten konnte es sich um ein neues, bis dahin unbekanntes Coronavirus handeln (■ Abb. 2) [19]. Zeitgleich wurden ähnliche PCR-Befunde auch von einer Gruppe in Hongkong erhoben [22], und Forscher der CDC fotografierten Coronavirus-ähnliche Partikel im Elektronenmikroskop [23]. Mit den Primern, die in Hamburg an die Sequenz des neuen Virus angepasst und dann weltweit zur Verfügung gestellt wurden, zeichnete sich bald ab, dass bei praktisch allen akuten, schwer erkrankten Patienten in Hongkong und in Vietnam Coronavirus-RNA vorhanden war [24]. In Immunfluoreszenztesten konnten auch bald bei Rekonvaleszenten Antikörper gegen das neue Coronavirus nachgewiesen werden (■ Abb. 1a). Schließlich kam es nach Infektion mit dem SARS-CoV auch in Makaken zu Erkrankungen, sodass ein Tiermodell entwickelt werden konnte [25].

## Sequenzanalysen

Schon wenige Wochen nach Isolierung des SARS-CoV waren die 30.000 Basen des viralen Genoms sequenziert [26, 27, 28]. Diese Ergebnisse bestätigten die ersten Sequenzdaten, die bereits gezeigt hatten, dass es sich um ein neues Coronavirus handeln musste. Es wurde daher in eine vorläufige Gruppe 4 der Familie *Coronaviridae* eingeordnet (■ Abb. 2). Dem SARS-CoV fehlt im Vergleich zu anderen Coronaviren der Gruppe 2 ein Hämagglutininesterase-Gen sowie eine der beiden papainähnlichen Proteasen. Die Hauptprotease ist jedoch auch hier ein Chymotrypsin-ähnliches Enzym, das möglicherweise einen guten Angriffspunkt für eine antivirale Therapie darstellt [29, 30]. Schließlich wurde auch das Gen für das Spike-Protein kloniert und der dazu passende Zellrezeptor identifiziert [31]. Bei der Analyse verschiedener SARS-CoV-Isolate aus Menschen zeigten sich bislang

2 Genotypen, wobei bei allen Patienten, die in Verbindung mit den Ausbruch im Hotel M. in Hongkong standen, ein übereinstimmender Genotyp vorlag.

## Tierreservoir

Schon die ersten serologischen Befunde zeigten, dass bei Deutschen, die nicht in Südostasien gewesen waren, keine Antikörper gegen SARS-CoV vorkommen. Daher war anzunehmen, dass das Virus nicht weltweit verbreitet sein konnte. Wegen des Vorkommens von anderen Coronaviren in Tieren wurde vermutet, dass bestimmte Tiere in der Guangdong-Provinz die eigentlichen Wirte des SARS-CoV sein könnten und dass das Virus nur gelegentlich auf den Menschen übertragen werden würde.

## ➤ SARS-CoV-ähnliche Sequenzen wurden in einer Reihe von Wildtieren gefunden

Möglicherweise stand das Tier auf den vielfältigen Speisezetteln in Südchina. Dafür sprach auch ein im Vergleich zur Normalbevölkerung in Guangdong erhöhter Anteil von Nahrungshändlern und Küchenpersonal bei den SARS-Erkrankten in Guangdong. Nachdem eine PCR-Nachweismethode in China etabliert worden war, wurden natürlich die verschiedenen Schlachttiere auf den lokalen Märkten untersucht. SARS-CoV-ähnliche Sequenzen wurden in einer Reihe von Wildtieren gefunden, am häufigsten bei Larvenrollern (masked palm civet, *Pagima larvata*, ■ Abb. 3). Das Fleisch dieser Tiere wird in Südchina als Delikatesse verzehrt, deshalb werden die Tiere auch in Gehegen in großer Zahl gezüchtet. Ihre unnatürliche Haltung in Gefangenschaft wird sicher zur Ausbreitung der Infektion in diesen Tieren beitragen. Ende Dezember erkrankte ein 32-jähriger chinesischer Reporter relativ leicht an einer SARS-CoV-Infektion. Die Sequenz seines Virusisolates war nahezu 100%ig mit der Virussequenz, die in Larvenrollern gefunden wurde, identisch. Die Verwandtschaft zu Viren aus den im Frühjahr erkrankten Menschen war hingegen deutlich geringer. Dieser Befund untermauert die Hypothese eines zoonotischen Ursprunges des SARS-CoV. Allerdings hatte der



Abb. 3 ▲ Larvenroller (masked palm civet, *Pagima larvata*)

Reporter keine offensichtlichen Kontakte zu den Tieren, er hatte aber in seiner Wohnung Ratten gefangen [15]

Neben den beiden bisher berichteten Laborinfektionen (Singapur/Taiwan) treten also offenbar auch Neuinfektionen bei Menschen auf, die anderweitig mit dem Virus Kontakt hatten. Immer wieder wird auch über Infektionen von Tieren berichtet, wobei die Käfighaltung die Weitergabe von Tier zu Tier begünstigen dürfte. Es ist zu hoffen, dass der eigentliche Wirt des SARS-CoV, der das Virus auf Tiere wie den Larvenroller und auch auf Menschen überträgt, bald identifiziert wird. Ein sorgfältiger Umgang mit dem aerosolgängigen, hochpathogenen SARS-Coronavirus wäre bei allen Laborarbeiten weltweit wünschenswert.

## Korrespondierender Autor

Prof. Dr. H. Schmitz

Abteilung für Virologie,  
Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin,  
Bernhard-Nocht-Straße 74, 20359 Hamburg  
E-Mail: schmitz@bni-hamburg.de

## Literatur

1. Tyrell D, Bynoe ML (1965) Cultivation of a novel type of common cold virus in organ cultures. *Br Med J* 1:1467–1470
2. Monto AS, Lim SK (1974) The Tecumseh study of respiratory illness. VI. Frequency of and relationship between outbreaks of coronavirus infection. *J Infect Dis* 129:271–276
3. Pitkaranta A et al. (1998) Detection of rhinovirus, respiratory syncytial virus, and coronavirus infections in acute otitis media by reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Pediatrics* 102 (2 Pt 1):291–295
4. Kern P et al. (1985) Detection of coronavirus-like particles in homosexual men with acquired immunodeficiency and related lymphadenopathy syndrome. *Klin Wochenschr* 63:68–72
5. Laude H, Van Reeth K, Pensaert M (1993) Porcine respiratory coronavirus: molecular features and virus-host interactions. *Vet Res* 24(2):125–150

6. Holmes KV (2001) Coronaviruses. In: Fields B (ed) Virology. Lippincott, Raven, New York, pp 1055–1062
7. Lewis S (1998) Arrowsmith. Penguin Books ed. 1925, Harcourt Barce & World, New York
8. Chan-Yeung M, Yu WC (2003) Outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong Special Administrative Region: case report. *Bmj* 326:850–852
9. Zhao Z et al. (2003) Description and clinical treatment of an early outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangzhou, PR China. *J Med Microbiol* 52 (Pt 8):715–720
10. Poutanen SM et al. (2003) Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. *N Engl J Med* 348:1995–2005
11. Hawkey PM, Bhagani S, Gillespie SH (2003) Severe acute respiratory syndrome (SARS): breath-taking progress. *J Med Microbiol* 52 (Pt 8):609–613
12. Peiris JS et al. (2003) Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 361:1767–1772
13. Donnelly CA et al. (2003) Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Lancet* 361:1761–1766
14. Lee N et al. (2003) A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 348:1986–1994
15. WHO (2004) Laboratory confirmation of a SARS case, southern China. *Weekly Epidemiology Record*, Genf, pp 1–12
16. WHO (2003) A multicentre collaboration to investigate the cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 361:1730–1733
17. Li G, Chen X, Xu A (2003) Profile of specific antibodies to the SARS-associated coronavirus. *N Engl J Med* 349:508–509
18. Zhai J et al. (2004) Real-time polymerase chain reaction for detecting SARS. *Coronavirus*, Beijing. *Emerg Inf Dis* 10:300–3003
19. Drosten C et al. (2003) Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 348:1967–1976
20. Ho KY et al. (2004) Mild illness associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus infection: lessons from a prospective seroepidemiologic study of health-care workers in a teaching hospital in Singapore. *J Infect Dis* 189:642–647
21. Enserink M (2003) SARS in China. China's missed chance. *Science* 301:294–296
22. Peiris JS et al. (2003) Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 361:1319–1325
23. Ksiazek TG et al. (2003) A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 348:1953–1966
24. Drosten C et al. (2003) Severe acute respiratory syndrome: identification of the etiological agent. *Trends Mol Med* 9:325–327
25. Fouchier RA et al. (2003) Aetiology: Koch's postulates fulfilled for SARS virus. *Nature* 423:240
26. Ruan YJ et al. (2003) Comparative full-length genome sequence analysis of 14 SARS coronavirus isolates and common mutations associated with putative origins of infection. *Lancet* 361:1779–1785
27. Rota PA et al. (2003) Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science* 300:1394–1399
28. Marra MA et al. (2003) The Genome sequence of the SARS-associated coronavirus. *Science* 300:1399–1404
29. Thiel V et al. (2003) Mechanisms and enzymes involved in SARS coronavirus genome expression. *J Gen Virol* 84 (Pt 9):2305–2315
30. Anand K et al. (2003) Coronavirus main proteinase (3CL-pro) structure: basis for design of anti-SARS drugs. *Science* 300:1763–1767
31. Li W et al. (2003) Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 426:450–454

**A. Grohmann (Hrsg.)  
Karl Höll – Wasser, Nutzung im  
Kreislauf, Hygiene, Analyse und  
Bewertung**

Berlin, New York: Verlag de Gruyter 2002,  
8. Auflage, 956 S., 105 Abb., 124 Tab.,  
(ISBN-3-11-012931-0), 88.00 EUR

„Der Höll“, seit nahezu 60 Jahren ein Standardwerk für alle, die sich mit dem Schutz des Trinkwassers befassen, ist in der 8. Auflage erschienen. Nach dem Tod von Karl Höll 1997 übernahm Andreas Grohmann, ehemaliger Abteilungsleiter Trinkwasser im Umweltbundesamt die Herausgeberschaft.

„Nach wie vor ist das Buch in erster Linie dem Trinkwasser gewidmet (...) Das Buch ist aus der Praxis für die Praxis leicht verständlich geschrieben, um allen Wasserfachleuten, Hygienikern, Technikern, Biologen und Chemikern u.a. die so notwendige Zusammenarbeit zu erleichtern“, schreibt Höll 1970 im Vorwort zur 5. Auflage, und diese Aussage kann auch 30 Jahre später noch als gültig angesehen werden.

Seit der letzten Auflage aus dem Jahr 1986 hat sich in der Wasserwirtschaft vieles getan, das in der Neuauflage berücksichtigt werden musste. So ist zu begrüßen, dass in Zeiten zunehmender Belastungsrisiken für die Ressource Wasser ein Kapitel über die hydrogeologischen Grundlagen aufgenommen wurde. Weiter haben sich die Möglichkeiten und Notwendigkeiten der chemischen und mikrobiologischen Wasseranalyse entwickelt, neue Verfahren, z.B. Immunoassays sind auf den Markt gekommen. Die Zahl der relevanten chemischen und mikrobiologischen Noxen wird größer. Fortzuschreiben waren auch vor allem die Kapitel, die Vorkommen und Wirkungsweise dieser Noxen beschreiben. Dies war vor allem nach der Novelle der Trinkwasserverordnung 2001 erforderlich.

Die Veränderungen und Fortschritte im Bereich Wassergewinnung, -aufbereitung und -untersuchung sind jedoch nicht allein für die nahezu Verdoppelung des Buchumfangs auf 950 Seiten verantwortlich. Bereits der alte „Höll“ wollte Trinkwasser nicht als isoliertes Thema, sondern im Zusammenhang mit Betriebswasser, Badewasser, Flusswasser und Abwasser sehen. Diesem Anspruch fühlt sich auch Grohmann verpflichtet. Er öffnet den Blickwinkel auf nahezu alle wasserwirtschaftlichen Themen. Die Eutrophierung von Seen und ihre Sanierung ist ebenso ein Thema wie die biologische Gewässerklassifikation der

LAWA, die Abwasserreinigung oder die neue Wasserrahmenrichtlinie der EG, wenn auch der Bezug zum Trinkwasser nicht immer klar wird. Anzuerkennen ist auch der Versuch des Herausgebers, neue wasserpolitische Themen, wie z.B. die Liberalisierung und Privatisierung der Wasserversorgung oder die Regenwassernutzung, zu behandeln.

Welche Themen konkret aufgegriffen werden und die Vollständigkeit, in der sie behandelt werden, scheint jedoch stark durch die verantwortlichen Koautoren bestimmt worden zu sein. Nur so erklärt sich, dass die Auswahl zum Teil eine gewisse Beliebigkeit widerspiegelt. So sind z.B. für das Kapitel, das die Biotests behandelt - mit dem etwas unglücklich gewählten Titel „Toxikologie“ – , drei verschiedene Koautoren verantwortlich, die unabhängig voneinander diverse etablierte und – zum Teil aus gutem Grund - nicht etablierte Tests beschreiben, ohne deren Spezifik und Zweckgebundenheit deutlich zu machen.

Für den Insider der Wasserwirtschaft ist die Heterogenität des Buches kein größeres Problem, denn aufgrund des guten Stichwortregisters findet er (fast) alles, wenn auch zum Teil an unerwartetem Ort. Für den, der Orientierung sucht, wie z.B. Studenten, fehlt jedoch eine durchschaubare Systematik und die Hilfestellung, wesentliches von unwesentlichem zu unterscheiden. Es ist verständlich, dass bei einem über 60 Jahre sukzessive anwachsenden und sich erweiternden Buch rund um das Thema Trinkwasser die Gefahr besteht, dass der rote Faden verloren geht. Aber gerade wenn der „Höll“ auch in Zukunft ein Standardwerk bleiben soll, sollte sich der Herausgeber bei der nächsten Auflage zu einem stärkeren Eingreifen entschließen.

*Christiane Markard (Berlin)*