

Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift

101. Jahrgang · Heft 9 · 1. September 1988

Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 101, 293-295 (1988)
© 1988, Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg
ISSN 0005-9366

Vakgroep Infectieziekten en Immunologie, Afdeling Virologie, Faculteit Diergeneeskunde, Rijksuniversiteit Utrecht

Evolution von Viren*

Von M. C. HORZINEK

Eingegangen am 4.7.1988

Jede Erörterung von biologischer Evolution beginnt bei Darwin – so auch diese. Die Schockwirkung der Veröffentlichung des „Origin of Species“ (24. November 1859) lag außer an dem augenfälligen Widerspruch zum Buch Genesis in der beunruhigenden Einsicht, daß Evolution kein vorbestimmtes Endziel kennt, der Mensch demnach nicht die Krone der Schöpfung sein kann. Ein „degenerierter“ Darmparasit ist an seine ökologische Nische genauso gut angepaßt wie die schöne, langbeinige Gazelle. Auch für Viren gilt dies, die das Innere der lebenden Zelle als ihre Nische beanspruchen – außerhalb derselben sind sie nur Molekülkonglomerate. Die Frage, ob Viren leben oder nicht, hat in den dreißiger Jahren die Gemüter erhitzt, wobei der Umstand ihrer Kristallisierbarkeit die Entscheidung nicht gerade erleichterte. Von allen Eigenschaften des Lebendigen besitzen Viren nur die der Vermehrung und diese befähigt sie zur Variation durch Mutation. Werden Erbänderungen bevorteilt und fixiert, so resultiert Evolution. Ich möchte im folgenden zunächst aufzeigen, welche Variationsmöglichkeiten Viren zu Gebote stehen und danach einige Beispiele der Selektion nennen; es sind alles experimentell erhärtete Befunde. Ich möchte jedoch auch einigen Spekulationen Raum geben – sie gehören in eine Diskussion der Evolution.

Zuerst die Variation. Wegen des obligaten Zellparasitismus existieren keine fossilen Befunde, die wir zur Untersuchung der Evolution von Viren heranziehen können; die ältesten nachweisbaren Spuren, die sie hinterlassen haben – Symptome von Erkrankungen – reichen nicht weiter als etwa 2000 Jahre zurück. Dennoch gibt es keine anderen Organismen (ADOLF BUTENANDT nannte sie „Organüle“ oder „Molechismen“), die sich so vorzüglich zum Studium der Entwicklungsgeschichte eignen wie Viren. Der Grund: die Evolution vollzieht sich vor unseren Augen. Jede neue Viruserkrankung ist das sichtbare Ergebnis eines Evolutionsvorgangs. Wir haben erlebt, wie vor zehn Jahren ein Parvovirus „aus dem Nichts“ auftauchte und weltweit Millionen Hunde infizierte. Wir rätseln heute daran herum, wo und wann das AIDS-Virus entstanden ist; niemand wird behaupten wollen, es sei von jeher beim Menschen vorgekommen, man hätte es nur übersehen. Wir gehen davon aus, daß neue „Killerviren“ harmlose Vorfahren hatten – bei anderen Tierarten, in einem anderen Ökosystem. Eine

plötzliche Änderung in ihrem genetischen Programm, eine Mutation in ihrem Genom, der Nukleinsäure macht den ganzen Unterschied. Es gibt eine simple Erklärung dafür, warum die Evolution von Viren sich so viel augenfälliger vollzieht als die von Tieren oder Pflanzen. Ein Virusteilchen kann nach einer Vermehrungsrunde in weniger als 5 Stunden 100.000 Nachkommen produziert haben. Bei einer so hohen Zahl von Nachkommen und einer so schnellen Aufeinanderfolge der Generationen läßt sich Evolution im Zeitraffertempo beobachten. Bevor ein Genetiker dieselbe Anzahl Taufliegen (*Drosophila*) gezüchtet hat, vergehen Monate. Es gibt eine weniger simple, biochemische Erklärung für die schnelle Evolution von Viren. Die meisten Viren besitzen nicht DNS als genetisches Material sondern RNS; der chemische Unterschied ist gering, doch hat er eine entscheidende Konsequenz. Beim Kopieren einer jeden Nukleinsäure während der Virusvermehrung entstehen Fehler, die bei der DNS durch ein besonderes Enzym berichtigt werden können. Dieser Korrekturmechanismus fehlt den RNS-Viren, was zu einer extremen Häufigkeit unberichtigter Mutationen führt.

Einen Eindruck hiervon geben die folgenden Zahlen: während eines Vermehrungszyklus wird eine von ca. 10.000 RNS-Nukleotidbasen mutiert. Man drückt dies aus als Mutationshäufigkeit = 10^{-4} . Das Genom des Virus der transmissiblen Gastroenteritis des Schweines hat eine Länge von 30.000 Basen, wovon nach einer Vermehrungsrunde folglich drei falsche pro Molekül enthalten sein werden. Da jedes Virusteilchen ein RNS-Molekül als Genom enthält, keines jedoch dem anderen gleicht, ist jede RNS-Viruspopulation genotypisch uneinheitlich. Dies widerspricht übrigens der herkömmlichen Definition des Artbegriffs in der Biologie, der sich in der Virologie auch nicht durchsetzen können (‘Quasispecies’). Man hat postuliert, daß die Mutationsfrequenz die Genomgröße bei RNS-Viren begrenzt; die meisten RNS-Virusgenome sind tatsächlich nicht größer als 10 Kilobasen.

Wegen der Häufigkeit von Punktmutationen und der pro Jahr möglichen Vermehrungszyklen eines RNS-Virus sollte man eine viel schnellere Evolution erwarten als sie in der Natur beobachtet wird. Dies hat einen Darwinschen Grund: die meisten Mutanten sind nicht vermehrungsfähig oder sie enthalten Defekte, die sie gegenüber der Restpopulation benachteiligen. Dennoch ließen sich für verschiedene Viren und Gene Divergenzraten zwischen 0,03 % und 2 % pro Jahr errechnen; zum Vergleich sei angeführt,

* Im Auszug vorgetragen bei der Feierlichen Promotion, 24. Juni 1988, Tierärztliche Hochschule Hannover

daß die genetische Divergenzrate im Tierreich auf 1 % pro 1 Million Jahre extrapoliert wurde. Man kann bekanntlich im Laboratorium die genetische Information, die in einem Nukleinsäuremolekül steckt, entschlüsseln, d. h. die Reihenfolge der Nukleotide bestimmen. Das sind zwar langweilige Experimente und die Sequenzen sehen auf den ersten Blick auch nicht sehr attraktiv aus, aber die Resultate übertreffen in ihrer Eindeutigkeit und der Tragweite ihrer Interpretation alles, was bisher in biologischer Forschung möglich war. Glücklicherweise gibt es Computer, welche die Informationsfülle verarbeiten können. Ein Programm übernimmt etwa den Vergleich der Nukleotidsequenzen zweier Viren, lokalisiert Punktmutationen und übersetzt die Information in die Reihenfolge der Aminosäuren in einem Protein. Das wissenschaftliche Ergebnis einer experimentellen Arbeit kann dann z. B. lauten, daß ein Auswechseln der Aminosäure Arginin in Position 114 des Oberflächenproteins gegen Serin aus einem virulenten Virus ein attenuiertes gemacht hat.

Bisher wurde nur von Punktmutationen gesprochen, den zufällig über ein RNS-Molekül gestreuten Änderungen von einzelnen Nukleotidbasen. Es gibt jedoch einen zweiten Mechanismus der Variationen, der das Austauschen ganzer Stücke genetischer Information ermöglicht. Diesen Vorgang nennt man Rekombination, und seine Bedeutung für die Evolution von Viren wurde erstmals an der Grippe, der Infektion mit dem Influenzavirus erhellt. Das Influenzavirusgenom ist im Virusteilchen auf acht Stücke verteilt. Infizieren zwei verschiedene Influenzaviren gleichzeitig dieselbe Zelle, so kann es zu einem Austausch von Genomstücken kommen, aus dem ein neues Virus hervorgeht, das etwa Segmente 1 bis 4 von einem Elter und Segmente 5 bis 8 vom anderen übernommen hat. Die epidemiologisch erfolgreichen Grippeviren enthalten Gene für Enzyme, die ihnen eine schnelle Vermehrung in menschlichen Zellen ermöglichen (Replikasen) und neue – von animalen Influenzaviren her stammende – Oberflächenproteine. Da in der menschlichen Population gegen tierische Influenzaviren gerichtete Antikörper normalerweise nicht vorkommen, haben die Rekombinanten einen Selektionsvorteil, den sie durch schnelle Ausbreitung nutzen. Das 'survival of the fittest' operiert hier im immunologischen Sinne. Weltweite Influenza-Seuchenzüge kommen nicht sehr häufig vor – wenn sie jedoch auftreten, sind sie verheerend; die Pandemien der Jahre 1900, 1918, 1957, 1968 und 1977 sind eindrucksvolle Beispiele viraler Evolution durch Rekombination. Das Hauptreservoir, aus dem immer wieder neue Gene in den Genpool menschlicher Influenzaviren einströmen, ist das Wassergeflügel. Bei Viren mit segmentiertem Genom kann man sich unschwer vorstellen, wie ein Umsortieren von Stücken genetischer Information zu neuem Inhalt führt. In den letzten Jahren hat man gefunden, daß Rekombination ganz allgemein bei RNS-Viren eine evolutionäre Rolle spielt. Für unsere Erörterung ist ein Beispiel interessant, das die Abstammung des *Western equine encephalitis* (WEE) Virus in den USA nachweist. Das WEE Virus gehört zu den Alphaviren, die von Mücken übertragen werden. Viele Alphaviren der westlichen Hemisphäre verursachen Encephalitis, die der Alten Welt eher Fieber, Exantheme und Gelenkschmerzen. Sie haben so exotische Namen wie Sindbis-Virus, Chikungunya-Virus, O'nyong nyong-Virus. Das Genom von Alphaviren ist eine einzelsträngige RNS von ungefähr 12.000 Nukleotiden Länge. Die Sequenzen der Genome mehrerer Alphaviren sind bekannt, und es gibt keinen Zweifel darüber, daß sie durch allmähliche, divergente Evolution von einem gemeinsamen Vorfahren abstammen. In diesem Jahr nun wurde auch das WEE-Virusgenom sequenziert, und ein Vergleich der Nukleotid- und Aminosäuredaten ließ keinen anderen Schluß zu als den, daß das WEE-Virus eine Rekombinante ist. Zwar ließen sich nicht beide an der Rekombination beteiligten „Eltern“viren identifizieren, doch steht fest, daß einer der Partner das *Eastern equine encephalitis* Virus oder ein Vorfahre dessen sein muß. Bei der Suche nach dem zweiten Elter in der Genombibliothek von Alphaviren zeigte sich eine Se-

quenzhomologie mit dem Sindbis-Virus, mit dem das WEE-Virus auch antigen verwandt ist. Nun könnte man postulieren, daß das Sindbis-Virus der zweite Rekombinationspartner ist, doch hätte dies einen Haken – das Sindbis Virus kommt auf allen Kontinenten vor, außer in Amerika. Es gibt jedoch ein Virus in Amerika, das mit dem WEE-Virus nahe verwandt ist; es heißt *Highlands J-Virus*, und sein Verbreitungsgebiet deckt sich mit dem des WEE-Virus. Was evolutionär vielleicht noch wichtiger ist: das *Highlands J* und das WEE Virus werden beide von demselben Vektor übertragen, der Mücke *Culiseta melanura*. Zusammenfassend kann man sich das folgende Szenario vorstellen: eine historische *Culiseta*-Mücke hat sich durch Blutmahlzeiten von virämischen Wirbeltieren nacheinander mit dem WEE-Virus und einem Vorfahren des Sindbis-Virus infiziert. Für die Mücke hat eine solche Infektion keine nachteiligen Folgen, sie bleibt jedoch zeitweiliger Virussträger. Im Darm oder der Speicheldrüse der historischen *Culiseta*-Mücke kam es zur Rekombination und dem teilweisen Sequenzaustausch zwischen beiden Virusgenomen. Die Rekombinante machte weitere evolutionäre Veränderungen durch, als deren Folge das *Highlands J*-Virus und das WEE-Virus entstanden. Das WEE-Virus erwarb *Culex tarsalis* als Vektor und besetzte eine neue geographische Nische – das heutige Verbreitungsgebiet, welches an das der „Eltern“viren angrenzt, es zum Teil überlappt.

Ich habe dieses Beispiel unter anderem gewählt, weil ich glaube, daß den Arthropoden in der Virusevolution eine besondere Bedeutung zukommt. Die Klasse der Insekten allein umfaßt mehr als 1 Million Arten oder 83 % des bekannten Tierreichs. Jede bislang untersuchte Insektenart hat ihr eigenes Virusspektrum. Insekten sind Überträger nahezu aller Pflanzenviren und der meisten animalen Viren. Die typenreichste Familie animaler Viren, die Bunyaviridae, wird in den Tropen ausschließlich von Arthropoden übertragen.

Wenn der Grund für häufigere Rekombinationen in Arthropoden ein eigentlich statistischer ist, nämlich die Optimierung der Doppelinfection einer Zelle, dann sollte man weitere ökologische Nischen finden, wo ähnliche Bedingungen herrschen. Eine solche Nische wäre der Darm. Bei unseren Haustieren ist das Darmrohr eine meterlange Gewebekultur, in der Zellen verschiedener Differenzierungsstadien in einer idealen Geometrie angeordnet sind. Die Infektion von Enterozyten kann mit einer Geschwindigkeit um sich greifen, die mit der des Vorschubs des Speisebreies identisch ist. Andererseits kommen auch subakute enterale Infektionen vor, so daß alle Voraussetzungen für Rekombination da sind. Die Typenvielfalt enteraler Viren mag davon Zeugnis geben. Ein unfreiwilliges Menschenexperiment hat den Nachweis der Rekombinationsmöglichkeit im Darm erbracht: Kinder, die gleichzeitig alle drei Poliovirustypen in hoher Dosierung als Schluckimpfung erhielten, schieden außer Mutanten auch intramolekulare Rekombinanten aus.

Wir haben uns in Utrecht seit etwa zehn Jahren vor allem der Coronaviren angenommen, die so wichtige Erkrankungen verursachen wie die infektiöse Bronchitis des Huhnes, die transmissible Gastroenteritis des Schweines und die infektiöse Peritonitis der Katze. Coronaviren sind sehr einfach aufgebaut, sie enthalten nur drei Proteine, von denen uns das der Oberflächenstacheln, der Peplomen, am wichtigsten erschien. Dort befinden sich nämlich die antigenen Determinanten, die eine schützende Immunantwort beim Wirt hervorrufen. Die feline infektiöse Peritonitis ist wahrscheinlich eine neue Erkrankung; sie ist vor 1965 nicht konstatiert worden, was bei der charakteristischen Klinik und Pathologie nur bedeuten kann, daß sie nicht oder nicht häufig vorkam. Das FIP-Virus ist mit dem TGE-Virus des Schweines antigenetisch so nahe verwandt, daß man die beiden mit Hilfe klassischer serologischer Methoden nicht unterscheiden kann. Wenn man das Katzensvirus Ferkeln eingibt, erkranken diese an Durchfall, das TGE-Virus verursacht bei der Katze jedoch keine Peritonitis. Ein evolutionärer Zusammenhang liegt vor der Hand.

Worin unterscheiden sich beide Viren also? Wie sind sie miteinander verwandt?

Diese Fragen können wir heute beantworten, nachdem wir das Gen, welches für das Peplomer des FIP-Virus codiert, sequenziert haben. Danach hat der Computer die Sequenz der 4341 Nukleotide in die Aminosäureihenfolge des Proteins übersetzt und sie mit jener für das Peplomergen des TGE-Virus verglichen. Das Resultat war überraschend. Während die Nukleotidhomologie der Aminosäuren 275 bis 1447 (vom aminoterminalen, linken Ende des Moleküls gerechnet) über 90 % lag, zeigten sie im Abschnitt 1 bis 274 nur eine Homologie von weniger als 40 %. Wir deuten diesen Befund mit der Annahme, daß eine Rekombination zwischen dem TGE-Virus und einem anderen, noch unbekanntem Coronavirus zur Entstehung des FIP-Virus geführt haben muß. Augenblicklich wird untersucht, ob die erworbene Sequenz am 'linken' Ende des Moleküls für die pathogenen und pathogenetischen Besonderheiten des FIP-Virus verantwortlich ist.

Wie bei der Evolution des WEE-Virus liegt auch beim TGE-FIP Viruspaar eine Rekombination zweier verwandter Viren vor: das von FIP-Virus hinzugewonnene Stück Information hat immerhin noch 39 % identischer Nukleotidsequenz. So ein Befund ist durch Zufall nicht zu erklären, ein zweites Coronavirus muß als Rekombinationspartner mitgewirkt haben. Der Neugierige wird jetzt fragen: wenn Austausch genetischer Information zwischen Viren derselben Familie möglich ist, kann es dann nicht auch zu Rekombination zwischen verschiedenen Viren kommen? Sollte ein Virus ferner nicht auch genetische Information der Wirtszelle auflösen und mitnehmen können?

Beide Fragen können wir bejahen. Für den molekularen Virologen ist es heute selbstverständlich, jede neubestimmte, größere Nukleotidsequenz einer zentralen Datenbank zuzuführen und sie mit bekannten Sequenzen vergleichen zu lassen. Auf diese Weise haben wir im Genom von Coronaviren Nukleotidsequenzen angetroffen, die für ein Protein des Influenza C-Virus und ein Histokompatibilitätsantigen der Wirtszelle codieren. Für unsere heutigen Überlegungen zur Evolution von Viren ist dies eine noch nicht interpretierbare Entdeckung. Daß Viren ihren Genomen zelluläre Gene in funktioneller Form einverleiben können, ist schon länger bekannt: die Oncogene von RNS-Tumoviren sind allesamt zellulären Ursprungs.

Ein vielbeachtetes naturphilosophisches Buch des Nobelpreisträgers JACQUES MONOD trägt den Titel „Le hazard et la nécessité“ (1970); Zufall und Notwendigkeit steuern die Evolution, und wenn wir uns bisher nur der zufallsbedingten Variation widmen, sei jetzt die Fixierung genetischer Information, die Selektion durch die physikalischen und ökologischen Notwendigkeiten unter die Lupe genommen. Für das Fortbestehen von Viren in der Natur ist erforderlich, daß sie außerhalb der Zelle stabil sind, in eine Zelle eindringen und sich vermehren können. Dies sind zwingende Notwendigkeiten, die der Variation Grenzen setzen. So ist beispielsweise erforderlich, daß für das empfindliche Virusgenom ein stabiles Eiweißgehäuse konstruiert wird, wobei die begrenzte genetische Information zur Verwendung weniger, identischer Bausteine nötig. Das Ergebnis sind symmetrische Kapside. Die dreidimensionale Struktur dieser Körper ist durch Röntgenkristallographie so detailliert aufgeklärt worden, daß man die Lage jedes Wasserstoffatoms im Virion kennt. Es zeigte sich, daß alle Proteinmoleküle des Kapsids eine einheitliche Faltung der Polypeptidkette besitzen – obwohl ihre Aminosäuresequenz ganz unterschiedlich ist. Das Poliomyelitisvirus, ein Schnupfenvirus des Menschen, ein Insektenvirus, Viren der Tomate und der Bohne haben dieselbe sterische Anordnung der Polypeptidstränge. Hieraus ist zu folgern, daß sich diese Proteine aus einem gemeinsamen archaischen Proteinmolekül entwickelt haben, wobei sich der Selektionsdruck vornehmlich auf die Erhaltung seiner dreidimensionalen Struktur richtete.

Bevor ein Virus eine Zelle infizieren kann, muß es sich an diese

anheften. Behüllte Viren benutzen hierzu die erwähnten Peplomeren, Glykoproteinastacheln auf der Virusmembran. Dies müssen längliche, stabile Strukturen sein, an deren distalen Enden sich die Kupplungen zur Verankerung an der Zellmembran befinden. Das Hämagglutinin des Influenzavirus ist so ein Stachel, dessen Stabilität dadurch gewährleistet ist, daß drei Untereinheiten zu einem Trimer zusammentreten. Dort wo die Untereinheiten eine α -Helix bilden, kommt in der Aminosäuresequenz eine merkwürdige Periodizität vor: jede erste und vierte Aminosäure in einer Sequenz von sieben ist hydrophob. Man nennt dies Phänomen einen Heptade-repeat. Betrachtet man nun die Proteinspirale vom Kopfende her, so zeigt sich, daß alle hydrophoben Reste nebeneinander, längs einer Seite des Moleküls liegen. Die kristallographische Analyse hat ausgewiesen, daß die Trimerisierung der Hämagglutinin-Untereinheiten durch hydrophobe Wechselwirkungen zu Stande kommt. Unsere vergleichende Analyse der Peplomerproteine verschiedener Coronaviren hat zu demselben Schluß geführt: auch hier Heptade-repeats. Wiederum hat die erforderliche Struktur und Funktion der Variation Grenzen gesetzt, die Evolution in eine bestimmte Richtung gesteuert.

Als überzeugendste Beweise für eine evolutionäre Verwandtschaft zwischen Viren lassen sich die nichtstrukturellen Proteine anführen, namentlich RNS-vermehrende Enzyme, die Replikasen. Diese Proteine kommen nicht außerhalb der Zelle vor und sind daher auch nicht dem Selektionsdruck einer Immunantwort im Wirbeltier ausgesetzt. Sequenzhomologien zwischen den DNS-Polymerasen verschiedener animaler Viren sind gefunden worden; aber auch andere Enzyme sind evolutionär fixiert worden, wie RNS-Polymerasen, Thymidinkinasen, Proteinkinasen, Serinesterasen und andere Proteasen etc. Es ist aus ihrer Funktion erklärlich, daß der Variabilität von Enzymen Grenzen gesetzt sein müssen. Für viele virale Enzyme ist die zelluläre Herkunft wahrscheinlich.

Das Thema meines kurzen Exposé lautet: Die Evolution von Viren. Dies klingt esoterisch, ist es aber keinesfalls. Evolution von Viren ist nicht nur im Laboratorium beweisbar, ja manipulierbar, sie ist auch von größter medizinischer und veterinärmedizinischer Bedeutung. Wenn wir kürzlich in Utrecht gefunden haben, daß heute grassierende epidemische Stämme des infektiösen Bronchitisvirus nicht neue Wildviren sind sondern aus attenuierten Vakzinen evolvierte Impfviren, dann ist dies keine unverbindliche, wertfreie Mitteilung. Im Sinne des hippokratischen 'nil nocere' muß die Entscheidung folgen, keine Lebendimpfstoffe gegen Coronavirusinfektionen zu verwenden. Die genetische Plastizität verschiedener Virusfamilien ist jedoch unterschiedlich: heute noch werden Menschen erfolgreich mit einem Gelbfiebervirusstamm geimpft, der vor 50 Jahren isoliert worden ist. Man kann sich fragen, warum das so ist, und man kann Experimente entwerfen, die diese Frage beantworten. Ich möchte prophezeien, daß die Evolution von Viren ein Hauptthema der Virologie werden wird.

Zusammenfassung

Die schnelle Vermehrungsrate der Virusteilchen läßt die Evolution viel schneller ablaufen als die höher organisierter Lebewesen und, seit man die Nukleotidsequenz des Genoms analysieren kann, studieren. Evolution geschieht einerseits durch Punktmutationen, andererseits durch Rekombination von Genomteilen. An Beispielen wird erläutert, wie dadurch neue Virus-„Arten“ mit neuen pathogenen Eigenschaften und neue Krankheiten bei Mensch und Tier entstehen können. Das Studium der Evolution von Viren wird ein Hauptthema der Virologie in der Zukunft sein.

HORZINEK, M.C.: Evolution of Viruses

Summary

The high rate of replication of viruses causes evolution to run much faster than in organisms of higher organization.

Since the nucleotide sequence of genomes can be analysed, evolution can be studied more closely. Evolution of the genom occurs by point mutations or by recombination of genome pieces. Examples demonstrate, how new virus species with new pathogenic properties causing new diseases in men and in animals develop. Studies on evolution of viruses will be one of the main objectives of virology in the future.

Literaturverzeichnis:

ist beim Verfasser erhältlich.

Anschrift des Verfassers: Prof. Dr. M. C. HORZINEK, Vakgroep Infectieziekten en Immunologie, Afdeling Virologie, Faculteit Diergeneeskunde, Rijksuniversiteit Utrecht, de Uithof, Yalelaan 1, NL-3508 TD UTRECHT.

Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. **101**, 296-302 (1988)
© 1988, Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg
ISSN 0005-9366

Aus der Zentralen Tierversuchsanlage, Universität Düsseldorf, Leiter: Dr. H. BIENIEK

***Acinetobacter calcoaceticus* var. *Iwoffi* als Ursache für Abszess-Bildungen bei Han:NMRI-nude Mäusen**

Von Ch. REMMERS und H. BIENIEK

Mit einer Abbildung und 2 Tabellen

Eingegangen am 22.6.1988

Einleitung

Bei bakteriologischen Kontroll-Untersuchungen in einer SPF-Mäusezucht konnte *Acinetobacter calcoaceticus* var. *Iwoffi* in Reinkultur aus dem Eiter von subkutanen Abszessen bei Han:NMRI-nude Mäusen isoliert werden. Da dieser Keim als Pathogen bei Versuchstieren kaum bekannt ist, wird zunächst im Literaturteil zur Nomenklatur und zu seiner Bedeutung in der Human- und Veterinärmedizin Stellung genommen und danach über seine pathogene Wirkung bei der Han:NMRI-nude Maus berichtet.

Literatur

Der Genus *Acinetobacter* hat eine Spezies, nämlich *Acinetobacter calcoaceticus*, unterteilt in 4 morphologisch und biochemisch unterschiedliche Biotypen, nämlich *Acinetobacter calcoaceticus anitratus*, *Acinetobacter calcoaceticus Iwoffi*, *Acinetobacter calcoaceticus haemolyticus* spp. *haemolyticus*, *Acinetobacter calcoaceticus* spp. *alcaligenes* (INTERNATIONAL COMMITTEE ON NEMENCLATURE BACTERIA 1971; PIECHAUD, PIECHAUD, SECOND, 1956; HANSEN, SCHOUTENS, YOURASSOUSKY, 1977; LENNETTE, BALOWS, HAUSLER, SHADOMY, 1985). Nach neuesten Arbeiten von BOUVET, GRIMONT (1986) und YGOUT, HOUSSET, DERENNE, DAGUET (1987) ist die Reihe der Biotypen durch folgende erweitert worden: *Acinetobacter calcoaceticus baumani*, *Acinetobacter calcoaceticus johnsonii* und *Acinetobacter calcoaceticus junii*.

Acinetobacter calcoaceticus wurde 1939 von LWOFF und 1940 von AUDUREAU als *Moraxella Iwoffi* und *Moraxella lacunata* beschrieben. In der folgenden Zeit hat er und seine Varianten im Verlaufe von Diskussionen, Klassifikationen und Nomenklatur in der deutschen und englischen Fachliteratur unterschiedliche Namen mit unterschiedlichen Schreibweisen erhalten (ROCKWOOD und BELL, 1962; GILARDI, 1967; HENRIKSEN, 1973; INTERNATIONAL CODE OF NOMENCLATURE OF BACTERIA, 1975). So hatte *Acinetobacter calcoaceticus* var. *Iwoffi* 8 Synonyma: *Micrococcus calcoaceticus*, *Moraxella Iwoffi*, *Moraxella lacunata*, *Mima polymorpha*, *Achromobacter Iwoffii*, *Moraxella Iwoffii*, *Acinetobacter Iwoffii*, *Achromobacter metalcaligenes*.

Acinetobacter calcoaceticus anitratus hatte 9 Synonyma: *Diplococcus mucosus*, *Achromobacter mucosus*, *Herellea vaginicola*, B5w/B5W *Bacterium anitratum*, *Achromobacter anitratum*, *Moraxella glucidolytica*, *Acinetobacter anitratus* bzw. *anitratum*. (AUDUREAU, 1942; BRISOU und PREVOT, 1954; LASKIN und LECHE-

VALIER, 1974; MITRUKA und BONNER, 1976; BERGEY, 1977; CARTER, 1978). Dabei wurde der Erreger noch unterschiedlichen Familien, nämlich den *Achromobacteriaceae* (BRISOU und PREVOT, 1954; HALLMANN und BURKHARDT, 1974; MANNHEIM und STENZEL, 1962) und zu der Familie der *Neisseriaceae* zugeordnet (MARRARO und RHEIMS, 1969; BERGEY, 1977; LASKIN und LECHEVALIER, 1978; DENT, 1982). FIELDS, UWAYDAK, KUNZ und SWARTZ, 1967 zählen den Erreger zu den „Paracolonbakterien“. Heute gruppiert man die „Glucose-nonfermenting Gram-negative Bacteria (NFB)“ biochemisch in „Glucose-Nonoxidizers“ und „Glucose-Oxidizers“ (LENNETTE, BALOWS, HAUSLER, SHADOMY, 1985). Der Biotyp *Acinetobacter calcoaceticus anitratus* ist mit API 20E und API NE (API-Bio Merieux) und wenigen zusätzlichen Reagenzien in der Routinediagnostik zu identifizieren (ALEXANDER, ISMAIL, JACKMAN, NOBLE, 1984).

Acinetobacter calcoaceticus ist bekannt als ubiquitärer Saprophyt.

Er konnte nachgewiesen werden im feuchten Milieu und im Erdreich (BAUMANN, 1968; SMITH und MASSANARI, 1977), in Tränkwasser einer Putermast (HILLIGER, HINZ, LIPPEGAUS, 1987), in Raumluftbefeuchtern (RHOADES, 1971; GERVICH und GROUT, 1985), in Meerwasser (BAXTER u. SIEBURTH, 1984), in Desinfektionsmitteln (KELLETT, 1979) sowie in Rindfleisch (ERIBO und JAY, 1985). Er ist ein Problemkeim in Krankenhäusern, nachweisbar auf medizinischen Geräten und Gegenständen wie Venenkathetern, Trachealtuben, Dialysegeräten und Matrasen (GRAEVENITZ, 1984; HEMMELHOFF und KOLMOS, 1981; HOPPE, POTEI und MALOTTE, 1983; SHERERTZ und SULLIVAN, 1985). *Acinetobacter calcoaceticus* wurde in Reinkultur von Ventilatorflügeln isoliert (SHELLY, PARK, WARREN und WHETSTONE, 1986). In 23 % der Isolate aus dem Klinikmilieu, konnte *Acinetobacter calcoaceticus* var. *anitratus* und in 57 % der Isolate *Acinetobacter calcoaceticus* var. *Iwoffi* nachgewiesen werden (OHGKE, STEINKOHL, KANZ, 1981). Im trockenen Milieu überlebten *Acinetobacter*-Stämme länger als 24 Stunden und blieben länger vermehrungsfähig als z. B. *E. coli*. Die Ausbreitung dieser Keimart durch Kontakt über Hautschüppchen und durch Aufwirbelungen in Luftströmen mit hoher Trocknungsresistenz ohne schützende Eiweiß- oder Schmutzhülle konnte festgestellt werden. Die Hand des Menschen ist das Reservoir für *Acinetobacter calcoaceticus* var. *Iwoffi* (LARSON, 1984; TAPLIN, REBELL, ZAIAS, 1963; AL-KHOJA, DARRELL, 1979; HOFFMANN, MALBECK, VEJLSGAARD, 1982).